DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 56DB01; Ausgabe 07 / 2024

Antiinfektiva sind die häufigste Ursache für schwere arzneimittelbedingte Leberschädigungen

Hepatotoxische Arzneimittelwirkungen (Drug-induced liver injury = DILI) sind der wichtigste Grund für ein akutes Leberversagen und für die Marktrücknahme eines zugelassenen Medikaments in Europa und den USA. Wir haben über den Umgang mit dieser Problematik 2007 ausführlich am Beispiel orale Antikoagulanzien berichtet [1]. Zur Inzidenz von DILI bei einzelnen Medikamenten ist wenig bekannt. Häufig genannt wird Paracetamol. Aktuell finden sich in der europäischen Datenbank für Nebenwirkungs-Verdachtsfälle (UAW) 82.340 kumulative Meldungen im Zusammenhang mit einer Paracetamol-Anwendung; davon sind knapp 12.700 hepatobiliäre UAW und davon wiederum 2.600 Meldungen eines akuten Leberversagens [2]. Es ist jedoch unklar, wie die Relation zur Zahl aller Paracetamol-Einnahmen ist und ob es sich um absichtliche oder unabsichtliche Überdosierungen handelte.

Datenbanken zu lebertoxischen Arzneimitteln, wie z.B. LiverTox® der „US National Institutes of Health“ [3], machen Angaben zur Häufigkeit auf der Basis einer Synopse der publizierten Fallberichte. Es gibt dort Häufigkeitsangaben je nach Zahl der publizierten Fälle: wenn zu einem Medikament > 50 Fälle publiziert wurden, zählt es zur Kategorie A (z.B. Allopurinol, Amiodaron, Androgene, Atorvastatin), bei 12-49 publizierten Fällen in Kategorie B und bei 4-11 Fällen in Kategorie C.

Systematische Studien zur Inzidenz von DILI bei potenziell hepatotoxischen Medikamenten gibt es aber kaum. Eine gerade publizierte Studie aus dem US-amerikanischen „Department of Veterans Affairs“ (VA) bietet nun neue Einsichten [4]. Das VA betreibt in den USA landesweit mehr als 1.200 Gesundheitseinrichtungen, darunter Krankenhäuser und Ambulanzen. Die Datenbank der VA umfasst die Gesundheitsdaten der versicherten ehemaligen Militärangehörigen, einschließlich der Laborwerte und der verordneten Medikamente.

Studiendesign: In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden alle Neuverordnungen von potenziell hepatotoxischen Medikamenten nach LiverTox® an einer ambulanten Einrichtung der VA über einen Zeitraum von 22 Jahren (1999-2021) aus den elektronischen Gesundheitsakten von Veteranen extrahiert. Unter diesen wurden dann jene herausgefiltert, die innerhalb von 12 Monaten nach der Erstverschreibung des potenziell lebertoxischen Medikamentes mit einer akuten Leberschädigung (ALI: acute liver injury) in ein VA-Krankenhaus aufgenommen wurden. Die ALI wurde anhand der Laborwerte in den ersten beiden Tagen der Krankenhausbehandlung diagnostiziert nach den Kriterien des „Sentinel System“ der US-amerikanischen „Food and Drug Administration“: Definition 1 (sog. „Hy’s Law“): ALT bzw. GPT > 120 U/l (≥ 3-fache Erhöhung) plus Gesamtbilirubin-Wert > 2,0 mg/dl; Definition 2: International Normalized Ratio (INR) ≥ 1,5 plus Gesamtbilirubin-Wert > 2,0 mg/dl. Später ansteigende Laborwerte wurden nicht berücksichtigt, um eine Leberschädigung durch die Therapie

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

im Krankenhaus auszuschließen.

Ausgeschlossen wurden dann u.a. Personen mit bekannten Leber- und Gallenwegserkrankungen und mit Antikoagulanzien-Therapie (wegen der diagnostischen Kriterien für eine akute Leberschädigung, s.u.). Außerdem, wenn das verdächtige Medikament parenteral (Chemo- und Hormontherapie ausgenommen) oder schon im Jahr zuvor gegeben worden war. Bei den verbliebenen Personen wurde eine DILI postuliert (primärer Studienendpunkt). Es erfolgten auch stichprobenhaft Überprüfungen durch zwei Hepatologen. Die Übereinstimmung hinsichtlich der Diagnose DILI betrug 76%.

Ergebnisse: Knapp 7,9 Mio. „Veteranen“ erhielten in den untersuchten 22 Jahren mindestens eines von 194 potenziell lebertoxischen Medikamenten. Das mittlere Alter dieser Personen betrug 64,4 ± 16,4 Jahre; 92,5% waren Männer, und 55,1% hatten ≥ 5 Dauermedikamente (Multimedikation).

Insgesamt 1.739 dieser Personen wurden nach der Verordnung eines dieser Medikamente stationär wegen einer ALI behandelt und die Erkrankung als wahrscheinliche DILI klassifiziert. Von diesen Patienten starben 473 (27,2%) innerhalb von 180 Tagen und 5 (0,3%) mussten sich einer Lebertransplantation unterziehen.

