

# Ikterus og obstruktivt leverstasemønster efter behandling med metoprolol

Thommy Hansen & Lotte Fynne

## KASUISTIK

Diagnostisk Center,  
Regionshospitalet  
Silkeborg

Ugeskr Læger  
2017;179:V09170698

Ikterus er gulfarvning af hud og/eller sclerae som følge af ophobning i vævet af bilirubin, som er et nedbrydningsprodukt af hæm og kun forekommer under hyperbilirubinæmi [1].

Medikamentel leverpåvirkning (DILI) er en sjælden og formodentlig underrapporteret lægemiddelbivirkning. DILI kan opdeles i dosisafhængig (forventelig) og idiosynkratisk leverskade. Ud fra biokemien kan leverskaden karakteriseres som hepatocellulær, kolestatisk eller blandet. Leverskaden opstår oftest uger til måneder efter påbegyndt behandling, og leverpåvirkningen kan vedvare i måneder efter seponering. Kvindeligt køn, høj alder, eksisterende leversygdom og polyfarmaci nævnes som risikofaktorer for DILI, men evidensen er sparsom [2, 3]. Genetik samt induktorer og inhibitorer af cytokrom P-450-systemet må også tænkes at spille en rolle for nogle lægemidler [2]. Metoprolol elimineres primært ved oxidation via CYP2D6 i leveren [4].

## SYGEHISTORIE

En 80-årig kvinde, der havde osteopeni, polymyalgia reumatica og arteritis temporalis samt netop var udtrappet af prednisolonbehandling var henvist af egen læge til ambulant udredning på en medicinsk afdeling for cancer occulta, da hun havde haft ikterus og hudkløe gennem 14 dage. Hun blev undersøgt første gang den 13. februar 2017. Ultimo november 2016 var hun påbegyndt behandling med 50 mg metoprolol (depotform af metoprololsuccinat) dagligt pga. ventrikulære ekstrasystoler og havde forinden undergået en kardiologisk udredning uden tegn på betydende hjertesygdom. Desuden var hun udredt gynækologisk, hvor der blev fundet normale forhold.

Efter to måneders behandling med metoprolol begyndte hun at få gulfarvning af øjnene, hudkløe og mørkfærvning af urinen. Syv dage senere tilkom der gulfarvning af huden. Hun trappede da på eget initiativ ned til 25 mg metoprolol og stoppede helt med behandlingen den 10. februar 2017. Hun havde nedsat appetit og havde haft 1-2 kg vægttab over tre uger, men ingen feber eller nattesved. Hun havde ingen smerter, ej heller abdominalt. Afføringen var regelmæssig, lys, uden blod, slim eller pus og på daglig basis. Der var ingen an-

dre gener fra de øvrige organsystemer. Hun havde intet alkoholoverforbrug og ingen rejseanamnese, og hun fik fast medicin i form af calcium og alendronat.

Ved den objektive undersøgelse blev der fundet normale forhold, fraset gulfarvning af hud og sclerae. Biokemiske undersøgelser viste primært et kolestatisk leverskademønster. Leverfunktionen havde været normal inden påbegyndelse af behandlingen med metoprolol. Øvrige biokemiske resultater var upåfaldende. Der var ingen eosinofili og normale immunglobulinniveauer (inkl. IgE). En test for hepatitis A, B og C var negativ, der blev ikke testet for hepatitis E. Leveren havde normal syntesefunktion. Supplerende prøver viste tidligere infektion med Epstein-Barr-virus og Cytomegalovirus, niveauerne af antinukleære antistoffer, mitokondrie- og glatmuskelcelleantistof var normale.

En ultralydskanning af abdomen, herunder ekkomønster af leveren samt intra- og ekstrahepatiske galdegange viste normale forhold ligesom en CT af hals, thorax, abdomen og bækken. En supplerende MR-kolangiopankreatografi viste ligeledes normale forhold. Der blev ikke foretaget leverbiopsi.

På mistanke om medikamentel leverpåvirkning fortsatte man pauseringen af metoprolol efter første besøg. Samtidig blev der iværksat yderligere udredning jf. ovenstående. Da cancer blev afkræftet, viste de efterfølgende ambulante kontroller i gastromedicinsk ambulatorium fuldstændig normalisering af leverfunktionen tre måneder efter seponering af metoprolol samt bedring af almentilstanden og ophør af hudkløen fire uger efter seponeringen. Patienten fik ikke recidiv af hjertebanken. For udviklingen i biokemien og timingen af de parakliniske undersøgelser henvises til **Tabel 1**.

## DISKUSSION

DILI er en eksklusionsdiagnose, og det kan være vanskeligt at påvise en kausal sammenhæng. Der foreligger ikke enighed om de diagnostiske kriterier, men diagnosen baseres på en tidsmæssig sammenhæng mellem påbegyndelse af medicinsk behandling og symptomer, bedring af tilstanden ved seponering og relaps af symptomer ved genadministration af samme medicin [2, 3]. Prognosen ved seponering er overordnet god, men

TABEL 1

Udviklingen i patientens biokemi samt timing af parakliniske undersøgelser.

	Tidslinje											
	22.11.16	ult. 11.16	6.2.17	8.2.17	9.2.17	13.2.17	17.2.17	21.2.17	6.3.17	20.3.17	11.4.217	22.5.17
Behandling/undersøgelse	-	Opstart af Metoprolol-succinat	-	Rtg. af thorax								
UL af abdomen	CT af HTAB	-	-	MRCP	-	-	-	-				
P-amylasekoncentration, U/l	-	-	-	41	-	41	41	52	38	31	-	-
P-laktatdehydrogenasekoncentration, U/l	-	-	-	189	-	-	-	-	-	-	-	-
P-alanintransaminasekoncentration, U/l	11	-	109 <sup>a</sup>	87 <sup>a</sup>	-	70 <sup>a</sup>	53 <sup>a</sup>	64 <sup>a</sup>	74 <sup>a</sup>	76 <sup>a</sup>	18	13
P-bilirubinkoncentration, µmol/l	8	-	157 <sup>a</sup>	193 <sup>a</sup>	-	240 <sup>a</sup>	216	205 <sup>a</sup>	87 <sup>a</sup>	37 <sup>a</sup>	15	10
P-basisk fosfatase-koncentration, E/l	76	-	378 <sup>a</sup>	369 <sup>a</sup>	-	373 <sup>a</sup>	329 <sup>a</sup>	343 <sup>a</sup>	278 <sup>a</sup>	196 <sup>a</sup>	121 <sup>a</sup>	104
P-koagulationsfaktor II + VII + X, INR	-	-	-	1,0	-	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0	-	-
P-albuminkoncentration, g/l	-	-	-	35	-	35	30 <sup>a</sup>	34	31 <sup>a</sup>	31 <sup>a</sup>	-	-
P-Ig-niveau: A, E, G, M	-	-	IgA, IgG, IgM: normale	-	-	-	-	IgE: normalt	-	-	-	-
P-kreatininkoncentration, µmol/l	61	-	63	63	-	-	-	-	-	-	-	-
P-CRP-koncentration, mg/l	7,6	-	4,2	4,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Leukocytter, × 10 <sup>9</sup> /l	8,89	-	9,26	9,76	-	-	-	-	-	-	-	-
B-hæmoglobinkoncentration, mmol/l	8,4	-	8,5	8,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepatitis: A, B, C	-	-	Negativ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P-tyrotropinkoncentration, ×10 <sup>-3</sup> IE/l	0,906	-	-	0,828	-	-	-	-	-	-	-	-

CRP = C-reaktivt protein; MRCP = MR-kolangiopankreatografi; HTAB = hals, thorax, abdomen og bækken; Ig = immunglobulin; INR = international normaliseret ratio; P = plasma; rtg. = røntgenundersøgelse. a) Værdi uden for normalområdet.

kombinationen af hepatocellulær skade og hyperbilirubinæmi synes at være forbundet med øget mortalitet. I svære tilfælde kan der ses fulminant leversvigt med behov for behandling på en specialafdeling, inkl. intensiv terapi og ultimativt levertransplantation [2, 3].

En række lægemiddelgrupper er associeret til DILI. Blandt de hyppigste er analgetika (f.eks. paracetamol og nonsteroid antiinflammatoriske stoffer) samt antibiotika (f.eks. amoxicillin/clavulansyre og nitrofurantoin) [2, 3]. Leverpåvirkning er en sjælden bivirkning af behandling med metoprolol, og der synes kun at foreligge få kasuistikker herom [4, 5], heraf kun én, hvor patienten udviklede ikterus [4].

Ovenstående sygehistorie repræsenterer således en mulig association mellem metoprolol og idiosynkratisk kolestatisk leverpåvirkning med udvikling af ikterus. Omvendt kan det ikke afvises, at en obstruerende galdesten kan have udløst symptomerne. Genadministration af metoprolol og efterfølgende relaps og eventuelt en leverbiopsi kunne have bidraget til diagnosen DILI, men vi afstod fra dette pga. positiv *de-challenge* og af hensyn til patientens helbred.

Ikterus bør altid føre til nærmere udredning, og hos ældre patienter bør man overveje malign sygdom. Denne sygehistorie understreger dog vigtigheden af altid at have medicinbivirkninger in mente.

## SUMMARY

Thommy Hansen & Lotte Fynne:

Jaundice and liver injury with cholestatic pattern after treatment with Metoprololsuccinat  
Ugeskr Læger 2017;179:V09170698

Drug-induced liver injury is a well-known adverse event to numerous medications with clinical presentations from asymptomatic liver enzyme elevation to liver failure. However, liver injury after administration with metoprolol is not common, and only few case reports have been published. This is a case report of an 80-year-old woman with liver injury with cholestatic pattern and jaundice after two months of treatment with Metoprololsuccinat. With no evidence of other disease, liver function normalized in the following months after discontinuation of Metoprololsuccinat.

**KORRESPONDANCE:** Thommy Hansen.  
E-mail: thommhan@rm.dk; thommyhansen@hotmail.com

**ANTAGET:** 31. oktober 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 18. december 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Pratt DS, Kaplan MM. Jaundice. I: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL et al, red. Harrison's principles of internal medicine. 18. ed. McGraw-Hill, 2012:324-9.
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. Mayo Clinic Proceedings 2014;89:95-106.

3. Giordano CM, Zervos XB. Clinical manifestations and treatment of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013;17:565-73.
4. Philips C, Paramaguru R, Mahadevan P et al. Metoprolol-induced severe liver injury and successful management with therapeutic plasma exchange. *Cureus* 2017;9:e1209.
5. Larrey DD. Metoprolol-induced hepatitis: rechallenge and drug oxidation phenotyping. *Ann Int Med* 1988;108:67-8.