

Kasuistik

Svær hepatisk kolestase efter behandling med amoxicillin/clavulansyre

Michelle Meier^{1, 2} & Peter Lykke Eriksen^{3, 4}

1) Mave- og Tarmkirurgisk Afdeling, Regionshospitalet Randers, 2) Mave- og Tarmkirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 3) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers, 4) Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V02240094. doi: 10.61409/V02240094

Amoxicillin/clavulansyre er et hyppigt anvendt, bredspektret antibiotikum, som anvendes i behandling af bl.a. bakterielle luft- og urinvejsinfektioner. En sjælden bivirkning til præparatet er leverskade, typisk kolangiopati med kolestase [1-3]. Forløbet er oftest mildt med forbigående forhøjede lever-/galdetal med eller uden symptomer på kolestase, men kan udvikle sig til en alvorlig og også kronisk tilstand [3, 4].

Sygehistorie

En 80-årig kvinde med let kronisk obstruktiv lungesygdom og polymyalgi blev af to omgange i sammenlagt 20 dage behandlet med tablet amoxicillin/clavulansyre (500 mg + 125 mg × 3 dagligt) for luftvejsinfektion. Toogtredive dage efter første administration blev patienten indlagt på grund af mistanke om kolangitis med ikterus, øvre abdominalia, kvalme og temperatur 39,5 °C. Lever-/galdetal viste et obstruktivt mønster med følgende blodprøver: bilirubin 222 µmol/l, basisk fosfatase (BASF) 707 E/l, alaninaminotransferase (ALAT) 449 E/l, CRP 64 mg/l og leukocytter 10,3 × 10⁹/l, og behandling med piperacillin/tazobactam blev iværksat.

Patienten blev videre vurderet og behandlet i et samarbejde mellem kirurgisk og medicinsk afdeling, og der blev foretaget MR-skanning af galdeveje-pancreasgang (MRCP), som viste tyndvægget galdeblære udtamponeret af småkonkrementer og i øvrigt normalt kalibrerede galdeveje. På baggrund af fortsat stigende lever-/galdetal og mistanke om indirekte galdevejsobstruktion blev der foretaget ukompliceret laparoskopiskolecystektomi med normal peroperativ kolangiografi.

Postoperativt steg bilirubin til > 500 µmol/l og BASF > 1.800 E/l uden påvirkning af

leversyntesefunktionen vurderet ved normal INR. Patienten oplevede nu udtalt hudkløe, tiltagende træthed og madlede. Supplerende ultralydskanning af lever viste normalt parenkym og galdeveje. Yderligere var der negativ viral serologi (hepatitis A-, B-, C-, E-, Epstein-Barr- og cytomegalovirus) og negativ autoimmun serologi (IgA, IgG, IgM, antinukleær-, antimitokondrie- og glatmuskelcelleantistof). Leverbiopsi sandsynliggjorde medikamentelt induceret hepatitis med intrahepatisk kolestase, let portal lymfocytær og eosinofil inflammation, og der var et intakt antal galdegange og ingen fibrose. Symptomatisk behandling mod leverkløe og understøttende væsketerapi og sondeernæring blev iværksat.

Lever-/galdetal faldt langsomt, og efter 36 dages indlæggelse blev patienten udskrevet med stagnerende bilirubin (365 $\mu\text{mol/l}$) og BASF (552 E/l). Opfølgende ambulant kontrol to uger senere viste atter stigende bilirubin (460 $\mu\text{mol/l}$) (**Figur 1**) og BASF (1.600 E/l) uden tegn til leversyntesesvigt. Svækket af forløbet sov patienten to uger senere stille ind i eget hjem.

FIGUR 1 Gulfarvning af hud (og sclerae) forårsaget af hyperbilirubinæmi (koncentration $> 500 \mu\text{mol/l}$) på baggrund af amoxicillin-/clavulansyrebetaget leverskade hos patienten i sygehistorien. Foto bringes med tilladelse fra patientens efterladte.



Diskussion

Aktuelle sygehistorie er en påmindelse om en sjælden, men potentielt alvorlig bivirkning til et hyppigt anvendt antibiotikum. Forløbet ved medikamentel leverskade kan variere fra oftest let, forbigående leverpåvirkning til svær, akut og/eller kronisk leverpåvirkning [3, 4]. Biokemisk kan ses både klassisk hepatocellulær påvirkning ($[ALAT]/[BASF] \geq 5$), men som i sygehistorien kan også ses et kolestatisk mønster med primært BASF-påvirkning ($[ALAT]/[BASF] \leq 2$) eller en blandet type ($[ALAT]/[BASF]: 2-5$) [4]. Medikamentel leverskade med kolestatisk mønster kan fejltolkes som obstruktiv ikterus og lede til unødige procedurer, som i retrospekt også var tilfældet i denne sygehistorie.

Ved uforklaret leverpåvirkning bør medikamentel årsag overvejes, og medicinanamnese og kosttilskud gennemgås. Diagnosen er udfordrende og kræver udelukkelse af anden årsag til leverskade, inkl. dedikeret billeddiagnostik af galdeveje ved f.eks. MRCP. Den endelige diagnose hviler på leverbiopsi.

Modsat levertoksicitet kendt fra f.eks. paracetamol er amoxicillin-/clavulansyreinduceret leverskade uforudsigelig og dosisuafhængig (idiosynkratisk). Om end en sjælden bivirkning (1:2.350 behandlede) er amoxicillin/clavulansyre den hyppigste årsag til idiosynkratisk, medikamentel leverskade [1, 2]. Leverskaden opstår typisk fra få dage til otte uger efter første administration, hyppigst hos ældre med et ofte sværere forløb hos kvinder [1, 3]. Behandlingen beror på præparatseponering og er i øvrigt understøttende. Ultimativt kan tilstanden udvikle sig kronisk med udslettelse af intrahepatiske galdeveje, kompromitteret leverfunktion og levercirrose med behov for levertransplantation [3, 4]. Det synes at være clavulansyre frem for amoxicillin, som forårsager leverskade bl.a. ved nedregulering af galdesyretransportører i galdecanaliculi [5]. Reeksponeering kan føre til fornyet, hurtigere indsættende, sværere leverskade og bør undgås [3, 4].

Korrespondance *Michelle Meier*. E-mail: michellemeiermd@gmail.com

Antaget 16. april 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. maj 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V02240094

doi 10.61409/V02240094

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Severe hepatic cholestasis after treatment with amoxicillin/clavulanic acid

Amoxicillin/clavulanate is a commonly used antibiotic. Though relatively rare,

amoxicillin/clavulanate carries the highest incidence of idiosyncratic drug-induced liver disease. This case report presents an 80-year-old woman treated for simple respiratory tract infection with amoxicillin/clavulanate who was subsequently hospitalized with malaise and icterus and a biochemical cholestatic pattern with high alkaline phosphatase and bilirubin. Diagnostically challenging, ultimately, liver biopsy revealed drug-induced liver injury with a fatal course after attempt of supportive, symptomatic treatment.

REFERENCER

1. deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC et al. Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2406-2416. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4121-6>
2. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>
3. Amoxicillin-clavulanate. LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548517/ (20 okt. 2020)
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
5. Petrov PD, Soluyanov P, Sánchez-Campos S et al. Molecular mechanisms of hepatotoxic cholestasis by clavulanic acid: role of NRF2 and FXR pathways. *Food Chem Toxicol*. 2021;158:112664. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112664>