

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊俊佑
總編輯：張慧真
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

疑似 Terbinafine 導致急性肝傷害： 案例報告

邵時傑^{1,2}、高淑敏³、高雅慧¹、張定宗⁴

引言

臺灣成年人有近20%的B型肝炎帶原率[1]，廣義來說，這些病人屬於慢性肝病患者。根據統計，有一千多種藥物具有肝傷害的副作用[2]。因此，處方這些藥物於肝病患者時，應在用藥前瞭解病人肝功能狀況，並對用藥進行風險效益評估。Terbinafine為一口服或局部使用的抗黴菌藥物，口服可治療髮癬、甲癬和嚴重且局部治療無效的皮膚黴菌感染[3]。根據民國86年至96年8月，臺灣不良反應通報為肝毒性的案例中，有2.1%（共12件）懷疑是由terbinafine所造成[4]。而民國86年，國內因terbinafine造成病人死亡的新聞事件，引起國人關注，進而促使藥害救濟制度的產生[5]。

本文將探討一名男性因手指甲癬而服用terbinafine 250 mg qd 治療，在服藥後六周，出現肝臟之不良反應症狀，造成病人有危及生命的傷害。

案例報告

61歲男性，有B型肝炎帶原、高血壓、高血脂的病史，沒有藥物過敏史記錄，亦無抽菸、喝酒等習慣。2011年5月20日，病人因手指甲癬至診所就醫，開始服用terbinafine 250

本期要目

- 疑似 Terbinafine 導致急性肝傷害：案例報告
.....邵時傑、高淑敏、高雅慧、張定宗
- 藥物介紹：Ustekinumab.....吳坦螢、李惠娟
- 新藥通知.....藥品諮詢組

mg qd。6月30日，病人出現皮膚癢及手掌黃等不良反應症狀，7月1日，因檢測之ALT為350 U/L，故停用terbinafine。7月10日，ALT持續增加至977 U/L，因此至急診求醫(Table 1)。在急診時，病人的生命徵象雖穩定，但血液生化值中ALP為125U/L(正常值：30~110)、AST為252 U/L(正常值：5~40)、ALT為731 U/L(正常值：5~55)、total bilirubin (T-Bil)為8.1 mg/dL(正常值：1.2~1.4)，故轉住院觀察與治療。住院過程中，腹部超音波結果並無膽道擴張的情形，且B型肝炎病毒量少於最低檢測值(< 12 IU/mL)、e抗原為陰性、e抗體為陽性，故排除急性B型肝炎感染或惡化。給與支持性治療後，病人於7月12日出院。至8月9日回門診時，AST (122 U/L)、ALT (138 U/L)雖已逐漸下降，但ALP (188 U/L)、T-Bil (29 mg/dL)卻逐漸上升，並且伴隨prothrombine time (PT)延長至23.4秒，因而再度入院治療。第二次入院檢查，排除病人有溶血現象，再度檢測B型肝炎病毒量亦未有明顯增加(16.7 IU/mL)。在給與vitamin K1和支持性治療後，於8月19日出院。出院後，病人之臨床症狀和血液生化值逐漸改善，10月7日回門診追蹤，ALT (51 U/L)

本文轉載自臺灣臨床藥學雜誌 2013;21(1):73-78.

¹國立成功大學臨床藥學與藥物科技研究所、²衛生福利部基隆醫院藥劑科

³國立成功大學醫學院附設醫院藥劑部、⁴國立成功大學醫學院附設醫院內科部

和ALP (92 U/L)已回到正常範圍,但T-Bil為1.6 mg/dL、gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) 為161 U/L (正常值:10~72 U/L) 仍異常(Fig.

1)。經臨床醫師評估後,認為病人此次的不良反應為terbinafine引起的混合性肝傷害。

Table 1. The medical course before 1st admission

Date	Event	Management
Baseline	61 year-old man with HBV carrier Hypertension and dyslipidemia. 1. HBV virus load: Negative (2007/7/20) 2. ALT: 19U/L (2010/11/12) 3. Endoscopy in liver, intrahepatic duct, common bile duct, gallbladder, portal vein, pancreas, spleen: Normal (2010/11/24)	1. Amlodipine 5 mg qd (from 2010/11/11) 2. Zolpidem 10 mg hs (from 2010/11/11) 3. Atorvastatin 20 mg qd (from 2010/11/25) LDL: 106 mg/dL (2010/11/12)
2011/5/20	Fingernail onychomycosis (LMD)	Terbinafine 250 mg qd
2011/6/30	Itch, yellow palm	Terbinafine 125 mg qd
2011/7/01	ALT: 350 U/L (LMD)	DC Terbinafine
2011/7/08	ALT: 730 U/L (LMD)	
2011/7/10	ALT: 977 U/L (LMD)	ER for help, and admission.

