

Phenprocoumon-induzierte akute Hepatitis

Marcel Halama^a, Birgit Mesch^b, Achim Weber^c, Beat Helbling^a

^a Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Stadtspital Waid, Zürich


^b Klinik für Innere Medizin, Stadtspital Waid, Zürich

^c Departement für Pathologie, Universitätsspital Zürich

Fallbeschreibung

Ein 74-jähriger Patient wird aufgrund eines akut aufgetretenen schmerzlosen Ikterus zur weiteren Abklärung auf die medizinische Notfallstation zugewiesen. Zwei Tage vor Spitaleintritt wurde wegen progredienter Belastungsdyspnoe eine Computertomographie des Thorax durchgeführt. In dieser fanden sich segmentale und subsegmentale Lungenembolien beidseits. Am gleichen Tag wurde deshalb eine Therapie mit Phenprocoumon (Marcoumar[®]) und überlappend Nadroparin 0,6 ml (Fraxiforte[®]) eingeleitet. Die Marcoumar[®]-Dosierung lag bei je 6 mg an den ersten beiden Tagen. Aufgrund einer arteriellen Hypertonie wird der Patient mit Perindopril 2 mg/d und wegen einer Polymyalgia rheumatica mit Prednison 5 mg/d behandelt – beide Medikamente sind seit mehreren Jahren in unveränderter Dosierung. Die übrige persönliche Anamnese ist unauffällig. Am ersten Tag nach Therapiebeginn verspürt der Patient Nausea und epigastrisches Unwohlsein. Am zweiten Tag entwickelt sich ein Sklerenikterus, und der Patient wird uns zugewiesen.

Bei Eintritt auf der Notfallstation präsentiert er sich in leicht reduziertem Allgemeinzustand. Er ist afebril, kardiopulmonal kompensiert, das Abdomen ist weich, die Leber indolent und klinisch nicht vergrößert. Im Labor finden sich eine deutlich erhöhte ALAT (GPT) von 387 U/l (Norm 10–50 U/l), ein gesamtes Bilirubin von 114 µmol/l (Norm 0–25 µmol/l), eine Gamma-GT von 1130 U/l (Norm 8–61 U/l) und eine alkalische Phosphatase von 495 U/l (Norm 40–129 U/l). Das CRP liegt bei 22 mg/l (Norm 1–10 mg/l), der Quick ist mit 22% (INR 2,87) bereits im therapeutischen Bereich. Im peripheren Blutbild findet sich eine Eosinophilie von 0,8 G/l (Norm bis 0,5 G/l), prozentual 12,6 (Norm bis 5%) bei einer normalen totalen Leukozytenzahl. Die Leberwerte anlässlich einer hausärztlichen Routinekontrolle zwei Jahre früher waren normal gewesen.

Die Abdomensonographie zeigt eine leicht vergrößerte Leber mit hyperechogenem Parenchym. Eine Stauung der Gallenwege liegt nicht vor. Serologisch können eine Hepatitis A, B und C ausgeschlossen werden, ebenso sind die antinukleären Antikörper normal. In der Leberbiopsie (Abb. 1 ) zeigen sich eine portale und gering auch Interphase- und lobuläre Hepatitis, eine zelluläre und kanalikuläre Cholestase und degenerativ veränderte Hepatozyten.

Marcoumar[®] wird bei Eintritt gestoppt, die übrige Medikation belassen. Der Quick normalisiert sich nach einmaliger Gabe von 10 mg Konaktion[®]. Zwei Tage nach Spitaleintritt entwickelt der Patient zusätzlich ein gene-

