

## S ciprofloksacinom povzročena holestatska okvara jeter – Prikaz primera

Ciprofloxacin-induced cholestatic liver injury – A case report

Miroslav Vujasinovič,<sup>1</sup> Zdenko Kikec,<sup>1</sup> Matjaž Hafner,<sup>2</sup> Vera Ferlan-Marolt<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

<sup>2</sup> Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta Ljubljana, Inštitut za patologijo, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

### Korespondenca/

#### Correspondence:

asist. mag. Miroslav Vujasinovič, dr. med., specialist interne medicine, Oddelek za interno medicino, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec, e-pošta: mvujas@gmail.com

### Ključne besede:

stranski učinki, ciprofloksacin, fluorokinolonski antibiotik, z zdravili povzročena okvara jeter,

### Izvleček

**Uvod:** Z zdravili povzročena okvara jeter je pogost neželeni učinek številnih zdravil in mnogokrat tudi vzrok za umik zdravila s trga. Ciprofloksacin je fluorokinolonski antibiotik, ki ga v Sloveniji predpisujemo pogosto, in redko povzroča resnejšo okvaro jeter. Kot vemo, prvi opisujemo primer s ciprofloksacinom povzročene holestatske okvare jeter v Sloveniji.

**Prikaz primera:** Devetnajst let starega moškega so zaradi klinično blage okužbe dihal zdravili s ciprofloksacinom v odmerku 2x500 mg na dan. Po dvajsetih dneh je bil sprejet v bolnišnico zaradi zlatenice. Laboratorijski izvidi so pokazali tipični vzorec akutne holestatske okvare jeter, kar so dodatno potrdili z biopsijo jeter. Bolnika smo zdravili simptomatsko. Po desetih mesecih je bolnikovo klinično stanje stabilno z normalnimi vrednostmi bilirubina ter blago povišanimi vrednostmi alkalne fosfataze in gama-glutamil transferaze.

**Zaključek:** Čeprav je okvara jeter po ciprofloksacinu redek pojav, moramo biti zdravniki pozorni tudi na tovrstni možni neželeni učinek zdravila.

### Izhodišče

Farmacevtski pripravki in tudi zeliščni pripravki ter različni dietetski izdelki so možni vzrok za različne oblike okvare jeter in v razvitih deželah tudi najpogostejši

### Abstract

**Background:** Drug-induced liver injury has been described for a large number of drugs. It is a common cause of drug withdrawal from the market. Ciprofloxacin is a commonly prescribed fluoroquinolone antibiotic and is a rare cause of hepatotoxicity. To our best knowledge this is the first case of ciprofloxacin-induced cholestatic liver injury in Slovenia.

**Case report:** A 19-year-old man has been treated with ciprofloxacin at a daily dose of 500 mg twice a day due to a mild respiratory infection. After twenty days he was admitted to hospital because of jaundice. Laboratory findings showed a typical pattern of acute cholestatic liver failure, which was additionally confirmed by the liver biopsy. The patient was treated symptomatically. Ten months later the patient's clinical status is stable with a normal bilirubin level and mildly elevated alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase.

**Conclusion:** Although severe hepatotoxicity after the administration of ciprofloxacin is rare, physicians should be cautious and alert to its side-effects.

vzrok akutne jetrne odpovedi. Po podatkih iz Združenih držav Amerike je hepatotoksičnost najpogostejši vzrok za umik zdravil s trga.<sup>1</sup>

Ciprofloksacin je antibiotik iz skupine fluorokinolonov, ki ga predpisujemo pogo-

holestaza

**Key words:**

side effect, ciprofloxacin, fluoroquinolone antibiotic, drug induced liver injury, cholestasis

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2012; 81: 676–680

Prispelo: 20. mar. 2012,  
Sprejeto: 24. maj 2012

sto, zlasti za zdravljenje okužbe dihal, sečil in prebavil. Po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije smo v letu 2010 predpisali 98 443 receptov ciprofloksacina, kar je 3-odstotni porast v primerjavi z letom 2009.<sup>2</sup> Ciprofloksacin je zdravilo, ki zelo redko povzroča resne okvare jeter. V članku opisujemo primer s ciprofloksacinom povzročene holestatske okvare jeter, ki doslej v Sloveniji še ni bila opisana.

