

LET OP!

Van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb kregen wij deze maand de volgende informatie over bijwerkingen.

Amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin®) en leverfunctiestoornissen

Amoxicilline is een bactericide breedspectrumantibioticum uit de groep van de aminopenicillinen. De bactericide werking komt tot stand door remming van de synthese van het voor de stevigheid van de bacteriecelwand noodzakelijke peptidoglycaan. De bacteriewand wordt hierdoor kwetsbaarder.

Toevoeging van clavulaanzuur aan amoxicilline beschermt dit middel tegen β -lactamase, enzymen die door sommige bacteriën worden gevormd en die gevoelige penicillinen kunnen afbreken.¹ De combinatie van amoxicilline met clavulaanzuur is sinds 1983 geregistreerd voor de behandeling van infecties door micro-organismen die resistent zijn tegen amoxicilline en andere β -lactamantibiotica door de vorming van clavulaanzuurgevoelige β -lactamase.² Frequent optredende bijwerkingen van dit combinatiepreparaat zijn onder meer diarree, misselijkheid en type 1 allergische verschijnselen, zoals huiduitslag en exantheem.² Het is bekend dat door het gebruik van de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur leverfunctiestoornissen en hepatitis kunnen optreden.³ Aangenomen wordt dat hieraan een idiosyncratische reactie ten grondslag ligt⁴, suggererend dat de klachten niet dosisafhankelijk zijn. In de officiële productinformatie wordt vermeld dat zeer zelden (0,01-0,1%) een stijging van de ASAT- en ALAT-concentraties, hepatitis of cholestatische icterus optreden. Bovendien wordt daarbij aangetekend dat deze bijwerkingen voornamelijk voorkomen bij mannen en ouderen.² Dit is opmerkelijk, aangezien geneesmiddelengeïnduceerde leverschade gewoonlijk juist vaker voorkomt bij vrouwen.⁴ De kans op hepatotoxische bijwerkingen neemt bovendien toe met het toenemen van de behandelduur. Meestal zijn de klachten van voorbijgaande aard. In sommige gevallen echter kan het verloop van de klachten ernstig, soms zelfs fataal, verlopen. In deze gevallen was meestal sprake van preëxistente leverfunctiestoornissen of gebruik van potentieel hepatotoxische comedicatie.² Meestal worden de hepatotoxische bijwerkingen toegeschreven aan clavulaanzuur, maar ze zijn ook beschreven voor amoxicilline alleen.^{5,6}

Lareb-databank. De afgelopen jaren ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb regelmatig meldingen van hepatotoxiciteit in samenhang met het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur. Om deze reden worden deze bijwerkingen nogmaals onder de aandacht gebracht.

Op 1 juni 2004 bevatte de Lareb-databank 71 meldingen (sinds 1 mei 1994) van hepatotoxiciteit met het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur. Er zijn 36 meldingen afkomstig uit de eerste lijn. In 38 gevallen waren de klachten aanleiding tot ziekenhuisopname. In 35 van de 71 meldingen is de afloop van de klachten gemeld. Drie patiënten zijn overleden en in 17 gevallen gaf de melder aan dat de patiënt op het moment van melden nog niet was hersteld. De overige 15 patiënten waarvan de afloop bekend is, zijn allen hersteld.

De gemiddelde leeftijd (indien gemeld) was 65 jaar (spreiding 33-94) en de helft van alle meldingen betrof mannen. Dit laatste is opmerkelijk, aangezien ongeveer twee derde van alle meldingen in de Lareb-databank vrouwelijke patiënten betreft. Dit ondersteunt het gegeven dat leverfunctiestoornissen door het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur mogelijk inderdaad vaker voorkomen bij mannen dan bij vrouwen.

De latentietijd tussen de start van de medicatie en het optreden van de bijwerkingen varieerde van één dag tot 11 weken, met een gemiddelde latentietijd van ongeveer 3 weken. Bij 48 patiënten was sprake van gelijktijdig gebruik van andere middelen. Om te bepalen of een bepaalde associatie van een vermoede bijwerking en een geneesmiddel significant vaker voorkomt dan andere associaties in de Lareb databank, wordt de 'reporting odds ratio' (ROR) met bijbehorend 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%BI) berekend. Wanneer de ondergrens van dit betrouwbaarheidsinterval groter dan 1 is, komt de associatie significant vaker voor in de databank dan andere associaties. De ROR voor de associatie amoxicilline/clavulaanzuur en hepatotoxische effecten is 10,1 (95%BI=7,8-13,1) en komt dus significant vaker voor dan alle andere associaties in de Lareb-databank. Dit geldt echter niet voor de associatie amoxicilline zonder clavulaanzuur en hepatotoxische effecten (ROR 0,5 [95%BI=0,24-1,1]), hetgeen impliceert dat met name clavulaanzuur in het combinatiepreparaat is geassocieerd met de hepatotoxische effecten. Evenals in de Lareb-databank komt de associatie hepatotoxische effecten en amoxicilline/clavulaanzuur in de database van het Uppsala Monitoring Centrum (WHO) significant vaker voor dan andere associaties (ROR 5,5 [95%BI=5,2-5,7]). Met behulp van de ALAT- en AF-concentraties kan een indruk vanover het type leverschade worden verkregen.⁷ De verdeling van de meldingen in de Lareb-databank over de verschillende categorieën leverschade wordt weergegeven in de tabel. Hetzelfde is gedaan voor de meldingen van amoxicilline alleen.

Tabel. Typering leverschade door amoxicilline/clavulaanzuur en amoxicilline

	amox./clavulaanzuur	amoxicilline
Cholestatisch	17	4
Hepatocellulair	7	1
Gemengd	10	1
Onbekend	38	1
Totaal	72	7

Conclusie.

Hepatotoxische effecten zijn bekende bijwerkingen van het combinatiepreparaat amoxicilline/clavulaanzuur en deze bijwerkingen worden ook vermeld in de officiële productinformatie. Het aantal meldingen betreffende hepatotoxiciteit tijdens het gebruik van het combinatiepreparaat amoxicilline/clavulaanzuur bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb is relatief hoog. In de meeste gevallen treedt voorspoedig herstel op. De gegevens van Lareb laten zien dat de kans op leverbeschadiging aanmerkelijk lager is bij gebruik van alleen amoxicilline dan bij gebruik van het combinatiepreparaat. Gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur dient te worden gereserveerd voor situaties waarin met amoxicilline niet wordt uitgekomen. Daarbij moeten zoveel mogelijk objectieve criteria worden gebruikt, zoals therapiefalen of aangetoonde β -lactamase-activiteit.

U wordt verzocht bijwerkingen te melden aan de Stichting Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden achter in het Farmacotherapeutisch Kompas en op www.lareb.nl.

1. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: WINAp/KNMP, 2004. **2.** IB-tekst Augmentin® via: www.cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank. **3.** Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects- review of the literature. Eur J Med Res 2001; 6: 139-149. **4.** Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349: 474-485. **5.** Garcia Rodriguez LA, et al. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. Arch Intern Med 1996; 156: 1327-1332. **6.** Hartleb M, et al. Drug-induced liver damage- a three-year study of patients from one gastroenterological department. Med Sci Monit 2002; 8: CR292-296. **7.** Danan G. Liver test abnormalities. Bénichou C. Adverse Drug Reactions - A practical guide to diagnosis and management. Chichester: John Wiley & Sons, 1994; 3-12.

Lareb