

Nebenwirkungen A-Z ...Leber und Niere

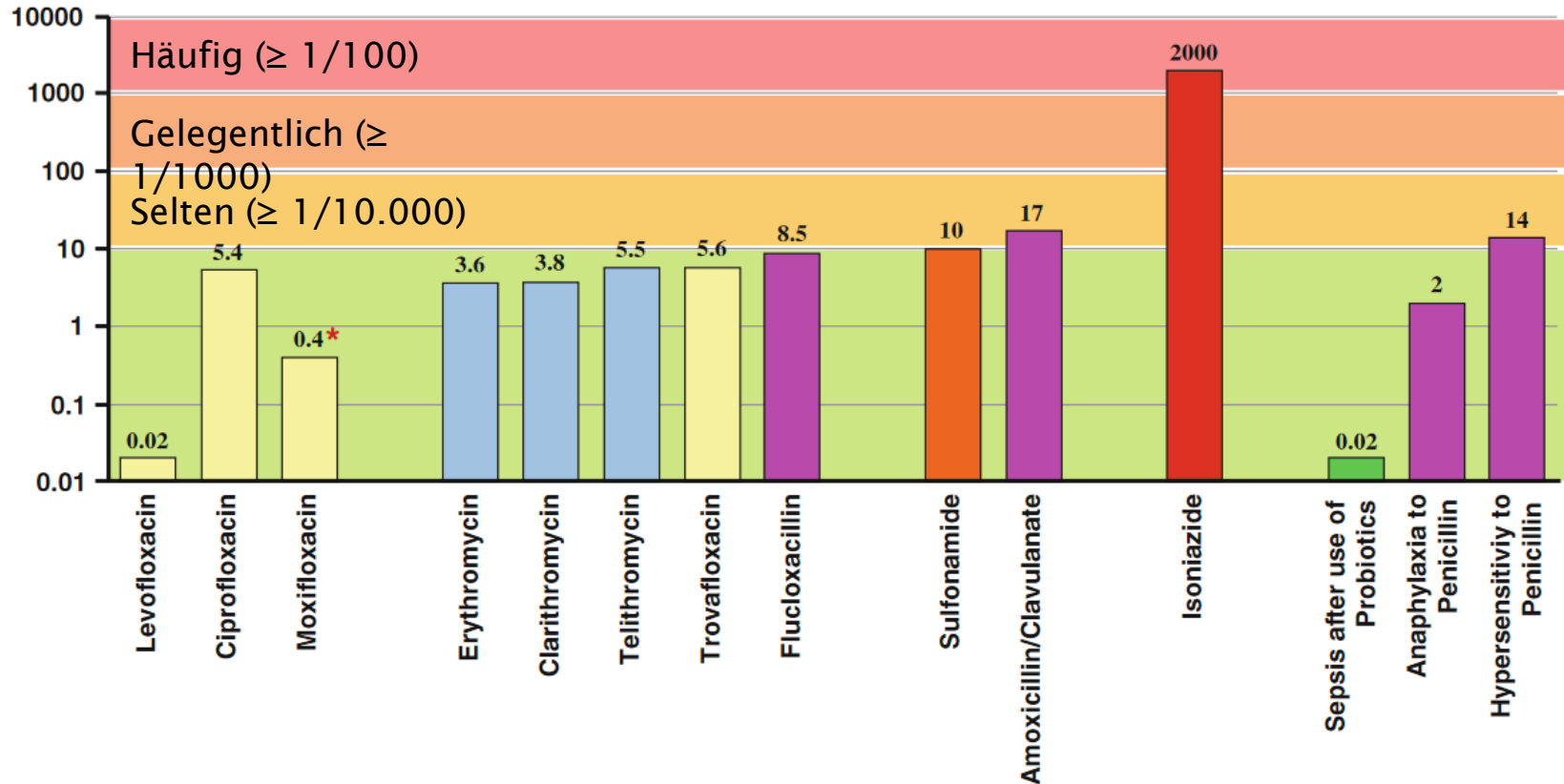
Matthias G. Vossen

Universitätsklinik für Innere Medizin I

Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin

Hepatotoxizität

Inzidenz der Hepatotoxizität



Nach Leitner, Infection, 2010

Pathophysiologie

- Hepatotoxizität in der Regel durch toxische Metaboliten
 - Intrinsische Hepatotoxizität – dosisabhängig
 - Meist durch Paracetamol
 - Idiosynkratische Hepatotoxizität – sporadisch/nicht vorhersagbar
 - Meist durch Tuberkulostatika und NSAR
 - 1:1000 – 1:100.000
 - Latenzzeit 5-90 Tage nach auslösendem Faktor
 - Oft nur leichte Transaminasen Erhöhung
 - Nur 15% echte DILI (3x UNL ALT, 2x UNL Bilirubin)
 - 75% führen zur LTX
- Anstieg von ALT nicht zwingend mit Toxizität verbunden
 - Kann auch passagerer Ausdruck der Metabolismus Adaptierung sein

