

Amoxicillin-Clavulansäure als mögliche Ursache schwerer Lebererkrankungen

Ursula Gresser

Zusammenfassung

Berichte über Lebererkrankungen in Zusammenhang mit Amoxicillin-Clavulansäure (A-C) belegen, dass A-C neben leichten Befindlichkeitsstörungen auch ernste Nebenwirkungen verursachen kann. Bei 153 Fällen lag nach Konsensuskriterien ein Zusammenhang zwischen A-C und einer Lebererkrankung vor. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 13,9 Tage, die Zeit bis zum Auftreten hepatischer Symptome 3,6 Wochen, bis zur Normalisierung der erhöhten Leberenzyme 11,5 Wochen nach Therapiebeginn; drei der 153 Patienten überlebten die Erkrankung nicht. A-C kann, wenn auch selten, schwere bis tödliche Nebenwirkungen verursachen, unabhängig von Alter und Geschlecht des Patienten. Vermehrt gefährdet sind Patienten mit umfangreicher Begleitmedikation. Bei lokalisierten oder unkomplizierten Infektionen ist abzuwä-

gen, ob A-C erforderlich ist. Bei Therapie mit A-C sollten innerhalb der ersten beiden sowie vier Wochen nach Therapiebeginn die Leberparameter untersucht werden, um eine mögliche arzneimittelbedingte Lebererkrankung frühzeitig zu erkennen.

Schlüsselwörter: Amoxicillin-Clavulansäure, unerwünschte Arzneimittelwirkung, antibiotika-induzierte cholestatische Hepatitis, Atemwegs-erkrankung, Antibiotikum

Summary

Adverse Effects of Amoxicillin/Clavulanic Acid Amoxicillin clavulanic acid (A-C) may induce severe adverse effects. Due to consensus-criteria A-C has been associated with drug-induced cholestatic hepatitis in 153 patients. The mean duration of treatment was 13.9 days; the time

period until first hepatic symptoms appeared was 3.6 weeks and the normalization of liver enzymes occurred 11.5 weeks after onset of drug administration; three of 153 patients died. A-C may induce severe adverse effects and death in patients of different age, especially if they are on multidrug regimens. In consideration of this fact many authors recommend to reflect carefully, whether A-C is necessary in treatment of patients with localized or uncomplicated infections. If A-C is prescribed, transaminase, alkaline phosphatase and bilirubin tests should be obtained within the first two weeks and after four to five weeks of treatment to recognize undesired hepatic side effects early enough.

Key words: Amoxicillin clavulanic acid, severe adverse side-effects, antibiotic-induced cholestatic hepatitis, respiratory tract infection, antibiotic

Mit der Zahl der verfügbaren wirksamen Medikamente steigt der Anspruch an die Sicherheit dieser Medikamente an. Soweit Alternativen zur Verfügung stehen, werden Nebenwirkungen immer weniger als unerlässlich hingenommen.

Eine häufige Nebenwirkung antibiotisch wirksamer Substanzen sind Veränderungen des Leberstoffwechsels mit der Gefahr eines Leberschadens, der klinisch zum Beispiel durch pathologisch erhöhte Transaminasen, als Hepatitis oder als Cholestase auffällig wird. Manche Medikamente können zu einer Leberzellnekrose führen; die bekanntesten sind Paracetamol, Isoniazid, Iproniazid oder Halothan. Eine wichtige Ursache für Nebenwirkungen an der Leber sind genetische Unterschiede in der Verstoffwechslung von Medikamenten, so genannte genetische Polymorphismen, wie sie zum Beispiel bei Isoniazid und Phenytoin beschrieben wurden, oder eine langdauernde toxisch wirkende Behandlung mit Methotrexat, Chlorpromazin oder Androgenen (64).

Weniger Beachtung finden in der klinischen Medizin die – seit langem bekannten – Lebernebenwirkungen von Antibiotika, die zur Behandlung lokalisierter Infektionen von Hals, Nasen, Ohren oder des Atemtraktes in großer Breite angewandt werden, wie zum Beispiel Amoxicillin-Clavulansäure. Bei diesen Medikamenten genügt es nicht, die Nebenwirkung als „bekannt“ abzulegen. Im Interesse größtmöglicher Arzneimittelsicherheit ist eine regelmäßige Bestandsaufnahme sinnvoll.

