

# **Fenbendazol verstärkt Hepatotoxizität von Paracetamol bei Mäusen**

Madlen David, Julia Heckelmann

(Studierende im weiterbildenden Masterstudiengang Toxikologie)

Madenwurmbefall ist ein weit verbreitetes Problem in der Laborhaltung von Nagetieren. Ein Befall kann zu einem gestörten Immunsystem, einem fehlgesteuerten Hormonhaushalt, Veränderungen im Verdauungstrakt, sowie zu einer abnormalen Entwicklung und zu Verhaltensstörungen der Tiere führen. Anthelmintika wie Fenbendazol werden daher heute oft großflächig in der Labortierhaltung zur Behandlung oder Vorbeugung von Fadenwurmbefall (Nematoden) eingesetzt.

Trotz der weitverbreiteten Verwendung von Fenbendazol ist wenig über mögliche Interaktionen mit anderen Arzneistoffen bekannt. Mögliche Interaktionen mit potenziell hepatotoxischen Stoffen wie Paracetamol (=Acetaminophen) wurden bislang nicht detailliert untersucht. Eine neue Studie von Wissenschaftlern aus New Jersey (USA) konnte im Tierexperiment eine gesteigerte Hepatotoxizität von Paracetamol durch die vorherige Behandlung der Mäuse mit Fenbendazol nachweisen.

## **Wirkungsmechanismus und Metabolisierung von Fenbendazol**

Fenbendazol [Methyl-5-(phenylthio)-2-benzimidazol] inhibiert die Glucoseaufnahme und die Tubulinpolymerisation der Nematoden im Darm, indem es Tubuline bindet und somit essentielle Synthesevorgänge stört. Der Wurm hungert praktisch aus und stirbt ab. Fenbendazol wird über die Cytochrome CYP3A2, CYP2B1, CYP2C6/11, und andere Enzyme eliminiert. Eine leberschädigende Wirkung konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Jedoch ist bekannt, dass Fenbendazol die Cytochrome CYP1A2, CYP2B1 und CYP4A1 bei Ratten, sowie CYP1A1/2 bei Kaninchen induziert. Daher

ist zumindest theoretisch ein Einfluss von Fenbendazol auf den Metabolismus anderer Fremdstoffe möglich.

### **Metabolismus und Toxizität von Paracetamol**

Paracetamol ist ein Schmerzmittel, welches bei einer Überdosierung zu einer Nekrose im zentrilobulären Bereich der Leber bis hin zum Leberversagen führen kann. Die Ursache der Lebertoxizität ist auf den reaktiven Metaboliten N-Acetyl-*p*-benzochinonimin (NAPQI) zurück zu führen. Dieser entsteht als Intermediat von Paracetamol durch die Cytochrome CYP2E1, CYP3A und teilweise auch CYP1A2, die vornehmlich in der zentrilobulären Region der Leber vorhanden sind. Unter physiologischen Bedingungen wird das sehr reaktive NAPQI durch die Konjugation mit Glutathion detoxifiziert. Bei einer Überdosierung mit Paracetamol kommt es dagegen zu einem Mangel an Glutathion und folglich zu einer Anreicherung von NAPQI in der Leber, welches dort kovalent an Proteine bindet. Dies führt im Gewebe zu Leberzellnekrosen, sowie letztendlich zum Leberversagen.

### **Neue Versuche zeigen Interaktion zwischen Fenbendazol und Paracetamol**

An Mäusen konnte nun gezeigt werden, dass eine siebentägige Einnahme von Fenbendazol (8 bis 12 mg/kg pro Tag) die leberschädigende Wirkung einer anschließenden Gabe von Paracetamol (300 mg/kg) deutlich verstärkt. Im Versuch verstarben fünf von acht untersuchten Mäusen dieser Gruppe innerhalb von einem Tag nach Behandlung mit Paracetamol. Ebenso waren die Transaminasen im Blut von Mäusen mit vorheriger Fenbendazolbehandlung im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Der Anstieg von Transaminasen im Blut ist ein Hinweis auf eine mögliche Schädigung der Leber. Dies konnte histologisch bestätigt werden.

Um zu überprüfen, ob die gesteigerte Lebertoxizität aufgrund einer veränderten Metabolisierung des Paracetamol entsteht, wurden im Blutserum freies Paracetamol und das Paracetamol-Glukuronid gemessen. Jedoch konnten hier keine Effekte auf den Acetaminophen-Umsatz festgestellt werden.

Im nächsten Schritt wurde die Aktivität der Cyto-chrome CYP2E1, CYP3A und CYP1A2 gemessen, die eine wichtige Rolle beim Abbau von Paracetamol spielen und teilweise durch Fenbendazol induzierbar sind. Hier konnte interessanterweise bei CYP1A2 eine *Hemmung* nachgewiesen werden, die anderen zeigten keine Unterschiede. Weiterhin wurde eine verlängerte Dauer des Mangels an Glutathion (GSH) in der Leber nach vorheriger Fenbendazolgabe beobachtet. Bereits die Gabe von Fenbendazol alleine zeigte eine entsprechende Wirkung, die wahrscheinlich durch Oxfendazol, einem Metaboliten von Fenbendazol, verursacht wird.

## **Fazit**

Mit dieser Studie wurde die Relevanz von potentiellen Arzneimittel-Interaktionen bei einer Behandlung von Versuchstieren mit Fenbendazol deutlich gemacht. Folglich müssen Interaktionen mit Fenbendazol in Betracht gezogen werden, wenn bei der tierexperimentellen Untersuchung von Fremdstoffen hepato-toxische Reaktionen beobachtet werden.

1. Gardner, C. R. et al., *Exacerbation of Acetaminophen Hepatotoxicity by the Anthelmintic Drug Fenbendazole*, Toxicol Sci 2011 (online)