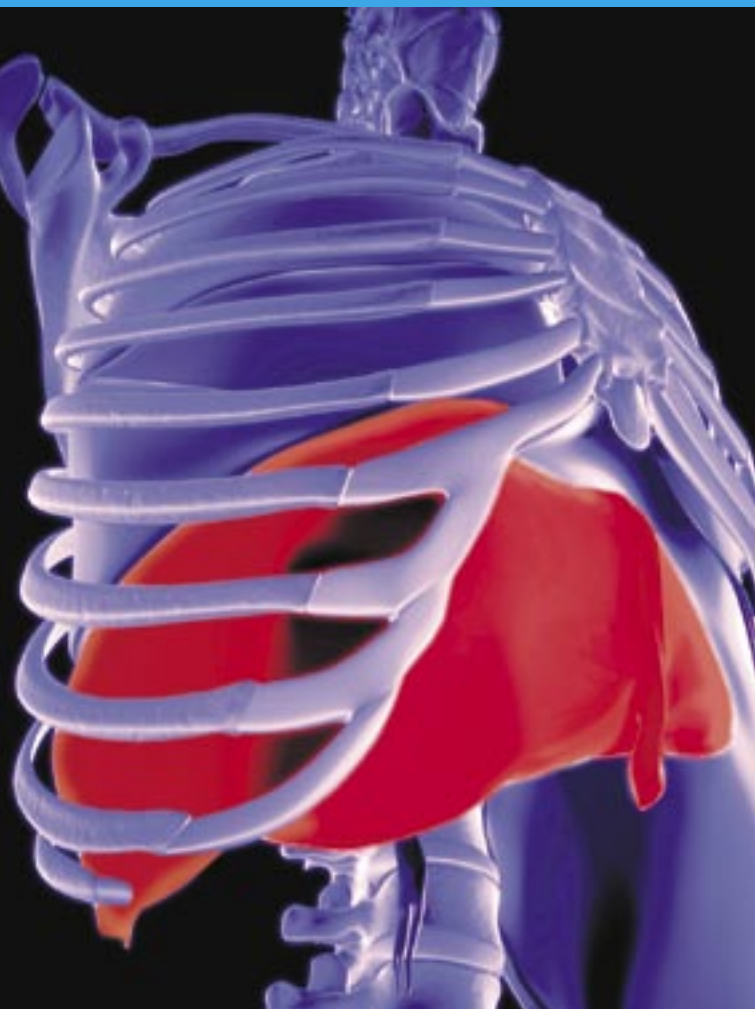


# Österreichische Ärztezeitung

Juli 2008

Supplementum



## Hepatotoxizität von Antibiotika

Rezente Warnungen vor hepatotoxischen Nebenwirkungen eines Chinolons haben in der Ärzteschaft Verunsicherung ausgelöst. Den aktuellen Anlass des „Dear Doctor letter“ der Firma Bayer zu Moxifloxacin sowie der Anpassung der Fachinformation von Levofloxacin hat die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten (ÖGI) zum Anlass genommen, sich mit der Thematik intensiver auseinanderzusetzen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind nun in Form dieses konsensuellen Experten-Statements publiziert.

Die potenziellen Lebernebenwirkungen vieler Antibiotika werden im Gegensatz zur Nephrotoxizität unterschätzt. Diese müssen aber unbedingt im Gesamtkontext des mehr oder minder ausgeprägten hepatischen Nebenwirkungspotenzials verschiedenster antimikrobieller Substanzen und Substanzgruppen gesehen werden. Die Hepatotoxizität von Antibiotika ist ein Faktum, das sehr viele Substanzen und Substanzgruppen betrifft und das im ärztlichen Bewusstsein einen höheren Stellenwert verdient. Nur so ist es möglich, dauerhafte Schädigungen der Patienten zu vermeiden.

## Experten Statement

Vorsitz: Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger  
Co-Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer  
Teilnehmer: OA Dr. Oskar Janata, Univ.-Prof. Dr. Markus Müller, Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radoslavjevic, Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, OA Dr. Gernot Zollner



### 1. Pathogenese

Antibiotika stehen in manchen Statistiken an zweiter Stelle in der Reihe jener Medikamente, die hepatotoxisch wirken können [1]. Nach unpublizierten Daten der Medizinischen Universität Graz (1997–2007) sind sie die häufigste medikamentöse Ursache für Leberbiopsien. Das Spektrum möglicher medikamentöser Leberschäden zeigt Tab. 1. Nach der Pathogenese werden zwei Formen der Hepatotoxizität unterschieden, die intrinsische und die idiosynkratische. Die



Univ.-Prof.  
**DDr. Wolfgang Graninger**  
Klin. Abt. für Infektionen  
und Tropenmedizin  
Univ.-Klinik für  
Innere Medizin I, MU Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Florian Thalhammer**  
Klinische Abteilung für  
Infektionen und Tropen-  
medizin, Univ.-Klinik für  
Innere Medizin I, MU Wien



OA  
**Dr. Oskar Janata**  
Krankenhaushygiene  
Donauspital im SMZ Ost  
der Stadt Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Markus Müller**  
Univ.-Klinik für Klinische  
Pharmakologie  
MU Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Markus Peck-  
Radosavljevic**  
Klin. Abt. für Gastro-  
enterologie und Hepatologie  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin III, MU Wien

intrinsic Hepatotoxizität (wie sie z.B. bei Paracetamol besteht) ist bis zu einem gewissen Grad vorhersehbar und dosisabhängig. Die idiosynkratische Form ist unvorhersehbar, nicht dosisabhängig, benötigt oft multiple Kofaktoren (z.B. Genpolymorphismen von Entgiftungsenzymen, HLA-Assoziation, gleichzeitige Gabe anderer Medikamente) und kann weiter in eine metabolische und eine immunoallergische Form unterteilt werden (Tabelle 1).

