



OLGULAR EŞLİĞİNDE ANTİBİYOTİK YAN ETKİLERİ

Dr. Asuman İnan

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Olgu

- ME
- 79 yaş erkek hasta
- Temmuz 2012'de Akciğer ca tanısı ve sonrasında iki kür kemoterapi almış
- Yeni başlayan bir infeksiyon nedeni ile kültür sonucuna dayanarak antibiyotik tedavisi başlanıyor
- Antibiyotik tedavisinin 3. gününde hastada konvülsiyon gözleniyor

- Sizce hangi antibiyotik?

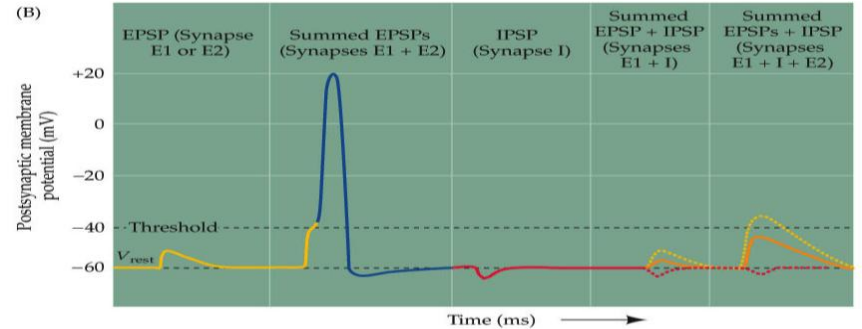
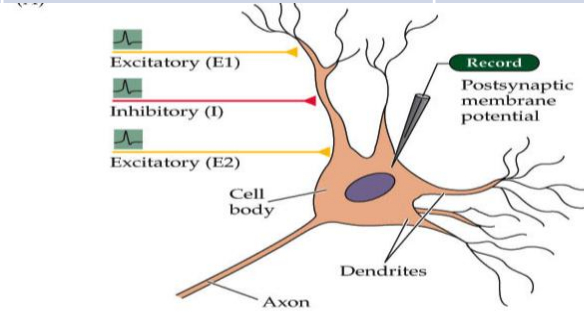
- Antibiyotik alan hastada konvulsiyon için risk faktörleri nelerdir?

Antibiyotik sınıfı	Nörotoksik etki	Mekanizma	Risk faktörleri
Aminoglikozidler 1. Gentamisin 2. Streptomisin 3. Amikasin 4. Tobramisin 5. Neomisin 6. Kanamisin	Ototoxisite- sınıf etkisi Periferik nöropati; ensefalopati (gentamisin) Nöromuskuler blokaj: sınıf etkisi	NMDA* reseptör aktivasyonu, lizozomal anormallik; aksonal kayıp, inflamatuvar yanıt, presinaptik asetilkolin salınımı ve ilacın postsinaptik reseptörlere bağlanması	SSS permeabilitesinde artış İntratekal uygulama, renal yetmezlik, Hızlı uygulama,

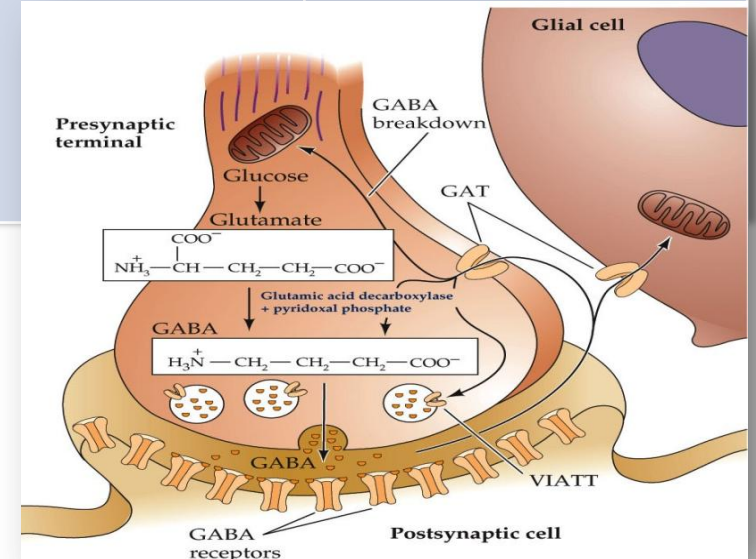
*NMDA: N-metil D-aspartat: glutamat inotrop reseptör

Antibiyotik sınıfı	Nörotoksik etki	Mekanizma	Risk faktörleri	
Beta laktamlar Sefalosporinler : <i>Yüksek riskli:</i> 1. Sefazolin 2. Seftazidim 3. Sefoperazon 4. Sefepime <i>Düşük riskli:</i> 1. Sefaleksim 2. Sefotaksim 3. Seftriakson	Ensefalopati (EEG'de trifazik dalgalar) Nöbet NK-Status epileptikus, Miyoklonus Asteriksiz	GABA-A salınımının inhibisyonu; Glutamat artışı; Endotoksin indüksiyonu; Sitotoksin salınımı	Renal yetmezlik SSS hastalık öyküsü İleri yaş Aşırı doz	Ensefalopati SS uygulamasının 1-10.gününde başlar, kesildikten sonra 2-7 gün içinde

Antibiyotik sınıfı	Nörotoksik etki	Mekanizma	Risk faktörleri
Beta-laktamlar- Penisilinler: 1. Benzilpenisilin 2. Penisilin G 3. Piperasilin 4. Tikarsilin 5. Ampisilin 6. Amoksisilin 7. Oksasilin	Nöbet Ensefalopati Tremor	<i>GABA-A</i> reseptör inhibisyonu	Renal yetmezlik; Düşük doğum ağırlığı yenidoğan



Antibiyotik sınıfı	Nörotoksik etki	Mechanism of neurotoxicity Risk	Risk faktörleri
Beta-laktamlar Karbapenemler 1. Imepenem 2. Meropenem 3. Paripenem 4. Ertapenem 5. Doripenem Ceftaroline	Ensefalopati Nöbet Myoklonus Baş ağrısı	GABA-A reseptör inhibisyonu; Glutamata bağlanma:olası	Renal yetmezlik



Glutamat eksitator, GABA inhibitör nörotransmitter

Antibiyotik sınıfı	Nörotoksik etki	Mekanizma	Risk faktörleri
Tetrasiklinler	Kraniyal sinir toksisitesi; Nöromuskuler blokaj; İntrakraniyal hipotansiyon		
Trimethoprim-Sulfametoksazol	Geçici psikoz; ensefalopati; Aseptik menenjit	SSS penetrasyonu	İleri yaş; Immunokomprimize konak
Makrolidler, azalidler 1. Eritromisin 2. Klaritromisin 3. Azitromisin, 4. Diritromisin	Ototoksisite	Kohlear hasar	