Epidemiologie

Die Epidemiologie arzneimittelinduzierter toxischer Lebererkrankungen ist trotz Bemühung verschiedener staatlicher Überwachungsorganisationen unklar. Medikamente mit einer hohen Prävalenz (> 1 Prozent) werden in der Regel schnell vor der Marktein-

führung eliminiert (47). Bei vielen Medikamenten liegt das Risiko einer arzneimittelinduzierten Lebererkrankung zwischen 1 : 1 000 und 1 : 100 000. Damit wird es bei einer durchschnittlichen Studiengröße von 1 000 bis 3 000 Probanden unwahrscheinlich, Lebernebenwirkungen eines Medikamentes vor seiner Zulassung festzustellen (48).

Die klinische Symptomatik arzneimittelbedingter Lebererkrankungen ist facettenreich und uncharakteristisch zugleich; da die von den Patienten angegebenen Beschwerden zahlreich sind, wird an die Diagnose einer arzneimittelbedingten Lebererkrankung oft sehr spät gedacht (21, 82).

Amoxicillin-Clavulansäure wird als ein wirksames und gut verträgliches Antibiotikum beworben, das vergleichsweise leichte Nebenwirkungen wie Übelkeit, gastrointestinales Störungen oder reversiblen allergischen Hautveränderungen und nur selten ernste Nebenwirkungen verursacht (14). Dabei stand Amoxicillin-Clavulansäure allein in Großbritannien seit

Praxisklinik Sauerlach, Innere Medizin, Sauerlach bei München

Markteinführung im Jahre 1984 bis 1993 bei 138 Fällen im Zusammenhang mit Veränderungen der hepato-biliären Systems; drei Todesfälle wurden öffentlich bekannt.

Die Rate von Lebererkrankungen in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Amoxicillin-Clavulansäure stieg innerhalb weniger Jahre von 1 : 200 000 auf 1 : 56 000 Verordnung im Jahr an (23). Larrey ging 1992 davon aus, dass die Häufigkeit von antibiotikainduzierter Hepatitis zwischen 1 : 10 000 bis 1 : 100 000 Verordnungen liegt (46). Spätere Studien ergaben deutlich höhere Zahlen (83). Allein in Australien berichtet das Adverse Drug Reaction Bulletin, dass bei 314 Fällen ein Zusammenhang zwischen einer Lebererkrankung und der Einnahme des Antibiotikums Amoxicillin-Clavulansäure bestand; neun Fälle endeten tödlich (5).

Von 1982 bis November 2000 wird bei 1 536 Fällen über Nebenwirkungen dieses Medikamentes in Australien berichtet (1). Ähnliche Zahlen werden aus den USA und Großbritannien berichtet.

Die Interpretation von Berichten über Arzneimittelnebenwirkungen, wie hier über die Lebernebenwirkungen von Amoxicillin-Clavulansäure, sollte vorsichtig erfolgen, da die meisten Auflistungen aufgrund spontaner und freiwilliger Mitteilungen erhoben werden.

Aus diesem Grund wurden im Juni 1989 in Paris in einer Konsensuskonferenz Kriterien für die Definition eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen Arzneimitteltherapie und Leberschaden erstellt und 1990 im Journal of Hepatology publiziert (21).

Zu diesen Kriterien für die Definition eines ursächlichen Zusammenhanges gehören die Erfassung von Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, Indikation zur Behandlung, Dosierung und Dauer der Behandlung mit dem Medikament, die Zeitspanne von der Behandlung bis zum Auftreten der Hepatitis, histologische Befunde und Ultraschalluntersuchungsergebnisse sowie Labortests (GOT, GPT, AP, Bilirubin, Hepatitis-, Zytomegalievirus- und Epstein-Barr-Virus-Serologie) (21).

Tabelle

Fallberichte über Lebernebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Amoxicillin-Clavulansäure-Therapie (32)