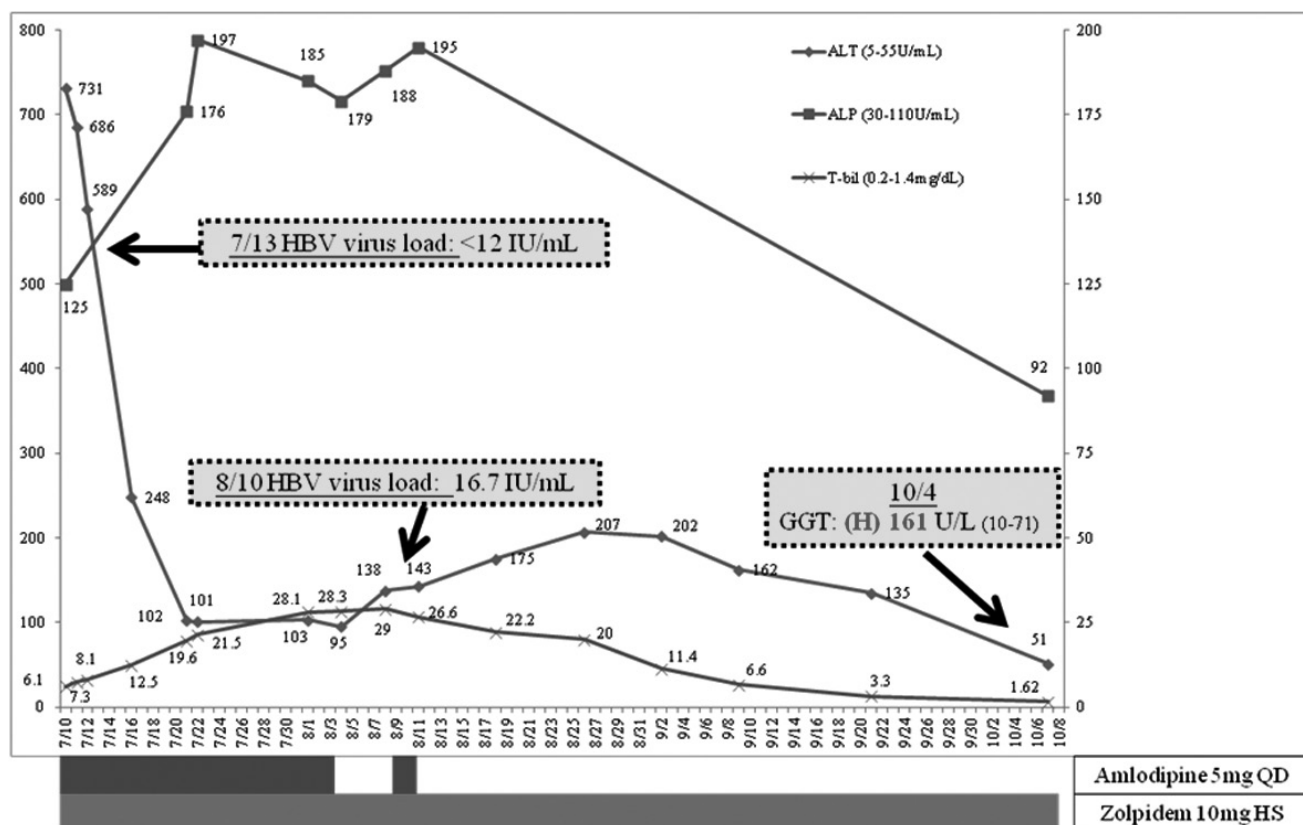


Figure 1. The value of ALT, ALP, T-Bil, GGT, HBV virus load and the usage of amlodipine and zolpidem since 2011/7/10

討論

一、不良反應評估

當病人肝功能異常時，需排除其他致病因素，臨床上才會懷疑是由藥物導致的肝傷害。病人雖未檢測免疫相關參數，但除了黃疸和皮膚癢外，並未有其他不適症狀，因此臨床上並不認為與自體免疫疾病相關。另外，在兩次住院過程中，病人的B型肝炎病毒量並未有十倍以上增加，亦排除B型肝炎活化的可能[6]。最後，病人在發病過程中無血液動力學參數不穩定、代謝性疾病，也無讓ALT、ALP、bilirubin異常增加的因素[2]。因此，在排除可能的原因後，懷疑病人此次出現的急性肝傷害是由於藥物所導致。