Antibiyotik sınıfı	Nörotoksik etki	Mekanizma	Risk faktörleri
Kinolonlar 1. Siprofloksasin 2. Norfloksasin 3. Ofloksasin 4. Gemifloksasin 5. Levofloksasin 6. Gatifloksasin	Psikoz Ensefalopati Nöbet NCSE Orofasiyal diskinezi Myokolnus Ataksi Disartri Kore	GABA A reseptör inhibisyonu; NMDA reseptör aktivasyonu	İleri yaş, renal fonksiyon bozukluğu, Kan-beyin bariyeri permeabilitesinde artış
Oksazolidinonlar 1. Linezolid	Ensefalopati Bells palsy Optik nöropati	Bilinmiyor	
Streptograminler 1. Dalfopristin-kinopristin	baş ağrısı		

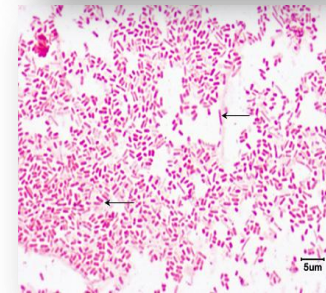
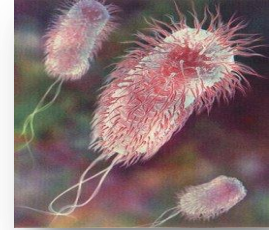
Antibiyotik sınıfı	Nörotoksik etki	Mekanizma	Risk faktörleri
Poimiksinler 1. Polimiksin B 2. Kolistin	Kimyasal araknoidit Nöbet Diplopi Ataksi Parestezi Polinöropati Myasteni benzeri sendrom	SS'ne bağlanma yüksek afinite Asetilkolin reseptör blokajı; Kalsiyum depleasyonu ile uzamış depolarizasyon	Narkotikler, anestezikler, kas gevşeticilerle birlikte kullanım; Myastenia gravis Renal yetmezlik Kistik fibrozis
Diğerleri 1. Klindamisin 2. Vankomisin 3. Nitrofurantoin 4. Kloramfenikol 5. Metronidazol	Tardif diskinezi; Ekstrapiramidal sendrom Ventrikülit Polinöropati, benign intrakraniyal hipotansiyon Optik nörit Ataksi Disfaji Periferal nöropati	SSS inflamatuvar yanıt Serebellar/ beyin sapı lezyonları Aksonal hasar	Renal fonksiyon bozukluğu

- İleri yaş
- Nöbet öyküsü
- Kan-beyin bariyeri hasarı
- Nörotravma öyküsü
- Nöbet eşiğini düşüren farklı bir ilaçla birlikte kullanım
- Aşırı antibiyotik dozu
- Renal yetmezlik nedeniyle klirensin azalması
- Renal yetmezliğe neden olabilen nefrotoksik ilaç kullanımı
- Düşük vücut ağırlığı

BK		Hemoglobin	Trombosit	C- reaktif protein	Sedimentasyon	Kreatinin
14,2x 10 ³ /μl	%85,8 PMNL	10,8 g/dl	165 x 10 ³ /μl	5,12 0,0-0,8mg/dl	54 mm/saat	1,21 mg/dl 0,70-1,25

- İdrar mikroskopi :Bol lökosit, bakteri
- İdrar kültürü: Escherichia coli
- Duyarlılık: İmipenem, meropenem, ertapenem, TMP-SXT: hassas
- Hastaya 1 g/gün ertapenem başlandı.
- Tedavinin 3. gününde konvülsiyon gözlemlendi.

- Hasta yeniden sorgulandığında, yakınlarından yaklaşık 5 ay önce yine üriner infeksiyon nedeniyle tedavi edilirken , tedavinin yaklaşık 7. gününde nöbet öyküsü ,
- Bu durumu açıklayan bir neden bulunamamış
- Bu nedenle kendisine herhangi bir tedavi verilmemiş. Kullanılan antibiyotiğin ertapenem olduğu öğrenildi.



- Hastanın biyokimyasal değerleri normal sınırlarda
- Ertapenem kesildi
- EEG: normal
- Kontrastlı kraniyal MR: normal

Karbapenem-nörotoksisite

- İleri yaş, SSS hastalık öyküsü, renal yetmezlik ve düşük vücut ağırlığı, risk faktörleri,
- İmipenemde C2 yan zincir - GABA-A reseptör afinitesini arttırıyor ?
- İleri evre KBY ve orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğunda İV imipenem ile ensefalopati bildirilmiş ve olgularda ilaç serum düzeyi yüksek bulunmuş.
- Çoğunlukla tonik-klonik olmak üzere, basit ve kompleks parsiyel nöbetler - karbapenem: olgu- olgu serileri
- Özellikle bakteriyel menenjit sırasında nörotoksik etki ciddi potansiyel taşır
 - 3-48 ay pediyatrik olgularda bakteriyel menenjit imipenem ile tedavi 7 olguda nöbet, çalışma durdurulmuş

(Wong WK, Pediatr Infect Dis J,1991;122-5)

İmipenem/silastatin- Meropenem

- 1754 hasta imipenem 2 gr/gün ile tdv.
(Faz III klinik çalışma)
- olgularda orta veya ciddi infeksiyon
- 52(%3) olguda nöbet, bunların 16(%0,9)'sı olası veya kesin ilaç ilişkili
- 16 olgunun tümü düşük vücut ağırlıklı, kreatinin klirensi azalmış, nöbet gelişmeyenlere göre ileri yaş

- 46 çalışmanın değerlendirildiği bir derleme , 5000 hasta meropenem ile tedavi
 - Toplam nöbet 22(%0,46),
 - meropenem ilişkili nöbet 4(%0,08)
- Karşılaştırma grubu 1800 hasta imipenem ile tedavi
 - Toplam nöbet 10 (%0,55)
 - İmipenem/silastatin ilişkili nöbet 5 (%0,028)
- (Çalışmada, meropenem alan olgulardan 278'i menenjit, imipenem/silastatin alan menejitli olgu yok)

- 26 fazIII klinik çalışma
- Böbrek yetmezliği ve ileri yaştaki olgularda meropenem güvenlik profili sorgulanmış
- İmipenem-silastatin ve SS'ler ile kıyaslanmış
- Nöbet : meropenem ile %0,07, %0,1 ilaç ilişkili,
- İmipenem ile nöbet %0,7, %0,1 ilaç ilişkili
- SS'ler ile %0,2, %0,1

[Display Settings:](#) ☒ Abstract[Send to:](#) ☒

Ann Pharmacother. 2005 Feb;39(2):352-6. Epub 2005 Jan 11.

Ertapenem-associated seizures in a peritoneal dialysis patient.

[Seto AH](#), [Song JC](#), [Guest SS](#).

Department of Medicine, Santa Clara Valley Medical Center, San Jose, CA, USA.

Abstract

OBJECTIVE: To report a case of a patient undergoing peritoneal dialysis who developed refractory seizures after 2 doses of ertapenem.

CASE SUMMARY: A 56-year-old white man with end-stage renal disease requiring continuous ambulatory peritoneal dialysis experienced 5 seizures following 2 doses of ertapenem 500 mg given intravenously. The first generalized tonic-clonic seizure occurred 16 hours after the second ertapenem dose and lasted 3 minutes. Three hours after his first seizure, the patient experienced 2 more seizures 15 minutes apart, lasting 3 minutes each. After suffering a fifth seizure, the patient became apneic and pulseless and was not resuscitated, as he had previously requested a "do not resuscitate" status.

