

# Leversvigt udløst af nevirapinholdig hiv-behandling

Reservelæge Helene Mens & 1. reservelæge Terese L. Katzenstein  
H:S Rigshospitalet, AIDS-laboratoriet, Epidemifdelingen

*Highly active* antiretroviral behandling (HAART) bestående af tre eller flere antiretrovirale midler benyttes til behandling af *human immunodeficiency virus* (hiv)-infektion og som *post exposure*-profylakse (PEP) efter hiv-eksposition. Nevirapin tilhører gruppen af non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere og er et hyppigt benyttet antiretroviralt middel. Symptomatisk leverpåvirkning ses hos 4%, risikofaktorer inkluderer koinfektion med hepatitis B eller C, feminint køn og HAART-initiering ved højt CD4-lymfocytaltal. Risikoen for lever- og hudpåvirkning reduceres ved 14 dages behandling med 200 mg daglig efterfulgt af fuld dosering med 400 mg pr. dag [1]. Vigtigheden af nøje blodprøvekontrol illustreres af de to nedenfor beskrevne sygehistorier.

## Sygehistorier

I. En 48-årig kvinde blev i 1994 konstateret hiv-antistof-positiv. Hun påbegyndte i 1996 behandling med HAART. Patienten havde ved initiering CD4-lymfocytaltal på  $332 \times 10^6/l$  og responderede tilfredsstillende på behandlingen. Patienten fik fedtomfordelingsproblemer, hårtab og var ked af at skulle indtage det store antal tabletter, hvorfor indinavir i september 2003 blev erstattet med nevirapin. Tre uger senere blev patienten indlagt med febrilia, kulderystelser og makulopapuløst eksantem. Der fandtes eosinofili ( $1,18 \times 10^9/l$ ) og påvirket leverbiokemi; alaninaminotransferase (ALAT): 1.630 U/l, basisk fosfatase: 1.033 U/l og pp koagulationsfaktorer II,VII,X: 0,47 arbejdsarbitrære enheder/l. Det viste sig at patienten havde indtaget nevirapin i dobbelt dosering, dvs. 200 mg  $\times$  2 dagl. de første 14 dage og herefter 400 mg  $\times$  2 dagl. På mistanke om nevirapinintoksikation blev HAART-behandlingen seponeret. På grund af tiltagende leverpåvirkning blev patienten overflyttet til en hepatologisk afdeling. Hun blev behandlet med væsketerapi, antihistamin, højdosis steroid og empirisk antibiotika. Efter 17 dages indlæggelse kunne hun udskrives i velbefindende og genoptog i marts 2004 behandling med ikkenevirapinholdig HAART.

II. En 42-årig mand blev i 2000 konstateret hiv-antistof-positiv. Patienten var formentlig heteroseksuelt smittet, men havde dog 14 år tidligere haft et etårvarende intravenøst misbrug. Patienten var anti-hepatitis C-virus (HCV)-negativ med tegn på tidligere hepatitis B-infektion. Han havde ved alle tidligere kontroller haft upåfaldende leverbiokemi. På baggrund af CD4-lymfocytaltal på  $250 \times 10^6/l$  og hiv-virusmængde på 300.000 kopier/ml initieredes der HAART-behandling. Der var en et markant respons på behandlingen men pga. bivirkninger blev efavirenz i april 2004 erstattet med nevirapin, og i henhold til afdelingens instruks blev der planlagt kontrol af leverbiokemi efter to og fire uger. Patienten udeblev fra 14-dages-

kontrollen, da han »ikke havde følt sig rask nok«. Han blev i maj 2004 indlagt svært alment påvirket med arteriel hypotension, kompenseret metabolsk acidose, svær lever-påvirkning; ALAT: 10.399 U/l, laktatdehydrogenase (LDH): 16.830 U/l, pp: 0,19, bilirubin 49  $\mu$ mol/l, basisk fosfatase inden for normalområdet, ammonium: 129  $\mu$ mol/l. Endvidere var der svær nyrepåvirkning; karbamid 33,1 mmol/l og krea-tinin: 0,668 mmol/l. Trods maksimal konservativ behandling inklusive dialyse, respiratorbehandling og bred empirisk antibiotisk behandling forværredes patientens tilstand. Han blev i maj 2004 overflyttet til en hepatologisk afdeling og døde af fulminant leversvigt.

## Diskussion

Cirka 10% af de nevirapinbehandlede patienter får grad 3-levertoksicitet ( $>5 \times$  øverste normalområde af ALAT/aspartataminotransferase (ASAT)), størstedelen af disse er asymptomatiske [2]. Hovedparten opstår inden for de første seks uger efter påbegyndelse af behandlingen [2]. Fulminant leversvigt, der nødvendiggør levertransplantation, er tidligere blevet beskrevet efter PEP med nevirapinholdig HAART, hvilket har ledt til, at nevirapin frarådes til PEP-behandling [3, 4]. Fatalt forløbende leversvigt pga. nevirapinbehandling er ligeledes tidligere blevet beskrevet [5]. For at mindske risikoen for hud- og levertoksicitet anbefales det, at nevirapin gives i halv dosering de første 14 dage, hvorunder der sker en induktion af nevirapinnedbrydningen, før overgang til fuld dosering. Patienten i sygehistorie I misforstod medicininstruktionen og tog nevirapin i dobbelt dosering, mens patienten i sygehistorie II udeblev fra den planlagte blodprøvekontrol to uger efter behandlingsstart. Begge fik svær levertoksicitet, sidstnævnte døde af fulminant leversvigt, trods maksimal konservativ behandling. Sygehistorierne illustrerer vigtigheden af god patientinstruktion samt kliniske og parakliniske kontroller af patienter i antiretroviral behandling og giver også anledning til overvejelse om, hvorvidt hiv-infektion fortsat skal være en absolut kontraindikation for levertransplantation.

Korrespondance: Terese L. Katzenstein, Epidemifdelingen, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: Katzenstein@dadinet.dk

Antaget: 8. november 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- www.viramune.com /aug. 2004.
- Dieterich DT, Robinson PA, Love J et al. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. Clin Inf Dis 2004;38 (suppl 2):S80-9.
- Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures – Worldwide, 1997-2000. MMWR Weekly 2001;49:1153-6.
- Patel SM, Johnson S, belknap SM et al. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;35:120-5.
- Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. Lancet 2004;363:1253-63.