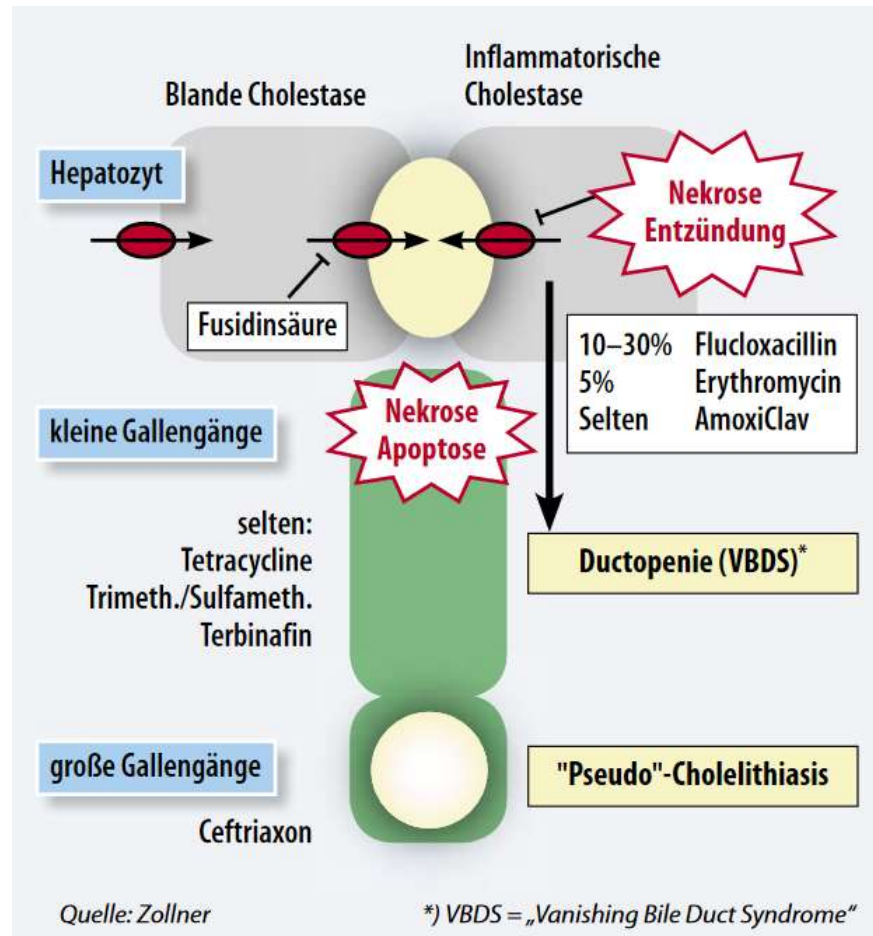
Karamanakos PN, Int J Toxicol 2007; Tillonen J, Alcohol Clin Exp Res 2000; Freundt KJ, Alcohol 1990; Fjeld H, Tidsskr Nor Laegeforen 2014.

Mechanismen

- Bindung von intrazellulären Proteinen
 - Gestörte Enzymfunktion
 - Gestörte Proteinsynthese
 - ATP Abbau
 - Cytoskelett Störung
- Mitochondriale Störung
 - Gestörte Fettsäure Oxidation -> Steatosis hepatis
- Neoantigen Bildung aus Medikament und Proteinen -> Immun Antwort
- Direkte Apoptose
- Störung von Gallensäurenexport
- Beschädigung der Cholangiozyten -> Cholestase, „vanishing bile duct syndrome“
- Aktivierung von Ito Zellen -> Leberzirrhose

Leitner, Infection 2010

Mechanismen



ÖGIT/OEGHO Expertenstatement Hepatotoxizität von Antibiotika, 2008

Hepatozelluläre Schädigung

- Hepatozelluläre Schädigung (ALT > 3x oberer Grenzwert) durch
 - INH, Pyrazinamid, Rifampicin, Tetracykline
 - Mortalität 12,7%
- Cholestatische Schädigung durch
 - Clavulansäure, Erythromycin, Terbinafin, Flucloxacillin
 - Mortalität 2,4%
- Mischbild
 - Clindamycin, Nitrofurantoin, Sulfonamide, Co-trimoxazol
 - Mortalität 7,8%
- Deutlich erhöhte Mortalität (>10%) wenn hepatozelluläre Schädigung mit Bilirubin Anstieg (>2x) jedoch ohne Gallenwegsobstruktion auftritt

Leitner, Infection 2010; Jäger W, personal communication

Nephrotoxizität

Nephrotoxizität

- Warum ist die Niere so empfindlich?
 - Hoher Blutfluss
 - Geringer Sauerstoffpartialdruck in der Medulla
 - Mehrere hoch spezialisierte Gewebe/Zellen
 - Hohe Oberfläche -> vermehrte Exposition
 - Hohe Konzentrationen von filtrierte/n/ausgeschiedenen Stoffen
- Antibiotika assoziierte Nephrotoxizität in der Regel reversibel
 - Hohe Mortalität durch ANV

