

Korrespondance: *Linda P. Jakobsen*, Solsortvej 85, 4. tv. DK-2000 Frederiksberg.
E-mail: linda.troels@get2net.dk

Antaget: 5. juni 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Ginsburg KA, Valdes C, Schnider G. Spontaneous utero-ovarian vessel rupture during pregnancy: three case reports and a review of the literature. *Obstet Gynecol* 1987;69:474-6.
2. Bitton A, Peppercorn MA. Emergencies in inflammatory bowel disease. *Crit*

Care Clin 1995;11:513-29.

3. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM* 1997;90:183-8.
4. Lægemedelkataloget 2003. København: Dansk Lægemedel Information A/S, 2003;120-1,162-3,296-9,400-2,866.
5. Billi H, Algayres JP, Revel F et al. Acute adrenal insufficiency after stopping prolonged corticotherapy with betnesol enemas for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:1113-4.

Hyperamylasæmi induceret af terbinafin

Læge Anette Lykke Petri, overlæge Steen Watt-Boolsen & overlæge Per Damkier

Storstrømmens Sygehus i Nykøbing F, Organkirurgisk Afdeling, og Odense Universitetshospital, Afdeling KKA, Klinisk Farmakologi

Terbinafin er et syntetisk fungicidt lægemiddel. Indikationen er onykomykose med størst dokumenteret virkning over for svampearterne *Trichophyton mentagrophytes* og *Trichophyton rubrum*. Terbinafin virker ved en selektiv blokering af enzymet squalen epoxidase, hvorved biosyntesen af ergosterol, en essentiel komponent af svampes cellemembran, hæmmes. Alvorlige bivirkninger af terbinafin er sjældne og oftest reversible, men der er rapporteret om tilfælde af fulminant leversvigt med levertransplantation til følge [1, 2]. Vi rapporterer om et tilfælde af hyperamylasæmi formentlig induceret af terbinafin.

Sygehistorie

En 62-årig tidligere rask kvinde blev indlagt efter ti døgn med øvre abdominalsmerter, kvalme, opkastninger og subfebrilia. Patienten havde en måned forud for indlæggelsen påbegyndt behandling med tbl. terbinafin 250 mg×1 dagl. mod neglesvamp. Hun havde siden sit 37. år været i kontinuerlig hormonel substitutionsbehandling, de seneste par år i form af et kombineret lavdosis substitutionspræparat med norethisteron og estradiol. Hun havde intet alkoholmisbrug.

Objektivt fandtes abdomen blødt med diffus ømhed. Biokemisk sås lymfocytopeni (17%), ingen eosinofili, normale leukocytter, forhøjet C-reaktivt protein (59 mg pr. l), forhøjede lever-galde-parametre af både parenkymatøst og ekskretorisk mønster, alanin-aminotransferase (360 U/l), γ -glutamyltransferase (552 U/l), basisk fosfatase (1.325 U/l), bilirubin (20 μ mol/l), amylase (1.138 U/l) og forhøjet plasmaglukose

(10-15 mmol/l). Total calcium- og Ca-ion- samt nyrevæsketal var normale. A-punktur viste respiratorisk baseose. Screening for hepatitis A, B og C, Epstein Barr-virus og cytomegalovirus var negativ. En abdominal ultralydskanning viste begyndende intrahepatisk galdestase i venstre leverlap, men var i øvrigt insuffisient på grund af luftoverlejring. Ved en computertomografi (CT) fandt man normalt homogen parenkym i en ikkeforstørret pancreas, forstørret buttrandet lever uden fokale processer, normale galdegange/veje og let splenomegali. Patienten fik anbefalet endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi, men ønskede ikke denne undersøgelse. På mistanke om medicininduceret pankreatitis blev terbinafin seponeret. Leverparametrene normaliseredes efter en måned og amylasen efter to måneder i takt med gradvis subjektiv bedring til symptomfrihed. Det hormonelle substitutionspræparat blev ikke seponeret.

Diskussion

Ca. 5% af alle akutte pankreatitistilfælde menes at være medicininduceret, men man opdager kun de symptomgivende medicininducerede pankreatitistilfælde, som oftest ses hos patienter i langvarig medicinsk behandling, hvorfor der reelt kan være tale om en større procentdel [3].