## Prikaz primera

Devetnajst let star moški, nekadilec brez zdravstvenih posebnosti v osebni in družinski anamnezi, se je zgledil v urgentno gastroenterološko ambulanto zaradi dvajset dni trajajoče zlatenice, svetlega blata in temnega urina. V dveh tednih je shujšal za 4 kilograme. Ni imel povišane telesne temperature, mrzlice ali bolečin v trebuhu. Nikoli ni užival alkohola. V tednu pred pojavom zlatenice je zbolel s klinično blago obliko okužbe zgornjih dihal, zato so mu v dežurni službi predpisali ciprofloksacin v odmerku 500 mg na 12 ur. Po zaužitju štirih tablet zdravlila je opazil zlatenico, vendar je z zdravljenjem nadaljeval (skupaj je zaužil 10 tablet ciprofloksacina po 500 mg). Ob naslednjem pregledu je bil ikteričen, s tipno povečanimi jetri za približno 2 cm pod desnim rebrnim lokom. S seboj je prinesel izvide laboratorijskih preiskav, ki jih je opravil v regionalnem zdravstvenem domu devet dni pred prihodom v našo gastroenterološko ambulanto: vrednost celokupnega bilirubina je znašala 188 µmol/L, direktni bilirubin 155 µmol/L, aspartat transaminaza (AST) 2,14 µkat/L, alanin transaminaza (ALT) 5,86 µkat/L, gamma-glutamil transferaza (GGT) 3,6 µkat/L,

negativni serološki označevalci okužbe z virusi hepatitisa A, B in C. Sprejeli smo ga v bolnišnico in ponovili laboratorijske izvide. Ugotovili smo naslednje vrednosti: celokupni bilirubin 295 µmol/L, direktni bilirubin 270 µmol/L, AST 1,01 µkat/L, ALT 2,05 µkat/L, GGT 1,18 µkat/L, alkalna fosfataza (AF) 3,22 µkat/L, v urinu urobilinogen 4 poE, bilirubin 3 poE. Ostali laboratorijski izvidi so bili v mejah normalnih vrednosti (celotna krvna slika, natrij, kalij, kloridi, kalcij, magnezij, sečnina, kreatinin, laktat dehidrogenaza, alfa-amilaza, lipaza, C-reaktivni protein, prokalcitonin, INR, železo, feritin, transferin, zasičenost transferina, elektroforeza serumskih beljakovin, amoniak, presejalni test avtoprotiteles Hep-2, protrombinski čas/INR, koncentracija serumskih beljakovin). Mikrobiološke virološke preiskave so bile negativne (protitelesa na citomegalovirus, adenovirus in virus Epstein-Barr). Z ultrazvočno preiskavo trebuha smo izključili zunajjetrno zaporo žolčevodov. Zaradi opredelitve vzroka in ocene intenzivnosti okvare jeter smo opravili biopsijo jeter. Histopatološko smo ugotovili hudo hepatokanalikularno holestazo s posledičnimi spremembami v citoplazmi hepatocitov (puhličasta degeneracija) ter vnetno reakcijo z eozinofilnimi in nevtrofilnimi granulociti v vnetnem infiltratu. Opisane spremembe v jetrnem tkivu so ustrezale okvari jeter, povzročeni z zdravili. Zaradi srbenja kože je bolnik prejel holestiramin v obliki praška. Po odpustu iz bolnišnice smo nadaljevali z ambulantnim sledenjem kliničnega stanja in laboratorijskih izvidov. Zaradi vztrajanja povišanih vrednosti AF in GGT (Tabela 1) smo po štirih mesecih opravili kontrolno biopsijo jeter. V jetrnem tkivu je bila še vedno

**Tabela 1:** Spremembe vrednosti jetrnih testov med trajanjem bolezni.

	15. 2. 11	24. 2. 11	5. 3. 11	9. 3. 11	11. 3. 11	14. 3. 11	11. 4. 11	17. 5. 11	7. 6. 11	11. 10. 11
AST (µkat/L)	2,14	1,01	0,85	1,05	0,92	1,17	7,6	2,34	1,97	1,02
ALT (µkat/L)	5,86	2,05	1,13	1,20	1,05	1,23	18,48	5,91	5,05	2,08
Celokupni bilirubin (µmol/L)	188,0	295,0	245,8	322,8	269,6	306,7	106,7	19,1	10,9	10,0
Direktni bilirubin (µmol/L)	155,0	270	239,7	267,3	221,8	257,7	80,8	12,4	6,3	3,9
GGT (µkat/L)	3,6	1,18	0,51	0,61	0,53	0,58	14,92	23,73	18,33	5,33
AF (µkat/L)	-	3,22	2,78	3,64	3,39	3,74	5,19	5,31	4,67	1,97

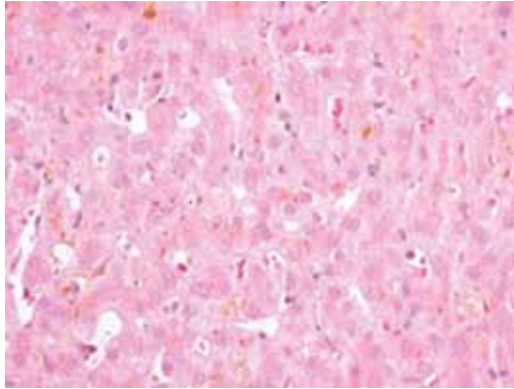
**Tabela 2:** Klinična lestvica za diagnosticiranje z zdravili povzročene okvare jeter.