病人發生不良反應前，服用過的藥物包括amlodipine、atorvastatin、zolpidem、terbinafine。經查詢，這些藥物均有肝臟相關副作用的記載[7]。於藥師訪視過程中，病人自述先前每天規律服用的藥物為amlodipine 5 mg qd 和terbinafine 250 mg qd。其中，由於血脂未有顯著異常，病人幾乎沒有服用過atorvastatin，而zolpidem僅於失眠才服用。因此，排除atorvastatin和zolpidem的相關性。檢視用藥後，amlodipine和terbinafine可能與此次不良反應有關。過去案例報告發現，amlodipine引起肝傷害多於服藥後4~12周發病[8]，而本案例從2010年11月即開始規律服用amlodipine，於發病時服藥已長達近30周(Table 1)。此外，本案例於不良反應發生後，仍繼續服用amlodipine一段時間，但ALT卻明顯下降(Fig. 1)。因此，以不良反應的發病時間和病程不相似為由，排除amlodipine的相關性。評估後，懷疑病人此次發生肝傷害是因服用terbinafine所造成。經由兩位藥師和一位醫師共同利用RUCAM此份對於藥物引起肝傷害具有相當敏感性及專一性的評分表，評估病人此次發生

的急性混合性肝傷害與terbinafine之相關性[9]，總分為9分，屬於「極可能」是terbinafine所導致的不良反應(Table 2)。

二、Terbinafine導致的肝臟不良反應

Hall等人[10]進行的藥物上市後調查，發現病人服用terbinafine 250 mg qd後，副作用發生率低於11%，其中以胃腸不適(4.9%)居多。另外，服藥後有0.14%的病人出現無症狀肝指數上升、0.01%的病人出現症狀性膽汁鬱積型肝功能不良。因此，terbinafine導致肝臟相關副作用為罕見的不良反應，目前因果關係的證據等級只建立在已發表的案例報告或案例系列(case series)上[11]。此不良反應的病態生理學仍不清楚，不過被認為是因特異體質(idiosyncratic reaction)所造成[12]。至今有學者提出三種致病機轉假說：(1) Terbinafine本身或是其代謝物直接對肝細胞產生毒性[13]；(2) Terbinafine誘發不良的免疫反應（如interleukin-8 和 TNF- α 釋放增加）[14]；(3) 基因多型性的因素[15]，使得病人在服藥後產生肝傷害。過去報告terbinafine導致肝傷害的案例中，無論是不良反應的發病時間、病程、血液生化值變化和危險因子(Table 3)[12, 16]，均與此案例相符。根據van't Wout等人[17]過去發表的案例報告中，一位52歲女性經由肝臟切片證實為混合型肝傷害，其病程與本案例相似。發病初期時，兩者均以ALT明顯增加為主，停藥後ALT逐漸改善，但ALP和T-Bil卻在數周後來到最高值。因此，本案例雖未進行肝切片，不過其血液生化值變化與文獻案例報告相似。最後，當懷疑病人發生terbinafine引起的肝傷害時，應立即停藥。並於不良反應期間，監測病人的症狀變化和治療其相關併發症後，多數病人的肝功能於一段時間後即可恢復至服藥前[18]。

Table 2. Assessment by RUCAM algorithm[9]

	Cholestatic or mixed type	Assessment	Scores
1. Time to onset			
Incompatible	Reaction occurred before taking the drug or stopping the drug after more than 30 days (except for slowly metabolized drugs).	Unrelated	
Unknown	Information is not available to calculate onset time. Initial treatment	Insuff. documented	
From the beginning of the drug Suggestive	5~90 days	+2	+2
2. Course	Difference between the peak of ALP (or T-Bil) and upper limit of normal values		
After cessation of the drug Suggestive	↓ ≥50% within 180 days	+2	+2
3. Risk factors	Ethanol or pregnancy	+1	
Absence		0	0
Age of the patient ≥55 years old		+1	+1
4. Concomitant drugs			
None or no information or concomitant drug with incompatible time to onset		0	0
5. Search for non-drug causes			
Group 1 (6 causes) Recent viral infection with HAV (IgM anti-HAV antibody) or HBV (IgM anti-HBc antibody) or HCV (anti-HCV antibody); biliary obstruction (ultrasonography); alcoholism (AST/ALT ≥2); acute recent hypotension history (if underlying heart disease)	All cause-group 1 and 2 reasonable ruled out	+2	+2
Group 2 Complication of underlying disease; clinical and/or biological context suggesting CMV, EMV or herpes virus infection			
6. Previous information on hepatotoxicity of the drug			
Reaction labeled in the product characteristics		+2	+2
7. Response to readministration			
Not done or not interpretable	Other situations	0	0
Total			9