DISCUSSION: Carbapenem treatment has been associated with simple partial, complex partial, and generalized tonic-clonic seizures, with generalized seizures representing the most frequently occurring type. Safety data from 7 published clinical trials of ertapenem revealed a seizure incidence of 0.18%. To our knowledge, there are no previously published reports of ertapenem neurotoxicity in patients undergoing peritoneal dialysis. Moreover, little information is available regarding the pharmacokinetics of carbapenems in end-stage renal disease. Ertapenem pharmacokinetics were not tested in any patients receiving peritoneal dialysis during published clinical trials.

CONCLUSIONS: Our patient experienced 5 seizures, possibly induced by ertapenem, as validated by the Naranjo probability scale. Clinicians administering ertapenem to patients undergoing peritoneal dialysis should use caution, as clinical experience with the agent is limited and pharmacokinetic data are lacking.

[Display Settings:](#) ▾ Abstract

[Send to:](#) ▾

[Drug Saf.](#) 2009;32(9):709-16. doi: 10.2165/00002018-200932090-00001.

Overview of seizure-inducing potential of doripenem.

[Zhanel GG](#), [Ketter N](#), [Rubinstein E](#), [Friedland I](#), [Redman R](#).

Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada. ggzhanel@pcs.mb.ca

Abstract

The seizure-inducing potential of carbapenems has been debated since the introduction of imipenem/cilastatin over 20 years ago. Doripenem is a new carbapenem, recently approved in the US for the treatment of adults with complicated urinary tract infections (cUTI) or complicated intra-abdominal infections (cIAI), and additionally in the EU for nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. Here, the seizure-inducing potential of doripenem is evaluated, using data from in vitro and in vivo animal studies, doripenem clinical trials and doripenem postmarketing reports of seizures. Animal studies indicate that doripenem has low binding affinity for GABA receptors and does not induce seizures at doses greater than seizure-inducing doses of imipenem or meropenem. In clinical studies of cUTI or cIAI, no seizures were reported in the 1332 patients treated with doripenem (500-mg infusion every 8 hours). In two studies, patients with nosocomial pneumonia were treated with doripenem 500 mg (1- or 4-hour infusion every 8 hours), and the incidence of seizures was lower for doripenem (1.2% [6/485]) than imipenem (3.8% [10/263]) or piperacillin/tazobactam (2.7% [6/221]). For patients with seizure-predisposing conditions, seizures occurred during treatment for 3/193 (1.5%) in doripenem, 1/66 (1.5%) in piperacillin/tazobactam and 6/116 (5.2%) in the imipenem group. The review of data from both clinical trials and postmarketing surveillance supports the low seizure-inducing potential of doripenem. The seizure potential of doripenem should be evaluated further in patients at increased risk for seizure.

NARANJO ilaç yan etki olasılık skoru

Adverse Drug Reaction Probability Scale

Question	Yes	No	Do Not Know
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0
3. Did the adverse event improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0
4. Did the adverse event reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0
5. Are there alternative causes that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0
7. Was the drug detected in blood or other fluids in concentrations known to be toxic?	+1	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0
Total Score:			

Score	Interpretation of Scores
Total Score ≥ 9	Definite. The reaction (1) followed a reasonable temporal sequence after a drug or in which a toxic drug level had been established in body fluids or tissues, (2) followed a recognized response to the suspected drug, and (3) was confirmed by improvement on withdrawing the drug and reappeared on reexposure.
Total Score 5 to 8	Probable. The reaction (1) followed a reasonable temporal sequence after a drug, (2) followed a recognized response to the suspected drug, (3) was confirmed by withdrawal but not by exposure to the drug, and (4) could not be reasonably explained by the known characteristics of the patient's clinical state.
Total Score 1 to 4	Possible. The reaction (1) followed a temporal sequence after a drug, (2) possibly followed a recognized pattern to the suspected drug, and (3) could be explained by characteristics of the patient's disease.
Total Score ≤ 0	Doubtful. The reaction was likely related to factors other than a drug.

Tedavi ve önleme

- Konvülsiyon için risk faktörü olan hastalarda nörotoksisite riski olan ilaçlardan olabildiğince kaçınılmalıdır.
- Nörotoksik/ epileptojenik, nefrotoksik ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Antibiyotik → nörotoksisite

Antibiyotik → nefrotoksisite → ensefalopati

- Gerçek tanı, bulguların ab kullanımının gerekçesi olan infeksiyon hastalığı veya altta yatan metabolik hastalığa atfedilmesi nedeniyle gözden kaçabilir
- EEG ile non-konvulsif status epileptikus- ensefalopati ayrımı hızla yapılabilir.
 - NKSE letal olabileceğinden
 - Nörotoksik etki potansiyeli olan bir antibiyotik uygulanan hastada mental durum değişikliği saptanırsa acil EEG/ EEG monitorizasyonu ile ilaca bağlı ensefalopati- NKSE ayrımı yapılmalıdır.

- Öncelikle şüphelenilen antibiyotik acilen kesilmelidir,
- Nöbet veya NKSE saptanan olgularda antikonvülsan tedavi (geçici olarak) gereksinimi olabilir,
- Lorazepam
- Fenitoin
- Valproik asit :(!!!Karbapenemler valproik asit düzeyini düşürür, valproik asit düzeyi izlemi yapılmalı veya ilaç değiştirilmelidir)

-Renal ytm.lık
-SSS hastalık öyküsü
-İleri yaş veya çok genç yaş
-Düşük vücut ağırlığı

-Hemodiyaliz veya
hemofiltrasyon
(özellikle SS'ler, kinolonlar ve
polimiksin için)

-Anti-epileptikler
-Nörotoksik olmayan
antibiyotik başlanır

1. Antibiyotik dozu ayarlanmalı
2. Potansiyel nörotoksik ilaç kullanımından kaçınılmalı

-Nörolojik etki ortaya çıkarsa

-Şüphelenilen ilaç kesilmeli

- Düzelme (-)

- Düzelme (+)

- EEG veya sürekli EEG
monitorizasyonu

-Nörotoksik olmayan
antibiyotik başlanır

-Nöbet/ NKSE

- Non-spesifik yavaşlama

-Nörotoksik olmayan antibiyotik
-Yakın izlem

Olgu

- SY, 52 yaşında, K
- Öksürük, balgam, ateş yakınmalarıyla hastaneye yatırılarak antibiyotik tedavisi başlanmış.
- Tedavinin 5. gününde bulantı ve hafif derecede karın ağrısı yakınmaları başlamış

	İlk gün	Antibiyotik tedavisinin 5. günü
BK	13,6 × 10 ³ /μl	
	%91,6 PMNL,	
Hemoglobin	12,1 g/dl	
Trombosit	185 × 10 ³ /μl	
C- reaktif protein	7,1 mg/dl 0,0- 0,8	
Sedimentasyon	50 mm/saat	
Kreatinin	0,8 mg/dl 0,70- 1,25	
AST	80 (<37 U/l)	45
ALT	110	52
ALP	412 (<135 U/l)	230
To.Bi.	1.9	2,2

- Sizce hangi antibiyotik

- Hastaya pnömoni tanısıyla seftriakson + klaritromisin İV başlanmıştı.
- Tedavinin 5. gününde bulantı ve hafif derecede karın ağrısı yakınmaları oldu.
- ALT > 3 NUS bulundu.

