



1456

Medikamenten induzierte Pankreatitis



Medizinische Klinik
der königlichen
Universität Greifswald

1859

Arzt-Patienten-Seminar der Deutschen Pankreashilfe e.V., München 2018

Peter Simon / Claudia Moskwa

Klinik für Innere Medizin A, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald





Epidemiologie und akute Pankreatitis

Ist die Pankreatitis ein relevantes Krankheitsbild?

Häufigste Ursache einer stationären gastroenterologischen
Krankenhausaufnahme in der USA¹

(2009: 274119 Aufnahmen und Kosten 2,6Mrd \$)

Inzidenz der akuten Pankreatitis

Europa und USA

24-75 Fälle/100.000 Einwohner

Vorpommern

45-109 Fälle/100.000 Einwohner

2.4% des internistischen Krankengutes



¹Anne F. Perry et al Gastroenterology 2012



Akute Pankreatitis - seltene und infektiöse Ursachen

SELTENE URSACHEN

- * Trauma
- * Neoplasien
- * Anatomische Ganganomalien
- * Hyperlipidämie (Typ I, IV)
- * Hyperparathyreoidismus
- * Pilzvergiftung (α -Amanitin)
- * Skorpionstich (Trinidad)

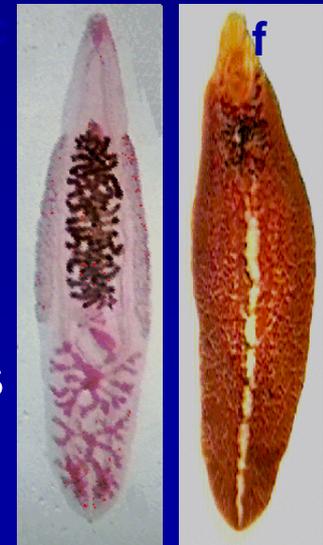


INFEKTIÖSE URSACHEN

- * Salmonellen
- * Typhus
- * Mycoplasmen
- * Leptospiren
- * Lues

- * Mumps
- * Virushepatitis
- * Cytomegalievirus
- * Coxsackie B
- * HIV

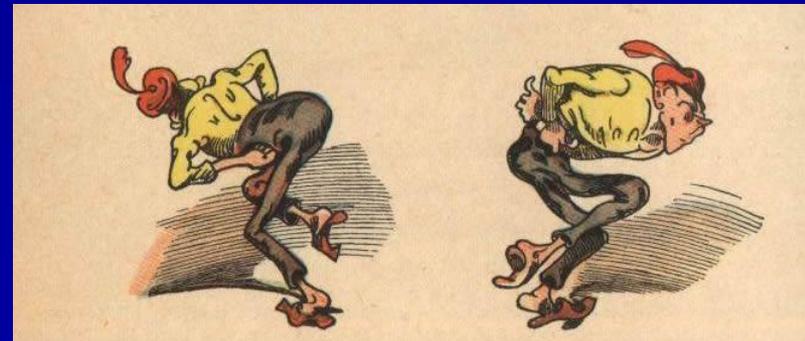
- * Ascaris lumbricoides
- * Clonorchis sinensis
- * Fasciola hepatica





Was wissen wir über die Medikamenten induzierte Pankreatitis ?

- Über 525 Medikamente, die im Verdacht stehen eine akute Pankreatitis auszulösen, wurden zwischen 1968 und 1993 an die WHO gemeldet
- Seitdem wurden viele neue Medikamente zugelassen, von denen eine ganze Reihe im Verdacht stehen eine Pankreatitis auszulösen
- Es gibt jedoch nur wenige Fall-Kontroll-Studien
- Die meisten Daten kommen von Fallberichten (in Zeitschriften oder an die Sicherheitsbehörden)





Wie diagnostiziert man eine Medikamenten induzierte Pankreatitis ?

1. Sichergehen, dass eine akute Pankreatitis vorliegt
2. Häufige Ursachen ausschließen
 - Alkohol (oft ist die Anamnese schwierig)
 - Gallensteine (auch kleinste Gallensteine können eine Pankreatitis auslösen)
3. Ausführliche Medikamentenanamnese insbesondere
 - Neue Medikamente, inklusive frei-verkäufliche Medikamente und Phytopharmaka
 - Beurteilung des zeitlichen Zusammenhanges
 - Medikamente, bei denen ein Zusammenhang mit akuter Pankreatitis bekannt ist
4. Mögliches auslösendes Medikament pausieren
5. Nur wenn das Medikament alternativlos ist, eine Re- Exposition versuchen