Land	Autor	Jahr	Zahl publizierter Fälle
Australien	Hebbard (38)	1992	1
Australien	Wong (92)	1991	8
Belgien	Alexander (2)	1991	2
Belgien	Hanssens (34)	1994	4
Belgien	Hautekeete (37)	1995	8
Belgien	Hautekeete (36)	1999	27
Belgien	Horsmans (39)	1994	1
Belgien	Michielsen (52)	1990	1
Belgien	Verhamme (88)	1989	2
Belgien	Watteeuw (89)	1995	1
Kanada	Ma (50)	1997	1
Chile	Chawla (18)	2000	1
Chile	Soza (79)	1999	1
Deutschland	Frieß (28)	1995	1
Frankreich	Beurton (10)	1999	1
Frankreich	Boucher (12)	1995	1
Frankreich	Bralet (13)	1996	5
Frankreich	Cleau (20)	1990	1
Frankreich	Escallier (27)	1990	1
Frankreich	Larrey (46)	1992	15
Frankreich	Pelletier (57)	1990	1
Frankreich	Permal (59)	1992	1
Frankreich	Perox (60)	1992	1
Frankreich	Richardet (69)	1999	1
Frankreich	Silvain (77)	1992	1
Großbritannien	Dowsett (26)	1989	1
Großbritannien	Ryley (71)	1995	5
Großbritannien	Smith (78)	1991	2
Italien	Maggini (51)	1999	7
Niederlande	Postema (63)	1998	1
Niederlande	Schippers (72)	1998	1
Niederlande	Stricker (80)	1989	5
Niederlande	Van den Broek (86)	1988	1
Polen	Habior (33)	1994	2
Polen	Hartleb (35)	1997	2
Saudi-Arabien	Chopra (19)	1992	1
Schweiz	Desgrandchamps (24)	1987	1
Singapur	Yap (94)	1993	1
Spanien	Ballester (6)	1998	1
Spanien	Barrio (7)	1998	2
Spanien	Bustamente (15)	1997	1
Spanien	Caballeria (16)	1992	1
Spanien	Corbalan (22)	2000	1
Spanien	Galindo (29)	1995	1
Spanien	Julve (44)	1998	1
Spanien	Pedro-Botet (56)	1996	1
Spanien	Pérez-Castrillon (58)	1997	1
Spanien	Rodriguez (70)	1991	1
Taiwan	Yang (93)	1995	1
USA	Belknap (8)	1993	1
USA	Benjamin (9)	1999	1
USA	Limauro (49)	1999	1
USA	Nathani (54)	1998	1
USA	Reddy (65)	1989	18
USA	Schneider (73)	1989	1

Berichte über Lebernebenwirkungen

Unter Anwendung dieser Konsensuskriterien (21) hat die Autorin die Publikationen über insgesamt 208 Patienten mit einer möglicherweise durch Amoxicillin-Clavulansäure verursachten cholestatischen Hepatitis analysiert (32). Ein kausaler Zusammenhang wurde angenommen, wenn die Daten in den Veröffentlichungen im Sinne der Konsensuskriterien vorhanden, auswertbar und einen kausalen Zusammenhang positiv belegend waren. In diesem Sinne ergaben die publizierten Daten bei 153 von den genannten 208 Patienten gemäß den Richtlinien des Konsensusreports einen kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Amoxicillin-Clavulansäure und der Lebererkrankung (Tabelle).

Die Patienten waren durchschnittlich 60 Jahre alt. Bei den meisten betroffenen Patienten erfolgte die Antibiotikabehandlung wegen leichter Atemwegserkrankungen oder Sinusitis. Die Behandlungsdauer betrug im Durchschnitt 13,9 Tage, nach durchschnittlich 25,2 Tagen traten erste Symptome der Hepatitis auf. Eine Normalisierung der Lebertransaminasen trat durchschnittlich nach 11,5 Wochen ein. Drei Patienten verstarben an den Folgen der Lebererkrankung.

Die Analyse aller publizierten Fälle von Lebererkrankungen bei Patienten mit Amoxicillin-Clavulansäure-Therapie ergab folgende Ergebnisse: Eine bereits bestehende Lebererkrankung scheint sich nicht auf die Entstehung einer Amoxicillin-Clavulansäure induzierten Hepatitis auszuwirken. Auch gibt es keinen Beweis für einen Zusammenhang mit einer oder mehreren der Begleitmedikationen. Patienten mit Leberzirrhose, die mit Amoxicillin-Clavulansäure behandelt wurden, zeigten keine Auffälligkeiten (30, 68, 83).

Da mehr Fälle von Männern mit Lebernebenwirkungen veröffentlicht wurden, das Medikament aber nach Angaben der Herstellerfirma aus dem Jahre 1992 gleich häufig Männern und Frauen verordnet wurde, sind Männer

möglicherweise häufiger von der Erkrankung betroffen als Frauen (46). Ein Zusammenhang zwischen Auftreten der Erkrankung und Alter lässt sich nach Auswertung der Fallberichte nicht erkennen (32).

Charakteristisch ist die verzögerte Ausbildung der Hepatitis, die nach den Angaben in den Fallpublikationen von wenigen Tagen bis zu sechs Wochen reichen kann (32).

Meist verläuft die Erkrankung cholestatisch, weniger häufig werden gemischte oder hepatozelluläre Formen der Erkrankung beschrieben (32, 37, 65).