İlaç ilişkili karaciğer hasarı

- İlaç ilişkili karaciğer hasarı 1-14/100,000 kişi,
- Tüm ilaç yan etkilerinin %10'unu oluşturmakta
- ABD'de akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni
- İlaçların kullanımdan kaldırılmalarının en sık nedeni
- >1000 ilaç ve bitkisel ürün karaciğer hasarı ile ilişkili bulunmuş.



Chemother
ac/dkr159

Hepatic safety of antibiotics used in primary care

Raúl J. Andrade^{1,2} and Paul M. Tulkens^{3,4*}

Ciprofloxacin,
levofloxacin and
moxifloxacin

Tetracycline

Erythromycin,
clarithromycin and
penicillins

Co-trimoxazole and
amoxicillin/
clavulanate

Telithromycin and
trovafloxacin

Isolated cases and ≤ 0.00007	≤ 0.0002	≤ 0.004	≤ 0.02	Acute liver failure, high mortality
				?
				Withdrawal or severe restriction does not allow calculating true incidences

Antibiyotiklerin hepatotoksisite oranları

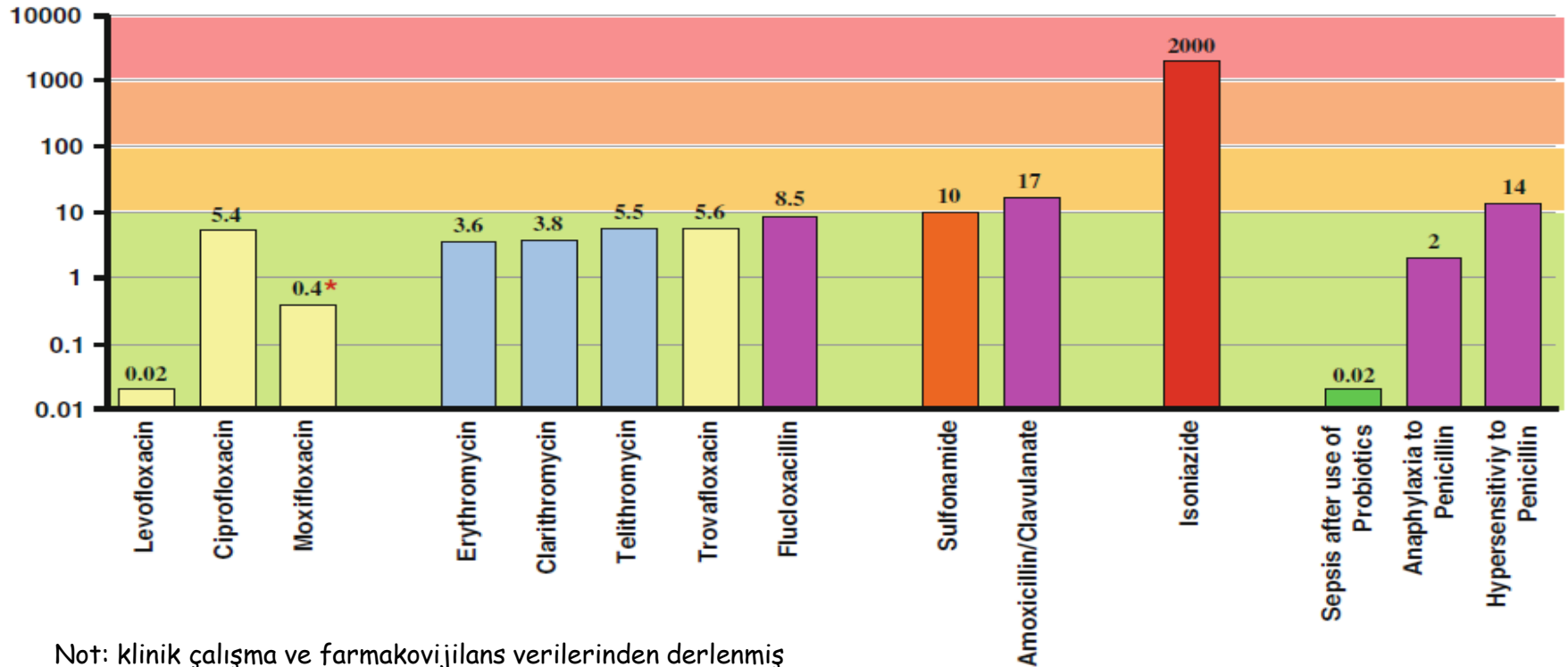
Often ($\geq 1/100$)

Occasionally ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

Seldom ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$)

Very Seldom ($< 1/10\ 000$)

Oysa Almanya İlaç Komitesinin çağrısıyla 2002 yılında
CIP %21,9, LEV %18,2, MOX
%9,2 hepatotoksisite



Not: klinik çalışma ve farmakovijilans verilerinden derlenmiş

Hepatotoksisite/ 100,000 reçetelenme

Leitner JM, Infection, 2010

Drug Committee of the German Medical Association, Deutsches Arztebünd 2002

İlaca bağlı karaciğer hasarı sınıflandırma

Sınıflandırma	Örnekler
Klinik ve laboratuvar bulgulara göre	Hepatosellüler
	Kolestatik
	Mixed hepatosellüler/kolestatik
Hepatotoksisite mekanizması	Direkt hepatotoksisite
	Idiyosenkratik
	Immune-mediated
	Metabolik
Histolojik bulgulara göre	Sellüler nekroz veya apoptozis
	Kolestaz
	Steatoz
	Fibroz
	Fosfolipidoz
	Granulomatöz
	Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu

İlaç- hepatotoksisite moleküler mekanizması

İlaçların intrasellüler proteinlere bağlanması	Enzim fonksiyonlarında bozulma Protein sentezinde azalma ATP degradasyonu Hücre iskeletinin bozulması ve hücre rüptürü
Mitokondriyal hasar	Yağ asidi oksidasyonunun bozulması, steatoz
İlaç- protein bileşiği	Yeni antijenler, antikorlar, T hücre yanıtı
Apoptozis	Hücre ölümü
Transport mekanizmalarının bozulması	Safra sekresyonunun bozulması
Kolanjiositlerde hasar	Kolestaz, vanishing bile duct sendromu
Stallet hücrelerin uyarılması	fibrozis

İki tip hepatotoksisite

- 1. İntrinsik hepatotoksisite (örn.parasetamol)
 - Etki doza bağımlıdır ve bir ölçüde öngürülebilir
- 2. İdiyosenkrazik
- - Doza bağılı değildir, tahmin edilemez, çok sayıda faktör rol oynar (detoksifikasyon enzimlerinin polimorfizm genleri, HLA, aynı anda çok sayıda ilaç kullanımı vb.)
 - Metabolik veya immünoallerjik olabilir.

ilaç ilişkili karaciğer hasarı sınıflama

Hepatit (hepatosellüler)	$ALT \geq 3 \times NUS$	$R \geq 5$
Kolestaz	$ALT \geq 2 \times NUS$	$R \leq 2$
Mikst	$ALT \geq 3 \times NUS$	$ALP \geq 2 \times NUS$ $R > 2$ to < 5

ALT: alanin aminotransferaz; ALP: alkalen fosfataz; NUS: normal değer üst sınırı;
R: $(ALT/NUS) / ALP/NUS$.

