

Acute levercelnecrose bij gebruik van ketoconazol tijdens de behandeling van onychomycose

E.P.VAN PUIJENBROEK, H.J.METSelaar, P.H.E.BERGHUIS, P.E.ZONDERVAN EN B.H.CH.STRICKER

Het imidazoolderivaat ketoconazol is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van uitgebreide, diepe en onvoldoende op lokale behandeling reagerende schimmelinfecties van de huid en vingernagels veroorzaakt door dermatofyten en (of) gisten. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmstoornissen zoals misselijkheid, maagpijn en verlies aan eetlust.¹ Ernstiger is de leverbeschadiging die bij het gebruik van ketoconazol op kan treden. Deze kan variëren van een voorbijaande verhoging van de serumwaarden van leverenzymen tot acute levercelnecrose. Hierbij is ook een fataal beloop beschreven of was een levertransplantatie noodzakelijk.²⁻⁵

Sinds april 1986 werden bij het voormalige Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) 40 ziektegeschiedenissen gemeld waarbij een causaal verband tussen ketoconazolgebruik en levercelnecrose 'waarschijnlijk' dan wel 'mogelijk' was volgens eerder gepubliceerde richtlijnen.⁶ De meldingen van vóór april 1986 werden eerder beschreven.⁷

KLINIEK

Bij 18 meldingen van leverbeschadiging was er een 'waarschijnlijk' causaal verband met het ketoconazolgebruik (tabel). Het betrof 15 vrouwen en 3 mannen met een gemiddelde leeftijd van respectievelijk 40,3 en 28 jaar. Bijna alle patiënten werden behandeld met een orale dosis ketoconazol van 200 mg per dag, voornamelijk wegens onychomycose, een huidinfectie of vaginale candidiasis. Van de patiënten hadden 13 (69%) een voornamelijk hepatocellulaire vorm van leverbeschadiging met doorgaans hoge serumwaarden van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT). De overige patiënten hadden een voornamelijk cholestatisch of gemengd cholestatisch-hepato-

SAMENVATTING

Het imidazoolderivaat ketoconazol is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van lokale en systemische schimmelinfecties. Hoewel het risico op ernstige leverbeschadiging tot de bekende bijwerkingen van ketoconazol hoort, wordt dit antimycoticum in de praktijk nog steeds toegepast bij de orale behandeling van patiënten met onychomycosen. Sinds april 1986 waren er 18 meldingen van vrij ernstige leverbeschadiging, toegeschreven aan het gebruik van ketoconazol per os wegens onychomycose, huidinfectie of vaginale candidiasis. In verband met het risico op ernstige leverbeschadiging is er geen plaats voor het gebruik van dit antimycoticum voor cosmetische indicaties zoals onychomycose.

cellulair ziektebeeld. De meeste patiënten hadden verschijnselen van geelzucht, malaise, misselijkheid of buikpijn, terwijl ongeveer eenderde van hen tevens koorts, urticaria en (of) eosinofilie vertoonde. Bij de helft van de patiënten traden de eerste verschijnselen op binnen 1 maand na eerste inname, terwijl de latentietijd bij de overige patiënten varieerde van 1,5-6,5 maand. In de meeste gevallen werden hepatitis A en B en een infectie met Epstein-Barr-virus en cytomegalovirus uitgesloten.

Van alle patiënten was ten tijde van de follow-up de gezondheidstoestand hersteld of sterk verbeterd. Eén patiënt (S) was overleden, een andere patiënt (R) had een levertransplantatie ondergaan. Ook deze patiënten hadden ketoconazol gebruikt in verband met een onychomycose.

BESCHOUWING

Leverbeschadiging tijdens het gebruik van ketoconazol is uitvoerig in de literatuur beschreven.^{4 8-11} Ook in dit tijdschrift werd reeds eerder melding gemaakt van het optreden van hepatitis tijdens het gebruik van ketoconazol.¹²⁻¹⁵ In het merendeel van de gevallen van symptomatische leverbeschadiging treedt deze binnen 1 tot 6 maanden na het begin van het gebruik van het middel op.⁷ Soms kan dit echter al binnen twee weken het geval zijn. Bij progressieve disfunctie of het ontstaan van anicterische of icterische hepatitis dient de behandeling met ketoconazol gestopt te worden.¹ Bij de meeste patiënten vindt na staken een volledig herstel plaats, waarbij de leverfunctiewaarden doorgaans in de loop van 3 maanden weer normaal worden.⁸ Vrouwen en ouderen lopen waarschijnlijk een groter risico.^{4 7 10} In trials worden licht tot matig verhoogde leverenzymwaarden gevonden bij 10-15% van de patiënten die worden behandeld met ke-

Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

E.P.van Puijenbroek, huisarts.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Rotterdam.