In diesem Zusammenhang fand sich bei der Auswertung aller Fallberichte eine zweipipfelige Verteilung, wobei die cholestatischen Formen nach ein bis drei Wochen und die gemischten Formen nach drei bis sechs Wochen vermehrt auftraten (32). Möglicherweise spielen metabolische Faktoren bei der Entstehung der hepatozellulären Formen und immunologische Veränderungen bei den cholestatischen Formen eine größere Rolle als bisher bekannt.

Anzeichen für eine genetische Veranlagung, die mit dem DRB1*1501-Haplotyp assoziiert sein könnte, fanden sich bei Patienten in Belgien (36). In den Fallberichten aus den USA, Australien, Spanien, Frankreich, Niederlande und Großbritannien gab es lediglich geringe Unterschiede bei Alter, Dosierung und Dauer der Therapie im Vergleich zur Gesamtheit der veröffentlichten Fälle (32).

Problematisch ist der Anteil von Clavulansäure

Amoxicillin-Clavulansäure besteht aus zwei Komponenten. Es ist unwahrscheinlich, dass Amoxicillin die schweren Lebererkrankungen verursacht. In 15 Jahren wurde nur über einen Fall einer Amoxicillin-induzierten Hepatitis (85) oder einem Fall auf 22 000 Verschreibungen (23, 54a) berichtet. Viel wahrscheinlicher ist es, dass die Clavulansäure der Verursacher der Lebernebenwirkungen ist (87). Die Zusammensetzung der verfügbaren Amoxicillin-Clavulansäure-

Präparate ist in verschiedenen Ländern unterschiedlich und reicht von 2:1 bis 14:1 (51, 66, 74, 75, 84), ohne dass es Hinweise auf eine unterschiedliche Nebenwirkungsrate bei diesen unterschiedlichen Kombinationen gäbe. Dies weist darauf hin, dass die Nebenwirkung der Clavulansäure auf den Leberstoffwechsel dosisunabhängig ist.

Es ist fraglich, ob die Wirkung eines Beta-Lactamase-Inhibitors bei einer Verdünnung von bis zu 14:1 noch ausreichend ist (25), andererseits wird die Nebenwirkungsrate bei einer dosisunabhängigen immunologischen Reaktion durch den verringerten Clavulansäure-Anteil nicht verbessert. Eine erneute zufällige Reexposition von Patienten mit einer Hepatitis in Zusammenhang mit einer Amoxicillin-Clavulansäure-Therapie ergab nur bei Amoxicillin-Clavulansäure, nicht jedoch bei alleiniger Gabe von Amoxicillin eine erneute Hepatitis (54).

Andere Beta-Laktamase-Inhibitoren

Für die Bewertung von Nebenwirkungen eines Medikamentes ist es erforderlich, auch die anderen Medikamente der gleichen Substanzklasse zu betrachten. Nach Veröffentlichung einer Übersichtsarbeit über Lebernebenwirkungen bei Behandlung mit Amoxicillin-Clavulansäure (32) wurde die Autorin vonseiten der Pharmaindustrie aufgefordert, auch die Daten über Lebernebenwirkungen für die anderen Substanzen der Gruppe abzufragen und zu nennen.

Piperacillin-Tazobactam-Nebenwirkungen

Bei einigen wenigen Patienten wurde über eine geringe vorübergehende Veränderung der Leberwerte berichtet; Berichte über schwere Lebererkrankungen nach Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam liegen nicht vor (4, 45, 91).

Bei Piperacillin-Tazobactam werden Diarrhö und allergische Hautreaktionen als häufigste Nebenwirkungen genannt. Die Häufigkeit dieser

Nebenwirkungen steigt an, wenn das Präparat nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit Aminoglykosiden gegeben wird (43, 53, 61, 76, 81, 95).

Akute interstitielle Nephritis wurde als mögliche Folge einer Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam angegeben (62). Neutropenie, Thrombozytopenie und Fieber wurden bei drei Fällen nach Behandlung mit Piperazillin-Tazobactam beobachtet (67).

Ampicillin-Sulbactam-Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen und allergische Hautreaktionen wurden nach Behandlung mit Ampicillin-Sulbactam in einigen Fällen beobachtet (3, 11, 17, 31, 42, 55, 90). Bei einzelnen Patienten wurde über einen geringen vorübergehenden Anstieg der Transaminasen berichtet (41). Huilgol beschrieb einen Fall von antibiotikainduzierter Hämobilie nach Gabe von Ampicillin-Sulbactam (40).

Schlussfolgerung

Im Vergleich zu anderen Antibiotika der Gruppe der Beta-Laktamase-Inhibitoren weist Amoxicillin-Clavulansäure ein erhöhtes Risiko auf, eine arzneimittelinduzierte Hepatitis zu entwickeln. Seit Einführung der Kombination Amoxicillin-Clavulansäure wird in der wissenschaftlichen Literatur konstant über neue Fälle mit Lebernebenwirkungen nach Einnahme von Amoxicillin-Clavulansäure berichtet.