Probleme bei der Diagnose einer Medikamenten induzierten Pankreatitis



- An Medikamente als Auslöser wird **selten gedacht**
- Die wirkliche Menge an Alkoholkonsum ist oft schwer zu erfassen
- Oft werden Patienten mit akuter Pankreatitis in die „Schiene“ Alkohol gesteckt, obwohl sie nur mäßig oder wenig trinken
- Deshalb wird das Medikament als Auslöser nicht erkannt
- Eine milde Pankreatitis wird gar nicht erst diagnostiziert
- Nur in wenigen Fällen wird eine medikamenten-induzierte Pankreatitis gemeldet oder publiziert

Verlauf der Medikamenten induzierten Pankreatitis



- Meist milder und selbstlimitierender Verlauf
- Aber: In 2 Publikationen überraschend schwerer Verlauf:
 - **Andersen 2001:** Meldungen an das dänische Komitee für Medikamentennebenwirkungen (n=47)
68% stationäre Aufnahme
9% verstarben
 - **Eland 1999:** Meldung an die Netherlands Pharmacovigilance Foundation LAREB 1977-1998 (n=55)
Mortalität von 15%
- Hohe Mortalität in den beiden Publikationen durch Publikations- und Melde-Bias vermutlich falsch hoch



Beurteilung des Zusammenhanges zwischen Medikamenten und Pankreatitis

Der Zusammenhang zwischen Medikamenten und akuter Pankreatitis ist schwer zu beweisen

Am häufigsten wird die Klassifikation von Karch und Lasagna ¹ verwendet

definitiv	<ul style="list-style-type: none">• Passender zeitlicher Zusammenhang,• Bekanntes Reaktionsmuster• Symptome verschwinden bei Absetzen• Erneutes auftreten der UAW bei Re-Exposition
wahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none">• Passender zeitlicher Zusammenhang,• Bekanntes Reaktionsmuster• Symptome verschwinden bei Absetzen• Keine Andere Erklärung für die Symptome
<i>möglich</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Passender zeitlicher Zusammenhang,</i>• <i>Bekanntes Reaktionsmuster</i>• <i>Aber auch andere Ursachen kommen in Frage</i>

¹ Karch and Lasagna JAMA 1975



Medikamente mit definitivem Zusammenhang zur akuten Pankreatitis

Azathioprin

- Gesicherter definitiver Zusammenhang
- Gehört zu den häufigsten Medikamenten, die eine Pankreatitis auslösen
- Sehr viele Fallberichte über 20 mit positiver Re-Exposition
- Case control Studie aus UK fand ein 13 x erhöhtes Risiko
- Case control Studie aus Dänemark fand ein 8 x erhöhtes Risiko

- Fast nur Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung bekommen eine Pankreatitis, diese haben aber auch schon ohne Azathioprin ein erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis

Medikamente mit definitivem Zusammenhang zur Pankreatitis

5-ASA (Mesalazin) und Sulfasalazin

- Definitiver Zusammenhang durch positive Re-Exposition (28 Fälle) (Trivedi 2005, Eland 1999, Andersen2001, Lankish 1995)
- Aber 4x erhöhtes Risiko von CED Patienten allgemein verglichen mit der Normalbevölkerung

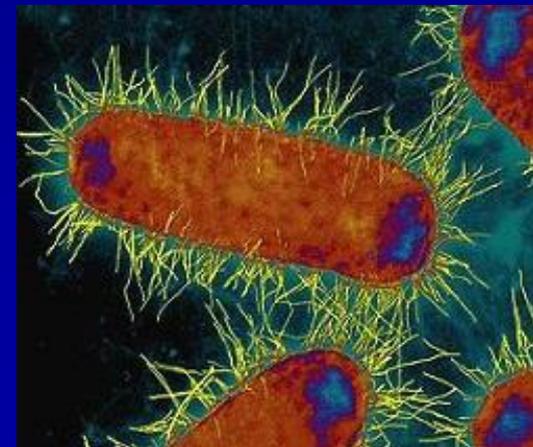




Medikamente mit definitivem Zusammenhang zur akuten Pankreatitis

Antibiotika

- Für Antibiotika der unterschiedlichsten Gruppen gibt es Fallberichte über einen Zusammenhang mit akuter Pankreatitis
- **Metronidazol**: mehrere Fallberichte mit positiver Re-Exposition
 - Fall-Kontroll-Studie zeigt 3x erhöhte Risiko und 8x erhöhtes Risiko bei gleichzeitiger Einnahme mit **Amoxicillin**, **Makroliden** oder **Tetrazyclin** zur H.P. Erradikation
- Definitiver Zusammenhang auch für Tetrazyclin, Sulfmethoxazol- Trimetoprim und Erythromycin
- Wahrscheinlicher Zusammenhang mit Tigacyclin, Doxycyclin, Rifampicin