Fanos, J Chemotherapy, 2001; Manian, Rev Infect Dis 1990

Mechanismen

- Eine Substanz kann mehrere Bereiche der Niere schädigen
- Intrinsisch – dosisabhängig
 - Vas afferens: Vasokonstriktion/ Vasodilatation
 - Direkte Schädigung des Tubulus
 - Degeneration / Nekrose
 - Obstruktion z.B. durch Kristallbildung
- Idiosynkratisch
 - Immunmedierte Schädigung
 - Glomerulonephritis
 - Interstitielle Nephritis
 - Hypersensitivität

Leitner, Infection 2010; Jäger W, personal communication

Mechanismen

| Compounds | Vascular damage | Tubular damage | Tubular damage (key point) | Mechanism of damage | Comments |
|-----------------|-----------------|---------------------|--|---|---|
| Aminoglycosides | + | +++ | Lysosomal tropism | Protein reabsorption Protein synthesis Mitochondrial toxicity Alteration Na/K pump | Numerous factors modulate nephrotoxicity (see text) Single doses are less nephrotoxic Netilmicin is less nephrotoxic Peak and trough level monitoring is important |
| Vancomycin | - | ++ | Lysosomal tropism | Not well known | Trough level monitoring is important Avoid concurrent aminoglycoside administration Teicoplanin is less nephrotoxic |
| Amphotericin B | ++ | ++ | Membrane permeability | Lipid peroxidation Ionophoric damage | New formulations (Ambisome, Amphocil, Abelcet) are less nephrotoxic Maintain normal hydration and electrolytes |
| Cephalosporins | - | ++ (old) ± (new) | Intratubular concentration of the drug | Lipid peroxidation Membrane protein acylation Mitochondrial toxicity | Nephrotoxicity is not relevant at clinical doses for new compounds |