Antibiotika und andere Substanzen können Phase-I-Enzyme (Cytochrom P450) der hepatischen Detoxifizierung entweder stimulieren (z.B. Rifampicin, Antiepileptika, Alkohol) oder hemmen (z.B. Makrolide, Antimykotika, Proteaseinhibitoren). In beiden Fällen können toxische Metaboliten anfallen, die dann zu einer direkt metabolischen oder immunologischen Leberschädigung führen. Dies lässt sich am Beispiel von Isoniazid erläutern. Dieses führt anfangs bei 10 bis 20% der Patienten zu einer asymptomatischen Erhöhung der ALT, bedingt durch die Tatsache, dass neben der (hauptsächlichen) Bildung eines nicht toxischen Metaboliten ein bestimmter Teil der Substanz in einen toxischen Metaboliten umgewandelt wird. In den meisten Fällen kommt es dann zu einer metabolischen Adaptation mit Normalisierung der Leberwerte. Bei etwa 1% der Patienten hingegen steigt – u.a. gefördert durch

CYP450-Induktoren wie Rifampicin – die Produktion des toxischen Metaboliten weiter an, und es kommt zur Hepatitis. Die molekularen Mechanismen der Lebertoxizität werden in Tab. 2 aufgelistet.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass Medikamente nicht nur Hepatozyten, sondern auch Cholangiozyten schädigen können. Eine medikamentös induzierte Cholestase (Abb. 1) kann sich als blande (z.B. durch Fusidinsäure) oder als inflammatorische Cholestase (z.B. durch Flucloxacillin, Erythromycin, Amoxicillin/Clavulansäure) äußern. Die Cholestase-auslösenden Mechanismen können auf Ebene der Hepatozyten, der kleinen oder der großen Gallengänge ablaufen (Abb. 1).

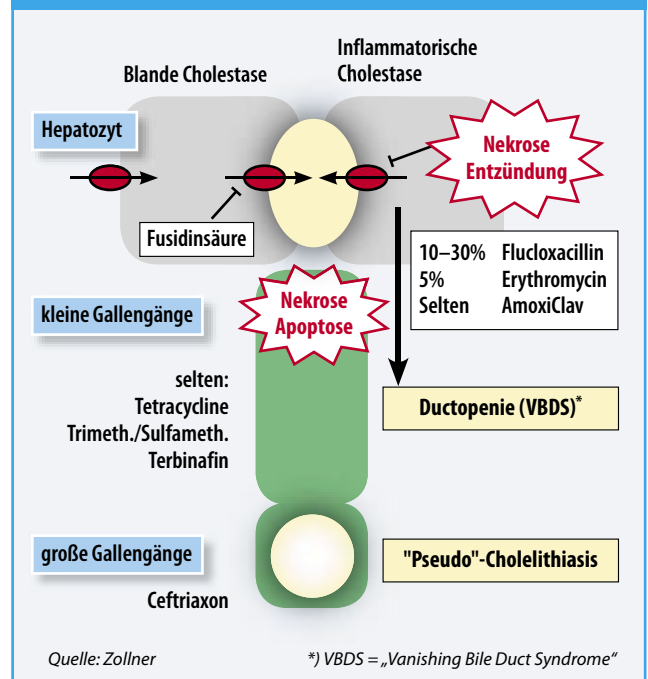
Einen Überblick über die wichtigsten Antibiotikagruppen und deren bevorzugte Hepatotoxizitäten bietet Tab. 3.

**Tab. 1: Mögliche Lebertoxizitäten durch Medikamente**

Unspezifische Erhöhung von ALT und Gamma-GT	50% bei Clindamycin 20% bei Isoniazid 15% bei Ciprofloxacin
Hepatitis	akut/fulminant/chronisch
Cholestase	akut/chronisch
Steatose, NASH	
Granulome	„granulomatöse Hepatitis“

Quelle: Zollner

**Abb. 1: Mechanismen der medikamentös induzierten Cholestase**



## 2. Toxicogenomics

Medikamententoxizitäten sind in den letzten 15 Jahren als Gründe für Marktrücknahmen in den Vordergrund getreten, während andere Aspekte, wie etwa die Pharmakokinetik, heute nicht mehr eine so große Rolle spielen. Von den Arzneimitteln, die – laut einer Übersicht der FDA in den USA – zwischen 1976 und 2005 vom Markt genommen wurden, entfallen ca. 21% auf hepatotoxische Substanzen.

