DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 36, S. 49; Ausgabe 07 / 2002

Durch Medikamente induzierte Pankreatitis. Mechanismen und genetische Prädispositionen

Zusammenfassung: Die akute Pankreatitis ist gekennzeichnet durch eine hohe Komorbidität. Bei nekrotisierenden Verlaufsformen beträgt die Letalität 15%. Gallensteine und Alkohol sind die häufigsten pathogenetischen Auslöser. Durch Medikamente verursachte akute Pankreatitiden sind relativ selten (1-3% der Patienten). Da sie jedoch als iatrogen anzusehen sind, ist ihre Diagnostik und Pathophysiologie besonders wichtig. Zur Analyse des möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen der Einnahme bestimmter Medikamente und dem Auftreten einer Pankreatitis wurde die Literatur bis zum Jahr 2001 kritisch gesichtet und die daraus abzuleitende Kausalität in *weitgehend gesichert*, *wahrscheinlich* und *fraglich* eingeteilt.

Einleitung: Die Inzidenz der akuten Pankreatitis scheint in den westlichen Ländern zuzunehmen (1). Ätiologisch ist eine Choledocholithiasis bei 40-50% der Patienten der häufigste Auslöser. Die durch Alkohol induzierte Pankreatitis wird mit einer Häufigkeit von 30-40% angegeben; ca. 25% der akuten Pankreatitiden werden als idiopathisch bezeichnet, weil anamnestische oder klinische Hinweise auf die Ätiologie fehlen. Auf Grund neuerer Untersuchungen muß davon ausgegangen werden, daß bei vielen Patienten mit idiopathischer akuter Pankreatitis eine genetische Prädisposition, d.h. eine sogenannte hereditäre Pankreatitis vorliegt. Durch Medikamente induzierte akute Pankreatitiden sind mit einer geschätzten Häufigkeit von 1-3% selten. Ihre Pathogenese ist weitgehend ungeklärt. Diskutiert wird u.a. eine Sensibilisierung des exokrinen Pankreas für exogene physiologische oder pathologische Stimuli mit vorzeitiger intrapankreatischer Aktivierung von Verdauungsproteasen. Dieser Mechanismus ist bei der durch Insektizide vom Typ der Cholinesterase-Inhibitoren induzierten Pankreatitis belegt und bei der durch Östrogene verursachten Pankreatitis wahrscheinlich. Ein zweiter Mechanismus ist die Beeinträchtigung der mitochondrialen Atmungskette im exokrinen Pankreas. Dieser Mechanismus wird bei der Ciclosporin-assoziierten Pankreatitis vermutet. Bei den meisten Medikamenten, die mit einer Pankreatitis in Verbindung gebracht werden, ist jedoch der Schädigungsmechanismus noch nicht aufgeklärt. Dies gilt auch für die häufige und klinisch oft besonders schwer verlaufende Pankreatitis, die unter der modernen AIDS-Therapie (HAART = **H**ighly **A**ctive **A**ntiretroviral **T**herapies) beobachtet wird.

Klassifizierung der durch Medikamente induzierten Pankreatitis: Die vorliegende Arbeit basiert auf der Analyse von Übersichtsarbeiten und auf einer ausführlichen Recherche von ca. 200 Einzelfallberichten, die in Abhängigkeit von ihrer Plausibilität eingestuft wurden. Die Einteilung erfolgte in die Kategorien: *weitgehend gesicherter* Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Auftreten der Pankreatitis bzw. *wahrscheinlicher* und *fraglicher* Zusammenhang. Die Klassifikation erfolgte in Anlehnung an die Arbeit von Karch und Lasagna (2; Tab. 1). Acht

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Übersichtsarbeiten dienten als Grundlage der Bewertung (3-10). Neben den Bewertungskriterien einer ausreichenden Plausibilität für eine medikamentös induzierte Pankreatitis wurden grundsätzlich nur Berichte mit gut dokumentierten Angaben zur Diagnosesicherung der akuten Pankreatitis berücksichtigt. Hierzu zählten: definierte Erhöhung der Pankreasenzyme im Serum, Nachweis einer Pankreatitis durch bildgebende Verfahren und charakteristische klinische Symptome. Kalzifikationen im Pankreas oder ein irregulär geformter Pankreasgang in der ERP wurden als chronische Pankreatitis gewertet; diese Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

