

Toxisk hepatit sannolikt utlöst av dalteparin

PAULINE LEVINSON, med dr, leg läkare, institutionen för medicin, Solna; enheten för infektionssjukdomar, Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm pauline.levinson@karolinska.se
HANS GLAUMANN, professor, institutionen för klinisk patolo-

gi och cytologi, Karolinska institutet, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
MÅRTEN SÖDERBERG, med dr, överläkare, institutionen för klinisk vetenskap och utbildning, sektionen för internmedicin, Karolinska institutet, Södersjukhuset, Stockholm

Läkemedelsorsakad svår leverbiverkan ses vid färre än 1 per 10 000 läkemedelsbehandlingar [1, 2]. Underliggande sjukdomar och medicinering försvårar ofta bedömningen av ett läkemedels hepatotoxicitet. Enligt Hys lag kännetecknas ett levertoxiskt läkemedel av att det utlöser en transaminasstegring som överstiger det tredubbla övre referensvärdet samt en bilirubinstegegring som överstiger en fördubbling av det övre referensvärdet, utan initial kolestas [3, 4].

Dalteparin är ett lågmolekylärt heparin avsett för bl a profylax och behandling av venös tromboembolism. I studier med dalteparin har man observerat en signifikant transaminasstegring hos upp till 4,7 procent av patienterna [5]. De bakomliggande mekanismerna är oklara. Fall av transaminasstegring associerat med lågmolekylärt heparin har rapporterats för enoxaparin [6-8] och fraxiparin [8], men endast av dessa fallrapporter påvisade symtomatisk hepatotoxicitet [6].

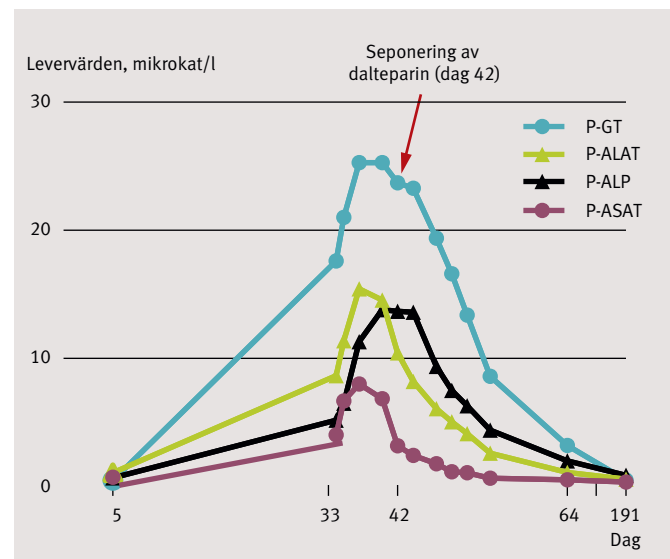
Vi presenterar här ett fall som rör en man som utvecklade hepatotoxicitet 33 dagar efter att dalteparin satts sin.

FALLET

Fallet rör en 52-årig man med homozygot alfa-1-antitrypsinbrist (AAT-brist) och KOL. AAT-brist innebär ökad risk för lungemfysem och leversjukdom och är en av de vanligaste medfödda metabola sjukdomarna i Skandinavien, med en prevalens på 1/1 600 individer [9, 10]. Patienten hade aldrig tidigare visat tecken till leverdysfunktion eller läkemedelsallergi. Han medicinerade regelbundet med teofyllin, montelukast, glukokortikoider och bisfosfonater.

Patienten vårdades akut för försämrad KOL. Under vårdtiden utvecklade han tromboflebit, sannolikt på grund av en perifer venkateter i en armbågsven. På grund av uttalade symptom påbörjades lokalbehandling samt behandling med dalteparinnatrium (Fragmin, Pfizer), initialt 15 000 E/dag i fyra veckor och därefter 12 500 E/dag i två veckor. Fem dagar efter behandlingsstart var patientens levervärden normala (Figur 1), bortsett från ett lätt förhöjt PK-värde på 1,3, och han kunde skrivas ut till hemmet.