Fanos, Journal of Chemotherapy, 2001

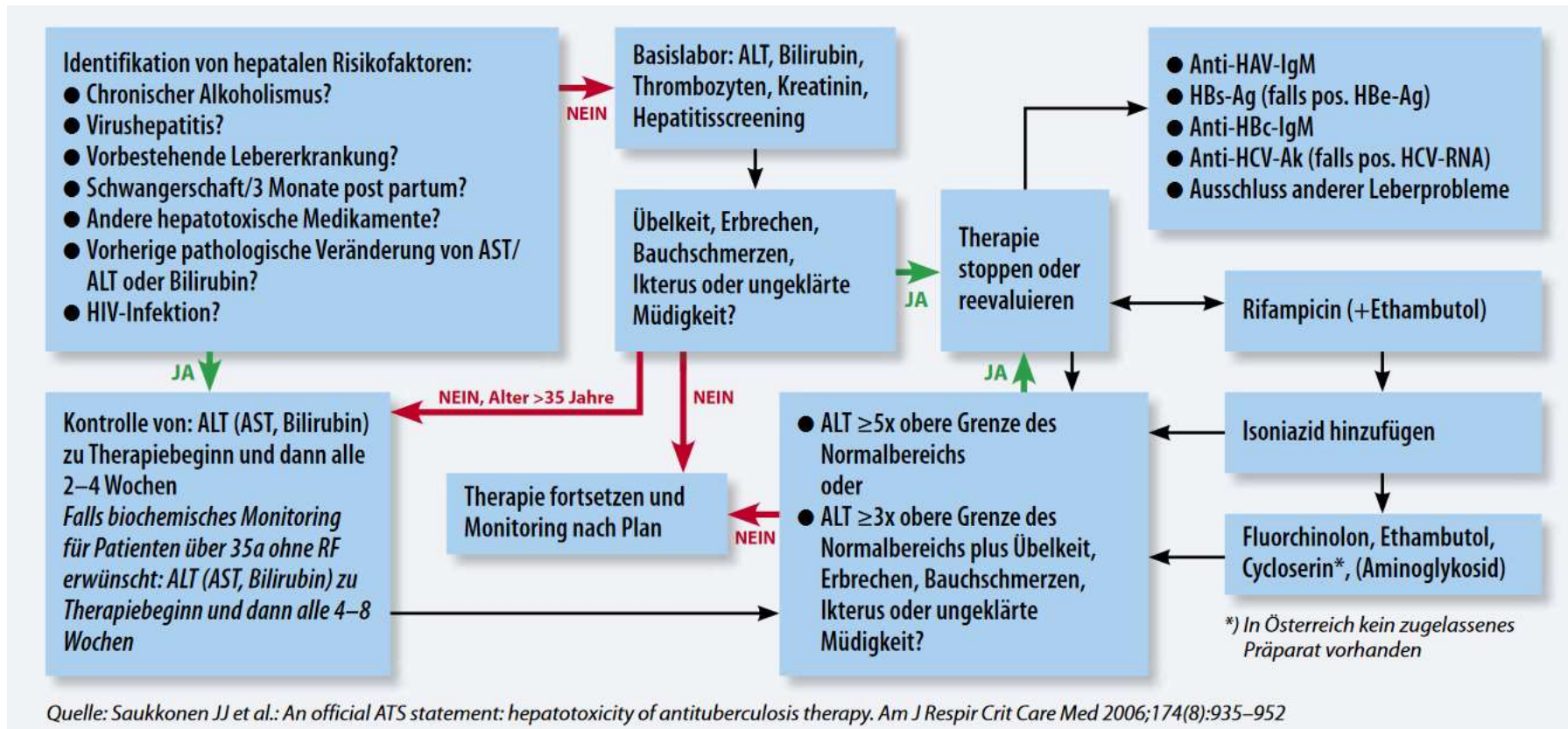
Einzelsubstanzen

Tuberkulostatika

- Antiinfektiva mit höchster Hepatotoxizität
- Nicht selten Therapielimitierend
- Risikogruppen Monitoring um Hepatotoxizität frühzeitig zu erkennen
- Bei sonst gesunden Patienten: anlassbezogene Kontrolle

Leitner, Infection 2010

Therapiemonitoring bei Tuberkulostatika



ÖGIT/OEGHO Expertenstatement Hepatotoxizität von Antibiotika, 2008

Isoniazid

- Hemmt CYP 450
- Abbau über NAT2 – Einfluss auf Toxizität umstritten
- Geringgradige Transaminasenauslenkungen bei 10-20% der Patienten
 - Meist in den ersten Tagen bis wenigen Wochen der Therapie
 - Zeichen einer Anpassung des Metabolismus
 - Spontan rückläufig trotz weiterer Therapie
- 1-2% akute idiosynkratische Hepatotoxizität
 - Hepatitis mit Leberzellnekrosen
 - Bis hin zu Leberversagen

Leitner, Infection 2010

Rifampicin

- Induziert CYP 450
- Eigenständig geringe Hepatotoxizität, mit INH jedoch beträchtlich
- Sowohl intrinsische, als auch idiosynkratische Toxizität
- Cholestase
- Leberzellnekrosen

Leitner, Infection 2010

Pyrazinamid

- Intrinsische und idiosynkratische Toxizität
 - Granulomatöse Hepatitis
 - Leberzellnekrosen
- Allopurinol verringert Clearance -> intrinsische Toxizität verstärkt

Leitner, Infection 2010

Tetrazyklin

- Hemmung der Fettsäure Oxidation bei i.v. Tetrazyklin
 - Steatosis hepatis
 - Leberversagen, insbesondere post partum
- Dosisabhängige direkte Hepatotoxizität bei p.o. Formulierung
 - Sehr selten – 1,56:1.000.000
- Nephrotoxizität bei bestehender Nierenfunktionseinschränkung durch anti-anabolen Effekt und konsekutive Azotämie/Azidose (Fanconi Syndrom)

Leitner, Infection 2010; Manian, Rev Infect Dis 1990

Minozyklin

- Idiosynkratische Hepatotoxizität
 - Sofortreaktion im Sinne einer Hypersensitivität
 - Eosinophilie, Dermatitis, Transaminasen Anstieg
 - Spättoxizität nach 1-2 Jahren: SLE ähnliches Bild
 - Fieber, Arthralgien
 - ANA und gamma Globuline erhöht
 - Autoimmunhepatitis ähnliches Bild
- Nephrotoxizität bei bestehender Nierenfunktionseinschränkung durch anti-anabolen Effekt und konsekutive Azotämie/Azidose (Fanconi Syndrom)

Leitner, Infection 2010 ; Manian, Rev Infect Dis 1990

Tigecyclin

- Idiosynkratische Hepatotoxizität
 - Häufig Anstieg der Transaminasen (AST/ALT)
 - Gelegentlich Cholestase mit Bilirubin Anstieg/Ikterus
 - Leberschäden bis hin zum Leberversagen – Inzidenz unbekannt
 - Hypofibrinogenämie mit konsekutiver Koagulopathie – Inzidenz unbekannt
 - Pankreatitis
- Keine Nephrotoxizität

Leitner, Infection 2010; Tygacil Fachinformation

Fluorchinolone

- Hepatotoxizität für Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin ähnlich
 - 2008 „Rote Hand Brief“ Moxifloxacin: Gefahr der fulminanten Hepatitis (einzelne Fälle, Risiko 1:1.000.000, tatsächlich geringer als bei Ciprofloxacin)

ÖGIT/OEGHO Expertenstatement Hepatotoxizität von Antibiotika, 2008; Leitner, Infection 2010 ; Manian, Rev Infect Dis 1990

Sulfonamide / Trimethoprim

- Idiosynkratische Hepatotoxizität 4,8:1.000.000 Patienten mit Therapie > 10d
 - Cholestase (bland, inflammatorisch)
 - Hepatozelluläre Nekrose
 - Chronische Hepatitis
 - Polymorphismen der N-Acetyltransferase (toxischer Intermediärmetabolit -> direkte Toxizität/immunoallergische Mechanismen)
- Interstitielle Nephritis, Tubulusnekrose und Kristallurie durch Sulfonamid
 - Bei CNI und fehlender Dosisanpassung
 - Mögliche stärkere Nephrotoxizität bei CrCl <40 ml/min