Subklinik hepatit

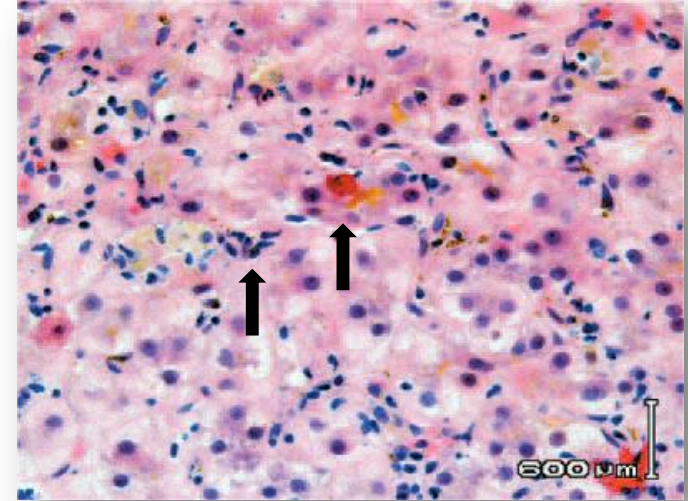
- ALT < 3 x NUS, %5-10:
 - Bazı antibiyotikler, antidepresanlar, sülfonamidler, salisilatlar,
 - lipid-düşürücü ilaçlar, sulfonilüre, kinidin.
- çoğunlukla benignedir ilaç kesildiğinde ALT normal değerlere döner.

Akut karaciğer hasarı

- Akut karaciğer hasarı akut hepatit olgularının %10'unu oluşturur.
 - Kolestaz
 - Hepatosellüler (sitotoksik) hasar
 - Mikst (sitotoksik+kolestatik)
 - Steatoz: daha az sıklıkta
- Genellikle ilaç kesildiğinde tamamen iyileşir.
- Sarılık varsa prognoz daha kötü olabilir,.
- Kolestatik formunda sarılığın düzelmesi aylar sürebilir.
- ABD'de en sık asetaminofen , ikinci sıklıkta antibiyotikler akut İİKH'na neden olmaktadır.
- Dünya'da en sık bildirilen antibiyotik amoksisilin -klavulanat: klasik olarak kolestatik hasar
 - Genç yaşlarda kısa süreli kullanımda sitotoksik,
 - İleri yaşlarda uzun kullanımda kolestatik veya/mikst

Akut hepatit

- İlaça bağılı akut hepatosellüler hasar viral hepatitte görülene benzer : hepatosellüler nekroz veya apoptozis, steatoz ve/veya hücresel dejenerasyon
- Karakteristik laboratuvar bulgusu serum aminotransferazlarının artışıdır. Bilirübin normal üst sınırının iki katını aşmaz.



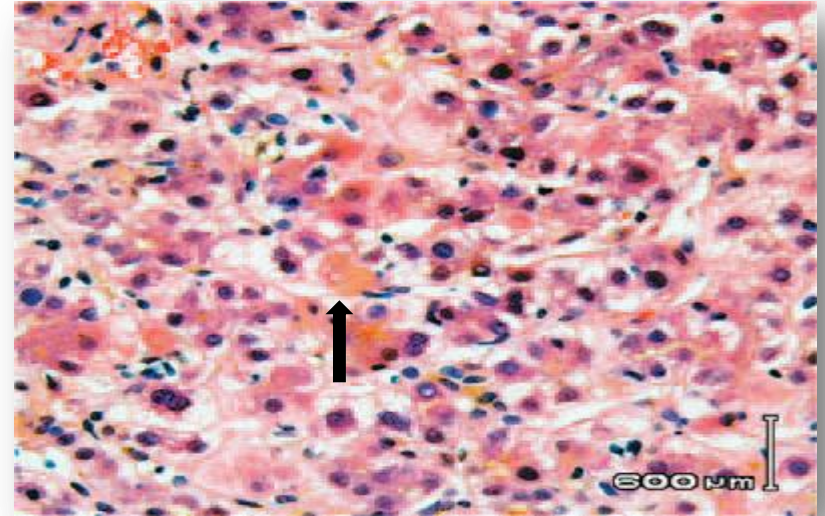
Akut Hepatit :

- *Hepatosellüler ödem, inflamasyon
- *hepatik lobül düzensizliği ve hepatosellüler nekroz (asidofilik cisimler) Örnek:INH

Kolestatik

- Akut kolestatik hasar çoğunlukla ekstrahepatik obstruktif sarılığı taklit eder.
- ALP, GGT ve Bi yüksekliği saptanır, transaminazlar $< 3 \times$ NUS
- Hastalar nadiren semptomatiktir, en sık yakınmalar kaşıntı sarılık ve/veya idrar renginde koyulaşmadır.
- Kolestatik formda prognoz hepatosellüler hasara göre daha iyidir, ancak fatal seyredebilir. Antibiyotiğe bağlı ise kolestatik form daha fatal?

- Amoksisilin-klavulanat
- Nafsilin
- Trimetoprim-sulfametoksazol
- Rifampin
- Eritromisin estolat

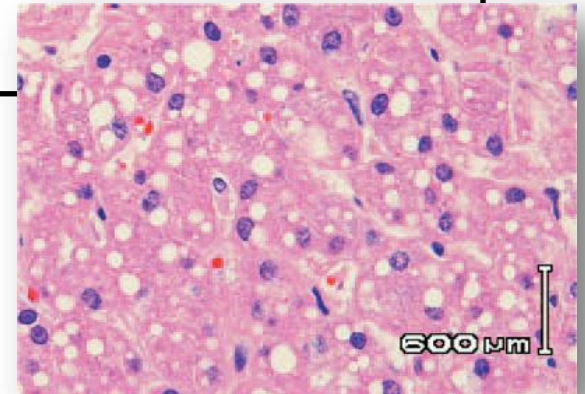


Safra boyalı hepatositler, hücresel şişme ve minimal inflamasyon

Mikst form

- Mikst karaciğer hasarı siktır
- Hem aminotransferazlar hem de ALP yüksektir
- Kronik karaciğer hastalığı açısından en riskli form
- Fenitoin
- Florokinolonlar
- Klindamisin
- Sülfonamidler

- Steatoz: sarılık orta derecede ve transaminaz düzeyleri hepatitten daha düşük, ancak hastalık ciddi seyredebilir ve mortal olabilir
- Ekstrahepatik manifestasyonlar
 - Hipersensitivite reaksiyonları: penisilinler: döküntü, ateş, periferik eozinofili,
 - Psödomononükleoz sendromu: sülfonamidler: lenfadenomegali, lenfositoz, atipik monositler
 - Multipl organ toksitesi: AMC, eritromisin: kemik iliği, böbrek, akciğer, deri, damarlar



Kronik hepatik hasar

Kronik hepatit

Otoimmün hepatit benzeri: Minosiklin, nitrofurantoin: Tip 1 otoimmün hepatiti taklit eder, serolojik ve morfolojik olarak ayırım yapılamaz.

