

Juni 2001

## Amoxiciline-clavulaanzuur (Augmentin<sup>®</sup>) en leverfunctiestoornissen

### Inleiding

Amoxicilline is een bactericide breed-spectrum antibioticum uit de groep der aminopenicillinen. Door de combinatie met clavulaanzuur als  $\beta$ -lactamaseremmer wordt het penicillinase-gevoelige amoxicilline beschermd tegen afbraak door de meeste algemeen voorkomende  $\beta$ -lactamases. Augmentin is geïndiceerd bij behandeling van infecties door micro-organismen resistent tegen  $\beta$ -lactam antibiotica door vorming van clavulaanzuurgevoelige  $\beta$ -lactamases. Amoxicilline is sinds 1972 (inter)nationaal verkrijgbaar, de combinatie met clavulaanzuur is vanaf 1983 in Nederland op de markt.

Tot op heden heeft de stichting Lareb 440 meldingen ontvangen betreffende 321 patiënten. Het is bekend dat tijdens het gebruik van de combinatie amoxicilline en clavulaanzuur leverfunctiestoornissen en hepatitis op kunnen treden[1]. Deze zouden met name voorkomen bij mannen en oudere patiënten. Deze bijwerking is ook opgenomen in de 1B-tekst[2]. Echter de afgelopen periode werd door de Stichting Lareb een naar verhouding hoog aantal van deze bijwerkingen ontvangen. Gezien dit aantal meldingen en het feit dat de combinatie amoxicilline-clavulaanzuur veelvuldig wordt voorgeschreven, wordt een overzicht gegeven van deze groep bijwerkingen.

### Meldingen

Tot 1 mei 2001 werden door de stichting Lareb 36 meldingen ontvangen betreffende mogelijke bijwerkingen op de lever tijdens het gebruik van Augmentin<sup>®</sup>. Van deze groep hadden 19 meldingen aanleiding gegeven tot een ziekenhuisopname, van de 10 meldingen uit 2000 waren dit er 8. De gemiddelde leeftijd was 69.3 jaar en 19 van de 36 meldingen betrof een mannelijke patiënt. Van 30 patiënten was de latentietijd tot het optreden van de bijwerking bekend; de gemiddelde tijd tot het optreden bedroeg 22.9 dagen (variërend van 2 tot 60 dagen). Van de gemelde bijwerkingen hadden er volgens opgave van de behandelaar 19 betrekking op een cholestatische hepatitis. Daarentegen werd op amoxicilline *zonder* clavulaanzuur op een totaal van 580 meldingen slechts eenmaal icterus en eenmaal cholestatische hepatitis gemeld.

### Overige gegevens

#### Literatuur

Tijdelijke veranderingen in de waarden van transaminases ASAT en ALAT zijn reeds begin jaren 80 beschreven[3]. Case reports van overwegend cholestatische icterus of gemengde beelden van cholestatisch-hepatocellulaire schade zijn vervolgens verschenen[1,4]. Incidentie en 95% betrouwbaarheidsintervallen van 1.7 (1.1-2.7) en 0.3(0.02-0.5) per 10000 recepten voor respectievelijk amoxicilline-clavulaanzuur en amoxicilline zijn gevonden in een retrospectieve cohort studie in Groot-Brittannië[5]. In ongeveer 75% van de gevallen was er sprake van cholestase. In een studie in het westen van Schotland werd bij 0.13 op de 10000 recepten icterus gemeld met een mediane latentietijd van 17 dagen na aanvang. Analyse van *human leucocyte antigen* (HLA) patronen in dit onderzoek toont een sterk genetisch predispositie aan die het eerder voorgestelde idiosyncratische karakter van deze bijwerking kan verklaren[1,6]. Behoudens 2 case reports herstelden alle patiënten. Er bestaan meerdere aanwijzingen voor de verdachte rol van clavulaanzuur boven amoxicilline[5,7]

hetgeen bevestigd wordt in een aantal case reports met een negatieve rechallenge op amoxicilline alleen[1,8].

#### *1B-tekst*

Leverfunctie: In zeldzame gevallen is een matige stijging in AST- en/of ALT-waarden waargenomen. Hepatitis en cholestatische icterus zijn zelden waargenomen.