In einer von Eland et al. 1999 veröffentlichten Studie wurden insgesamt 55 Patienten berücksichtigt, die dem niederländischen Zentrum für Nebenwirkungsüberwachung (Center for Monitoring of Adverse Reactions; 45 Fälle) und dem Institut LAREB (Netherlands Pharmacovigilance Foundation; 13 Berichte) gemeldet wurden (4). Es lagen drei Doppelregistrierungen vor. 11 Patienten wurden ausgeschlossen, da sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis retrospektiv nicht verifizieren ließ; 5 Fälle wurden einer chronischen Pankreatitis zugeschrieben, und in 6 weiteren Fällen waren die Kriterien einer möglichen medikamentösen Ursache nicht erfüllt. Bei 10 Patienten war ein plausibler zeitlicher Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und dem Auftreten einer akuten Pankreatitis nicht herzustellen. Die Analyse der verbleibenden 34 Fälle ergab folgende Resultate: es fand sich eine positive Reexposition bei *Azathioprin*, *Cimetidin*, *Interferon alfa*, *Methyldopa*, *Olsalazin* sowie *Oxyphenbutazon*. Des weiteren konnte eine *definitive* Assoziation mit *Metronidazol* auf Grund zweimaliger Schübe einer akuten Pankreatitis nach Metronidazol-Gabe hergestellt werden. Als *wahrscheinlich* wurde in dieser Analyse der Kausalzusammenhang mit folgenden Medikamenten eingestuft: *Doxycyclin*, *Enalapril*, *Famotidin*, *Ibuprofen* (jeweils ein Fall), *Mesalazin* (2 Fälle) sowie ein Fallbericht über *Sulindac* ohne weitere Begleitmedikation mit drei Pankreatitisschüben binnen 15 Monaten unter Therapie. Ein *möglicher* Kausalzusammenhang ergab sich bei folgenden Medikamenten: *Alendronsäure* (ein Fall einer 33jährigen Patientin, die an der Pankreatitis starb), *Captopril* (ein Fall; 2 Schübe einer akuten Pankreatitis im Abstand von 18 Monaten unter der bestehenden Medikation), *Ciclosporin*, *Ciprofibrat*, *Didanosin*, *Ibuprofen*, *Lamivudin*, *Mesalazin*, *Tetracyclin* (jeweils ein Fall). Darüber hinaus fanden sich Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von *Metronidazol/Wismut mit Tetracyclin* (ein Fall), *Nelfinavir/Nevirapin mit Azidothymidin* (ein Fall), *Sulindac mit Ergotamin* (ein Fall) und *Propyphenazon mit Paracetamol und Koffein*.

In einer erst kürzlich erschienenen, sehr gut recherchierten Veröffentlichung von Andersen et al. (3), die auf 47 spontanen Berichten einer durch Medikamente induzierten Pankreatitis in Dänemark in den Jahren 1968-1999 beruht, wurden als *gesicherte* Ursache für eine akute Pankreatitis folgende Medikamente eingeordnet: *Mesalazin* (9 Fälle), *Azathioprin* (5 Fälle) und *Simvastatin* (ein Fall). Bei allen Fällen war zumindest ein Pankreatitisschub bei Reexposition dokumentiert (Mesalazin 3 Fälle, Azathioprin 2 Fälle, Simvastatin ein Fall). Bei dem Patienten mit Simvastatin bestand keine weitere Begleitmedikation. Als *wahrscheinlich* verursachend wurden folgende Medikamente eingestuft: *5-Aminosalizylsäure-Präparate* (11 Fälle), *ACE-Hemmer* (2 Fälle), *Östrogene* (2 Fälle), *nichtsteroidale Antiphlogistika* (NSAID; ein Fall), *Nitrofurantoin* (ein Fall), *Valproinsäure* (4 Fälle), *Codein* (ein Fall), *antivirale Substanzen in der AIDS-Therapie* (5 Fälle, *Stavudin* mit 2 Fällen), *Interferon alfa* (2 Fälle), *Paracetamol* (ein Fall), *Griseofulvin* (ein Fall), *Ticlopidin* (ein Fall), *Allopurinol* (ein Fall), *Antidepressiva*

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

(3 Fälle), *Cholesterin senkende Medikamente* (3 Fälle), *Lithium/Clozapin* (2 Fälle), *Furosemid* (ein Fall) sowie eine *Kombinations-Impfung gegen Masern und Mumps* (MMR, ein Fall).