Aufgrund der Entschlüsselung des menschlichen Genoms sind Gebiete wie „Pharmacogenomics“ und „Toxicogenomics“ stärker in den Vordergrund getreten – mit der Zielvorstellung, genetische Screening- bzw. Teststrategien zu entwickeln, mit denen bestimmte Medikamententoxizitäten von vornherein

bestimmt und den betreffenden Patienten daher „maßgeschneiderte Therapien“ angeboten werden können. In der Praxis ist man allerdings noch weit von diesem Ziel entfernt – u.a. weil die Datenlage zu den Interaktionen zwischen Geno- und Phänotyp sowie zwischen Genotyp und Umwelt derzeit noch fragmentarisch ist [2].

**Tab. 2: Molekulare Mechanismen der Hepatotoxizität**

Medikamentenbindung an intrazelluläre Proteine	Gestörte Enzymfunktion Verminderte Proteinsynthese ATP-Abfall Störung des Zytoskeletts, Zellruptur
Mitochondrialer Schaden	Gestörte Fettsäureoxidation → Steatose
Medikament/Protein-Verbindung	Neoantigene: Antikörper, T-Zell-Immunantwort
Apoptose	Zelluntergang
Störung von Transportmechanismen	Gestörte Gallensekretion
Schädigung von Cholangiozyten	Cholestase, VBDS
Aktivierung von Stellatzellen	→ Fibrose

Quelle: Zollner

**Tab. 3: Hepatotoxizität verschiedener Antibiotika(gruppen)**

Substanzgruppe	Substanz/en	Präsentation/Mechanismus
<b>Penicilline</b>	Amoxicillin/ Clavulansäure	Cholestase – Hepatitis, selten VBDS; Assoziation mit HLA-Klasse-II-Antigenen → immunol. Idiosynkrasie; Hypersensitivität in 30–40%
	Isoxazolyl-Penicilline (Flucloxacillin, Oxacillin)	Cholestatische Hepatitis; VBDS 10–30% → biliäre Zirrhose
<b>Sulfonamide</b>		Cholestase (bland, inflammatorisch) oder hepatozelluläre Nekrose; chronische Hepatitis; Polymorphismen der N-Acetyltransferase (toxischer Intermediärmetabolit → direkte Toxizität/immunoallergische Mechanismen)
<b>Makrolide</b>	Erythromycin, Clarithromycin, selten: Azithromycin, Roxithromycin	Cholestatische Hepatitis, VBDS; Hypersensitivität; intrinsische Hepatotoxizität
<b>Tetrazykline</b>		Hemmung der mitochondrialen Fettsäureoxidation; mikrovesikuläre Steatose
	Minocyclin	Hypersensitivität; Autoimmunhepatitis Typ 1 (ANA positiv)
<b>Nitrofurantoin</b>		Hepatozelluläre Nekrose; akute Cholestase; Granulome; Fibrose, Zirrhose; Autoimmunhepatitis Typ 1 (ANA, SMA positiv)
<b>Chinolone</b>		Hepatozelluläre Nekrosen, cholestatische Hepatitis; immunoallergische Reaktionen

Quelle: Zollner/Trauner



Univ.-Prof.  
**Dr. Michael Trauner**  
Klin. Abt. für Gastro-  
enterologie und Hepatologie  
Medizinische  
Universitätsklinik  
MU Graz



Prim. Univ.-Doz.  
**Dr. Christoph Wenisch**  
4. Medizinische Abteilung  
mit Infektiologie  
SMZ Süd KfJ-Spital  
d. Stadt Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Günter Weiss**  
Klin. Abt. für Allg. Innere  
Medizin  
Univ.-Klinik für Innere Medizin  
MU Innsbruck



OA  
**Dr. Gernot Zollner**  
Klin. Abt. für Gastro-  
enterologie und Hepatologie  
Medizinische  
Universitätsklinik  
MU Graz

Grundsätzlich lassen sich hinsichtlich der Hepatotoxizität von Antibiotika drei Gruppen von Genprodukten unterscheiden. Solche, die

- zu einer Toxifizierung der Substanz führen,
- zu einer Detoxifizierung der Substanz führen,
- für immunologische Reaktionen verantwortlich sind.

Ein Beispiel für eine Toxifizierung ist das CYP2E1-Gen, das ein Protein aus der Cytochrom-P450-Gruppe kodiert. Knock-out-Mäuse, denen dieses Gen fehlt, sind erheblich weniger empfindlich gegen die lebertoxische Wirkung von Paracetamol als Mäuse mit genetischem Wildtyp [3]. Insbesondere der c1-homozygote Genotyp von CYP2E1 hat ein hohes Risiko, z.B. für eine Isoniazid-induzierte Hepatitis [4].

Eine Detoxifizierung kann entweder auf metabolischem oder auf antioxidativem Weg erfolgen. Ein gutes Beispiel für eine metabolische Detoxifizierung ist die Funktion der N-Azetyltransferase 2 (NAT-2), für die viele verschiedene Polymorphismen bekannt sind. Liegt ein sogenannter langsamer Polymorphismus („slow acetylator“) vor, so steigt wiederum das Risiko für eine Tuberkulostatika-induzierte Hepatitis, eben weil die metabolische Detoxifizierung nicht schnell genug erfolgt [5].