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: dr.H.J.Metselaar, internist.

Afd. Pathologie: P.E.Zondervan, patholoog.

Elkerliek Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Helmond.

Dr.P.H.E.Berghuis, internist.

Inspectie voor de Gezondheidszorg, sectie Geneesmiddelenbewaking, Rijswijk.

Dr.B.H.Ch.Stricker (tevens afd. Epidemiologie en Biostatistiek, sectie Farmaco-epidemiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam).

Correspondentieadres: E.P.van Puijenbroek.

Ziektegeschiedenissen (n = 18) van leverbeschadiging, waarschijnlijk veroorzaakt door het gebruik van ketoconazol voor onychomycose, huidinfectie of vaginale candidiasis, gemeld sinds april 1986

<i>patiënt; geslacht; leeftijd (in jaren)</i>	<i>type leverbeschadiging</i>	<i>symptomen</i>	<i>infectieuze oorzaken uitgesloten</i>	<i>latentie-tijd</i>	<i>beloop/gezondheid</i>
A; v; 41	cholestatisch	malaise, koorts (40,8°C)	HAV, HBV, EBV	1 week	verbeterd
B; v; 65	hepatocellulair	donkere urine, 'griepig', eosinofilie (7%)	HAV, HBV	4 weken	hersteld
C; m; 21	hepatocellulair	icterus	HAV, HBV, EBV	2,5 maand	verbeterd
D; v; 40	hepatocellulair	icterus, buikpijn, misselijkheid	HAV, HBV, HCV	3 maanden	verbeterd
E; v; 35	gemengd beeld	icterus, buikpijn, misselijkheid, eosinofilie (7%)	HAV, HBV, EBV, CMV	3,5 week	hersteld
F; v; 16	hepatocellulair	icterus	HAV, HBV, EBV, CMV	3 weken	hersteld
G; v; 63	hepatocellulair	icterus, malaise, gewichtsverlies	HAV, HBV	5,5 week	hersteld
H; v; 42	hepatocellulair	icterus, malaise	HAV, HBV	6,5 maand	verbeterd
J; v; 40	hepatocellulair	icterus, misselijkheid, moeheid	HAV, HBV, EBV, CMV, toxoplasmose	2 maanden	verbeterd
K; v; 27	cholestatisch	icterus, misselijkheid, hoge koorts	HAV, HBV	3,5 week	verbeterd
L; m; 39	cholestatisch	icterus, jeuk, misselijkheid, gewichtsverlies	HAV, HBV, CMV, lues	3,5 week	hersteld
M; m; 24	hepatocellulair	icterus, moeheid, urticarieel exantheem	HAV, HBV, EBV, CMV	3,5 week	verbeterd
N; v; 45	hepatocellulair	–	HAV, HBV, EBV, CMV, lues	2 maanden	verbeterd
O; v; 25	hepatocellulair	icterus	HAV, HBV, EBV	3 maanden	verbeterd
P; v; 49	hepatocellulair	icterus, moeheid, buikklachten	HAV, HBV, HCV	3 maanden	verbeterd
Q; v; 24	cholestatisch	icterus, koorts	HAV, HBV, HCV, EBV	2,5 week	hersteld
R; v; 47	hepatocellulair	icterus, hepatorenaal syndroom	HAV, HBV, HCV, EBV	3,5 maand	levertransplantatie overleden
S; v; 45	hepatocellulair	progressieve icterus, coma hepaticum	HAV, HBV	16 weken	overleden

m = man; v = vrouw; HAV = hepatitis-A-virus; HBV = hepatitis-B-virus; HCV = hepatitis-C-virus; EBV = Epstein-Barr-virus; CMV = cytomegalovirus.

toconazol.¹⁶ De frequentie van symptomatische leverbeschadiging is veel lager; deze zou bij langdurig gebruik naar schatting 1:1000-3000 bedragen.⁷ In een onlangs gepubliceerd gecontroleerd gerandomiseerd prospectief onderzoek onder 270 patiënten die griseofulvine of ketoconazol gebruikten, werd symptomatische leverbeschadiging echter gevonden bij 3% van de patiënten die ketoconazol gebruikten. Asymptomatische, reversibele, verhoging van de leverenzymwaarden werd in deze groep bij 17,5% van de patiënten vastgesteld.¹⁰

Tot slot werd in een retrospectief cohortonderzoek onder 69.830 gebruikers van antimycotica, een groter risico op acute leverschade gevonden bij het gebruik van ketoconazol dan bij andere mycotica, zoals itraconazol en terbinafine.¹⁷ Dit verschil was statistisch significant wat betreft ketoconazol en terbinafine, maar niet wat betreft ketoconazol en itraconazol.

