

November 2001

Stocrin[®] en leverfalen

Inleiding

Efavirenz (Stocrin[®]) behoort, evenals nevirapine, tot de groep der non-nucleoside reversed transcriptase remmers (NNRTI), en is sinds mei 1999 via een centrale procedure, geregistreerd voor: *antivirale combinatiebehandelingen van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 jaar en ouder*[1]. De vigerende SPC noemt onder andere leverenzymstijgingen als bijwerkingen en adviseert frequente controle hiervan, zeker in geval van patiënten met een bekende of vermoede voorgeschiedenis van hepatitis B of C.

Meldingen

De specialistenmelding betreft een 46-jarige vrouw, die in 1993 seropositief werd bevonden. Vanaf 1997 volgt medicamenteuze behandeling met:

1997	1998	mei 2000	19-6-2000	8 weken later
ritonavir	ritonavir	nevirapine	efavirenz	stop
zidovudine	stavudine	zidovudine	zidovudine	opname wegens acute hepatitis met icterus
lamivudine	lamivudine	lamivudine	lamivudine	
• moeheidsklachten	• lipodystrofie	• koorts		
	• diarree	• rash		

Zij blijkt ongeveer 4 glazen wijn per dag te gebruiken. Laboratoriumonderzoek toont negatieve hepatitisserologie en geen aanwijzingen voor auto-immunopathologie of stapelingsziekten. Het serum lactaat was licht verhoogd (4,4); acidose was er niet. Echografie van de lever toont geen focale afwijkingen. Ondanks staking van de HIV-medicatie neemt het leverfalen toe en ontwikkelt zich een hepatorenaal syndroom. De patiënte overlijdt 4 weken na opname.

De melder vindt een idiosyncratische reactie het meest waarschijnlijk, en vermoedt ook een relatie met alcoholgebruik.

Overige gegevens

Literatuur

De Swiss HIV Cohort Study[2] vindt geen significant verhoogd risico op afwijkende leverenzym of leverfunctie waarden bij gebruik van efavirenz als onderdeel van combinatietherapie met minstens drie middelen. Núñez *et al.*[3] concluderen dat alcoholmisbruik, positieve hepatitis C serologie, en hogere leeftijd risicofactoren zijn voor leverenzymstijgingen na introductie van highly active antiretroviral therapy (HAART).

Databanken

De Lareb databank bevat 88 meldingen op efavirenz, waarvan 3 meldingen niet van de industrie afkomstig zijn. Vijf van de 88 meldingen vermelden overlijden; door een dubbelmelding (de beschreven casus werd gemeld door industrie en behandelaar) betreft dit 4 patiënten.

Mechanisme

Case reports betreffen meestal de combinatie van leverfalen en lactaat acidose. Kronenberg[4] beschrijft een leverfalen bij milde verhoging van het serum lactaat zonder acidose, dit betrof echter een patiënt die werd behandeld met nucleoside reverse transcriptase remmers. Histologie toonde enige portale ontstekingsreactie, hetgeen als niet-specifiek werd beschouwd.

Beschouwing en conclusie

De tijdsrelatie suggereert dat efavirenz geassocieerd is met de fatale leverfunctiestoornissen. Het staken van de medicatie leidde enerzijds tot een geringe afname van de enzymstijgingen, maar de cholestase nam toe en de synthesefunctie nam verder af. De terminale halfwaardetijd van efavirenz bedraagt 40-55 uur na meervoudige doses; bij leverfunctiestoornissen (Child-Pugh graad C) is deze verdubbeld.

Referenties

1. URL: <http://www.emea.eu.int/> human medicines, product information, authorised products.
2. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001;358:1322-27.
3. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. Núñez-M, Lana-R, Mendoza-JL, Martín-Carbonero-L, Soriano-V. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(5):426-431.
4. Liver failure after long-term nucleoside antiretroviral therapy. Kronenburg-A, Riehle-HM, Günthard-HF. *Lancet* 2001;358:759-60.



NB:

Lareb ontvangt nauwelijks melding op antiretrovirale therapie van behandelaars. De AIDS-behandelaars verzamelen, op verzoek van het CVZ, efficacy en safety data in een samenwerkingsproject, het ATHENA-project. Ondanks verzoeken hiertoe, kan de stichting Lareb niet over deze gegevens beschikken.