Viral hepatit benzeri : nitrofurantoin

Negatif otoimmün hepatit

sülfonamidler: histolojik özellikleri otoimmün hepatitlere benzer

Kronik mikroveziküler steatoz:

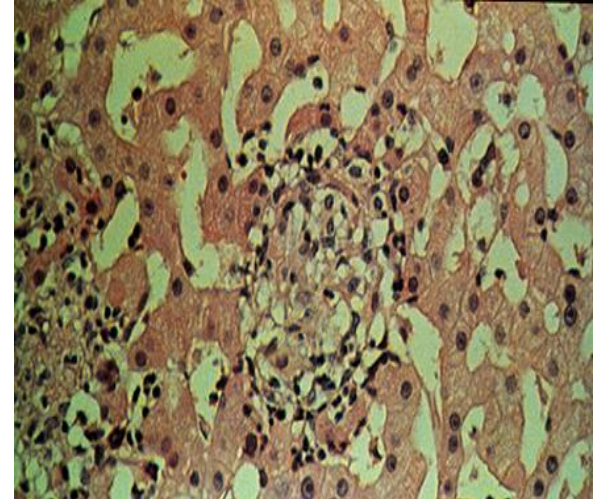
NRTI's, tetrasiklin

Kronik intrahepatik kolestaz :

AMA genellikle (-) : ampisilin, amoksisilin-klavulanat, eritromisin estolat, TMP-SMZ, tetrasiklinler

Granülomatöz hepatit:

IFN, sefalekssin, nitrofurantoin, penisilin, sülfonamidler



ilaç ilişkili hepatotoksisite-genler

1. toksifikasyon genleri

– CYP2E1:

- bu geni olmayan farelerde parasetamolün toksik etkileri daha az
- bu gen için c1 homozigot olanlarda INH hepatotoksisitesi daha fazla

• 2.detoksifikasyon genleri

– Detoksifikasyon: metabolik ve antioksidatif yolla olabilir

- Metabolik: N-asetiltransferaz 2(NAT-2)polimorfizmi:
 - » INH için yavaş asetilleyicilerde
- Antioksidatif: Nrf2: glutatyon transferaz indüksiyonuna yol açan transkripsiyon faktörü:
 - » Nrf2 taşıyan fareler parasetamol hepatotoksisitesine daha duyarlı

• 3. immünolojik reaksiyonlar ile ilgili genler

– HLA-2 DRB1*1501: immünolojik aktif gen mutasyonu:

- » amoksisilin-klavulanat hepatotoksisitesi

Hepatocellular (Elevated ALT)	Mixed (Elevated ALP + Elevated ALT)	Cholestatic (Elevated ALP + TBL)
Acarbose	Amitriptyline	Amoxicillin–clavulanic acid
Acetaminophen	Azathioprine	Anabolic steroids
Allopurinol	Captopril	Chlorpromazine
Amiodarone	Carbamazepine	Clopidogrel
Baclofen	Clindamycin	Oral contraceptives
Bupropion	Cyproheptadine	Erythromycins
Fluoxetine	Enalapril	Estrogens
HAART drugs	Flutamide	Irbesartan
Herbals: kava kava and ginseng	Nitrofurantoin	Mirtazapine
Isoniazid	Phenobarbital	Phenothiazines
Ketoconazole	Phenytoin	Terbinafine
Lisinopril	Sulfonamides	Tricyclics
Losartan	Trazodone	
Methotrexate	Trimethoprim–sulfamethoxazole	
NSAIDs	Verapamil	
Omeprazole		
Paroxetine		
Pyrazinamide		
Rifampin		
Risperidone		
Sertraline		
Statins		
Tetracyclines		
Trazodone		
Trovafloxacin		
Valproic acid		

Penisilinler	Amoksisilin-klavulanat	Kolestaz- hepatit- nadiren VBDS; HLA class II aj ile ilişkili idiyosenkrazi, %30-40 hipersensitivite
	Oksasilin/flukloksasilin	Kolestatik hepatit,
Sülfonamidler		Kolestaz (ılımlı,inflamatuar) veya hepatosellüler nekroz, kronik hepatit, N-asetil transferaz polimorfizmi(toksik metabolit : direkt toksisite / immünoallerjik mekanizma)
Makrolidler	Eritromisin, klaritromisin, nadiren azitromisin, roksitromisin	Kolestatik hepatit, VBDS, hipersensitivite, intrinsik hepatotoksisite
Tetrasiklinler	Minosiklin	Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonu, mikroveziküler steatoz, Hipersensitivite, tip 1 otoimmün hepatit (ANA +)
Nitrofurantoin		Hepatosellüler nekroz, akut kolestaz, granüloma, fibroz, siroz, tip 1 otoimmün hepatit (ANA, SMA +)
Kinolonlar		Hepatosellüler nekroz, kolestatik hepatit, immünoallerjik reaksiyonlar

	Toplam olgu (n)	Antibakteriyele bağlı olgu (%)	Hepatosellüler (%)	Kolestatik (%)	Mikst (%)
Björnson, 2005	784	20,9	12,7	7,8	2,4
Andrade , 2005	461	32	7	4	2
Chalasani, 2008	300	45,5	7,5	14,3	2,1

Beta-laktam antibiyotikler- hepatotoksisite

- Amoksisilin-klavulanat tek olarak kullanıldığında hepatotoksiteye en sık yol açan ilaçtır.

- 300 İİH olgu: prospektif : en sık AMC %8
- 461 İİH olgu: retrospektif: 10 yıllık registry sonuçları, İspanya: en sık AMC %12,8
 - Kadın cinsiyet, hepatosellüler hasar ve sarılık ciddi hepatik hastalık için risk faktörü
 - Transplantasyon veya ölüm %11,7

- 153 AMC ilişkili hepatotoksisite retrospektif:
 - En sık mikst: 83 olgu, hepatosellüler 35 olgu, kolestatik 24 olgu
 - Fatalite oranı %2

- Diğer beta-laktam ve beta laktamaz inhibitörleri ile kolestatik hepatit bildirilmiştir: SS'ler, sulbaktam, tazobaktam,
- Gerçek insidans bilinmiyor, ölüm bildirilmemiş

- Tüm beta-laktam ab.ler geçici transaminaz artışı yapabilir:en çok aminopenisilin ve antistafilokokal pen.ler
- Akut karaciğer ytm.liği: olgu bildirimleri: piperasilin, seftriakson, sefuroksim, sefazolin, sefotaksim, sulbaktam, karbapenemler ve aztreonam