Ein Beispiel für eine antioxidative Detoxifizierung ist der Transkriptionsfaktor Nrf2, der zur Induktion einer Glutathiontransferase führt. Nrf2-Knock-out-Mäuse sind wesentlich

empfindlicher auf die hepatotoxische Wirkung von Paracetamol als Wildtiere [6].

Ein Beispiel für eine immunologisch wirksame Genmutation ist die HLA-2-Variante DRB1\*1501, die bei einem hohen Prozentsatz der Betroffenen zu einer Hepatotoxizität von Amoxicillin/Clavulansäure führt [7].

Ein gutes Beispiel dafür, wie die Zukunft aussehen könnte, ist der nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer Abacavir, der bei etwa 5% der Patienten Hypersensitivitätssyndrome auslöst. Diese Hypersensitivität ist stark mit einigen HLA-Allelen, nämlich HLA-B\*5701, HLA-DR7 und HLA-DQ3, assoziiert [8]. Heute existiert bereits ein Test auf diese Allele, sodass eine Gabe von Abacavir an potenziell überempfindliche Patienten vermieden werden kann.

### 3. Einteilung und Definitionen

Zunächst ist anzumerken, dass erhöhte Transaminasen/Gamma-GT nicht immer einen Leberschaden bedeuten, sondern auch eine adaptive Antwort auf ein Medikament ausdrücken können.

Nach dem Transaminasenmuster lassen sich, laut der Klassifikation der CIOMS („Council for International Organisation of Medical Sciences“), drei Kategorien der medikamenten-induzierten Hepatotoxizität („Drug-Induced Liver Injury“ – DILI) unterscheiden, nämlich „hepatozellulär“, „cholestatisch“ und „gemischt“ (Tab. 4).

Eine hepatozelluläre DILI verursachen u.a. Isoniazid, Ketoconazol, Pyrazinamid, Rifampicin, Tetracykline und Trovafloxacin; eine gemischte DILI u.a. Clindamycin, Nitrofurantoin, Sulfonamide und Trimethoprim/Sulfamethoxazol; eine cholestatische DILI u.a. Amoxicillin/Clavulansäure, Erythromycin und Terbinafin.

**Tab. 4: CIOMS-Klassifikation der DILI**

- $R = (ALT/ULN) / (AP/ULN)$
- Hepatozellulär (ALT ↑ 3 x ULN)  $R \geq 5$
- Gemischt (ALT ↑ 3 x ULN + AP ↑ 2 x ULN)  $5 > R > 2$
- Cholestatisch (AP ↑ 3 x ULN)  $R \leq 2$

Legende: R = Ratio (Quotient); ULN = Upper Limit of Norm (oberer Normalwert); AP = Alkalische Phosphatase; ALT = Alanin-Aminotransferase (früher auch „GPT“)  
Quelle: Peck-Radosavljevic

Die nach dem Pathologen Hyman Zimmerman benannte und von der FDA verwendete „Hy's Rule“ der hepatozellulären DILI lautet: „Wenn ein hepatozellulärer Leberschaden plus Ikterus bei DILI ohne Gallenwegsobstruktion auftreten, so ist die erwartete Mortalität  $\geq 10\%$ .“ DILI ist hier definiert als gleichzeitige Erhöhung von ALT über das Dreifache und von Bilirubin über das Doppelte des oberen Normalwerts („Upper Limit of Norm“ – ULN).

Ein großes US-Review von Lee 2003 [9] zeigte, dass DILI für mehr als 50% aller akuten Leberversagen in den USA verantwortlich sind. Idiosynkratische Reaktionen treten mit einer Inzidenz zwischen 1:1.000 und 1:100.000, meist mit einer Latenz von 5 bis 90 Tagen auf und führen in 75% der Fälle zu Lebertransplantation oder Tod. Entscheidend ist das sofortige Absetzen der Medikation. Intrinsische, dosisabhängige Toxizitäten werden wiederum in einem hohen Prozentsatz von Paracetamol verursacht. Frauen sind von DILI wesentlich häufiger betroffen als Männer (73% der idiosynkratischen Reaktionen und 79% der Paracetamol-Intoxikationen betreffen Frauen). Zu bemerken ist auch, dass mehr als die Hälfte aller Paracetamol-Intoxikationen in nicht suizidaler Absicht erfolgt [10].

Die häufigsten Ursachen von idiosynkratischen DILI sind Antibiotika (v.a. auch Tuberkulostatika) und NSAR. Allerdings verursachen Medikamente mit idiosynkratischem Potenzial häufig auch nur milde, harmlose Erhöhungen der Transaminasen, etwa 15% davon gehen über das Dreifache der ULN hinaus.

In einem schwedischen Register [11] sind alle DILI-Patienten mit einem Bilirubin über dem Doppelten der ULN zwischen 1970 und 2004 erfasst. Dabei zeigt sich, dass die Letalität mit 12,7% für die hepatozelluläre DILI am höchsten ist, gefolgt von 7,8% für cholestatische und 2,4% für gemischte DILI. Letalitätsprädiktoren für die hepatozelluläre DILI sind das Alter und die Höhe von ALT und Bilirubin, für die beiden anderen Formen nur die Höhe des Bilirubins.

