

# Leverbiverkningar av allopurinol



**Hur stora transaminasstegringar kan man acceptera i samband med insättning av allopurinol?**

**SVAR: JONATAN LINDH**, specialistläkare, Karolic (Stockholm), november 2008  
Drugline nr: 23760

Hepatit är en känd allopurinolbiverkan. I de fall där den är symtomgivande ingår den vanligen i ett generaliserat överkänslighetssyndrom som ses hos cirka 2–4 per 1 000 behandlade patienter och som brukar debutera under de första två behandlingsmånaderna [1, 2].

Överkänslighetssyndromet karakteriseras av leverskada, feber, hudutslag, orala och genitila lesioner och akut njurpåverkan i varierande kombinationer. Det har associerats med en dödlighet på 15–25 procent [3, 4]. Histologiskt ter sig leverskadan som en granulomatös eller kolestatisk hepatit, ibland med inslag av kolangit. Transaminasstegringar till mer än åtta gånger normalintervallens övre gräns ses hos nära hälften av de drabbade patienterna och både leukocytos och eosinofili är vanligt förekommande [4].

Risken för allopurinolöverkänslighet tycks vara extra hög hos patienter med nedsatt njurfunktion [1, 4]. I det svenska biverkningsregistret finns 42 rapporter om leverpåverkan som bedömts ha ett möjligt samband med allopurinolbehandling. De högsta uppmätta ASAT-värdena (aspartataminotransferas) hos dessa patienter låg på 0,8–27  $\times$ kat/l (medianvärde 2,6). För ALAT (alaninaminotransferas) var motsvarande värden 0,9–48  $\times$ kat/l (median-



Allopurinolöverkänslighet karakteriseras av leverskada, feber, hudutslag, orala och genitila lesioner och akut njurpåverkan i varierande kombinationer.

värde 2,6) och för ALP (alkaliskt fosfatasa) 4,5–45 (medianvärde 12). Hos 21 av patienterna sträckte sig uppföljningen förbi den akuta episoden. Hos 19 av dessa 21 patienter normaliserades levervärdena efter att allopurinol seponerats, medan två patienter avled till följd av fulminant hepatit [5].

**Somliga menar att** alla patienter som påbörjar allopurinolbehandling bör monitoreras med avseende på eventuell överkänslighet under de första två behandlingsmånaderna [3]. Det amerikanska läkemedelsverket, FDA (Food and Drug Administration), rekommenderar rutinmässig kontroll av leverprov endast hos patienter som har en känd leversjukdom, medan det i den europeiska produktresumén inte ges några rekommendationer alls om övervakning av levervärden [6, 7]. Oavsett hur patienten monitoreras bör allopurinol skyndsamt sättas ut då man misstänker ett begynnande överkänslighetssyndrom eftersom symptomen kan förvärras under loppet av flera veckor efter att behandlingen avslutats [4, 6].

**Vi har inte hittat** någon specifik information om vilken grad av leverenzympåverkan som skulle kunna vara acceptabel i samband med allopurinolbehandling, men generellt gäller att transaminasstegringar mindre än tre gånger den övre normalgränsen sällan upptas som alarmerande i samband med läkemedelsbehandling [8].

Vid tolkningen av avvikande leverprov hos allopurinolbehandlade patienter måste man ta hänsyn till frekvenserna både av leverskador och av kliniskt irrelevanta transaminasförändringar i

samma population. Enligt tillverkarens uppgifter ses asymtomatiska leverenzymstegringar hos bara 1–10 per 1 000 allopurinolbehandlade patienter, vilket kan innebära att en icke försumbar andel av alla transaminasstegringar riskerar att progrediera till allvarlig leverskada om behandlingen fortsätter. Denna uppfattning styrks ytterligare av att allopurinolassocierad leverskada inte tycks vara uttryck för en direkt farmakologisk effekt (leverskada brukar inte ses ens vid kraftig överdosering), utan är att betrakta som en idiopatisk reaktion hos enstaka, predisponerade individer.

