

Drug Induced Liver Insufficiency (**DILI**) nach Phenprocoumon und Rivaroxaban

Fallbericht
Handlungsempfehlungen

Ulrich Müller-Kolck

Conflicts of Interest



Bielefelder Kontra Bass Quartett (BKBBQ)

Injury

Drug Induced Liver ~~Insufficiency~~
(**DILI**) nach Phenprocoumon
und ~~Rivaroxaban~~

Handlung **Apixaban**

DILI und Pharmakovigilanz

WHO-Definition

- Analyse und Abwehr von Arzneimittelrisiken
- Risikomanagement, Vorbeugung gegen Therapiefehler

DILI: Definition

- **Laborwerte**

Parameter	Messwert	Oberer Normwert / Upper Limit Normal (ULN)	
GOT / AST oder GPT / ALT	> 3x ULN	50 U/l 50 U/l	Zellschaden
Bilirubin	> 2 x ULN	1,2 mg/dl	Funktionsausfall
INR	> 1,5	< = 1.0	

- **Ausschlussdiagnose**

Keine andere Ursache (z. B. Virushepatitis, vorbestehende oder akute Leberkrankheit)

Chalasani NP, et al, ACG Clinical Guidelines: The Diagnosis and Management of idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury, Am J Gastroenterol , p1-17, 17 June 2014, DOI:10.1038/ajg.2014.131.

DILI: Klassifikation

	intrinsisch / obligat	idiosynkratisch/ fakultativ
Dosisabhängig	+	-
Vorhersehbar	+	-
Reproduzierbar		
- Patient	+	+
- Normalperson	+	-
- Versuchstier	+	-
Toxisch-metabolisch	+	+
Allergisch- immunologisch	-	+

Teschke R. *Toxische Leberschäden durch Arzneimittel*. Dt Ärztebl 2001; 98: A 2584-2589

DILI: Klassifikation

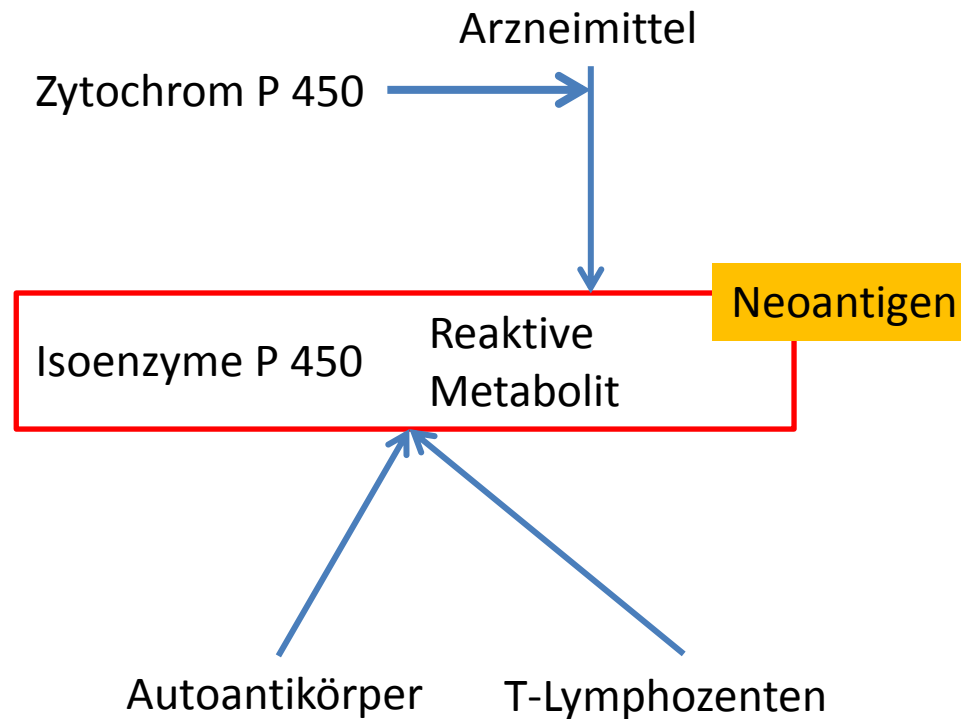
	intrinsisch / obligat	idiosynkratisch / fakultativ
Dosisabhängig	+	-
Vorhersehbar	+	-
Reproduzierbar		
- Patient	+	+
- Normalperson	+	-
- Versuchstier	+	-
Toxisch-metabolisch	+	+
Allergisch-immunologisch	-	+