In der hepatologischen Praxis werden unterschiedliche Definitionen verwendet. Für klinische Studien gilt oft ein ALT  $>5x$  ULN oft als Ausschlusskriterium. Als „schwere Hepatotoxizität“ wird meist eine ALT  $>10x$  ULN beim Gesunden, eine ALT  $>10x$  Baseline beim Leberkranken und – unabhängig vom Ausgangswert – ein Bilirubin  $>3\text{mg/dl}$  definiert. Was DILI bei bekanntem Leberschaden betrifft, so weisen diese Patienten generell kein erhöhtes Risiko auf, hepatotoxische Medikamente führen aber häufiger zur Dekompensation der Leberfunktion [9].

## 4. Klinische Daten

### 4.1 Tetrazykline, Nitrofurantoin, Sulfonamide und Fusidinsäure

Die früher geübte intravenöse Anwendung von Tetrazyklinen hat nicht selten zu fulminantem Leberversagen (aber auch zu Nierenversagen und anderen schweren Nebenwirkungen) geführt, wobei es sich hier um eine intrinsische, also dosisabhängige DILI handelt. Nach einer Arbeit von Carson beträgt die Odds Ratio für akute Leberschäden hier etwa 5 [12].

Für orales Minocyclin sind zwei idiosynkratische Reaktionstypen beschrieben: einerseits eine allergische Sofortreaktion mit Eosinophilie, Dermatitis und Transaminasenerhöhung, andererseits eine Spätreaktion nach ein bis zwei Jahren, die als SLE-ähnliches Syndrom mit Fieber, Arthralgien und ANA-Erhöhung erscheint und einen chronischen Verlauf bis hin zur Lebertransplantation nehmen kann.

Für Tigecyclin, das ein Minocyclin-Derivat ist, liegen diesbezüglich noch so gut wie keine Daten vor.

Nitrofurantoin kann sowohl eine akute, selbstlimitierende Hepatitis (cholestatisch, granulomatös) [12] als auch eine chronische (Autoimmun)Hepatitis auslösen. Vor allem vor einer Langzeitanwendung ( $>10$  Tage) von Nitrofurantoin ist zu warnen!

Sulfonamide – aber auch Trimethoprim – können Cholestase und Leberzellnekrosen auslösen. Laut der bereits erwähnten Carson-Arbeit liegt hier die Odds Ratio für DILI bei 11,4 [12].

Fusidinsäure kann, dosisabhängig, zu cholestatischen Reaktionen führen, vor allem bei intravenöser Verabreichung.

### 4.2 Tuberkulostatika

Die Häufigkeit einer Tuberkulostatika-bedingten DILI hängt von der Prävalenz der Tuberkulose und ihrer Therapie ab – es ist kaum möglich, hier seriöse Zahlen anzugeben. Die Hepatotoxizität von Tuberkulostatika ist auch vom beobachteten Kollektiv (Altersgruppe, Geografie, Begleiterkrankungen etc.) abhängig.

Isoniazid (INH) kann auf idiosynkratischem Weg eine akute Hepatitis mit Leberzellnekrosen bis hin zum akuten Leberversagen auslösen. Isoniazid hemmt CYP450. Auch Rifampicin kann zu Cholestase und akutem Leberversagen (intrin-

sisch und idiosynkratisch) führen. Es ist als Monotherapie wenig lebertoxisch, erhöht jedoch die Toxizität von INH massiv und induziert CYP450. Bei Hypersensitivität sind akute Nekrosen möglich. Eine granulomatöse Hepatitis kann (intrinsisch und idiosynkratisch) durch Pyrazinamid ausgelöst werden. Aber auch akute Nekrosen sind beschrieben. Allopurinol verlängert die Halbwertszeit von Pyrazinamid. Weiters können alle Tuberkulostatika zu allergischen Reaktionen führen.

Laut einem Positionspapier der American Thoracic Society (ATS) [13] sollte bei Therapie einer latenten Tuberkulose bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum, mit hepatotoxischer Begleitmedikation, mit bekannter Virushepatitis, anderen bekannten Lebererkrankungen oder erhöhtem ALT-Ausgangswert ein ALT-Monitoring durchgeführt werden (Abb. 2). Das Gleiche gilt für Schwangere, Patienten mit Isoniazid-Hepatitis in der Anamnese und innerhalb von drei Monaten post partum. Wenn eine manifeste Tb behandelt wird, sollten zusätzlich zu den genannten Gruppen auch HIV-positive Patienten ALT-monitiert werden. Eine Tb-Therapie sollte unterbrochen bzw. modifiziert werden, wenn Hepatitis-Symptome bzw. Ikterus vorliegen und die ALT über dem Dreifachen des ULN liegt, oder bei Fehlen von Symptomen, wenn die ALT das Fünffache des ULN übersteigt [13] (Abb. 2). Faktoren, die das DILI-Risiko einer Tb-Therapie erhöhen, finden sich in Tab. 5.