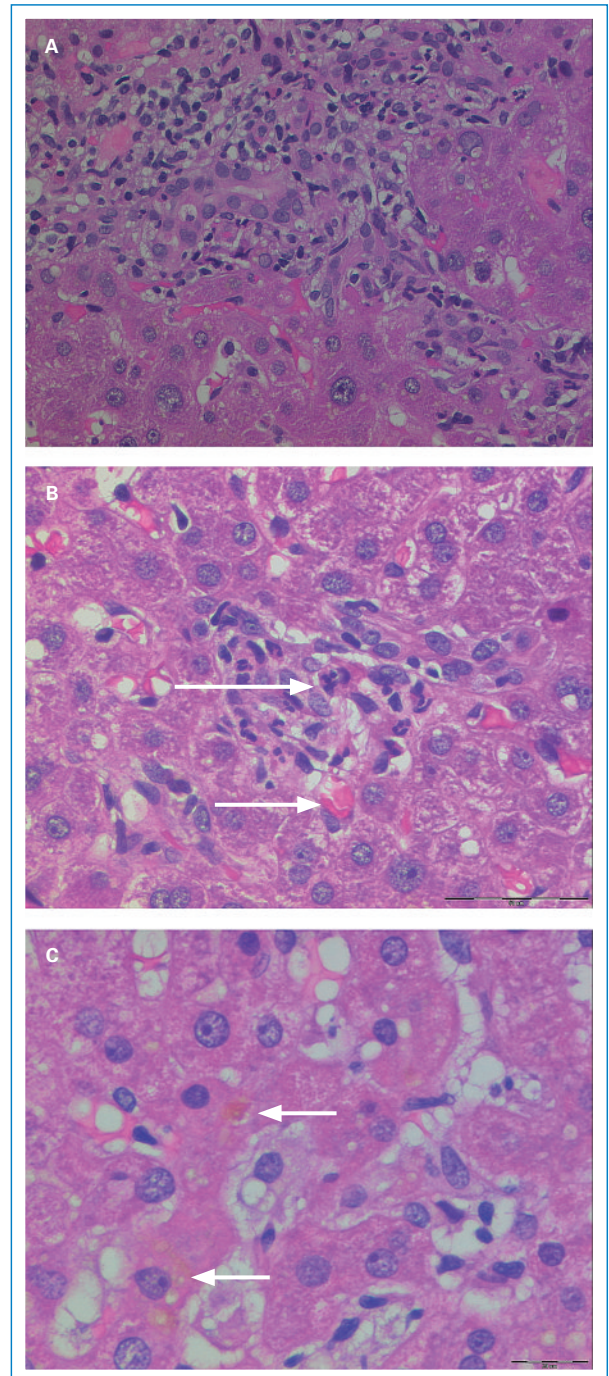



Abbildung 1

Histologie, HE-Färbung.

A Entzündungsinfiltrat in den Portalfeldern, übergreifend ins Leberparenchym (10fache Vergrößerung).

B Degenerierte Hepatozyten (Pfeile, 20fach).

C Zelluläre und kanalikuläre Cholestase (Pfeile, 30fach).

ralisiertes Exanthem, welches innert drei Tagen komplett verschwindet. Von hepatologischer Seite ist der weitere Verlauf unkompliziert. Die Leberwerte erholen sich langsam (Abb. 2 ) , die Lebersyntheseleistung, gemessen am Quick-Wert, bleibt normal.

Wir interpretieren die Symptomatik im Rahmen einer akuten Phenprocoumon-induzierten Hepatitis. Auf einen abschliessenden diagnostischen Reexpositionsversuch verzichten wir bewusst.

Kommentar

Marcoumar® ist ein häufig verschriebenes Medikament. Als Nebenwirkung stehen die Blutungskomplikationen im Vordergrund. Toxische Hepatitiden sind selten beschrieben. Die Inzidenz von Coumarin-induzierten Hepatitiden liegt in Bezug auf medikamentös-toxische Hepatitiden insgesamt bei ca. 1,5% [1]. Die durchschnittliche Latenzzeit bis zum Auftreten von Leberschäden liegt bei 6–9 Monaten. Es besteht keine Dosisabhängigkeit. Bei Reexpositionsversuchen reduziert sich die Latenzzeit auf durchschnittlich 7–50 Tage, doch wird auch ein Fall mit einer Latenzzeit von drei Tagen beschrieben [2]. Eine Phenprocoumon-induzierte akute Hepatitis innert drei Tagen bei einem Phenprocoumon-naiven Patienten wird in der Literatur nicht beschrieben.

Das Spektrum des Phenprocoumon-induzierten Leberschadens reicht von leicht verlaufenden, klinisch nicht relevanten akuten Hepatitiden bis zu subakutem Leberversagen mit Notwendigkeit zur Lebertransplantation. Die Diagnose kann durch Normalisierung der Leberwerte nach Absetzen von Marcoumar® gestellt werden. Falls mehrere Medikamente als Auslöser einer toxischen Hepatitis in Frage kommen, kann ein Reexpositionsversuch durchgeführt werden. Es kann dabei allerdings zu schnelleren und schwereren Ausprägungen kommen. Beschrieben wird ein Todesfall innert vier Wochen nach Reexposition [3]. Unser Patient steht unter langjähriger Therapie mit Prednison und Perindopril. Beide Medikamente wurden weiter verabreicht, und die Leberwerte waren regredient, weshalb diese als Auslöser nicht in Betracht kommen. Perindopril-induzierte akute Hepatitiden werden zudem in der Literatur nicht beschrieben. Für eine Autoimmunhepatitis fanden sich keine Hinweise. Die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika, ebenso wie übermässiger Alkoholkonsum, wird vom Patienten glaubhaft verneint.