I. Časovno razmerje med zaužitjem zdravila in nastopom klinične slike	
1. Čas od zaužitja zdravila do nastopa prvega kliničnega ali laboratorijskega znaka.	
Od 4 dni do 8 tednov (ali < 4 dni v primeru ponovne izpostavitve)	+3
Manj kot 4 dni ali več kot 8 tednov	+1
2. Čas od prekinitve zdravljenja do nastopa znakov ali simptomov	
Od 0 do 7 dni	+3
Od 8 do 15 dni	0
Več kot 15 dni	-3
3. Čas od prekinitve zdravljenja do normalizacije (upad pod 2x N) laboratorijskih vrednosti	
Manj kot 6 mesecev (holestatične ali mešane okvare) ali manj kot 2 meseca (hepatocelične okvare)	+3
Več kot 6 mesecev (holestatične ali mešane okvare) ali manj kot 2 meseca (hepatocelične okvare)	0
II. Izključitve drugih vzrokov okvare jeter	
Virusni hepatitis (hepatitis A, B in C, citomegalovirus, virus Epstein-Barr)-serologija in anamneza	
Alkoholna bolezen jeter	
Zapora žolčevodov-ultrazvok trebuha	
Že znana jetrna bolezen-jetrna biopsija	
Drugi vzroki (nosečnost, akutna hipotenzija)	
Popolna izključitev	+3
Delna izključitev	0
Možen drugi vzrok	-1
Verjeten drugi vzrok	-3
III. Obstoj zunaj jetrnih simptomov in znakov	
Izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih, eozinofilija (> 6 %), citopenija	
Štiri ali več	+3
Dva ali tri	+2
Eden	+1
Brez	0
IV. Namerna ali naključna ponovna izpostavitve zdravilu	
Pozitivni test ponovne izpostavitve	+3
Negativni test ponovne izpostavitve	0
Ni podatka	0
V. Pretekla poročila o neželenem učinku zdravila	
Da	2
Ne (zdravila na trgu do pet let)	0
Ne (zdravila na trgu več kot pet let)	-3
Točkovnik verjetnosti z zdravili povzročene okvare jeter:	
Gotova: > 17 točk	
Verjetna: 14–17 točk	
Možna: 10–13 točk	
Ni verjetna: 6–9 točk	
Izključena: < 6 točk	

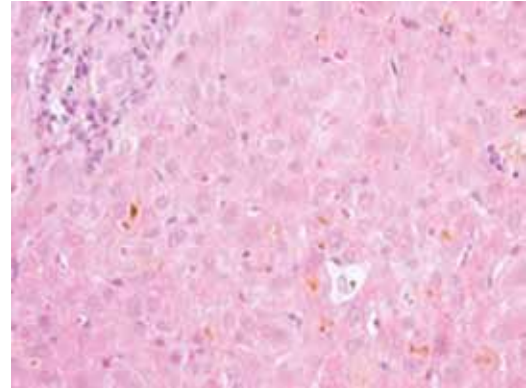
izražena blaga hepatokanalikularna holestaza, portalno pa neznatno vnetje. Prisotna je bila tudi žariščna drobnokapljica steatoza v manj kot 5 % hepatocitov. Predstavljenem bolniku smo zaradi sledenja histopatoloških

sprememb in ocene morebitnega razvoja kronične okvare jeter svetovali še eno kontrolno biopsijo jeter, ki pa jo je zaradi stabilnega kliničnega stanja in odsotnih simp-

**Slika 1 (levo):** Prva jetrna biopsija. Vodilne spremembe v jetrnem tkivu so zajele jetrne režnjiče, kjer so se poleg puhličaste ali holestatske degeneracije hepatocitov oblikovali žolčni čepi ter žolčna jezerca v žolčnih kanalčkih. Močno izraženo holestazo znotrajjetrnega tipa je spremljalo blago portalno vnetje z eozinofilnimi in nevtrofilnimi granulociti.