Pathogenese. Het mechanisme van de leverbeschadiging is onbekend. De waarschijnlijkste verklaring is een metabole idiosyncrasie. Hiervoor pleiten onder meer de variabele latentietijd tussen inname en optreden van de reactie, en de afwezigheid van een ernstiger en versnelde reactie na herhaalde blootstelling aan het middel.^{4, 8} Het gelijktijdig optreden van urticaria, koorts en eosinofilie bij ruim 30% van de meldingen zou echter ook kunnen passen bij een immunoallergische pathogenese.

Beleid. Bij het oraal gebruik van ketoconazol gedurende langere tijd is het noodzakelijk aan het begin van

de behandeling en daarna iedere 2 weken de leverenzymwaarden in het serum te bepalen. Een probleem hierbij is echter dat in het bijzonder in de beginperiode stijgingen van de aminotransferasen kunnen optreden die later reversibel zijn, maar die soms ook een voorbode zijn van een ernstige vorm van leverbeschadiging. Bij patiënten met asymptomatische stijgingen van de leverenzymen in het serum en een goede indicatie, bijvoorbeeld systemische schimmelinfecties die niet reageren op andere antimycotica, kan het gebruik van ketoconazol onder strikte controle gecontinueerd worden.

Gegeven de ernst en de frequentie van hepatitis door ketoconazol en het feit dat het bij onychomycosis meestal gaat om een onschuldige aandoening en een voornamelijk om cosmetische redenen gestelde indicatie, zijn wij van mening dat er bij de behandeling van onychomycose geen plaats meer is voor de orale therapie met ketoconazol.

ABSTRACT

Acute hepatocytic necrosis during use of ketoconazole for treatment of onychomycosis. – The imidazole derivative ketoconazole is approved in the Netherlands for treatment of local and systemic fungal infections. Despite the risk of major hepatic damage, this antimycotic drug is still being used in daily practice for the oral treatment of patients with onychomycosis. Since April 1986, 18 cases of relatively severe hepatic damage in the Netherlands were ascribed to the oral use of ketoconazole.

zole for the treatment of onychomycosis, skin infection or vaginal candidiasis. Given the potential risk for the patients concerned, ketoconazole should no longer be prescribed for relatively mild cosmetic disorders such as onychomycosis.

LITERATUUR

- 1 Tester-Dalderup CBM. Ketoconazole. In: Dukes MNG, editor. *Meyler's side effects of drugs*. 13th ed. Amsterdam: Elsevier, 1996: 782-6.
- 2 Duarte PA, Chow CC, Simmons F, Ruskin J. Fatal hepatitis associated with ketoconazole therapy. *Arch Intern Med* 1984;144:1069-70.
- 3 Knight TE, Shikuma CY, Knight J. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis necessitating liver transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(2 Pt 2):398-400.
- 4 Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 1984;86:503-13.
- 5 Bercoff E, Bernuau J, Degott C, Kalis B, Lemaire A, Tilly H, et al. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis. *Gut* 1985;26:636-8.
- 6 Stricker BHCh. *Drug-induced hepatic injury*. Amsterdam: Elsevier, 1992:219-22.
- 7 Stricker BHCh, Blok APR, Bronkhorst FB, Parijs GE van, Desmet VJ. Ketoconazole-associated hepatic injury. A clinicopathological study of 55 cases. *J Hepatol* 1986;3:399-406.
- 8 Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S. Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:419-22.

- 9 Svejgaard E, Ranek L. Hepatic dysfunction and ketoconazole therapy [letter]. *Ann Intern Med* 1982;96(6 Pt 1):788-9.
- 10 Chien RN, Yang LJ, Lin PY, Liaw YF. Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: a controlled cohort study. *Hepatology* 1997;25:103-7.
- 11 Parijs GE van, Evenepoel C, Damme B van, Desmet VJ. Ketoconazole-induced hepatitis: a case with a definite cause-effect relationship. *Liver* 1987;7:27-30.
- 12 Bekkers GAH. Toxische hepatitis door ketoconazol. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127:1114-5.
- 13 Kramer NJM, Montnor LP, Berghuis PHE. Toxische hepatitis tijdens gebruik van ketoconazol (Nizoral). *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127:343-5.
- 14 Boëtius G, Peeters JPC, Peters JH. Toxische hepatitis door ketoconazol (Nizoral). *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127:341-3.
- 15 Offerhaus L. Het gele gevaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129: 1414-6.
- 16 Benson GD, Anderson PK, Combes B, Ishak KG. Prolonged jaundice following ketoconazole-induced hepatic injury. *Dig Dis Sci* 1988;33:240-6.
- 17 García Rodríguez LA, Duque A, Castellsague J, Pérez Gutthann S, Stricker BHCh. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1998;7(Suppl 2):167-8.