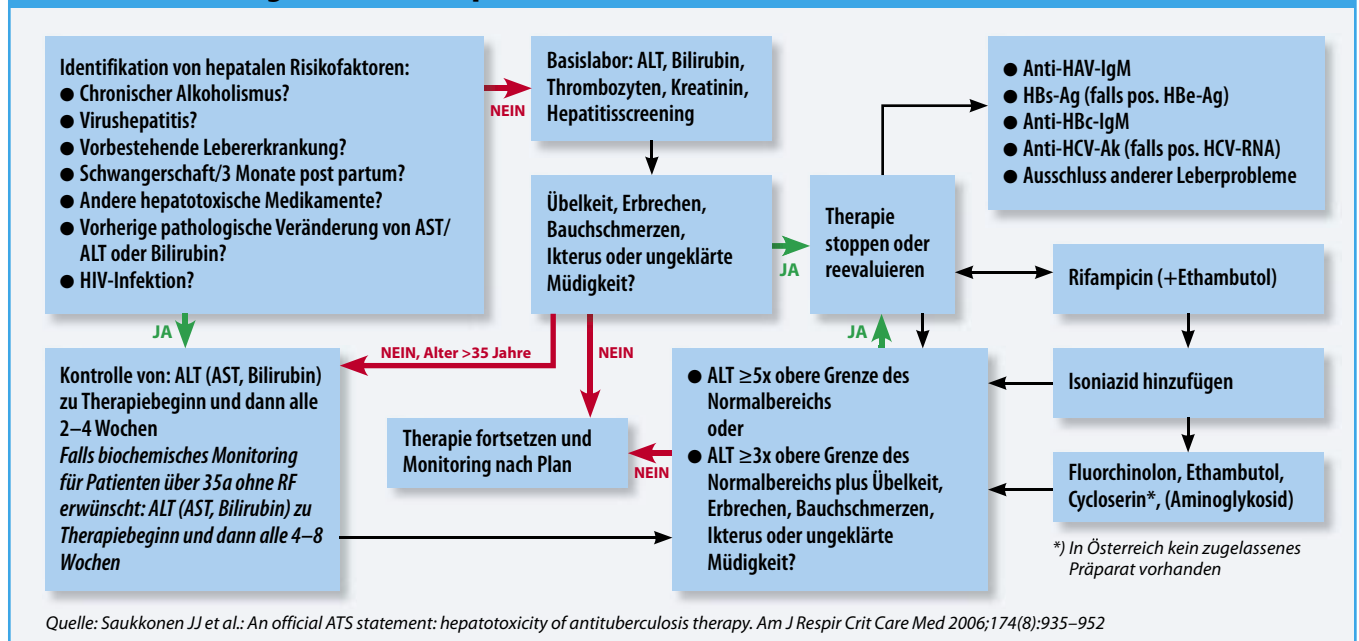
Eine Weiterführung einer unterbrochenen Therapie mit Rifampicin ± Ethambutol kann erfolgen, wenn die ALT  $<2 \times$  ULN ist, bei INH nach etwa drei bis sieben Tage. Eine neuerliche Gabe von Pyrazinamid sollte in der Regel vermieden werden.

### 4.3 Makrolide, Lincosamide

Makrolide (vor allem Erythromycin, seltener Clarithromycin, Azithromycin, Roxithromycin, Telithromycin) können eine cholestatische Hepatitis oder auch ein „Vanishing Bile Duct Syndrome“ (VBDS) auslösen, meist mit Latenzzeiten von einer bis vier Wochen, jedoch nach Reexposition bereits nach 24 bis 48 Stunden! Bei Kindern unter zehn Jahren sind selten DILI durch Makrolide zu beobachten. Bei Erythromycin spielt offenbar die Art der chemischen Verbindung für die Hepatotoxizität eine Rolle (Häufigkeit von DILI durch Erythromycin-Estolat häufiger als durch Äthylsuccinat > Stearat > Propionat). Es handelt sich dabei um eine intrinsische, dosisabhängige Toxizität. Daneben sind auch Hypersensitivitätsreaktionen beschrieben. Die Prognose ist zumeist recht gut.

Als Vertreter der Lincosamide ist vor allem Clindamycin im Gebrauch. Clindamycin erzeugt zumeist eine gemischte DILI [14]. In 50% aller Fälle erzeugt diese Substanz eine asymptomatische, banale ALT-Erhöhung  $<5 \times$  ULN, die sich trotz wei-

**Abb. 2: Monitoring bei Tbc-Therapie**



terer Exposition zumeist normalisiert. Aber auch schwere, akute, cholestatische Hepatitiden sind beschrieben.