In einer weiteren Arbeit von Werth et al. (5), die auf Erfahrungen der schweizerischen Arzneimittel-Nebenwirkungszentrale (SANZ) in den Jahren 1981-1993 beruht und 24 Fälle berücksichtigte, zeigte sich als häufigste Ursache der Pankreatitiden eine Medikation mit *Sulfonamid-Derivaten* (5 Fälle), *Valproinsäure* (3 Fälle) und *NSAID* (2 Fälle). Einzelfallberichte in der Schweiz liegen über *Paracetamol*, *Asparaginase*, *Azathioprin*, *Ceftriaxon*, *Kortikosteroide*, *Ciclosporin*, *Cytarabin*, *Didanosin*, *Doxycyclin*, *Felodipin*, *Fluconazol*, *Germanium*, *Pentamidin* sowie *Phenprocoumon* vor. Leider gibt es in dieser Arbeit keine weiteren Ausführungen zur Wertigkeit der einzelnen Substanzen hinsichtlich einer wiederholten Exposition oder der Begleitmedikation, so daß eine Einordnung nach den in Tab. 1 angegebenen Kriterien nicht möglich ist.

In einer Metaanalyse der englischsprachigen Literatur von Mallory et al. (9) wurde eine *sichere* Assoziation des Auftretens einer akuten Pankreatitis mit folgenden Medikamenten hergestellt: *Azathioprin* (Reexposition positiv), *Hydrochlorothiazid* (keine Reexpositionsdaten), *Östrogene* (Reexposition positiv), *Furosemid*, *Sulfonamide* und *Tetracycline*. Als *wahrscheinlich* waren folgende Medikamente kausal mit dem Auftreten einer akuten Pankreatitis verknüpft: *Asparaginase*, (*Hyperkalziämie)*, *Chlortalidon*, *Kortikosteroide*, *Etacrynsäure*, *Phenformin* sowie *Procainamid*.

Die Auswertung der Daten ist in den Tab. 2 und 3 systematisch und alphabetisch wiedergegeben. Es muß als Versuch angesehen werden, das derzeitige Wissen über die medikamentös induzierte Pankreatitis in komprimierter und übersichtlicher Weise darzustellen. Experimentelle Daten stehen leider nur sehr begrenzt zur Verfügung, und eine Reexposition ist aus ethischen Gründen oft nicht vertretbar. Bei der Bewertung der Plausibilität des Kausalzusammenhangs muß auch berücksichtigt werden, daß die Grunderkrankung selbst mit einer Pankreatitis assoziiert sein kann. Dies gilt insbesondere für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, deren Therapie nicht selten das Immunsuppressivum Azathioprin und 5-Aminosalizylsäure-Präparate beinhaltet (11-16). Somit ist oft nicht zu klären, ob die Therapie des M. Crohn oder die häufigere Inzidenz von Pankreatitiden bei M. Crohn für die Assoziation verantwortlich ist. Eine neuere Studie konnte inzwischen einen erhöhtes relatives Risiko auch für Azathioprin allein belegen (9). Im gleichen Maße ist dies auch für HIV-Therapeutika (HAART) zu postulieren, da sowohl die Proteasen-Inhibitoren und die Nukeosid-Analoga als auch die HIV-Erkrankung selbst mit einer erhöhten Prävalenz akuter Pankreatitiden assoziiert sind (17-20). Neben der postulierten direkten Schädigung des Pankreas durch das Medikament im Sinne z.B. einer Idiosynkrasie könnten auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) Ursache der Pankreatitis sein. Dies wird zum Beispiel bei Patientinnen vermutet, die unter der Einnahme von weiblichen Geschlechtshormonen eine Hyperlipidämie oder Thrombosen entwickeln (21-23). Andererseits wurde gezeigt, daß Östrogene auch die Sensibilität des Pankreas für exogene Stimuli verändern (24) und bei bestehender genetischer Prädisposition eine Pankreatitis auslösen können (25). Leider gelingt es auch im Tierversuch nicht immer, die pathogenetische Ursache einer medikamentös induzierten Pankreatitis aufzuklären (26). Auf Grund neuerer Untersuchungen wird aber immer wahrscheinlicher, daß auch genetische Faktoren an der medikamentös induzierten Pankreatitis beteiligt sind (27), indem z.B. Patienten für die Entwicklung einer Pankreatitis