DILI: Klassifikation

	intrinsisch / obligat	idiosynkratisch / fakultativ
Dosisabhängig	+	-
Vorhersehbar	+	-
Reproduzierbar		
- Patient	+	+
- Normalperson	+	-
- Versuchstier	+	-
Toxisch-metabolisch	+	+
Allergisch-immunologisch	-	+

DILI: Ätiologie

Fremdstoffmetabolismus



Falldaten - Verlauf

Mann , 26 Jahre, 178cm, 98kg

Thrombose der

- V iliaca externa, communis,
- V. cava inferior, Vena mesenterica, superior
- Beidseitige Lungenembolien

Heterozygote Faktor V-Mutation

Vater: Unterschenkel-TVT mit 48 Jahren

Bruder: Lungenembolie mit 31 Jahren

Falldaten - Verlauf

Mann (*1989), 178cm, 98kg

Thrombose der

- V iliaca externa, communis,
- V. cava inferior, Vena mesenterica, superior
- Beidseitige Lungenembolien

Heterozygote Faktor V-Mutation

9/15

Phenprocoumon

Falldaten - Verlauf

Mann (*1989)
TVT und LE

Klinik: Müdigkeit, Erschöpfung
Ikterus, dunkler Urin

9/15

11/15

Phenprocoumon



Falldaten - Phenprocoumon

- Laborwerte

Parameter	Messwert	Oberer Normwert / ULN
GOT / AST	1099 U/l	50 U/l
GPT / ALT	1464 U/l	50 U/l
Bilirubin	16,0 mg/dl	1,2 mg/dl
INR	4,92	< = 1.0