Der er ingen publicerede meddelelser om akut pankreatitis som bivirkning ved terbinafinbehandling. I Lægemedelstyrelsens database findes der ingen tidligere indberetninger om pankreatitis som bivirkning ved terbinafinbehandling, hvorimod der er indberettet 18 tilfælde af pankreatitis potentielt induceret af terbinafin til WHO's bivirkningsdatabase. Validiteten af oplysningerne fra WHO's bivirkningsdatabase er ikke tilstrækkelig til at etablere en rimelig grad af kausal sammenhæng. Disse rapporter er typisk af meget overfladisk karakter med insuffisiente oplysninger om symptomatologi, kronologi og eksposition for andre lægemidler.

Hverken klinisk, billeddiagnostisk eller biokemisk er der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | RETTELSE

i ovennævnte sygehistorie påvist en inflammatorisk proces i pancreas. Sammenholdt med amylaseundersøgelsens lave sensitivitet og specificitet kan diagnosen »akut pankreatitis« derfor ikke med sikkerhed stilles.

Det tidsmæssige sygdomsforløb, herunder symptomdebut efter behandlingsstart og normalisering af de biokemiske parametre efter seponering af terbinafin, er i overensstemmelse med forløbet ved tidligere rapporteret hepatotoksicitet under terbinafinbehandling [1]. Fundene ved ultralydskanning og CT er forenelige med en medikamentelt udløst årsag. Kolecystolitiase (microlithiasis) og koledokolitiase kan dog ikke helt udelukkes, og der findes ej heller lever- og pancreas-histologi til verificering.

Der er tidligere rapporteret om akut pankreatitis induceret direkte af østrogen eller indirekte ved en østrogeninduceret øgning af plasmatriglyceridniveauet [4]. I denne sygehistorie forelå der ikke blodlipidstatus, men patientens helbredelse uden seponering af det hormonelle substitutionspræparat taler hverken for direkte eller indirekte pankreatitisinduktion via estradiol. En klinisk betydende interaktion mellem terbinafin og hormonelle substitutionspræparater har ikke været publiceret og er usandsynlig ud fra kendskab til lægemidlernes farmakokinetik og farmakodynamik.

Den hepatotoksiske mekanisme af terbinafin synes at kunne henføres til en idiosynkratisk reaktion [5]. Terbinafins metabolit 7,7-dimethylhept-2-ene-4-ynal (TBF-A) er et hepatotoksin, som samtidig har en modificerende virkning på de kanalikulære proteiner med kolestatisk dysfunktion til følge [5]. Et uhensigtsmæssigt immunologisk respons synes at være mindre sandsynligt. I denne sygehistorie var der ikke eosinofili, hvorfor en hypersensitivitetsreaktion med rimelig sikkerhed kan udelukkes. Det er nærliggende at tro, at hyperamylasæmien ligeledes skyldtes en idiosynkratisk reaktion eller subsidiært en sekundær reaktion på den terbinafininducerede hepatitis og kolestase.

Korrespondance: *Anette Lykke Petri*, Høeghsmindeparken 5, st. th., DK-2900 Hellerup. E-mail: alpetri@dadlnet.dk

Antaget: 5. juli 2004.

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Ajit C, Suvannasankha A, Zaeri N et al. Terbinafine-associated hepatotoxicity. *Am J Med Sci* 2003;325:292-5.
2. Rodriguez LAG, Duque A, Castellsague J et al. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:847-52.
3. Toskes PP, Greenberger NJ. Approach to the patient with pancreatic disease. I: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 13th ed. New York: McGraw Hill, 1994:1520-1.
4. Blake WED, Pitcher ME. Estrogen-related pancreatitis in the setting of normal plasma lipids: case report. *Menopause* 2003;10:99-101.
5. Iverson SL, Utrecht JP. Identification of a reactive metabolite of terbinafine: insights into Terbinafine-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2001;14:175-81.

> RETTELSE

»Kemoterapi som supplement til radikal behandling af patienter med muskelinvasiv blærecancer«

I artiklen »Kemoterapi som supplement til radikal behandling af patienter med muskelinvasiv blærecancer« i *Ugeskrift for Læger* (2005;167:749-51) har jeg angivet en forkert reference ved nr. 9. Den rigtige reference skal være: Advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-4.

Overlæge Lise Sengeløv