

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig,
Walter Thimme

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler, Walter Thimme
Mitarbeiter
Matthias Döring, Andreas Michalsen

Jahrgang 41
Nr. 3
Berlin
März 2007

Durch Medikamente induzierte Hepatopathien am Beispiel von Antikoagulanzen

Eine lesenswerte Arbeit in der Rubrik „Clinician Update“ über die hepatotoxischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) am Beispiel von Antikoagulanzen ist jüngst in der Zeitschrift *Circulation* erschienen (1). Fast zeitgleich publizierten das *N. Engl. J. Med.* und die Zeitschrift *Hepatology* zwei weitere Arbeiten zu diesem wichtigen Thema (2, 3). Sie sind die Grundlage dieser kleinen Übersicht.

Hepatotoxische Arzneimittelwirkungen (Drug-induced liver injury = DILI mit biochemischen bzw. Drug-induced liver disease = DILD mit pathologischen Veränderungen und gestörter Leberfunktion) gelten - zumindest in den USA - als häufigste Ursache für akutes Leberversagen. Das bekannteste und häufigste Medikament für diese UAW ist Paracetamol. Andere in diesem Zusammenhang wichtige Substanzen sind Tuberkulostatika, Antibiotika und Antikonvulsiva. Prinzipiell hat aber die Mehrzahl unserer Medikamente, einschließlich naturheilkundlicher Mittel (z.B. Kava Kava; 4), ein leberschädigendes Potenzial. Deshalb findet sich auch auf nahezu jedem Beipackzettel der Hinweis auf einen möglichen Anstieg der Transaminasen.

Hepatotoxische UAW sind darüber hinaus auch der häufigste Grund für die Rücknahme eines bereits zugelassenen Medikaments durch die FDA. Das jüngste Beispiel ist das Antikoagulanz Ximelagatran, ein direkter Thrombininhibitor, der wegen hepatotoxischer UAW vom Hersteller AstraZeneca wieder vom Markt genommen werden musste (5, 6).

Weil fatale hepatotoxische UAW mit einer Häufigkeit von 1:10000 bis 1:100000 relativ selten auftreten, bleiben sie in den Zulassungsstudien meist unentdeckt. Schwere Leberfunktionsstörungen fallen meist erst bei breiter Anwendung auf, vorausgesetzt, das Pharmakovigilanz-System funktioniert. Ein weiteres Beispiel hierfür ist das in den 90er Jahren zugelassene orale Antidiabetikum Troglitazon, das im Jahre 2000 nach 94 Fällen von akutem Leberversagen wieder vom Markt genommen werden musste (7-9).

Leberschädigungen durch Arzneimittel zu entdecken, ist einfach, wenn die behandelnden Ärzte nur daran denken und die Laborwerte des Patienten kontrollieren. Mit den Enzymen ALT (SGPT) und AP (alkalische Phosphatase) sowie dem Gesamt-Bilirubin stehen sensible Indikatoren für eine Leberzellschädigung zur Verfügung. Fehlen andere plausible Ursachen, sollte ein Transaminasenanstieg über den dreifachen Normwert als Hinweis auf eine medikamenteninduzierte Leberzellschädigung gewertet werden. Dabei kommt dem Quotienten von ALT zu AP besondere

25. 3 wird als R-Quotient bezeichnet. In einer

1375

ZB MED

Inhalt

Durch Medikamente induzierte Hepatopathien am Beispiel von Antikoagulanzen	17
Candesartan bzw. Ramipril bei noch normalen Blutdruckwerten?	19
Osteoporosetherapie mit Alendronat über das fünfte Jahr hinaus meist nicht wirksamer als Placebo	19
Dauer einer Antikoagulanzen-Therapie nach Thromboembolie: D-Dimer-Titer als Entscheidungskriterium?	20
Thiazid-Diuretika bei Hypertonie: Hypokaliämie und verminderte Glukosetoleranz	21
Epileptische Krämpfe nach Einnahme von Vardenafil und Sildenafil	22
Nochmals: Einsparpotenziale bei Arzneimitteln durch Verschreiben von Generika und Vermeiden teurer Scheininnovationen	22
There's no business like pharma business	23
MEZIS - Mein Essen Zahl Ich Selbst e.V.	24
Leserbrief	
Suchtmäßiger Gebrauch von Nikotin-Kaugummi	24
Dosisangaben ohne Gewähr!	

Konsensuskonferenz wurden 1989 drei Schädigungsmuster definiert (7): 1. Wenn hauptsächlich die ALT ansteigt oder der R-Quotient über 5 beträgt, handelt es sich um eine vorwiegend *hepatozelluläre Schädigung*. 2. Wenn vorwiegend die AP ansteigt oder der R-Quotient ≤ 2 ist, liegt eine überwiegend *cholestatische Schädigung* vor. 3. Wenn beide Leberenzyme etwa gleich betroffen sind ($2 < R < 5$), handelt es sich um eine *gemischte Schädigung*. Häufig auslösende Medikamente und deren typisches Schädigungsmuster sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Prinzipiell ist aber nicht jeder signifikante Transaminasenanstieg gleichbedeutend mit einer Einschränkung der Leberfunktion. Diese wird dann erkennbar, wenn sich Syntheseparameter der Leber verändern, wie z.B. das Albumin oder die Gerinnungsfaktoren (Quick-Wert bzw. INR) oder wenn das Gesamt-Bilirubin über den zweifachen Normwert ansteigt. Letzteres ist ein deutlicher Hinweis auf eine eingeschränkte Leberfunktion und daher als äußerst bedrohlich anzusehen. Bei Weiterverordnung des auslösenden Medikaments kann dies in 10-15% zum Leberversagen und zum Tod führen. Dieser Zusammenhang wurde erstmals 1978 von Hyman Zimmermann erkannt und wird seither auch als „Hy's Law“ bezeichnet.

Der genaue Mechanismus der Leberzellschädigung durch ein Medikament bleibt oft unklar und ist wahrscheinlich auch für viele Substanzen unterschiedlich und multifaktoriell. So binden manche Medikamente an hepatozelluläre Membranen und werden dort mit samt der Zelle zum Ziel der Immunabwehr. Andere hemmen den intrazellulären