**Slika 2 (desno):** Druga jetrna biopsija. Blago hepatokanalikularno holestazo je spremljalo neznatno portalno vnetje. Spremembe v jetrih so se po izključitvi ciprofloksacina iz zdravljenja očitno umirile.



tomov boleznj odklonil. Bolnikovo klinično stanje je danes stabilno.

## Razpravljanje

Ciprofloksacin je pogosto predpisan široko spektralni antibiotik, ki zelo redko, pri približno 2–3 % bolnikov,<sup>3</sup> povzroči blag popravljivi porast jetrnih encimov in bilirubina. Do sedaj so bili v strokovni literaturi opisani le posamezni primeri hujše okvare jeter, ki je nastala kot posledica uživanja ciprofloksacina.<sup>4–11</sup> Najpogosteje se je razvila akutna okvara jeter različnih histoloških tipov (holestatski, hepatocelični ali mešani tip). Primeri hepatoceličnega, holestatskega ali mešanega tipa jetrne okvare se pojavljajo približno enako pogosto. Spekter možnih potekov boleznj je širok in vključuje subklinični potek, akutno jetrno odpoved, kronično jetrno okvaro in kronično holestazo.<sup>11</sup> V 6-letni analizi registra bolnikov ZDA z okvaro jeter, povzročeno z zdravili, so med 679 registriranimi bolniki odkrili 6 bolnikov (en moški in pet žensk), pri katerih je okvara jeter nastopila po uživanju ciprofloksacina: pri dveh je prišlo do popolne ozdravitve, dva sta umrla, pri enem bolniku se je razvila kronična holestatska okvara; enemu bolniku niso uspeli slediti.<sup>11</sup> Poleg ciprofloksacina so podobne stranske učinke opisali tudi pri drugih fluorokinolonskih antibiotikih (moksifloksacin, levofloksacin), kar kaže na skupinski učinek omenjene skupine zdravil (*angl.* class effect).<sup>10,11</sup> Podobno kot pri opisanem bolniku je skupna klinična značilnost večine do sedaj opisanih in objavljenih primerov kratka latentna doba od pričetka jemanja zdravila in akutni pričetek boleznj med jemanjem predpisanih zdravil. Pogosto

jetrno okvaro spremljajo imunoalergične reakcije, kot so izpuščaji ali povišana temperatura, česar pa v našem primeru nismo opazili.<sup>12,13</sup> Pri predstavljenem bolniku smo opazili zelo nenavadno sliko in potek seroloških vrednosti jetrnih testov (Tabela 1). V začetku boleznj je izstopala huda hiperbilirubinemija z zmerno povišanimi vrednostmi AST in ALT. Po dveh mesecih so pričele vrednosti bilirubina upadati, obenem pa je porasla raven holestatskih encimov GGT in AF. Vrednosti AST in ALT so ostale le blago povišane.

Po desetih mesecih od pričetka boleznj je klinično stanje bolnika popolnoma v mejah normalnih vrednosti. Bolnik je brez subjektivnih težav, telesno normalno zmogljiv, v njegovem telesnem statusu ni odstopanj od normalnih vrednosti. Laboratorijske vrednosti bilirubina so se normalizirale, ostajajo pa blago povišane vrednosti holestatskih encimov, kar kaže na možni razvoj kronične znotrajjetrne holestaze, ki se pojavlja tudi pri okvarah jeter, povzročenih z zdravili, ki jih povzročijo tudi drugi antibiotiki, kot so amoksicilin, klindamicin, flukloksacilin in trimetoprim-sulfametoksazol.<sup>11</sup>

Zdravljenje bolnikov z zdravili povzročeno okvaro jeter je večinoma simptomatsko. Zdravljenje s kortikosteroidi je smiselno le pri bolnikih z jasnimi kliničnimi znaki preobčutljivosti oziroma imunoalergične reakcije; če jih ni, jih empirično ne predpisujemo.<sup>11</sup>

Natančna ocena pogostosti tovrstnih neželenih učinkov zdravil (NUZ) ni mogoča zaradi pogosto neprepoznanih težav in nerednega prijavljanja v nacionalni sistem farmakovigilance.