Da aufgrund der Zeitverzögerung – die klinischen Zeichen der Lebernebenwirkung treten oft erst Wochen nach Einnahme beziehungsweise Absetzen der Substanz auf – oft gar nicht mehr an eine Arzneimittelnebenwirkung gedacht wird, ist anzunehmen, dass die Zahl der tatsächlich verursachten Fälle von Lebernebenwirkung nach Einnahme von Amoxicillin-Clavulansäure höher liegt als die Zahl der publizierten Fälle.

Unter der gegebenen Publikationslage sollte die Verordnung von Amoxicillin-Clavulansäure zur Behandlung einfacher beziehungsweise lokalisier-

ter Infektionen, wie zum Beispiel leichter Atemwegsinfektionen oder Sinusitis, mit besonderer Sorgfalt bedacht und nur unter längerfristiger Kontrolle der Leberwerte durchgeführt werden.

Die vollständigen Daten über die publizierten Fälle von Lebernebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Therapie mit Amoxicillin-Clavulansäure wurden im April 2001 im European Journal of Medical Research publiziert (32): Ein Sonderdruck der Publikation ist im Internet unter www.praxisklinik-sauerlach.de erhältlich.

Meinem klinischen und wissenschaftlichen Lehrer Professor Dr. Nepomuk Zöllner anlässlich seines 79. Geburtstages in Respekt gewidmet

Manuskript eingereicht: 21. 8. 2001, revidierte Fassung angenommen: 2. 1. 2002

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2002; 99: A 505–508 [Heft 8]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift der Verfasserin:
Prof. Dr. med. Ursula Gresser
Wallbergstraße 15a, 82054 Sauerlach
E-Mail: gresser.holzheimer@t-online.de
www.praxisklinik-sauerlach.de

Referiert

Anstieg von Hautmelanomen in Deutschland

Die Inzidenz des kutanen malignen Melanoms ist in den letzten 30 Jahren in der hellhäutigen Bevölkerung drastisch angestiegen. Stang et al. präsentieren Inzidenz- und Überlebensraten von Melanompatienten des Saarlandes anhand der Daten des Krebsregisters Saarland über einen Zeitraum von 26 Jahren (1970 bis 1996). Hierbei zeigt sich, dass im Beobachtungszeitraum die Inzidenz bei Männern um 170 Prozent und bei Frauen um 150 Prozent zugenommen hat.

Die beobachtete mittlere Inzidenz betrug in den Jahren 1994 bis 1996 bei Männern 9,5 und bei Frauen 9,3 pro 100 000 Personen. Bei beiden Geschlechtern lässt die Anstiegsgeschwindigkeit der Neuerkrankungsrate ab 1990 nach. Die Inzidenz von In-situ-Melanomen, die ab 1979 auswertbar ist, nimmt hingegen auch in den 1990er-Jahren mit gleicher Anstiegsgeschwindigkeit zu. Bis 1990 ist ein moderater Anstieg der Mortalität des kutanen malignen Melanoms zu beobachten. Dieser Befund spricht dagegen, dass der Inzidenzanstieg lediglich ein Registrierartefakt ist.

Die stadienspezifischen Auswertungen (T-Stadien) zeigen, dass der Anstieg der Gesamtinzidenz insbesondere

durch die Diagnose von Hautmelanomen niedriger Stadien bedingt ist. Die multivariaten Analysen belegen eine Stadienverschiebung zugunsten niedriger Stadien bei Erstdiagnose die erhebliche Verbesserung der Überlebensraten während des Erfassungszeitraums. Während 1970 bis 1979 die melanomspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten bei Männern 53 Prozent und bei Frauen 68 Prozent betragen, liegen diese Raten in den 1990er-Jahren bei 78 Prozent und 88 Prozent. In allen Überlebensanalysen zeigten Frauen eine bessere Prognose als Männer, auch wenn für das Stadium adjustiert wurde. Aus Sicht der Autoren besteht noch ein weiteres Verbesserungspotenzial der Überlebenswahrscheinlichkeit, da auch in den 1990er-Jahren noch etwa 30 Prozent im Stadium T3 oder T4 diagnostiziert wurden. **sta**

Stang A, Stang K, Stegmaier C, Hakulinen T, Jöckel KH: Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970–1996. Eur J Cancer Prev 2001; 10: 407–415.

Dr. med Andreas Stang, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen