

Kasuistik

Ugeskr Læger 2020;182:V10200770

Isoniazidinduceret toksisk hepatitis

Kristina Langholz Kristensen^{1, 2}, Anne Christine Nordholm², Mette Rye Clausen³ & Terese L. Katzenstein¹

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet, 2) Afdelingen for Tuberkulose og Mykobakterier, Statens Serum Institut, 3) Medicinsk Klinik for Mave-, Tarm-, og Leversygdomme, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V10200770

Tuberkulose (tb) er på verdensplan den mest dødelige infektionssygdom, og en fjerdedel af verdens befolkning menes at have latent tb-infektion (LTBI) [1]. Personer med LTBI har en livstidsrisiko på 10% for at udvikle tb, og risikoen øges ved tilstande, der påvirker immunsystemet, såsom immunsupprimerende behandling [2]. I tb-lavincidenslande skyldes tb-sygdom i høj grad LTBI-reaktivering. LTBI diagnosticeres ved en positiv interferon-gamma release assay (IGRA) og udelukkelse af aktiv tb.

WHO anbefaler øget fokus på behandling af LTBI for at reducere forekomsten af aktiv tb. Særligt risikogrupper, herunder personer, der skal i behandling med biologiske lægemidler, bør tilbydes LTBI-behandling [2], der hyppigt gives i form af isoniazid (INZ) i seks måneder [3]. Imidlertid er leverpåvirkning, i værste fald med progression til leversvigt, en kendt bivirkning af INZ [4].

SYGEHISTORIE

En 39-årig mand, der havde mellemøstlig herkomst og var i gammaglobulinsubstitutionsbehandling pga. common variable immunodeficiency (CVID), blev udredt for inflammatorisk tarmsygdom pga. vedvarende diarré. Trods intensiv udredning fandtes udelukkende uspecifik tarminflammation. I udredningen blev tarm-tb udelukket, men han var IGRA-positiv, hvilket blev tolket som, at han havde LTBI. Immundæmpende behandling for inflammatorisk tarmsygdom blev overvejet, hvilket ledte til instituering af LTBI-behandling med INZ 300 mg dagligt. Ved tremånederskontrol var han i velbefindende, og en kontrolrøntgenoptagelse af thorax viste upåfaldende forhold. Efter fire måneders behandling viste rutineblodprøver, der var taget i forbindelse med CVID-behandlingen, nytilkommen, svær leverpåvirkning (Tabel 1), og patienten blev indlagt i hepatologisk regi under diagnosen INZ-induceret akut hepatitis. Der var ikke påbegyndt behandling med anden medicin. Der var upåfaldende resultat af undersøgelse for Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus og hepatitis A-, B-, C- og E samt negativ hiv-test og normale forhold ved UL-skanning af abdomen. Tilstanden progredierede med tiltagende ikterus (bilirubinniveau 556 µmol/l), og en UL-skanning viste hyperekkøisk lever. Pga. den svære leverpåvirkning og risikoen for akut fulminant leversvigt blev patienten behandlet med steroid og n-acetylcystein-infusion. Hans tilstand bedredes kun meget langsomt, og en levertransplantation blev overvejet flere gange, men da biokemien omsider viste tegn på leverregeneration, og der ikke tilkom hepatisk encefalopati, kunne dette undgås. Han blev udskrevet efter fem ugers indlæggelse under tæt ambulant opfølgning. Behandlingen med INZ blev ikke genoptaget, da den i alt næsten fire måneder lange behandling blev skønnet at være sufficient.

TABEL 1 Udvalgt biokemi ved patientens indlæggelse.

	Værdi	Referenceværdi
Trombocytter, $\times 10^9$ /l	93	145-390
ALAT, E/l	611	10-70
Basisk fosfatase, E/l	279	35-105
Bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	84	5-25
INR	2,9	< 1,2
PP-tid, E/l	0,14	> 0,60

ALAT= alaninaminotransferase; INR = international normaliseret ratio, koagulation; PP = protrombin-prokonvertin.

DISKUSSION

Hepatotoksicitet er en velkendt bivirkning af INZ. Den ses oftest i mild udgave, men med risiko for progression til fulminant leversvigt, som sygehistorien illustrerer. På trods af denne alvorlige bivirkning er der i Danmark ikke alle steder tradition for biokemisk monitorering af personer, der er i LTBI-behandling, hvilket, vi vil advokere for, bliver implementeret i de regionale instrukser. Patienten i sygehistorien blev monitoreret iht. en regional instruks, hvori der udelukkende er anført klinisk og radiologisk opfølgning, og han blev derfor ikke monitoreret for leverpåvirkning.

Leverpåvirkning kan være vanskelig at diagnosticere klinisk, da patienterne kan være asymptomatiske eller blot have uspecifikke symptomer som kvalme og træthed. Hos patienten i sygehistorien var træthed det eneste symptom. Der er ingen specifik behandling for INZ-induceret toksisk hepatitis, men i de fleste tilfælde vil en mild leverpåvirkning regrediere ved rettidig seponering af INZ. I alvorlige tilfælde med forsinket diagnostik kan tilstanden progrediere til fulminant leversvigt med behov for levertransplantation og i værste fald med dødelig udgang [4]. Derfor er det vigtigt, at leverpåvirkning opdages tidligt og i et stadig reversibelt stadie. Da leverpåvirkningen typisk forekommer mellem den første uge og tre måneder [4], kunne biokemisk kontrol af patienter, der er i LTBI-behandling, planlægges f.eks. en måned inde i behandlingen som ved monitorering af patienter, der er i behandling for aktiv tb. I guidelines anbefales det, at INZ seponeres ved stigning af ALAT-niveau til mere end det tredobbelte og samtidige symptomer samt ved stigning til mere end det femdobbelte over øvre normalværdi uden symptomer [4, 5].

Med stigende fokus på at diagnosticere og behandle LTBI forventes et stigende antal personer i risikogrupperne at blive behandlet for LTBI [3]. LTBI-behandling er et vigtigt element i tb-forebyggelsen, men behandlingsindikation vs. bivirkninger bør altid overvejes. Det er derfor også afgørende, at der i takt med, at LTBI-behandlingen udbredes i Danmark, implementeres en biokemisk opfølgning under behandlingen, hvorved risikoen for komplikationer, herunder leversvigt, nedsættes markant.

KORRESPONDANCE: *Kristina Langholz Kristensen*. E-mail: kristina.langholz@gmail.com

ANTAGET: 17. december 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. februar 2021

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

REFERENCENUMMER: V10200770

SUMMARY

Isoniazid-induced toxic hepatitis

Kristina Langholz Kristensen, Anne Christine Nordholm, Mette Rye Clausen & Terese L. Katzenstein

Ugeskr Læger 2021;183:V10200770

Hepatotoxicity is a well-known side effect to isoniazid treatment with the risk of progression to liver failure. This case report describes a 39-year-old male, who received standard isoniazid treatment for latent TB infection (LTBI) and developed severe isoniazid-induced acute hepatitis. Liver transplantation was considered, but the patient slowly recovered with full hepatic regeneration. With increasing focus on treating LTBI in Denmark, routine follow-up including biochemical monitoring should be implemented for patients receiving LTBI treatment to prevent severe complications.

REFERENCER

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (15. dec 2020).
2. World Health Organization. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. 2014. https://www.who.int/tb/publications/elimination_framework/en/ (15. dec 2020).
3. Nordholm AC, Ravn P, Kristensen KL et al. Vi skal blive bedre til at teste for latent tuberkulose i Danmark. *Ugeskr Læger* 2019;181:V09190494.
4. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES et al. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70:1222-61.
5. Kruse A, Hvass AF, Wejse C et al. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark – et nationalt tuberkuloseprogram 2018. Dansk Lungemedicinsk Selskab, Dansk Selskab for Infektionsmedicin, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi og Statens Serum Institut, 2018:1-86.