ÖGIT/OEGHO Expertenstatement Hepatotoxizität von Antibiotika, 2008; Leitner, Infection 2010 ; Manian, Rev Infect Dis 1990

Nitrofurantoin

- Idiosynkratische Hepatotoxizität
 - Hepatozelluläre Nekrose
 - Akute Cholestase – häufig selbstlimitierend
 - Granulome
 - Fibrose, Zirrhose
 - Chronische Autoimmunhepatitis Typ 1 (ANA, SMA positiv)
- Wahrscheinlichkeit bei > 10 Tagen Anwendung steigend
- Meist rasche Besserung nach Absetzen des Medikamentes

Leitner, Infection 2010

Fusidinsäure

- Intrinsische Hepatotoxizität
 - Cholestase – insbesondere bei Langzeittherapie und i.v. Anwendung
 - Vermutlich durch Störung von Transportprozessen
- Reversibel nach Beendigung der Therapie

ÖGIT/OEGHO Expertenstatement Hepatotoxizität von Antibiotika, 2008; Leitner, Infection 2010

Betalaktame - Penicilline

- Flucloxacillin
 - Intrahepatische Cholestase 1,8:10 000 - 15 000 Patienten
 - Direkte Schädigung des Gallengangsepithels
 - T-Zell medierte Zytotoxizität
 - Risikofaktoren:
 - Frauen über 55 Jahren
 - Therapiedauer > 2 Wochen
 - HLA [B*57:01] Expression
- Nephrotoxizität als Folge einer Hypersensitivität (interstitielle Nephritis) bei allen Penicillinen möglich, aber selten
 - Am häufigsten bei Methicillin, Penicillin und Ampicillin deutlich seltener
 - Bei älteren Patienten mit vorbestehender CNI kann ein ANV auf CNI unter Piperacillin/Tazobactam auftreten

Karino, Biol Pharma Bull, 2014; Morin, Chemioterapia, 1984; Winston, Ann Intern Med, 1991; Jäger W, personal communication

Betalaktame - Aminopenicilline+BLI

- Hepatotoxizität von Clavulansäure >> Sulbactam
 - Ikterus in 9,91/100.000 Fällen bei Clavulansäure
 - Meist gemischte hepatozelluläre/cholestatiche Genese
 - 12,8% von 461 untersuchten DILI Fällen
 - Risikofaktoren: weibliches Geschlecht, vorbestehender hepatozellulärer Schaden, vorbestehender Ikterus
 - Einige Fälle von Sulbactam DILI berichtet
- Amoxicillin / Ampicillin mono: geringe Hepatotoxizität, normalerweise ohne Nephrotoxizität, Dosierungen ab 8g/Tag können jedoch eine bestehende Niereninsuffizienz verschlechtern

Tune, Biochem Pharmacol 1996; Winston, Ann Intern Med, 1991

Betalaktame - Cephalosporine

- Idiopathische Toxizität – allergische interstitielle Nephritis
- Intrinsische Toxizität
 - Bei aktuellen Cephalosporinen nur bei extrem hohen Dosen
 - Ceftazidim am seltensten, einzelne Berichte über Cefoxitin und Cefalexin
 - Aktive Aufnahme in Tubuluszellen (organic anion transporter), passive Diffusion in das Tubuluslumen -> intrazelluläre Akkumulation
 - Azetylierung von Membranproteinen
 - Lipid (Per)Oxidation
 - Störung der mitochondrialen Atmung
 - Abhängig von intratubulärer Konzentration -> bei hoher Eiweißbindung geringere Toxizität
 - Cephalosporine können die Nephrotoxizität anderer Antibiotika verschlechtern

Fanos, J Chemotherapy, 2001; Popishil, Pol J Pathol, 1996; Manian, Rev Infect Dis 1990

BLI, Peneme, Monobactame

- Hepatotoxizität mit transienter Erhöhung der Transaminasen bei allen Beta-Laktamen berichtet
- Einzelne Fälle von Leberversagen bekannt bei
 - Sulbactam
 - Piperacillin
 - Ceftriaxon, Cefuroxim, Cefazolin, Cefotaxim
 - Aztreonam
 - Penemen
- Signifikante Nephrotoxizität nur bei Imipenem, mit Cilastatin Reduktion
- Keine signifikante Nephrotoxizität durch Aztreonam

Leitner, Infection 2010; Tune, Pediatr Nephrol, 1997; Chartrand SA, Pediatr Infect Dis 1989

Aminoglykoside

- Unmetabolisierte Ausscheidung durch glomeruläre Filtration
- Über PGP 330 Aufnahme eines geringen Anteils (ca. 5%) in die Tubuluszellen (und in die Zellen des Innenohrs)
 - Besonders hohe Konzentrationen in den Lysosomen -> „Leakage“
 - Inhibierung der Proteinsynthese
 - „Durchlöcherung“ der Zellmembran
Tubuluszellnekrose
 - Störung der mitochondrialen Atmung
- Vasokonstriktive Effekte auf Vas afferens -> geringere Clearance
 - Additive Toxizität durch NSARs