Die Biopsie ist zur Diagnosesicherung nicht nötig. Sie kann als Hilfsmittel zur Bestätigung einer medikamentös-toxischen Genese dienen. Die Leberhistologie in unserem Fall zeigt das typische Schädigungsmuster, wie es bei Phenprocoumon-induzierten Hepatitiden beschrieben wird.

Phenprocoumon wird im Körper in mehrere aktive Metaboliten umgewandelt, welche in Urin und Galle ausgeschieden werden. Es wird einerseits eine direkte Hepatozytenschädigung durch Metaboliten postuliert, andererseits sprechen die eosinophilen Granulozyten und die langsame Normalisierung der Transaminasen für eine anhaltende Antigenpräsentation in der Leber [4]. Der genaue Pathomechanismus ist aber noch unklar. Falls die Notwendigkeit zur weiterführenden Antikoagulation besteht, empfiehlt es sich, auf ein niedrigmolekulares Heparin zu wechseln. Es werden sowohl komplikationslose Verläufe nach Wechsel auf ein anderes Coumarinderivat wie auch Kreuzreaktionen unter verschiedenen Coumarinen beschrieben [5].

Korrespondenzadresse:

Dr. med. M. Halama
Assistenzarzt Gastroenterologie
Stadtspital Waid
CH-8037 Zürich
halama@glattnet.ch

Literatur

- 1 Ciorciaro C, Hartmann K, Stoller R, Kuhn M. Leberschaden durch Coumarin-Antikoagulantien: Erfahrungen der IKS und der SANZ. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126:2109–13.
- 2 Schimanski C, Burg J, Möhler M, Höhler T, Kanzler S, Otto G, et al. Phenprocoumon-induced liver disease ranges from mild acute hepatitis to (sub-) acute liver failure. *Journal of Hepatology.* 2004;41:67–74.
- 3 Castedal M, Aldenborg F, Olsson R. Fulminant hepatic failure associated with dicoumarol therapy. *Liver.* 1998;18:67–9.
- 4 Lee WM. Drug-induced hepatitis. *N Engl J Med.* 2003;349:474–85.
- 5 Neef F, Kerekes Z, Fischer HP, Sauerbruch T, Spengler U. Acenocoumarol is not a safe alternative in phenprocoumon-induced hepatic failure. Report of two cases. *Digestion.* 2003;67:100–4.

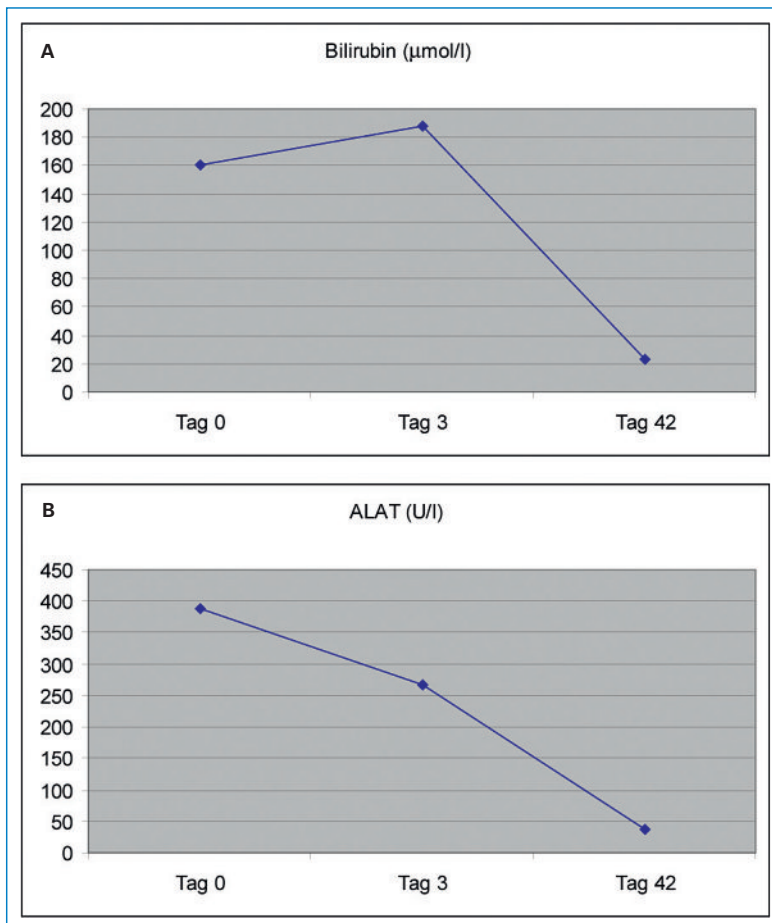


Abbildung 2
Normalisierung der ALAT (A) und des Bilirubin (B) innert 6 Wochen. Tag 0 = Eintrittstag.