

### Pharmakogenetische Aspekte der Hepato-toxizität von Antibiotika

Ralf Stahlmann, Hartmut Lode

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Arzneimittel-verursachte Leberschäden (*drug induced hepatic injury, DILI*) sind der häufigste Grund für einen Abbruch der klinischen Prüfung oder eine Marktrücknahme von neuen Arzneimitteln. Unter Berücksichtigung der Pathogenese können zwei Arten von hepatotoxischen Reaktionen unterschieden werden: die intrinsische und die idiosynkratische. Ein typisches Beispiel für die erste Form ist Paracetamol - die hepatischen Reaktionen sind dosisabhängig und relativ gut voraussagbar. Die idiosynkratische Form ist nicht dosisabhängig und nicht vorhersagbar. Die idiosynkratische Form kann in eine „metabolische“ und eine „immunallergische“ unterteilt werden. In der Regel sind Kofaktoren notwendig, damit es zu einer Leberschädigung kommt. Dazu gehören zum Beispiel ein Polymorphismus Fremdstoff-metabolisierender Enzyme oder eine Assoziation mit einem bestimmten HLA (human leukocyte antigen) - Typ.<sup>1</sup>

Trotz umfangreicher toxikologischer Prüfung lässt sich eine idiosynkratische Leberreaktion mit den heute verfügbaren Methoden nicht zuverlässig voraussagen. Die genaue Häufigkeit von hepatotoxischen Reaktionen in der Bevölkerung ist nicht bekannt, die Schätzungen lagen in verschiedenen Untersuchungen im Bereich von 1:10.000 Personen. Bei stationär behandelten Patienten liegt die Häufigkeit mit ca. 1% deutlich höher. Untersuchungen in den USA haben gezeigt, dass die idiosynkratische Reaktion für etwa jeden achten Fall eines akuten Leberversagens verantwortlich ist, für drei von vier Patienten endet eine derartige Arzneimittelschädigung tödlich bzw. eine Lebertransplantation ist erforderlich. Eine Betrachtung der ursächlichen Arzneimittel zeigt, dass antibakteriell wirksame Substanzen und nicht-steroidale Antiphlogistika zu den häufigsten Verursachern gehören. Bei den stationär behandelten Patienten spielen auch andere Arzneimittel, wie zum Beispiele Heparine und Zytostatika eine bedeutsame Rolle.

#### Pharmakogenetische Aspekte

In den vergangenen Jahren konnten zunehmend Hinweise auf die genetischen Besonderheiten bei jenen Patienten gewonnen werden, die mit einer idiosynkratischen Reaktion auf Arzneistoffe reagieren. Erstmals wurden bereits Ende der achtziger Jahre Assoziationen zwischen einer erhöhten hepatischen Empfindlichkeit von Patienten auf Nitrofurantoin mit bestimmten HLA-

Genen beschrieben. Allerdings beruhten diese Befunde nur auf kleinen Patientengruppen und waren nicht statistisch signifikant.

Die besten Erkenntnisse liegen heute zum Mechanismus der Flucloxacillin-verursachten Leberschäden vor. Die Häufigkeit wurde mit etwa 1 von 12.000 Erstanwendern angegeben. Die Daten zum Mechanismus weisen sowohl auf metabolische als auch auf immunologische Vorgänge. In vitro konnte gezeigt werden, dass der 5'-Hydroxymethyl-Metabolit - im Gegensatz zum Flucloxacillin selbst - auf biliäre Epithelzellen toxischer wirkt, als auf Hepatozyten. Der Metabolit wird durch CYP3A4 gebildet, welches durch den nukleären Pregnan-X-Rezeptor reguliert wird. Bei einem genetischen Vergleich von 51 Patienten mit Flucloxacillin-assoziierten Leberschäden und entsprechenden Kontrollen, konnte gezeigt werden, dass Flucloxacillin als PXR-Agonist wirkt. Ein bestimmter Polymorphismus (C-25385T) war mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für Hepatotoxizität verbunden (odds ratio: 3,37).<sup>2</sup> Von der gleichen Arbeitsgruppe aus Großbritannien war bereits zuvor gezeigt worden, dass eine sehr deutliche Assoziation besteht mit dem *human leukocyte antigen* (HLA)-Allel *B\*5701*, woraus abgeleitet werden kann, dass eine fehlerhafte T-Zell-Aktivität im pathogenetischen Geschehen ebenfalls mitverantwortlich ist. Die *odds ratio* lag bei dieser Assoziation bei etwa 80.<sup>1,3</sup>

Auch für die Leberschäden nach Coamoxiclav konnte eine Assoziation mit einem HLA-Gen gezeigt werden. In diesem Fall war es das Klasse II Allel *DRB1\*1501*. Die Zusammenhänge waren mit einer *odds ratio* von etwa 3 weniger deutlich, konnten allerdings inzwischen in anderen Studien bestätigt werden. Auch ein Mangel an Glutathion-S-transferasen (GST), denen eine wichtige Aufgabe bei der Detoxifizierung von reaktiven Fremdstoff-Metaboliten zukommt, erhöht offenbar das Risiko für Leberschäden durch Coamoxiclav und andere Arzneimittel. In einer Studie an insgesamt 154 Patienten mit Arzneimittel-induzierter Hepatotoxizität konnte in Spanien gezeigt werden, dass bei den 32 Patienten, die auf Coamoxiclav reagiert hatten, ein 2,8-fach erhöhtes Risiko bestand, wenn beide Allele für GST, M1 und T1, fehlten.<sup>4</sup>

- 1) Daly, A.K. Drug-induced liver injury: past, present and future. *Pharmacogenomics* 2010; 11:607-611
- 2) Andrews, E. et al. A role for the pregnane X receptor in flucloxacillin-induced liver injury. *Hepatology* 2010; 51:1656-1664
- 3) Andrade, R.J. et al. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. *Pharmacogenomics* 2009; 10:1467-1487
- 4) Lucena, M.-I. et al. Glutathione-S-transferase M1 and T1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48:588-596