Fanos, J Chemotherapy, 2001

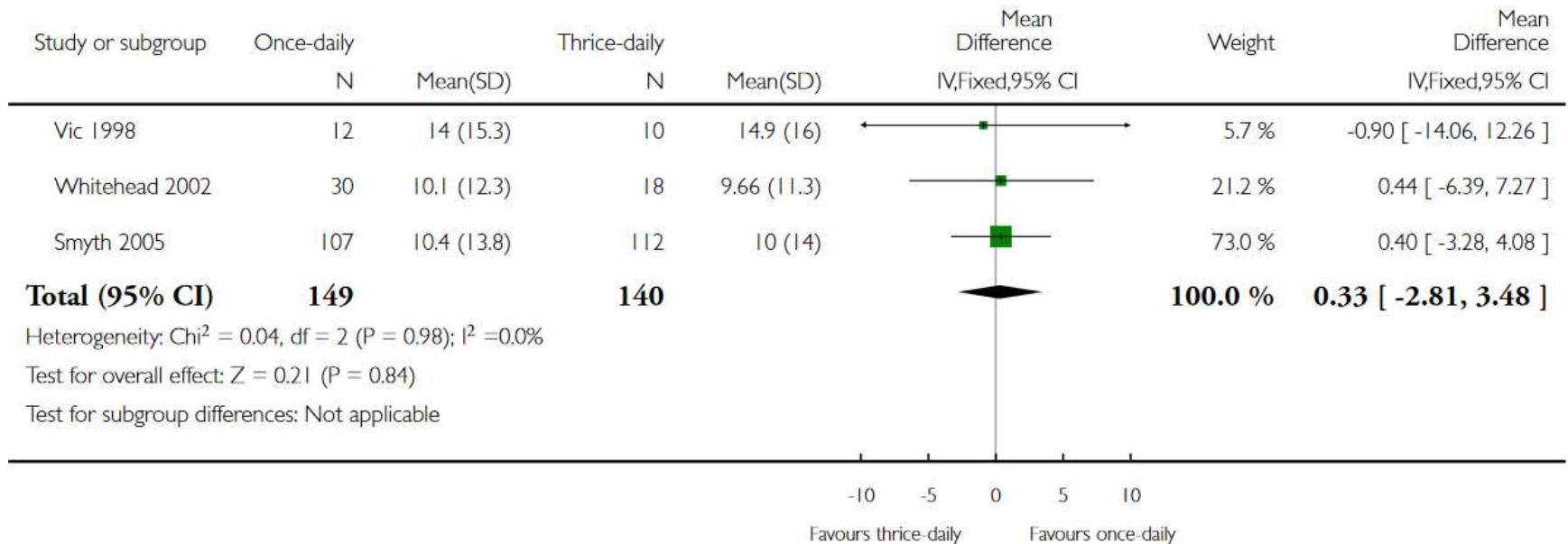
Aminoglykoside

- Toxizität von Präparat abhängig:
 - Gentamicin > Tobramycin > Amikacin > Netilmicin
- Toxizität kann eventuell durch einmal tägliche Gabe reduziert werden
 - Ziel: hohe Spitzenspiegel, geringe Talspiegel
 - 5-10 mg/L Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin; > 20-30 mg/L Amikacin
 - <2 mg/L Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin; < 5 mg/L Amikacin
- Nach Möglichkeit nur kurzfristig (3-5 Tage) verwenden
 - Restitutio ad integrum innerhalb von 20-60 Tagen