- Ausschlussdiagnose
Keine andere Ursache

Falldaten - Verlauf

Mann (*1989)
TVT und LE

Klinik: Müdigkeit, Erschöpfung
Ikterus, dunkler Urin

DILI

Latenz

9/15

11/15

Phenprocoumon

Latenz

Ultraschnell

Am 1. Tag der
Behandlung

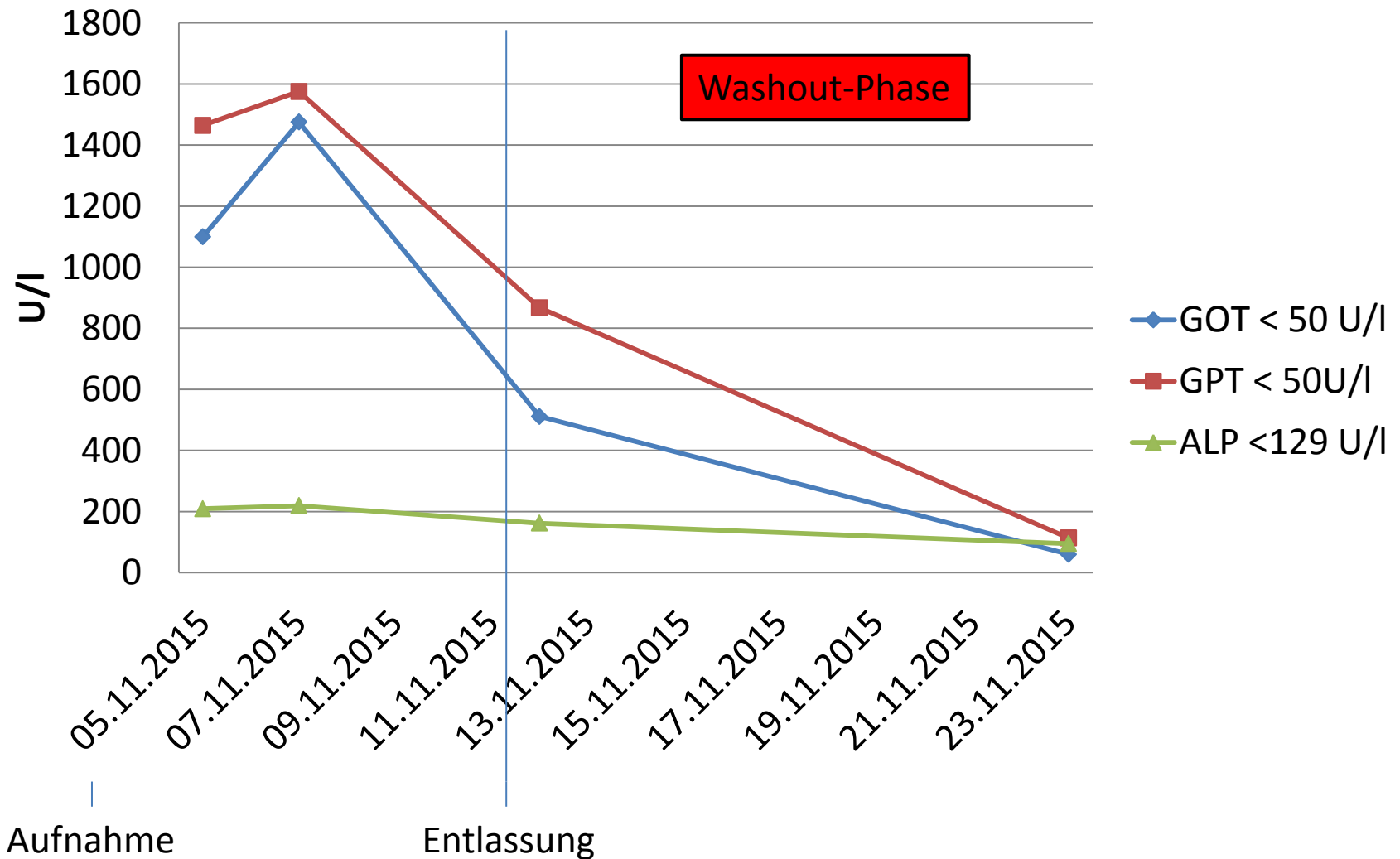
Schnell

1 Woche bis 1 Monat

Verzögert

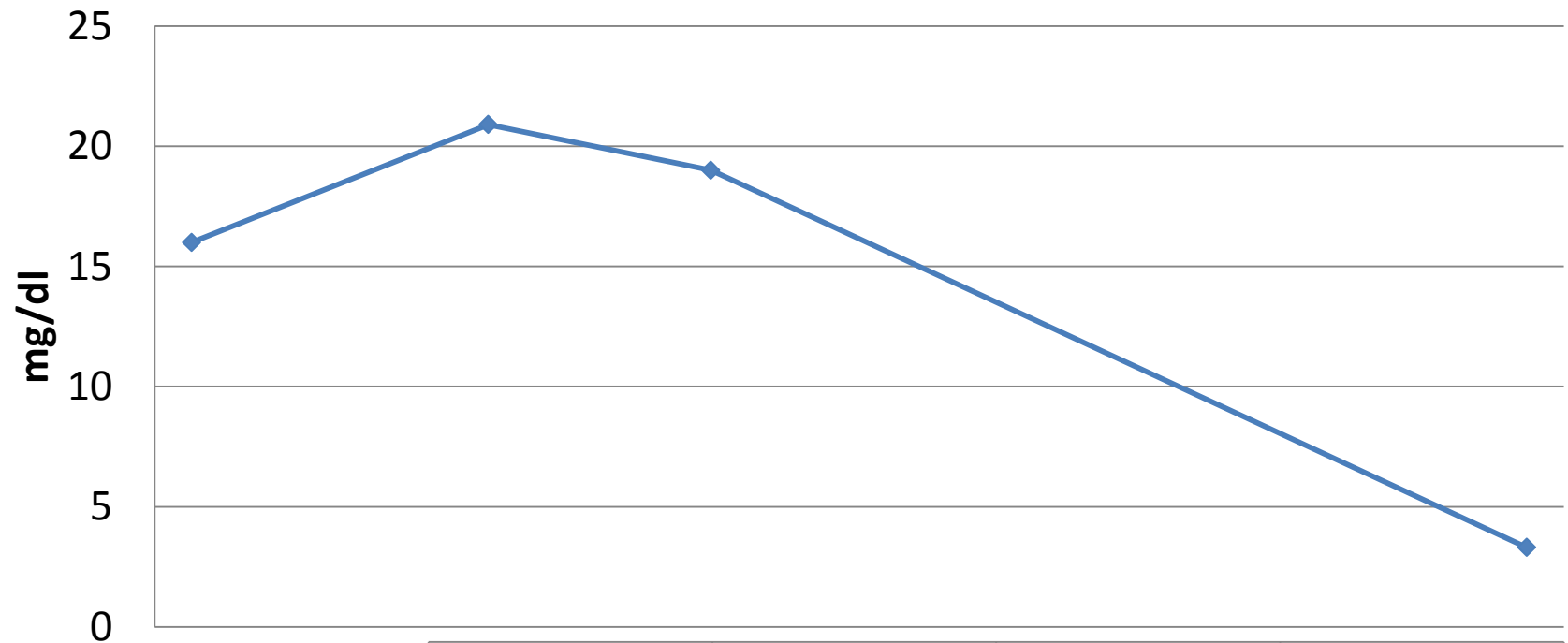
> 1 Monate bis 6
Monate

Falldaten - Verlauf



Falldaten - Verlauf

Bilirubin



	05.11.2015	09.11.2015	12.11.2015	23.11.2015
—◆— Bilirubin < 1,2mg/dl	16	20,9	19	3,3