Ocenjujejo, da samo Univerzitetni klinični center Ljubljana na leto sprejme na internistične oddelke 1200–1500 bolnikov zaradi NUZ; za njihovo zdravljenje porabimo 2,5–3 milijonov evrov na leto.<sup>14</sup> V UKC Ljubljana so opravili tudi analizo NUZ internistični urgenci in ocenili, da je 3,7 % vseh napotitev prav zaradi NUZ.<sup>15</sup>

Za lažje ocenjevanje vzročne povezanosti med zdravilom in jetrno okvaro lahko uporabimo različne točkovne lestvice. V zadnjih letih se je uveljavil točkovnik verjetnosti z zdravili povzročene okvare jeter po Marii in Victorinu. Algoritem vzročnosti opredeljuje pet področij: časovno razmerje med zaužitjem zdravila in nastopom klinične slike, izključitev drugih vzrokov okvare jeter, zunajjetrni simptomi in znaki (alergijski izpuščaji, temperatura, artralgijske), namerna ali naključna ponovna izpostavitve zdravilu in pretekla poročila o tovrstnem neželenem učinku zdravila (Tabela 2).<sup>16</sup> Prednost točkovnika je uporabnost v vsakodnevni klinični praksi, izkazal pa se je tudi kot zelo veljaven, z visoko korelacijo med različnimi preiskovalci in dobro diskriminacijo med različnimi kategorijami vrednosti. Pomanjkljivejši je pri neznačilnih primerih z neobičajno dolgim latentnim obdobjem med izpostavljenostjo zdravilu in klinično sliko.<sup>17,18</sup> Po točkovniku verjetnosti z zdravili povzročene okvare jeter bi bil opisan primer ocenjen kot »možen«. Zanesljivo povezavo pa smo dokazali z biopsijo jeter.

Ker z zdravili povzročene okvare jeter ni mogoče predvideti in preprečiti, je za zmanjšanje pogostosti izjemnega pomena racionalna uporaba zdravil in njihovo predpisovanje le v primeru jasne klinične indikacije po predhodno natančno odvzeti anamnezi in izključeni preobčutljivosti na zdravila v preteklosti.

## Zaključek

Ciprofloksacin lahko v redkih primerih povzroči okvaro jeter s histopatološkimi spremembami hepatoceličnega, holestatskega ali mešanega tipa. Okvara jeter je posledica idiosinkratičnega odziva, ki ga sproži zdravilo, ne gre pa za neposredno toksični učinek samega zdravila na jetra. Racional-

na uporaba antibiotikov je edina možnost, s katero lahko zmanjšamo število neželenih dogodkov. Nujno je redno prijavljanje NUZ v nacionalni sistem farmakovigilance.

## Literatura

1. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969–2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1363–9.
2. Zdravila na recepte v obveznem zdravstvenem zavarovanju v letu 2010. *Recept* 2011, 9(1): 79–89.
3. Wolfson JS, Hooper DC. Overview of fluoroquinolone safety. *Am J Med* 1991; 91: 197–203.
4. Cholongitas E, Georgousaki C, Spyrou S, Dasenaki M. Ciprofloxacin-induced acute cholestatic hepatitis. *Ann Hepatol* 2009; 8: 400–1.
5. Dichiera AJ, Atkinson M, Goodman Z, Sherman KE. Ciprofloxacin-induced acute cholestatic liver injury and associated renal failure. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008; 54: 307–15.
6. Alan C, Koçoğlu H, Ersay AR, Ertung Y, Kurt HA. Unexpected severe hepatotoxicity of ciprofloxacin: two case reports
7. Villeneuve JP, Davies C, Côté J. Suspected ciprofloxacin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 257–9.
8. Zimpfer A, Propst A, Mikuz G, Vogel W, Terracciano L, Stadlmann S. Ciprofloxacin-induced acute liver injury: case report and review of literature. *Virchows Arch* 2004, 444: 87–9.
9. Bhagirath K. A case report of highly suspected ciprofloxacin-induced hepatotoxicity. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 204–6.
10. Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalanchi R, Freston JW, Rochon J, Rochon J et al. Clinical and histopathologic features of fluoroquinolone-induced liver injury. *Clin gastroenterol hepatol* 2011; 9: 517–23.
11. Larson AM, Kaplan MM, Travis AC. Drugs and the liver: patterns of drugs-induced liver injury. *UpToDate*, version 19.3; on-line dostop 20.11.2011.
12. Sherman O, Beizer JL. Possible ciprofloxacin-induced acute cholestatic jaundice. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1162–4.
13. Grassmick BK, Lehr VT, Sundareson AS. Fulminant hepatic failure possibly related to ciprofloxacin. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 636–9.
14. Markovič S. Kako lahko preprečimo neželene učinke zdravil? *Zdrav Vestn* 2010, 79(4): 307–10.
15. Brvar M, Slana M, Možina H, Možina M. Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 330–9.
16. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664–9.
17. Aithal G, Rawlins M, Day C. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000; 33: 949–52.
18. Andrade RJ, Lopez-Vega MC, Lucena MI. Drug-induced hepatotoxicity. *Hepatology Rev* 2007; 4: 14–23.