Fanos, J Chemotherapy, 2001

Aminoglykoside q24 - Effektivität

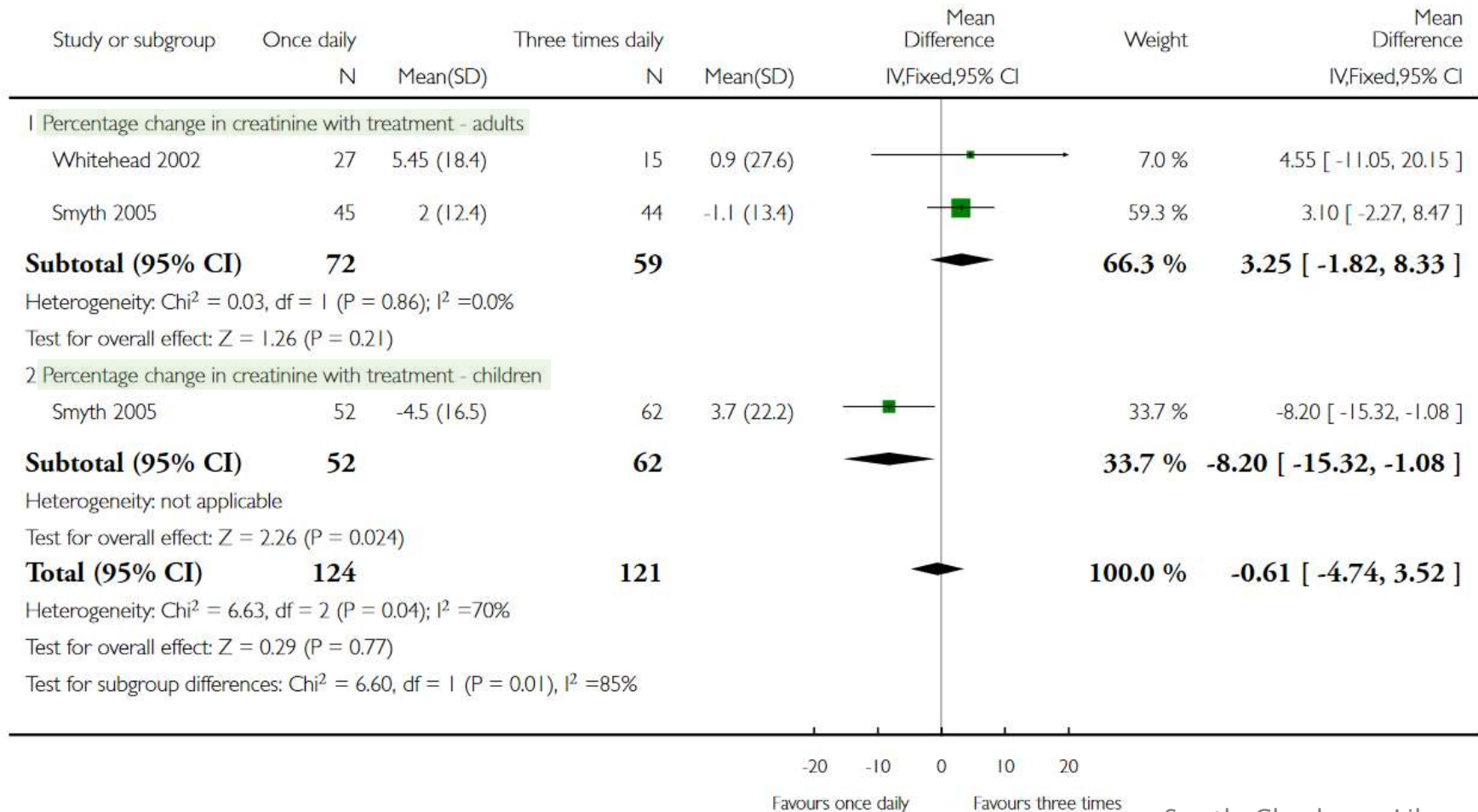
Outcome: | Mean percentage change in FEV₁ (% predicted)



Smyth, Chochrane Library, 2017

Aminoglykoside q24 - Toxizität

Outcome: 7 Percentage change in creatinine with treatment



Smyth, Chochrane Library, 2017

Colistin

- Ausgeprägte Nephrotoxizität (bis zu 44% ANV) wenn
 - > 5 mg/kg/d colistin base = 12 mg/kg/d CMS
 - Serum Konzentration > 2.5 mg/L
 - Besonders bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika, NSAR, Röntgen-KM
 - Keine “add-on” Toxizität mit Aminoglykosiden oder Vancomycin
- Sputum Konzentrationen << Serum Konzentration – Inhalation additiv
- Protektiver Effekt von Hochdosis Vitamin C umstritten

Kaase M, Journal of Clinical Microbiology 2014; Raz R, Clinical Microbiology and Infection 2012; Pontikis K, International Journal of Antimicrobial Agents 2014; Dalfino L, Clin Infect Dis 2015; 61: 1771–7. Sirijatuphat R, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015; 59: 3224–32.3; Pike M, Journal of Pharmacy Practice 2014; 27: 554–61

Glykopeptide

- Aktive Sekretion über Tubuluszellen Hauptgrund für Toxizität
 - Lysosomale Akkumulation ähnlich wie bei Gentamicin
- Vancomycin
 - Chronotoxizität (höhere Toxizität am Nachmittag) beschrieben
 - Toxizität auch von Nebenprodukten/Reinheit des Produktes abhängig
 - Therapie Kompromiss zwischen Toxizität und Effektivität
 - Niedrigste Toxizität bei Talspiegel Konzentrationen unter 10 mg/L
 - Höchste Effektivität bei Talspiegel Konzentrationen über 20 mg/L
 - Talspiegel Empfehlung: 15(-20) mg/L
- Teicoplanin (Talspiegel 40-60 mg/L) und insbesondere Dalbavancin (kein TDM) haben - vermutlich aufgrund der höheren Eiweißbindung - deutlich niedrigere Nephrotoxizität

Fanos, J Chemotherapy, 2001

Azole

- Idiosynkratische Hepatotoxizität
 - Cholestatische und hepatozelluläre Schädigung
 - Sehr ausgeprägt bei Itraconazol, Ketokonazol deshalb vom Markt genommen
 - Voriconazol mit auch Intrinsischer Hepatotoxizität
 - Serum Spiegel > 6 µg/mL 8-15%, <5.5 µg/mL 8% Hepatotoxizität
- Nephrotoxizität nur durch notwendige nephrotoxische Lösungsmittel bei i.v. Produkten (Cyclodextran bei Voriconazol)