Olgumuz seftriakson ve makrolid kullanıyordu

Antibiotic	Incidence	Liver injury	Onset	Time to recovery	Risk factors	Comments
Antibiotics mainly used for non-tuberculosis indications						
β-Lactams						
penicillins	range from 1 per 2 million to 3 per 100 000 prescriptions	primarily hepatocellular				severe and fatal reactions extremely rare but have been reported
oxypenicillins	1.8 per 100 000 prescriptions	primarily cholestatic hepatitis	both early (1–9 weeks) after the start of treatment but also delayed following treatment cessation	within 12 weeks of cessation of therapy but up to 30% patients have protracted course	older age (>55 years), female sex, longer duration of treatment	flucloxacillin most hepatotoxic
amoxicillin/clavulanate	1–17 per 100 000 prescriptions	hepatocellular, cholestatic or mixed hepatocellular-cholestatic hepatitis	within 4 weeks of the start of therapy but typically after drug discontinuation	within 16 weeks of cessation of therapy but some patients have protracted course	older age (>65 years), female sex, prolonged and repeated courses	hepatotoxicity associated with clavulanic acid moiety; although usually benign, fatalities have been reported
cephalosporins (ceftriaxone)	up to 25% of adult patients and ~40% of paediatric patients	cholelithiasis from ceftriaxone–calcium precipitate (so-called biliary sludge)	after 9–11 days of treatment	within 2–3 weeks of treatment cessation	paediatric patients, prolonged treatment	may mirror acute cholecystitis
Macrolides/ketolides						
erythromycin	<4 cases per 100 000 prescriptions	cholestatic pattern of injury with evidence of portal and bullous inflammation, eosinophilia and mild hepatocellular necrosis	within 10–20 days of treatment	within 8 weeks of treatment cessation but some patients have protracted course		clarithromycin has similar profile and incidence; prognosis generally good with fatalities extremely rare
telithromycin	unknown	hepatocellular and canalicular bile cholestasis	within a few days of the start of treatment (median 10 days)	significant numbers of affected patients develop severe liver injury, some of which prove fatal	male sex	no published incidence data but risk of hepatotoxicity estimated 82% greater than with other drugs

Andrada JR, J Antimicrob Chemother, 2011; 1-16



United States
National Library
of Medicine



LiverTox
Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

[Home](#) [NIDDK](#) [NLM](#) [SIS Home](#) [About Us](#) [Contact Us](#) [Search](#)

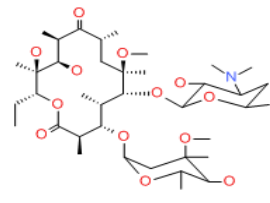
[Home](#)
[Introduction](#)
[Clinical Course](#)
[Phenotypes](#)
[Immune Features](#)
[Clinical Outcomes](#)
[Causality](#)
[Severity Grading](#)
[Likelihood Scale](#)
[Classes of Drugs](#)
[Submit a Case Report](#)
[Meetings/Alerts/News](#)
[Information Resources](#)
[Glossary](#)
[Abbreviations](#)

DRUG RECORD

CLARITHROMYCIN

- [Overview](#)
- [Case Report](#)
- [Product Information](#)
- [Chemical Formula and Structure](#)
- [References](#)
- [Other Reference Links](#)

STRUCTURE



OVERVIEW

Clarithromycin

Clarithromycin is a semisynthetic macrolide antibiotic used for a wide variety of mild-to-moderate bacterial infections. Clarithromycin has been linked to rare instances of acute liver injury.

Background

Clarithromycin is a semisynthetic macrolide antibiotic used widely to treat mild-to-moderate

Hepatotoxicity

Clarithromycin, like other macrolide antibiotics, has been linked to two forms of hepatotoxicity. The first is an acute, transient and asymptomatic elevation in serum aminotransferases which occurs in 1-2% of patients treated for short periods and a somewhat higher proportion of patients given clarithromycin long-term. Asymptomatic elevations in serum enzymes are particularly common among elderly patients given doses of clarithromycin. Clarithromycin can also cause acute, clinically apparent liver injury with jaundice. The liver injury usually appears within the first 1 to 3 weeks after initiation of treatment and can arise after clarithromycin is stopped. The pattern of liver enzyme elevations varies but the resulting hepatitis is often cholestatic and can be prolonged. Allergic signs and symptoms have not been consistently reported. Recovery occurs with withdrawal of the medication over 4 to 8 weeks in most cases. The typical latency, clinical pattern and course of the cholestatic hepatitis due to clarithromycin resembles that of the other macrolide antibiotics.

Klaritromisin iki tip hepatotoksisiteye yol açar.

1. **Akut, geçici, asemptomatik transaminaz yüksekliği:** kısa süreli kullanımda %1-2, uzun süreli kullanımda biraz daha yüksek oranda
2. **Akut klinik form:** hepatit, genellikle kolestazla seyrederek, Tdv. nin 1-3. haftasında ortaya çıkar, yeniden kullanım varsa 24-48 saatlerde bile görülebilir. ilaç kesildikten sonra 4-8 haftada kaybolur.



United States
National Library
of Medicine



NATIONAL INSTITUTE OF
DIABETES AND DIGESTIVE
AND KIDNEY DISEASES



LiverTox

Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

HomeNIDDKNLM

SIS HomeAbout UsContact UsSearchEnter a drug name

Home

Introduction

Clinical Course

Phenotypes

Immune Features

Clinical Outcomes

Causality

Severity Grading

Likelihood Scale

Classes of Drugs

Submit a Case Report

Meetings/Alerts/News

Information Resources

Glossary

Abbreviations

DRUG RECORD

CEFTRIAXONE

[Overview](#)

[Case Report](#)

[Chemical Formula and Structure](#)

[References](#)

[Other Reference Links](#)

OVERVIEW

Ceftriaxone

Ceftriaxone is a third generation cephalosporin which has been associated with development of biliary sludge and biliary colic when given parenterally and in high doses. Ceftriaxone is also associated with the rare form of immunoallergic, usually cholestatic hepatitis that has been associated with penicillin and many of the cephalosporins.

Hepatotoxicity

Parenteral administration of ceftriaxone has been associated with development of biliary sludge in 3% to 46% of patients. The incidence may be higher in children than adults and is associated with higher doses and longer courses treatment and possibly with fasting or dehydration. The syndrome is referred to as "pseudo-lithiasis" as the sludge and stones resolve spontaneously when the drug is stopped, indicating that surgery can be avoided. Frank symptoms of cholecystitis are more rare, but are reported to occur in up to 5% of patients who develop pseudo-lithiasis. Typically, serum enzymes and bilirubin levels remain normal even with biliary colic, but in rare instances there is cholestatic jaundice or gallstone pancreatitis that can be severe and require surgical intervention. Sludge and symptoms of gallbladder disease can arise within a few days of starting therapy but typically resolve rapidly once ceftriaxone is stopped, although sludge and gallstones may rarely be detectable



1. %3-46 safra çamuru:
pediyatrik yaş grubunda
2. İmmunoallerjenik
kolestatik hepatit : nadir

	İlk gün	Antibiyotik tedavisinin 5. günü	Tedavi kesildikten sonra 1. hafta	Tedavi kesildikten sonra 2. hafta
BK	$13,6 \times 10^3/\mu\text{l}$			
	%91,6 PMNL,			
Hemoglobin	12,1 g/dl			
Trombosit	$185 \times 10^3/\mu\text{l}$			
C- reaktif protein	7,1 mg/dl 0,0- 0,8			
Sedimentasyon	50 mm/saat			
Kreatinin	0,8 mg/dl 0,70- 1,25			
AST	32 (<37 U/L)	80	45	32
ALT	40 (<37 U/L)	110	52	40
ALP	74 (135 U/L)	412	230	142
To.Bi.	1.1	1,9	2,2	1,1