Score: ≤0: excluded; 1~2: unlikely; 3~5: possible; 6~8: probable; >8: highly probable

Table 3. Clinical features of terbinafine-induced liver injury

	Literature reviews [12, 16]	Our patient
Onset	5~42 days	42 days (2011/05/20-6/30)
Lab data	(1) ALT、ALP or both increased predominantly (2) T-bil increased	(1) ALT (1st admission), then ALP (2nd admission) increased predominantly (2) T-bil increased
Liver biopsy	Hepatocellular, cholestatic or mixed type	Not done
Duration	30~180 days (mean: 165 days)	Up to 108 days, his T-bil and GGT were still abnormal
Risk factors	(1) Age (over 50 years old) (2) Alcoholic liver diseases (3) Acute viral hepatitis (4) Other drug hepatotoxic reactions	Age (61 years old)

三、預防terbinafine導致的肝臟不良反應

於口服terbinafine治療前，建議病人先進行肝功能檢查，並衛教病人可能會出現的副作用。服藥期間，若曾有肝病病史患者，應密切觀察臨床症狀和血液生化值變化。於連續服藥超過六周者，不論是否曾有肝病病史，都建議開始監測病人的肝功能。最後，一旦病人在用藥期間出現肝功能異常就應立即停藥[16]。

結語

Terbinafine 導致肝傷害屬罕見之不良反應，但可能造成病人危及生命的傷害。因此，醫療人員應瞭解此不良反應，並讓病人清楚相關副作用發生的情形。最後，一旦在服藥後發生不良反應，除了停藥並給予支持性治療外，更應讓病人瞭解此不良反應需要一段時間恢復，使其放心接受治療。

參考文獻

1. B型肝炎核心教材. 臺灣衛生署疾病管制局. [cited 2011 Dec 22]. Available from: <http://www2.cdc.gov.tw/public/Attachment/241715124971.pdf>
2. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Drug Saf* 2007; 30:277-94.
3. 療徽舒®錠(250公絲)藥物說明書. 臺北: 臺灣諾華股份有限公司; 2007.
4. 陳怡珊, 謝維清. 藥物引發之肝毒性—案例分析. *藥物安全簡訊* 2007; 20:20-8.
5. 撐起一把傘—專訪. 財團法人藥害救濟基金會. [cited 2011 Dec 22]. Available from: <http://www.tdrf.org.tw/kids/pdf/12.pdf>
6. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S156-65.
7. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook with international trade names index*. 20th ed. Hudson(OH): Lexi-Comp Inc.; 2011-2012. p. 99, 165, 1685, 1857.
8. Amlodipine.LiverTox:Clinical and research information on drug-induced liver injury. [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c2012 [updated 2012 Dec 19; cited 2012 Jul 09].

- Available from: <http://livertox.nih.gov/Amlodipine.htm#top>.
9. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs -- I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1323-30.
 10. Hall M, Monka C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of oral terbinafine: results of a postmarketing surveillance study in 25,884 patients. *Arch Dermatol* 1997; 133:1213-9.
 11. Tisdale JE, Douglas AM. Drug-induced diseases : prevention, detection, and management. 2nd ed. Bethesda (MD) : American Society of Health-System Pharmacists; 2010. p.773.
 12. Chambers WM, Millar A, Jain S, Burroughs AK. Terbinafine-induced hepatic dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1115-8.
 13. Iverson SL, Uetrecht JP. Identification of a reactive metabolite of terbinafine: insights into terbinafine-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2001; 14:175-81.
 14. Mizuno K, Fukami T, Toyoda Y, Nakajima M, Yokoi T. Terbinafine stimulates the proinflammatory responses in human monocytic THP-1 cells through an ERK signaling pathway. *Life Sci* 2010; 87: 537-44.
 15. Meletiadis J, Chanock S, Walsh TJ. Defining targets for investigating the pharmacogenomics of adverse drug reactions to antifungal agents. *Pharmacogenomics* 2008; 9:561-84.
 16. Ajit C, Suvannasankha A, Zaeri N, Munoz SJ. Terbinafine-associated hepatotoxicity. *Am J Med Sci* 2003; 325:292-5.
 17. van't Wout JW, Herrmann WA, de Vries RA, Stricker BH. Terbinafine-associated hepatic injury. *J Hepatol* 1994; 21:115-7.
 18. Pervez Z, Johnson MW, Rubin RA, Sellers M, Zayas C, Jones JL, et al. Terbinafine-induced hepatic failure requiring liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13:162-4.