#### 4.4 Betalaktame

In einer englischen Studie [15] wird die Rate von Ikterus nach Verschreibung von Amoxicillin/Clavulansäure (AmoxiClav) mit 9,91/100.000, nach Flucloxacillin mit 3,6/100.000 angegeben. Eine retrospektive Analyse von 461 DILI-Patienten ergab als häufigste Ursache AmoxiClav (12,8%), wobei Risikofaktoren für einen schweren Verlauf weibliches Geschlecht, hepatozellulärer Schaden und Ikterus waren. Das generelle Risiko für Transplantation oder Tod betrug in diesem Kollektiv 11,7% [16]. Ein akutes Leberversagen aufgrund von AmoxiClav beruht zumeist auf einer cholestatischen Hepatitis und betrifft häufiger Männer [17]. Andererseits ergab eine retrospektive Analyse von 153 AmoxiClav-bedingten DILI-Fällen ein Überwiegen des gemischten (n=83) über den hepatozellulären (n=35) und den cholestatischen (n=24) Typ [18]. Die Letalität in dieser Kohorte lag bei 2%. Eine retrospektive Analyse [19] von über 93.000 Patienten, die AmoxiClav, und von über 360.000 Patienten, die Amoxicillin alleine erhalten hatten, ergab 35 Fälle von idiopathischer akuter DILI, von denen keiner tödlich war. 14 Fälle traten unter Amoxicillin alleine, 21 Ereignisse unter AmoxiClav auf. Somit betrug die Häufigkeit einer akuten Leberschädigung in dieser Studie 0,3 auf 10.000 Verschreibungen für Amoxicillin und 1,7 pro 10.000 Verschreibungen für AmoxiClav. Dabei spielt sowohl die Anzahl der Antibiotikatherapien (höheres Risiko nach zwei oder mehr Kuren) als auch das Lebensalter für das Risiko einer DILI unter AmoxiClav eine Rolle [19].

**Tab. 5: Risikofaktoren für Lebertoxizität einer Tb-Therapie**

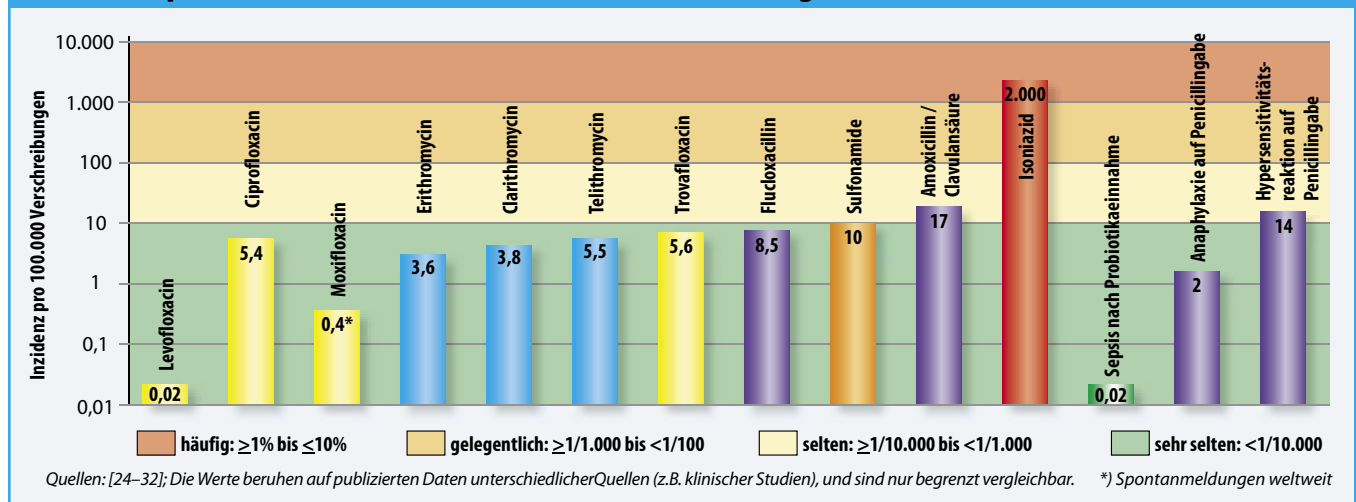
Erhöhtes Risiko	
Alkohol	Komedikation
INH in Kombination	positives HBe-Antigen
Erhöhte ALT	HCV, HIV (?)
Alter: >35 oder <5 Jahre	HIV & HCV!
Schwangerschaft	Malnutrition
nach Leber-TX	HLA-DQB1
Kein erhöhtes Risiko	
Geschlecht	positives HBs-Antigen
ethnische Herkunft	

Quelle: Janata

Eine cholestatische Hepatitis ist ganz selten aber auch für andere Betalaktame bzw. Betalaktamaseinhibitoren wie Cephalosporine, Sulbactam oder Tazobactam beschrieben, wobei genauere Zahlen über deren Inzidenz fehlen. Todesfälle sind nicht bekannt.

Generell kann es bei allen Betalaktamen zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme kommen, wobei die Inzidenz eben für Aminopenicilline und Staphylokokkenwirksame Penicilline am höchsten ist. Akutes Leberversagen ist – zumindest als Fallberichte – auch für Piperacillin, Cephalosporine (Ceftriaxon, Cefuroxim, Cefazolin, Cefotaxim), Sulbactam, Peneme und Aztreonam beschrieben.