**Försöken att kvantifiera** det positivt prediktiva värdet av patologiska leverprov bygger på antagandet att de transaminasstegringar som ses hos allopurinolbehandlade patienter verkligen uppkommit sedan behandlingen påbörjats. Om leverstatus inte har kontrollerats och befunnits normalt före behandlingsstarten går det dock inte att avgöra om de patologiska värdena är nytillkomna.

Risken för förhöjda levervärden som inte alls relaterar till läkemedelsbehandling varierar kraftigt mellan olika populationer. En studie på rekryter i det amerikanska flygvapnet visade till exempel att bara 0,4 procent av dessa hade förhöjda ALAT-värden, medan en färsk tvärsnittsstudie bland vuxna

**»Risken för förhöjda levervärden som inte alls relaterar till läkemedelsbehandling varierar kraftigt mellan olika populationer.«**

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu

amerikaner (där individer med hepatit C eller hög alkoholkonsumtion exkluderats) påvisade ALAT-stegringar hos 7,3 procent och förhöjda ASAT-värden hos 3,6 procent av befolkningen [9, 10]. Fetma och hög alkoholkonsumtion ökar påtagligt risken för avvikande levervärden, medan risken tycks minska med stigande ålder [9, 10].

Även då levervärdena är normala före behandlingsstarten finns en betydande risk att de under allopurinolbehandlingen stiger till patologiska nivåer utan att detta har något samband med allopurinol. Upprepade mätningar hos synbarligen friska amerikaner har till ex-

empel visat att 1,4 procent av dem som vid en första mätning har normalt ALAT uppvisar ett förhöjt värde om provet tas om två veckor senare. För ASAT är motsvarande värde ännu högre, 2,6 procent [12].

**Sammanfattningsvis hittar vi** ingen specifik information om vilka transaminasnivåer som kan anses acceptabla vid allopurinolbehandling.

Lever-skador är sällsynta i samband med allopurinolbehandling, men eftersom asymtomatiska transaminasstegringar också anges vara ovanliga bör patologiska levervärden tidigt i be-

handlingen inte negligeras, särskilt inte om de överstiger tre gånger normalintervalllets övre gräns.

Sannolikheten för kliniskt betydelsefull leverskada är troligen högre hos patienter med känd njursvikt, och allopurinolassocierade leverskador är vanligen en del i ett allvarligt överkänslighetssyndrom som i förekommande fall debuterar under de första två behandlingsmånaderna. Samtidiga symtom, som till exempel hudutslag, feber, orala eller genitales lesioner och nytillkommen njurfunktionsnedsättning, stärker därför misstanken om allopurinolöverkänslighet. ■

## REFERENSER

1. Stricker BHC. Drug-induced hepatic injury. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1992.
2. Arellano F, Sacristán JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother.* 1993;27(3):337-43.
3. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J.* 2008;49(5):384-7.
4. Farrell GC. Drug-induced liver disease. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
5. Swedis. Läkemedelsverkets biverkningsregister. [citerat 2008-11-19].
6. FDA allopurinol product label [monografi på Internet]. FDA [citerat 2008-10-30]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/labels.cfm?GN=allopurinol>
7. GlaxoSmithKline. Produktresumé (SPC) Zylo-ric [uppdaterad 2007-08-23].
8. Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. Drug-induced liver disease. New York: Marcel Dekker Inc; 2003.
9. Ahmed F. Evaluation of abnormal liver tests in an asymptomatic patient. *Medicine Today.* 2007;5:16-24.
10. Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1):76-82.
11. Khedmat H, Fallahian F, Abolghasemi H, Hajibeigi B, Attarchi Z, Alaeddini F, et al. Serum gamma-glutamyltransferase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase activity in Iranian healthy blood donor men. *World J Gastroenterol.* 2007;13(6):889-94.
12. Lazo M, Selvin E, Clark JM. Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):348-52.