Efter 30 dagars behandling fick patienten feber och illamående. På den 33:e dagen noterades ikterus, och han lades in för utredning. Leverproven visade då ALAT 7,64 μ kat/l, ASAT 2,71 μ kat/l, ALP 4,7 μ kat/l och bilirubin 110 μ mol/l. Ultraljuds- respektive DT-undersökning av buken var normala. Endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi visade inga tecken till gallvägsobstruktion. Patienten förnekade bruk av naturläkemedel eller droger inklusive alkohol och hade inte rest



Figur 1. Dalteparin sattes in dag 0 och seponerades dag 42. Levervärdena undersöktes första gången dag 5, nästa gång dag 33 och därefter vid upprepade tillfällen. GT = glutamyltransferas, ALAT = alaninaminotransferas, ALP = alkaliska fosfataser, ASAT = aspartataminotransferas.

utanför Europa på många år. Virusserologi var negativ avseende hepatit A-C och E samt HIV och indikerade tidigare infektion med cytomegalovirus, Epstein-Barrvirus och parvovirus B19. Fecesodling samt prov för cystor och maskäggs var negativa. Alfa-1-antitrypsin var 0,31 g/l (referensvärde 0,86-1,75 g/l).

Levervärdena fortsatte att stiga och nådde sin högsta nivå dag 37 (Figur 1). Dalteparin sattes ut dag 42 på grund av misstänkt biverkan. Leverbiopsi dag 43 visade uttalad gallgångsproliferation och perikolangit, förenligt med toxisk och kolestatisk hepatit (Figur 2). Immunfärgning för AAT-brist visade intensiv reaktion i hepatocyter (Figur 3). Levervärdena sjönk snabbt efter utsättning av dalteparin, och samtliga värden var normaliserade vid återbesök fem månader senare. En andra leverbiopsi dag 196 visade typiska histologiska tecken på AAT-brist, med närmast komplett remission av gallgångsproliferationen och den tidigare misstänkta toxiska och kolestatiska hepatiten (Figur 4).

DISKUSSION

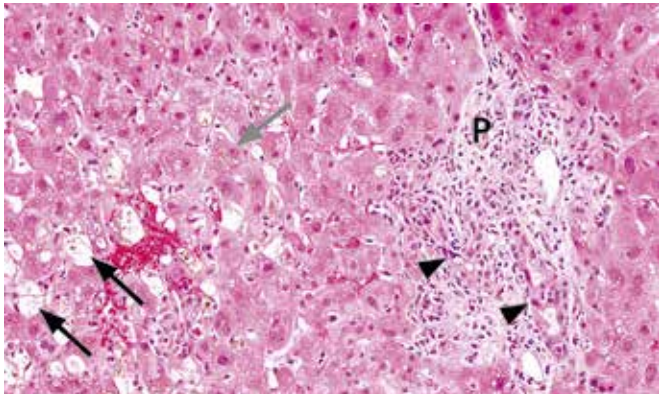
Läkemedelsutlösta leverskador kan förklaras av både genetiska och förvärvade faktorer, varav många är okända [1]. Transaminasstegring som överstiger det tredubbla övre referensvärdet förekommer hos 5-9 procent av patienterna som behandlas med lågmolekylärt heparin [7], vilket indikerar en hepatitliknande reaktion. Mekanismen är dock inte klarlagd.

Tidigare fallrapporter om sambandet mellan lågmolekylärt heparin och hepatotoxiska effekter [6-8, 11-13] har påvisat en lätt eller måttlig transaminasstegring redan under den första