Tan, J Clin Pharmacol 2006

Amphotericin B / LAMB

- Ausgeprägte Nephrotoxizität, bei LAMB etwas geringer
- Idiosynkratische Hepatotoxizität (gering)
 - Meist durch reversible Transaminasenerhöhung
 - Hohe Konzentrationen in der Leber
 - Bindung an Zellwand Cholesterol, Induktion von Oxidationsprozessen
 - Eventuell erhöhte Hepatotoxizität bei LAMB, allerdings umstritten

Karino, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2014

AmB-24-Std-Bypass

- 6 Studien zw. 2001 – 2005
- Patienten
 - Hämatologie (n=169)
 - allo SCT (n=22)
 - LuTX (n=6)
- Zusammenfassung
 - praktikabel, preiswert
 - sicher bezügl. Nephrotoxizität
 - Effektivität unterschiedlich



Eriksson, BMJ 2001 – Furrer SMW 2002 – Speich, BMJ 2002 – Imhof, CIID 2003 – Peleg, JAC 2004, Schulenburg, Leuk Lymphoma 2005

Alkohol und Antiinfektiva

- Im Allgemeinen kein Problem, Antabus-Effekt tritt auch bei potentiell betroffenen Antibiotika extrem selten auf
- Blockade der Aldehyd Dehydrogenase mit Anstieg des Acetaldehyd Blutspiegels für Cefamandol, Cefoperazon, Cefotetan, Cefmenoxim und Latamoxef bekannt
- Antabus ähnlicher Effekt für Metronidazol beschrieben
 - Allerdings keine Blockade der Leber Aldehyd Dehydrogenase
 - Keine erhöhten Acetaldehyd Blutspiegel
 - Symptome durch serotonergen Effekt von Metronidazol oder veränderte Darmflora?
- Antabus-Effekt kann bis 72 Std. nach der Antibiotikagabe auftreten. Kein Alkoholgenuss 2 - 4 Tage nach Therapieende

Karamanakos PN, Int J Toxicol 2007; Tillonen J, Alcohol Clin Exp Res 2000; Freundt KJ, Alcohol 1990; Fjeld H, Tidsskr Nor Laegeforen 2014.

Antiinfektiva und Statine

- Ausgeprägte Wechselwirkungen zwischen Statinen und über CYP3A4 metabolisierten Antiinfektiva
 - CYP3A4 inhibierende Antiinfektiva: Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Erythromycin, Clarithromycin
- Dadurch erhöhte Statin Spiegel und in Folge Rhabdomyolysegefahr

| | ATORVASTATIN | LOVASTATIN | SIMVASTATIN |
|-----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| Clarithromycin | 4.0x | 2.0x | 10.0x |
| Erythromycin | 1.3x | | 6.0x |
| Itraconazol | 2 - 3x | 15 - 20x | 10.0x |
| Grapfruit | 2.0x | 15.0x | 16.0x |

- Bei der Kombination von Statinen mit Daptomycin ebenfalls leicht erhöhte Rhabdomyolyse Inzidenz

Page SR, Intern Med J 2014; Patel AM, Ann Intern Med 2013; Goh X, Singapore Medical Journal 2013; Micromedex 2007; Bland CM, Antimicrob Agents Chemother 2014.

Antiinfektiva und Blutungsrisiko

- Viele Antiinfektiva erhöhen das Blutungsrisiko, insbesondere bei gleichzeitiger Phenprocoumon Gabe

| Antibacterials/Antimycotics (ATC classification) | Model 1 ^b | |
|---|----------------------|--------------------|
| | OR | 95% CI |
| Antibacterials for systemic use (J01) | 2.51 | (2.33–2.71) |
| Tetracyclines (J01A) | 1.68 | (1.30–2.18) |
| Amphenicols (J01B) | - | - |
| Beta-lactam antibacterials, penicillins (J01C) | 2.04 | (1.74–2.40) |
| First-generation cephalosporins (J01DB) | 1.39 | (0.45–4.32) |
| Second-generation cephalosporins (J01DC) | 1.72 | (1.38–2.15) |
| Third-generation cephalosporins (J01DD) | 2.37 | (1.61–3.49) |
| Sulfonamides and trimethoprim (J01E) | 3.96 | (3.20–4.91) |
| Macrolides (J01FA) | 2.07 | (1.65–2.61) |
| Lincosamides (J01FF) | 2.05 | (1.37–3.05) |
| Aminoglycoside antibacterials (J01G) | 1.83 | (0.55–6.09) |
| Quinolone antibacterials (J01M) | 3.41 | (2.98–3.89) |
| Metronidazole (J01XD01, P01AB01) | 1.44 | (0.74–2.78) |
| Comb. for eradication of <i>H. pylori</i> (A02BD) | 0.97 | (0.20–4.58) |
| Expectorants and antibiotics (R05GB) | 1.45 | (0.91–2.33) |
| Antimycotics for systemic use (J02) | 1.47 | (0.72–2.98) |

Tabelle modifiziert nach Abbas S, Thromb Haemost 2014

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

matthias.vossen@meduniwien.ac.at