Medikamente mit definitivem Zusammenhang zur akuten Pankreatitis

Neurologische Medikamente und Psychopharmaka

- Antikonvulsiva
 - Fallberichte mit positiver Re-Exposition für **Valproinsäure** (22) und **Carbamazepin** (1)
 - Fall Kontrollstudie zeigt erhöhtes Risiko (OR 1,9 / 2,6) für Valproinsäure aber auch andere Epileptika (OR 1,8)
- Antidepressiva
 - Einzelne Fallberichte aber ohne Re-Exposition
 - Eine Fall- Kontrollstudie zeigt ein erhöhtes Risiko (OR 2,8)
- Neuroleptika
 - **Olanzapin** 1 Fallbericht mit Re-Exposition

Medikamente mit Zusammenhang zur akuten Pankreatitis



Nicht steroidale Antirheumatika

- Fallberichte vor allem für neuere **COX-2 Hemmer**
- Fall Kontrollstudie mit 3083 Patienten und 30830 Kontrollen¹
 - Erhöhtes Risiko für **Celecoxib** (1,4) und **Rofecoxib** (1,8) im Vergleich zur Kontrolle aber
 - Das Risiko für **NSAID allgemein** ist mit 2,7 deutlich höher als das der COX 2 Hemmer
 - Das Höchste Risiko hat Diclofenac mit einer OR von 5,0

Eine andere Studie zeigt aber, dass NSAID eine Post ERCP Pankreatitis verhindern kann ²



¹Sorensen Aliment. Pharm. Ther. 2006; ²Elmunzer Gut 2008



Medikamente mit Zusammenhang zur akuten Pankreatitis

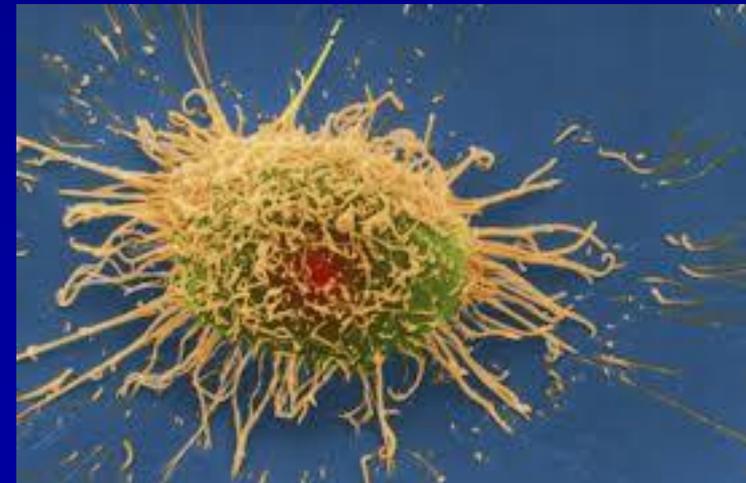
Chemotherapeutika

Klassische Cytostatika:

- Definitiver Zusammenhang: **Capecitabin, Cisplatin, Cytarabin**
- Wahrscheinlicher Zusammenhang: **Carboplatin, Oxaliplatin, Docetaxel**

Targeted Therapie:

- **Tamoxifen** (gesichert)
- **Sorafenib** (wahrscheinlich)





Medikamente mit beschriebenem Zusammenhang zur akuten Pankreatitis

Hormone

- Mehrere Fallberichte über eine Hormonersatz-induzierte Pankreatitis wurden veröffentlicht
- Diese konnten aber in 2 Fall-Kontroll-Studien nicht bestätigt werden.
 - **Finasterid** OR 0,5 ¹
 - **Postmenopausale Hormonersatztherapie** OR 1,1 ²

¹ Floyd J. Clin Gastroenerology 2004, ²Tetsche Am J Gastroenterology 2007

Medikamente mit Zusammenhang zur akuten Pankreatitis



Antidiabetika

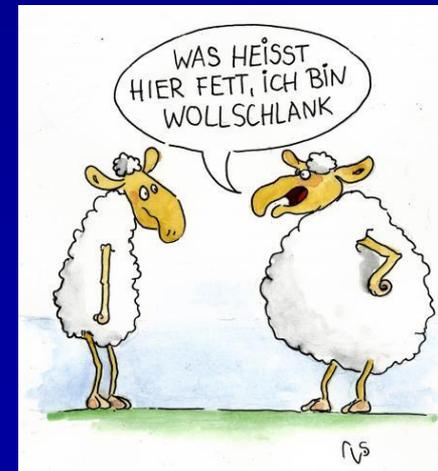
- Kurz nach Zulassung der ersten **GLP-1 Agonisten** gab es erste Fallberichte über das auftreten von akuter Pankreatitis aber keine positive Re-Exposition
- Mehrere Fall-Kontrollstudien konnten aber weder für **GLP-1 Agonisten (Exatinide, Sitagliptin)** noch für **DPP4 Inhibitoren** ein erhöhtes Risiko zeigen
- Auch eine Meta-Analyse aller vorhanden Daten zeigte kein erhöhtes Risiko