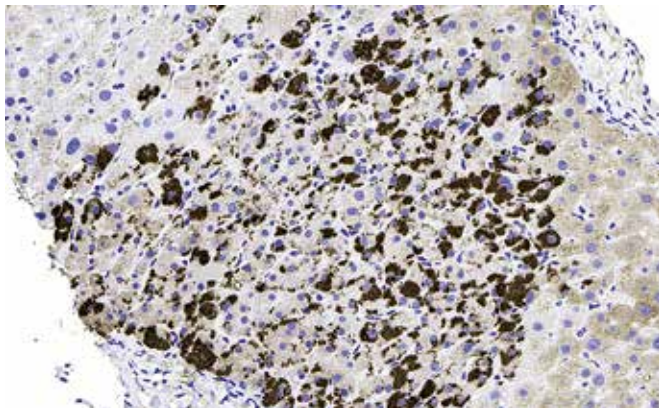
SAMMANFATTAT

En man med alfa-1-antitrypsinbrist, utan tidigare känd leverpåverkan eller läkemedelsreaktion, behandlades med dalteparin på grund av tromboflebit.
Efter en månad noterades ikterus och derangerade levervärden.
Leverbiopsi visade kolestas och toxisk hepatit.
Leverproven förbättrades snabbt efter att dalteparin satts ut, och

uppföljande leverbiopsi visade utläkt hepatit.
Trots remission kan det inte uteslutas att andra läkemedel eller patientens alfa-1-antitrypsinbrist bidrog till leverreaktionen.
Patienter med riskfaktorer för att utveckla leverpåverkan kan behöva följas avseende levervärden under behandling med lågmolekylärt heparin.



Figur 2. Biopsi tagen dag 43. Till höger ses portafält (P) med gallgångsproliferation. Gångarna är infiltrerade med inflammatoriska celler (lymfocyter, neutrofiler och eosinofiler) (svarta pilhuvuden). Till vänster ses hepatocellulära nekroser (svarta pilar). Några hepatocyter innehåller ett brunt pigment (grå pil).



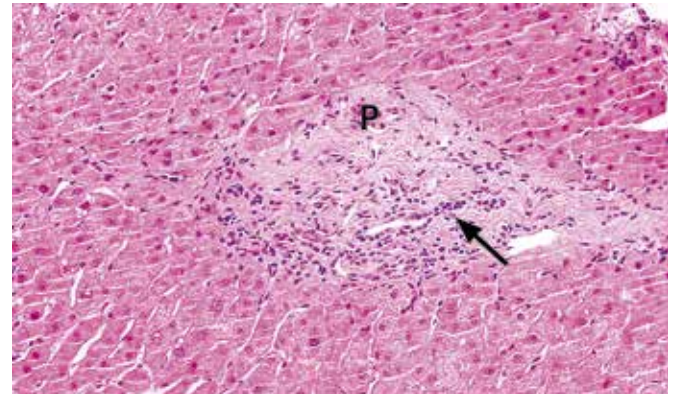
Figur 3. Immunhistokemisk färgning för alfa-1-antitrypsin som framträder som mörkfärgade granula i levercellerna. Gendefekten gör att detta protein inte utsöndras till blodet utan stagnerar i levercellerna; därav bristen i blodet. Lokalisationen för globuli, särskilt i portalt belägna hepatocyter, är ett karakteristiskt histologiskt tecken vid AAT-brist. Immunfärgning på biopsi nummer två visade en liknande bild men ingen inflammation.

veckan av behandlingen. I vårt fall upptäcktes leverreaktionen först efter en månad och var då betydligt mer uttalad än i de tidigare beskrivna fallen. Provtagning tidigare hade sannolikt påvisat denna leverreaktion, men någon sådan gjordes inte.

Flera fallrapporter har noterat en betydande ALP-stegring [6, 8, 13] efter behandling med lågmolekylärt heparin, som i ett fall uppkommit först efter tolv dagars behandling [13]. Hui et al påvisade hepatocytnekros men fann ingen histologisk kolestas trots tredubblat ALP-värde [8]. I vårt fall var ALP och transaminaser betydligt mer förhöjda, vilket kan förklara att tecken till intracellulär kolestas sågs i den första leverbiopsin. Dessa var helt försvunna i den andra leverbiopsin.