**Abb. 3: Hepatotoxizität verschiedener Antibiotika im Vergleich**



## 4.5 Chinolone

Die pharmakologischen Eigenschaften der Chinolone sind stark von der individuellen Substitution der Grundstruktur abhängig. Dies gilt auch für die Hepatotoxizität. Laut zwei Übersichten aus 2001 und 2003 [20, 21] liegt die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen der drei gängigen Chinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) insgesamt bei 10%, wobei hier Moxifloxacin mit 16,2% eine Spur schlechter abschneidet als die beiden anderen Substanzen.

In einer „Mitteilung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft“ mit Stichtag 24. Oktober 2002 war hingegen der prozentuale Anteil der Berichte über Leberreaktionen für Ciprofloxacin 21,9%, für Levofloxacin 18,2% und für Moxifloxacin (das allerdings damals erst seit drei Jahren auf dem Markt war) nur 9,2% [22]. Zu bemerken ist, dass schwere Leberschäden laut Austria-Codex-Fachinformation als sehr selten (< 1:10.000) für alle drei genannten Chinolone angegeben werden.

Laut einer rezenten Publikation [23], in der eine Reihe von Antibiotika hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen gegenübergestellt werden, schneidet Moxifloxacin, gerade was die hepatischen Nebenwirkungen betrifft, deutlich besser ab als eine Reihe anderer gängiger Substanzen (Abb. 3).

## 5. Conclusio

Während man sich im klinischen Alltag der möglichen Nephrotoxizität von Antibiotika immer bewusst ist, besteht für hepatotoxische Nebenwirkungen eine geringere Sensibilität. Viele der publizierten Werte stammen aus unterschiedlichen Quellen bzw. beruhen auf weltweiten Spontanmeldungen und sind daher nur begrenzt miteinander vergleichbar. Hepatotoxizität kommt bei vielen antimikrobiellen Substanzen vor, ist jedoch mit wenigen Ausnahmen sehr selten. Bei korrektem Einsatz können Antibiotika als sicher angesehen werden. In Zukunft sollte aber vermehrt auf die potentielle Hepatotoxizität geachtet werden. ■

## Literatur

1. Meier Y et al., *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(2):135-143.
2. Muller M, *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41(6):231-240.
3. Lee SS et al., *J Biol Chem* 1996;271(20):12063-12067.
4. Huang YS et al., *Hepatology* 2003;37(4):924-930.
5. Huang YS et al., *Hepatology* 2002;35(4):883-889.
6. Enomoto A et al., *Toxicol Sci* 2001;59(1):169-177.
7. O'Donohue J et al., *Gut* 2000;47(5):717-720.
8. Mallal S et al., *Lancet* 2002;359(9308):727-732.
9. Lee WM, *N Engl J Med* 2003;349(5):474-485.
10. Watkins PB und Seeff LB, *Hepatology* 2006;43(3):618-631.
11. Bjornsson E und Olsson R, *Hepatology* 2005;42(2):481-489.
12. Carson JL et al., *Ann Intern Med* 1993;119(7 Pt 1):576-583.
13. Saukkonen JJ et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):935-952.
14. Navarro VJ und Senior JR, *N Engl J Med* 2006;354(7):731-739.
15. Hussaini SH et al., *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(1):15-20.
16. Andrade RJ et al., *Gastroenterology* 2005;129(2):512-521.
17. Fontana RJ et al., *Dig Dis Sci* 2005;50(10):1785-1790.
18. Gresser U, *Eur J Med Res* 2001;6(4):139-149.
19. Garcia Rodriguez LA et al., *Arch Intern Med* 1996;156(12):1327-1332.
20. Leone R et al., *Drug Saf* 2003;26(2):109-120.
21. Rubinstein E, *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 3:3-8; discussion 44-48.
22. Keine Autoren angegeben: Mitteilung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. *Dtsch Ärztebl* 2002;
23. Shlaes DM und Moellering RC, *Lancet Infect Dis* 2008;8(2):83-85.
24. Idso, *Bull World Health Organ* 1968
25. Derby LE et al., *Med J Aust* 1993;158(9):596-600 und 600-602
26. Rodriguez, *Ann Int Med* 1996
27. Höffler, *Dtsch Ärztebl* 2000
28. Carbon C, *Therapie* 2001;56(1):35-40
29. Forget, *Drug Saf* 2006
30. Walker, [www.fda.gov](http://www.fda.gov) 2006
31. Polson JE, *Clin Liver Dis* 2007;11(3):549-561
32. Bayer HealthCare, Data on file: Sept. 2007. Der Wert für Moxifloxacin beruht auf weltweiten Spontanmeldungen mit als "serious" berichteten Leber-bezogenen Ereignissen einschließlich erhöhter Werte für Leberenzyme oder Bilirubin.

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Österreichische Ärztekammer, Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, [presse.verlag@oak.at](mailto:presse.verlag@oak.at); Chefredaktion: Mag. Martin Stickler, Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg DW 18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Vorsitz: Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger; Co-Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer; Teilnehmer: OA Dr. Oskar Janata, Univ.-Prof. Dr. Markus Müller, Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radoslavjevic, Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, OA Dr. Gernot Zollner; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Hans Ringhofer; **Titelbild:** mauritius images; **Auflage:** 22.800 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH, oder der Medical Dialogue GmbH; Mit freundlicher Unterstützung der Firma Bayer Austria.