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

prädisponiert werden oder die Metabolisierung bestimmter Medikamente so verändert ist, daß sie verstärkt UAW entfalten.

Literatur

1. Lankisch, P.G., et al.: Digestion 1989, **44**, 20.
2. Karch, F.E., und Lasagna, L.: Clin. Pharmacol. Ther. 1977, **21**, 247.
3. Andersen, V.J., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001, **57**, 517.
4. Eland, I.A., et al.: Am. J. Gastroenterol. 1999, **94**, 2417.
5. Werth, B., et al.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1995, **125**, 731.
6. Underwood, T.W., und Frye, C.B.: Clin. Pharm. 1993, **12**, 440.
7. Frick, T.W., et al.: Dig. Dis. 1993, **11**, 113.
8. Wilmink, T., und Frick, T.W.: Drug Saf. 1996, **14**, 406.
9. Mallory, A., und Kern, F., Jr.: Gastroenterology 1980, **78**, 813.
10. Dobrilla, G. et al.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1985, **115**, 850.
11. Abdullah, A.M., et al: J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1993, **17**, 441.
12. Adachi, E., et al.: Int. J. Pancreatol. 1999, **25**, 217.
13. Bank, L., und Wright, J.P.: Dig. Dis. Sci. 1984, **29**, 357.
14. Castiella, A., et al.: J. Clin. Gastroenterol. 1996, **23**, 77.
15. Frey, C.F.: Univ. Mich. Med. Cent. J. 1967,**33**, 18.
16. Rasmussen, H.H., et al.: Scand. J. Gastroenterol. 1999, **34**, 199.
17. Longhurst, H.J., und Pinching, A.J.: Brit. Med. J. 2001, **322**, 81.
18. Dassopoulos, T., und Ehrenpreis, E.D.: Am. J. Med. 1999, **107**, 78.
19. Di Martino, V., et al.: Aids 1999, **13**, 1421.
20. Allaouchiche, B., et al.: J. Antimicrob. Chemother. 1999, **44**, 137.
21. Glueck, C.J., et al.: J. Lab. Clin. Med. 1994, **123**, 59.
22. Parker, W.A.: Clin. Pharm. 1983, **2**, 75.
23. Stone, N.J.: J. Lab. Clin. Med. 1994, **123**, 18.
24. Blevins, G.T. Jr., et al.: Life Sci. 1991, **48**, 1565.
25. Heinig, J., et al.: Am. J. Med. 2002 im Druck.
26. Grady, T., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, **262**, 445.
27. Witt, H., et al.: Dtsch. Med. Wochenschr. 2001, **126**, 988.

Tabelle 3
Medikamentös induzierte Pankreatitis. Substanzen mit wahrscheinlichem und fraglichem kausalen Zusammenhang

Zusammenhang wahrscheinlich
ACE-Hemmer, Allopurinol, Clozapin, Griseofulvin, Ibuprofen/Ketoprofen, Lithium, Masern/Mumps-Vakzine, Methyldopa, Paracetamol, Ticlopidin
Zusammenhang fraglich
Biguanide, Cisplatin, Chlortalidon, Clozapin, Ciclosporin, Cytarabin, Erythromycin/Roxithromycin, Etacrynsäure, Octreotid, Phenformin, Procainamid, Tuberkulostatika

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.