De hepatische bijwerkingen komen voornamelijk voor bij mannen en oudere patiënten, met name patiënten ouder dan 65 jaar. De kans dat deze bijwerkingen optreden neemt toe bij een behandeling langer dan 14 dagen. Bij kinderen zijn deze bijwerkingen zeer zelden waargenomen. Meestal treden de klachten en symptomen op gedurende of kort na de behandeling, echter in sommige gevallen treden ze eerst op enkele weken na het staken van de behandeling. Gewoonlijk zijn de hepatische bijwerkingen van voorbijgaande aard. Echter, ze kunnen ernstig zijn en er zijn enkele gevallen met fatale afloop gemeld. Het betrof hier meestal patiënten met ernstige preëxistente pathologie, of patiënten die naast Augmentin ook potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten.

#### *Databanken*

In de periode tot 7 mei ontving de WHO 22267 meldingen op de combinatie amoxicilline-clavulaanzuur, waarvan er 2973 betrekking hebben op stoornissen aan lever en galwegen (13.4%). Ter vergelijking: Het totaal aantal meldingen betreffende bijwerkingen op de lever en galwegen bij enkel amoxicilline bij de WHO bedraagt 2%. In onderstaande tabel staan deze meldingen uitgesplitst per bijwerking. Ook hier valt een relatief hoog aantal gevallen van cholestatische hepatitis op.

**Tabel: Overzicht van bijwerkingen op lever en galwegen in de WHO-databank per 7 mei 2001. Het totaal aantal gemelde bijwerkingen op amoxicilline met clavulaanzuur bedroeg 22267**

Bijwerking op lever en gal	Aantal maal gemeld	Reporting rate (%)
hepatitis cholestatic	854	3,8
hepatitis	446	2,0
hepatocellular damage	68	0,3
jaundice	584	2,6
ALAT increased	140	0,6
ASAT increased	146	0,7
other	735	3,3
Totaal op lever en gal	2973	13,4

#### *Mechanisme*

Een mogelijke verklaring voor de geassocieerde leverziekte is door metabolisme gevormde neoantigenen die vervolgens als lichaamsvreemd herkend worden en een immuunrespons opwekken. Dit wordt ondersteund door de observatie dat dezelfde HLA patronen die susceptibiliteit voor nitrofurantoïne geassocieerde hepatitis bepalen ook hier een rol spelen[9-11].

#### **Beschouwing en conclusie**

Het aantal meldingen betreffende mogelijke bijwerking op lever en galwegen tijdens het gebruik van het combinatiepreparaat amoxicilline-clavulaanzuur is relatief hoog. Hepatitis en cholestatische icterus worden in de 1B-tekst als mogelijke bijwerkingen genoemd. De meldingen bij de Stichting Lareb laten zien

dat in tegenstelling tot hetgeen in de 1B-tekst staat de meldingen niet bij voorkeur bij mannelijke patiënten optreden.

Opvallend is dat zowel de meldingen bij Lareb, de WHO en de literatuur laten zien dat het risico op leverbeschadiging aanmerkelijk lager is bij gebruik van alleen amoxicilline. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat de susceptibiliteit voor deze bijwerkingen genetisch bepaald is. Het relatieve risico is bij deze mensen een factor 8 verhoogd en maakt een positieve rechallenge bij hen zeer waarschijnlijk[9]. Hoewel het verloop afloop meestal gunstig is dient men alert te zijn op hepatologische afwijkingen.

#### Referenties

1. van den Broek JW, Buennemeyer BL, Stricker BH. Cholestatische hepatitis door de combinatie amoxicilline en clavulaanzuur (Augmentin). Ned Tijdschr Geneeskd 1988;132(32):1495-7.
2. 1B-tekst Augmentin: 15 jan 1998.
3. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Amoxycillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. Drugs 1981;22(5):337-62.
4. Hautekeete ML, Brenard R, Horsmans Y, Henrion J, Verbist L, Derue G, Druetz P, Omar M, Kockx M, Hubens H. Liver injury related to amoxycillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. J Hepatol 1995;22(1):71-7.
5. Garcia Rodriguez L.A., Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. Arch Intern Med 1996;156(12):1327-32.
6. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, Demanet C, Henrion J, Verbist L, Brenard R, Sempoux C, Michielsen PP, Yap PS, et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. Gastroenterology 1999;117(5):1181-6.
7. Elmaleh E. Nimesulide, clavulanic acid and hepatitis. J Intern Med 2000;248(2):168-9.
8. Stricker BHCh. Drug-induced Hepatic Injury. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1992.
9. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN, Mills PR. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. Gut 2000;47(5):717-20.
10. Stricker BHCh, Blok AP, Claas FH, Van Parys GE, Desmet VJ. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases. Hepatology 1988;8(3):599-606.
11. Horton H, Weston SD, Hewitt CR. Allergy to antibiotics: T-cell recognition of amoxicillin is HLA-DR restricted and does not require antigen processing. Allergy 1998;53(1):83-8.