Der Zusammenhang zwischen GLP-1 Agonisten oder DPP4 Inhibitoren und akuter Pankreatitis bleibt also unklar

Medikamente mit Zusammenhang zur akuten Pankreatitis

Statine

- Für **Simvastatin** und **Atorvastatin** gibt es einzelne Fallberichte mit Medikamenten induzierter Pankreatitis
- Für Simvastatin auch mit positiver Re-Exposititon
- In einer Fall-Kontroll-Studie war das Risiko mit einer OR von 1,44 eher gering ¹



¹ Thisted Alimt. Pharm Therapy 2006



Antihypertensiva

- Viele Fallberichte mit und ohne Re-Exposition
 - Definitiver Zusammenhang: Enalapril, Furosemid, Hydrochlorothiazid
- Fall-Kontroll-Studie ¹:
 - ACE Hemmer in den ersten 6 Monaten OR 3,2
 - Ca Kanal Blocker OR nur 1,5 und
 - AT III Blocker ohne erhöhtes Risiko
 - Alle Diuretika nur minimal erhöhtes Risiko (nicht signifikant)

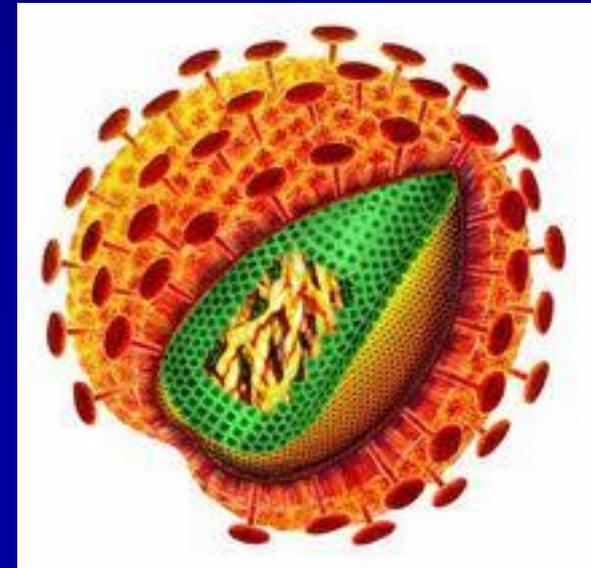
¹ Eland Scand J Gastroenterology 2006



Medikamente mit Zusammenhang zur Pankreatitis

Antivirale Medikamente

- Vor allem für Anti-Retrovirale Medikamente gibt es viele Fallberichte
 - **Didanosine** 822, 9 mit Re-Exposition
- Analyse der Daten der Euro SIDA Studie:
 - zeigten nur eine niedrige Inzidenz von akuter Pankreatitis,
 - Eine niedrige CD4 Zahl führt zu einer höheren Inzidenz
 - Aber kein erhöhtes Risiko



Wirkungsmechanismen



Genaue Mechanismen sind nicht bekannt

Hypothesen:

- Direkter toxischer Effekt (z.B. Metronidazol)
- Akkumulation von toxischen Metaboliten (z.B. Tetrazyclin)
- Immunologische Mechanismen, vor allem wenn keine Dosisabhängigkeit besteht
- Für ACE Hemmer gibt es 2 Theorien:
 - Pankreatisches Angioödem durch Interaktion mit dem Kalikrein-System
 - Störung der Mikrozirkulation und Anionen-Sekretion in den Gang durch Interaktion mit dem Pankreatischen Renin-Angiotensin-System



Zusammenfassung

- Für über 500 Medikamente wurde ein Zusammenhang zur Pankreatitis berichtet
- Evidenz ist schlecht (wenig gute Daten, starker Publikationsbias)
- Nur wenige Fall-Kontroll-studien existieren, um das Risiko abzuschätzen
- Diese zeigen meist nur ein leicht erhöhtes Risiko
- Aber auch die Diagnose ist eher schwierig
- Gesicherter Zusammenhang für ACE Hemmer, Ca-Kanal Blocker, Azathioprin, Metronidazol, niedrig potente Neuroleptika und ältere NSAIDs

Das Risiko einer Medikamenten Induzierten Pankreatitis ist also eher gering, und nur eine Subgruppe von Patienten scheint empfindlich zu sein, aber die Diagnose bleibt schwierig



Wi55en lockt.

550 Jahre Universität Greifswald

Markus Lerch
Julia Mayerle
Ali Aghdassi
Tilman Pickartz
Sandrina Maertin
Matthias Sendler

www.pancreas.de