Das relativ zu den Verordnungen häufigste Medikament, welches eine DILI auslöste, war ein HIV-Mittel, was bei uns äußerst selten verwendet wird (Stavudin). Weitere Medikamente in Gruppe 1 (adjustierte Inzidenzrate > 10 pro 10.000) sind das Antiinfektivum Sulfamethoxazol/Trimethoprim (= Co-trimoxazol) und das Tuberkulostatikum Isoniazid (s. Tab. 1). Bei 10 Medikamenten fand sich eine adjustierte Inzidenzrate von 5-9,9 (Gruppe 2), darunter Amoxicillin-Clavulansäure und 3 Chinolon-Antibiotika. Zwei Drittel (64%) der hepatotoxischen Medikamente in den Gruppen 1 und 2 waren antimikrobielle Mittel.

Die Übereinstimmung mit dem Quantifizierungssystem aus LiverTox® (A-C) war gering. Dort werden beispielsweise einige Statine in die Kategorien A oder B eingestuft, während die Inzidenzraten in der VA-Studie sehr niedrig waren (< 1,0 Ereignisse pro 10.000 Personenjahre).

Diskussion: Das Ergebnis dieser Kohortenstudie zeigt, dass die publizierten Fallberichte die Häufigkeit schwerer DILI nicht korrekt widerspiegeln. Daher sind mehr pharmakoepidemiologische Untersuchungen wie diese notwendig, um die tatsächliche Hepatotoxizität einzelner Arzneimittel zu ermitteln. Wichtige Einschränkungen der Studie sind der retrospektive Charakter, die Überrepräsentation von Männern, die fehlende systematische Kausalitätsbewertung aller 1.739 DILI-Ergebnisse, die Möglichkeit von Fehlinterpretationen (einige DILI könnten durch pflanzliche Mittel, Nahrungsergänzungsmittel oder rezeptfreie Medikamente ausgelöst worden sein oder es bestand doch eine nicht diagnostizierte Lebererkrankung), ein Detektionsbias (unvollständige Laborwerte, Behandlung in einem Krankenhaus außerhalb des VA-Systems) u.a.. Außerdem muss bedacht werden, dass diese Zahlen die Situation in den USA zwischen 1999-2021 abbilden. Die Übertragbarkeit auf Deutschland und Österreich ist auf Grund eines anderen Verordnungsverhaltens eingeschränkt.

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

Tabelle 1
Häufigkeit hepatotoxischer Arzneimittelwirkungen (= DILI; nach 2 und 4)

Medikament	Zahl DILI pro Behandlungsfälle	Adjustierte Inzidenzrate pro 10.000 Pat.-Jahre (95%-CI)	Kategorie in LiverTox (2)
Gruppe 1 (n = 7)			
Stavudin	3/750	86,4 (27,7-269,7)	B
Erlotinib	4/4.356	19,7 (7,4-53,0)	C
Lenalidomid o. Thalidomid	7/8.191	13,7 (6,4-28,9)	C
Chlorpromazin	4/17.449	12,0 (4,5-32,3)	A
Metronidazol	19/423.666	11,8 (7,4-18,7)	C
Prochlorperazin	20/167.779	11,6 (7,4-18,2)	C
Isoniazid	11/20.476	10,5 (5,8-19,2)	A
Gruppe 2 (n = 10)			
Moxifloxacin	16/376.367	9,3 (5,6-15,4)	B
Azathioprin o. Mercaptopurin	7/16.033	7,7 (3,7-16,4)	A
Levofloxacin o. Ofloxacin	21/580.210	7,2 (4,6-11,1)	B
Clarithromycin	8/210.356	6,7 (3,3-13,5)	B
Ketoconazol	3/29.976	6,1 (2,0-19,0)	A
Fluconazol	13/287.646	6,0 (3,4-10,4)	B
Captopril	7/18.863	5,8 (2,7-12,2)	B
Amoxicillin-Clavulansäure	29/1.235.143	5,4 (3,7-7,9)	A
Co-trimoxazol	32/1.025.123	5,1 (3,5-7,3)	A
Ciprofloxacin	29/1.125.460	5,1 (3,5-7,4)	B

Fazit

Eine aktuell publizierte Kohortenstudie aus den USA liefert neue Angaben zur Häufigkeit schwerer arzneimittelbedingter Leberschädigungen bei Personen ohne bedeutsame hepatobiliäre Vorerkrankung. Demnach sind es absolut und relativ zur Anwendungshäufigkeit besonders Antiinfektiva, die zu den schweren Leberschäden führen. Antikoagulanzien wurden bei dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Literatur

1. AMB 2007, 41, 17. (Link zur Quelle)
2. https://www.adrreports.eu/de/search.html (Zugriff am 28.6.2024). (Link zur Quelle)
3. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/ (Zugriff am 28.6.2024). (Link zur Quelle)
4. Torgersen, J., et al.: JAMA Intern. Med. 2024, Jun. 24. https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2820267 (Link zur Quelle)

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