REFERENSER

- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002;22: 145-55.
- Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2009.
- Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;354:731-9.
- Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2006;15:241-3.
- Fragmin (dalteparin) package insert. Woodcliff Lake, NJ Eisai Inc; 2011.
- Baker EL, Loewenthal T, Salerno E, et al. Probable enoxaparin-induced hepatotoxicity. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:638-41.
- Carlson MK, Gleason PP, Sen S. Elevation of hepatic transamina-



Figur 4. Biopsi tagen sex månader efter utsättning av dalteparin. Ett portafält (P) ses med någon fibros och blygsam gallgångsinflammation men utan inflammation (svart pil). Leverparenkymet är nu normalt med opåverkade leverceller och ingen kolestas.

Trots fullständig remission kan det inte uteslutas att patientens AAT-brist bidrog till leverskadan. Tecken till intracellulär kolestas kan ses i hepatocyter, kapillärer och gallgångarna hos kolestatiska spädbarn med AAT-brist; mer sällan hos vuxna med AAT-brist som inte haft allvarlig leversjukdom som barn. AAT-brist kan tänkas öka känsligheten för läkemedelspåverkan och risken för toxisk hepatit. I vårt fall hade patienten tidigare aldrig visat några tecken till leverdysfunktion eller läkemedelsreaktioner. Så vitt vi vet är detta första gången laboratoriemässiga parametrar och biopsiverifierade tecken på intracellulär kolestas och allvarlig hepatocellulär skada har beskrivits efter dalteparinbehandling. De histologiska fynden i två leverbiopsier indikerar starkt att patienten drabbats av en övergående kombinerad kolestatisk och toxisk hepatit. Leverproven förbättrades snabbt efter att dalteparin seponerats.

Den enda läkemedelsförändringen de senaste sex månaderna var tillägget av dalteparin 33 dagar före leverskadan. Möjligheten att andra läkemedel var orsaken till leverreaktionen är mindre sannolik, även om en synergistisk effekt inte kan uteslutas. Andra fallrapporter talar för att transaminasstegring och även kolestatiska reaktioner kan orsakas av flera olika typer av lågmolekylärt heparin. Med tanke på den stora användningen av lågmolekylärt heparin kan man överväga upprepade kontroller av levervärdena hos patienter med risk för att utveckla leverpåverkan.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Originalartikeln har tidigare publicerats i Journal of Clinical Pharmacology.*

- Aspects of incidence and prognosis. *Scand J Gastroenterol.* 1985; 20:907-11.
- AL-Mekhaizeem KA, Sherker AH. Heparin-induced hepatotoxicity. *Can J Gastroenterol.* 2001;15:527-30.
- Manfredini R, Boari B, Regoli F, et al. Cholestatic liver reaction and heparin therapy. *Arch Intern Med.* 2000;160:3166.
- Olsson R, Leonhardt T. Cholestatic liver reaction during heparin therapy. *J Intern Med.* 1991;229: 471-3.
- Report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy.* 2001;21:108-13.
- Hui CK, Yuen MF, Ng IO, et al. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:691-4.
- Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2009; 360:2749-57.
- Eriksson SG. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency.

■ KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

■ SUMMARY.

We report the case of 52-year-old male with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD), who developed hepatitis-like symptoms 33 days after the initiation of dalteparin treatment. The patient had no previous signs of liver dysfunction or drug reactions. During hospitalization due to acute dyspnea he developed symptomatic thrombophlebitis and was treated with dalteparinsodium. One month after initiation of therapy, he presented to the ER with jaundice and abnormal liver tests. Radiologic and endoscopic examination showed no signs of biliary obstruction. The only change in drug therapy during the past 6 months was the addition of dalteparin. A liver biopsy showed signs of a combined cholestatic and toxic hepatitis. The liver function tests declined rapidly following discontinuation of treatment and a second liver biopsy showed no remaining signs of hepatitis. Despite the full recovery, it cannot be excluded that the AATD or co-medication contributed to the cholestatic reaction.

Pauline Levinson, Hans Glaumann, Mårten Söderberg

*Correspondence: Pauline Levinson, CMM L8:01, Infektionsimmunologi, Karolinska universitetssjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden
pauline.levinson@karolinska.se*