M and V Skorlana

M & V Causality Assessment Scale

I. Temporal Relationship Between Drug Intake and the Onset of Clinical Picture

A. Time from drug intake until the onset of the first clinical or laboratory manifestations	Score
a. 4 days to 8 weeks (or less than 4 days in cases of reexposure)	3
b. Less than 4 days or more than 8 weeks	1
B. Time from withdrawal of the drug until the onset of manifestations	
a. 0 to 7 days	3
b. 8 to 15 days	0
c. More than 15 days*	-3
C. Time from withdrawal of the drug until normalization of laboratory values**	
a. Less than 6 months (cholestatic or mixed patterns) or 2 months (hepatocellular)	3
b. More than 6 months (cholestatic or mixed patterns) or 2 months (hepatocellular)	0

II. Exclusion of Alternative Causes

Viral hepatitis (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV), alcoholic liver disease, biliary tree obstruction, pre-existing liver disease, other (pregnancy, acute hypotension)***	
o Complete exclusion	3
o Partial exclusion	0
o Possible alternative cause detected	-1
o Probable alternative cause detected	-3

III. Extrahepatic Manifestations

Rash, fever, arthralgias, eosinophilia (>6%), cytopenia	
o 4 or more	3
o 2 or 3	2
o 1	1
o None	0

IV. Intentional or Accidental Reexposure to the Drug

o Positive rechallenge test	3
o Negative or absent rechallenge test	0

V. Previous Report in the Literature of Cases of DILI Associated with Drug

o Yes	2
o No (drugs marketed for up to 5 years)	0
o No (drugs marketed for more than 5 years)	-3

TOTAL (add the 7 scores)

*Except cases of prolonged persistence of the drug in the body after drug withdrawal (e.g. Amiodarone)

**Normalization = decrease to values below two times the upper limit of normal values

***Using exclusion criteria considered appropriate in each case

Modified from: Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-9.

RUCAM Causality Assessment

4. Concomitant drug(s):			Score (check one only)	
1. T	☐ None or no information or concomitant drug with incompatible time to onset		☐ 0	
	☐ Concomitant drug with suggestive or compatible time to onset		☐ -1	
	☐ Concomitant drug known to be hepatotoxic with a suggestive time to onset		☐ -2	
	☐ Concomitant drug with clear evidence for its role (positive rechallenge or clear link to injury and typical signature)		☐ -3	
5. Exclusion of other causes of liver injury:			Score (check one only)	
2. C	Group I (6 causes):			
	☐ Acute viral hepatitis due to HAV (IgM anti-HAV), or		☐ All causes in Group I and II ruled out	
	☐ HBV (HBsAg and/or IgM anti-HBc), or		☐ The 6 causes of Group I ruled out	
	☐ HCV (anti HCV and/or HCV RNA with appropriate clinical history)		☐ Five or 4 causes of Group I ruled out	
	☐ Biliary obstruction (By imaging)		☐ Less than 4 causes of Group 1 ruled out	
	☐ Alcoholism (History of excessive intake and AST/ALT ≥ 2)		☐ Non drug cause highly probable	
3. R	Group II (2 categories of causes):			
	☐ Complications of underlying disease(s) such as autoimmune hepatitis, sepsis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cirrhosis or sclerosing cholangitis; or			
		☐ Clinical features or serologic and virologic tests indicating acute CMV, EBV, or HSV.		
6. Previous information on hepatotoxicity of the drug:			Score (check one only)	
☐ Reaction labeled in the product characteristics			☐ +2	
☐ Reaction published but unlabeled			☐ +1	
☐ Reaction unknown			☐ 0	
7. Response to readministration:			Score (check one only)	
3. R	☐ Positive	Doubling of ALT with drug alone	Doubling of Alk P (or bilirubin) with drug alone	☐ +3
	☐ Compatible	Doubling of the ALT with the suspect drug combined with another drug which had been given at the time of onset of the initial injury	Doubling of the Alk P (or bilirubin) with the suspect drug combined with another drug which had been given at the time of onset of the initial injury	☐ +1
	☐ Negative	Increase of ALT but less than ULN with drug alone	Increase of Alk P (or bilirubin) but less than ULN with drug alone	☐ -2
	☐ Not done or not interpretable	Other situations	Other situations	☐ 0
TOTAL (add the checked figures)				

Abbreviations used: ALT, alanine aminotransferase; Alk P, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of the normal range of values
 Modified from: Danan G and Benichou C. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-30.

<3 unlikely, 4-5 possible, 6-8 probable, > 8 highly probable

Antibiyotik, hepatotoksisite yaklaşım

ilaç alımından sonra başlayan :

- Bulantı-kusma, halsizlik, sağ üst kadranda ağrısı, kaşıntı gibi nonspesifik bulgular ilaç toksisitesine işaret edebilir ve acilen değerlendirilmelidir.
- İlaç toksisitesi dışında bu bulgulara neden olabilecek karaciğer ve safra yoluna ait hastalıklar dışlanmalıdır (hepatit göstergeleri :viral- otoimmün, Batın Usg vb)
- Mümkünse ilaç düzeyi bakılmalıdır

- Sarılık kötü prognoz göstergesi:

- (Hy's rule)İlaç ilişkili hepatotoksisite seyrinde safra kanalı obstrüksiyonu yokken, hepatosellüler karaciğer hasarına sarılık eşlik ediyorsa mortalite > %10

İlaç ilişkili hepatit tedavisi

- 1- Etken ilacın kesilmesi
- 2- Düzelene kadar karaciğer fonksiyonlarının ve hastanın yakın izlemi
- 3- Bazı ilaçlar karaciğer enzimlerinde semptomsuz hafif bir yükselişe neden olur. Bu durumda kullanılan ilacın kesilmemesi düşünülebilir
- 4- N-asetil sistein :asetaminofen toksisitesi
- 5- L-karnitin: valproik asit doz aşımında
- 6- Kortikosteroidler: İlaç hepatotoksitesinin çoğu formunda kanıtlanmamış yarar sağlar
- 7- Transplantasyon

Teşekkür ederim



- Dün, Dermatoloji Kliniği'nde konsülte ettiğim hastaya kullandığınız ilaç var mı diye sordum ??

INH

- Klinik hepatotoksisite riski %1-2
- INH alan olguların %10-20'sinde düşük düzeyde transaminaz yüksekliği saptanır
- akut idiyosenkrazik hepatosellüler nekroz ile karakterize: akut karaciğer yetmezliği ve ölüm'e ilerleyebilir
- NAT-2 polimorfizmi, sitokrom P-450 2E1 ve diğer genler toksisite ile ilişkili

Rifampin

- RIF ile toksisite INH kullanımından daha düşük
- CYP450 sistemini indükler : kolestaz ve akut intrinsik veya idiyosenkrazik krc yetmezliğine yol açabilir.
- INH ve PRZ ile kombine edildiğinde toksisiteyi artırır.
- Hipersensitivitesi olan olgularda akut nekroz görülebilir.

Pirazinamid

- Granülomatöz hepatite neden olabilir.
- Akut doz ilişkili hepatosellüler nekroz bildirilmiştir.
- Allopurinol PRZ klirensini azaltır ve toksisite riskini artırır.