Falldaten - Verlauf

Mann (*1989)
TVT und LE

~~DILI~~

washout

9/15

11/15

30.11.15 bis 8.6.2016

Phenprocoumon

Enoxaparin

Apixaban 2x5mg

Falldaten - Verlauf

Mann (*1989)
TVT und LE

Klinik: Müdigkeit, Erschöpfung
Ikterus, dunkler Urin

~~DILI~~

9/15

11/15

30.11.15 bis 8.6.2016

Phenprocoumon

Enoxaparin

Apixaban 2x5mg

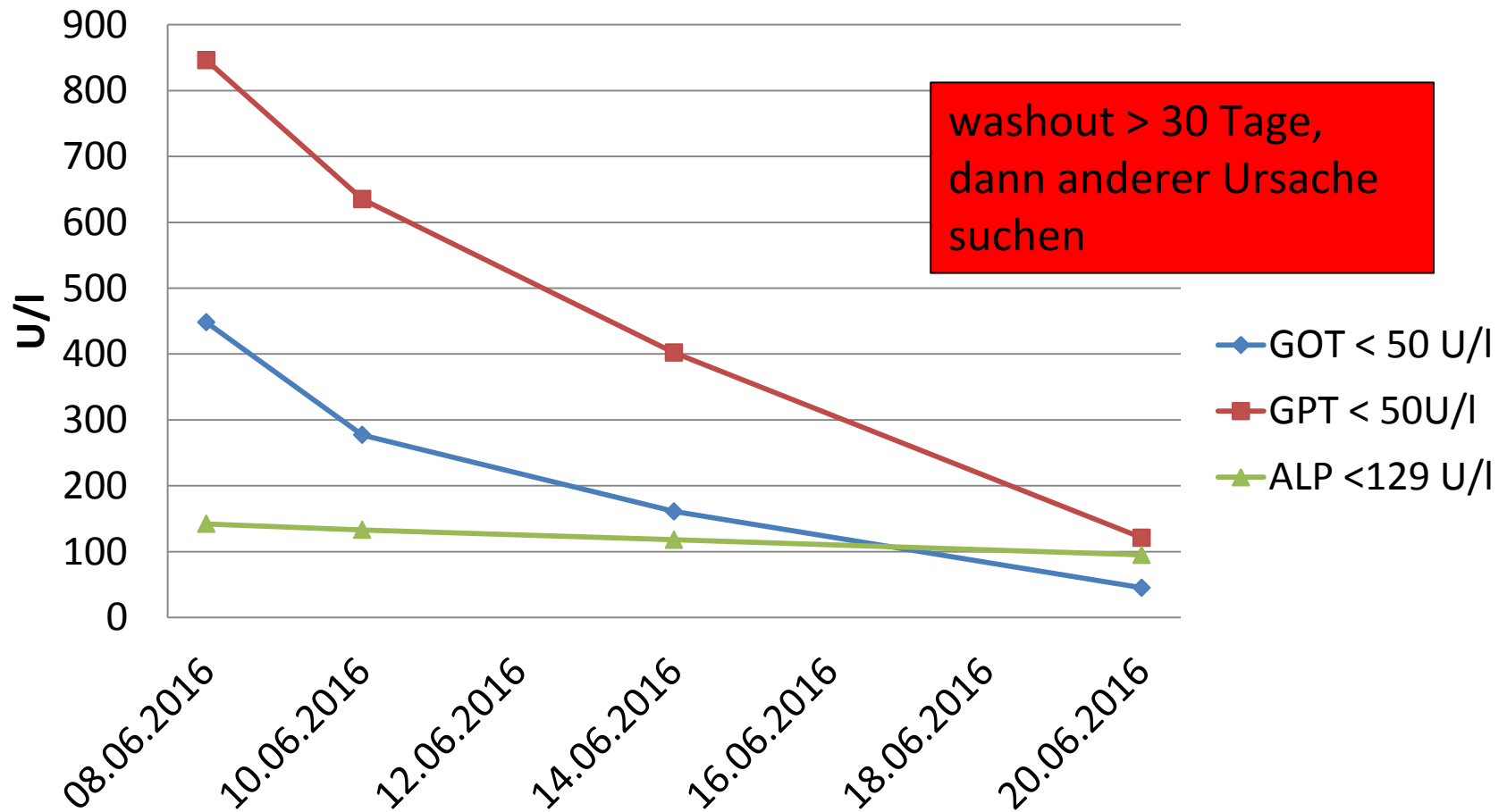
Falldaten - Verlauf

- Laborwerte am 8.6.2016

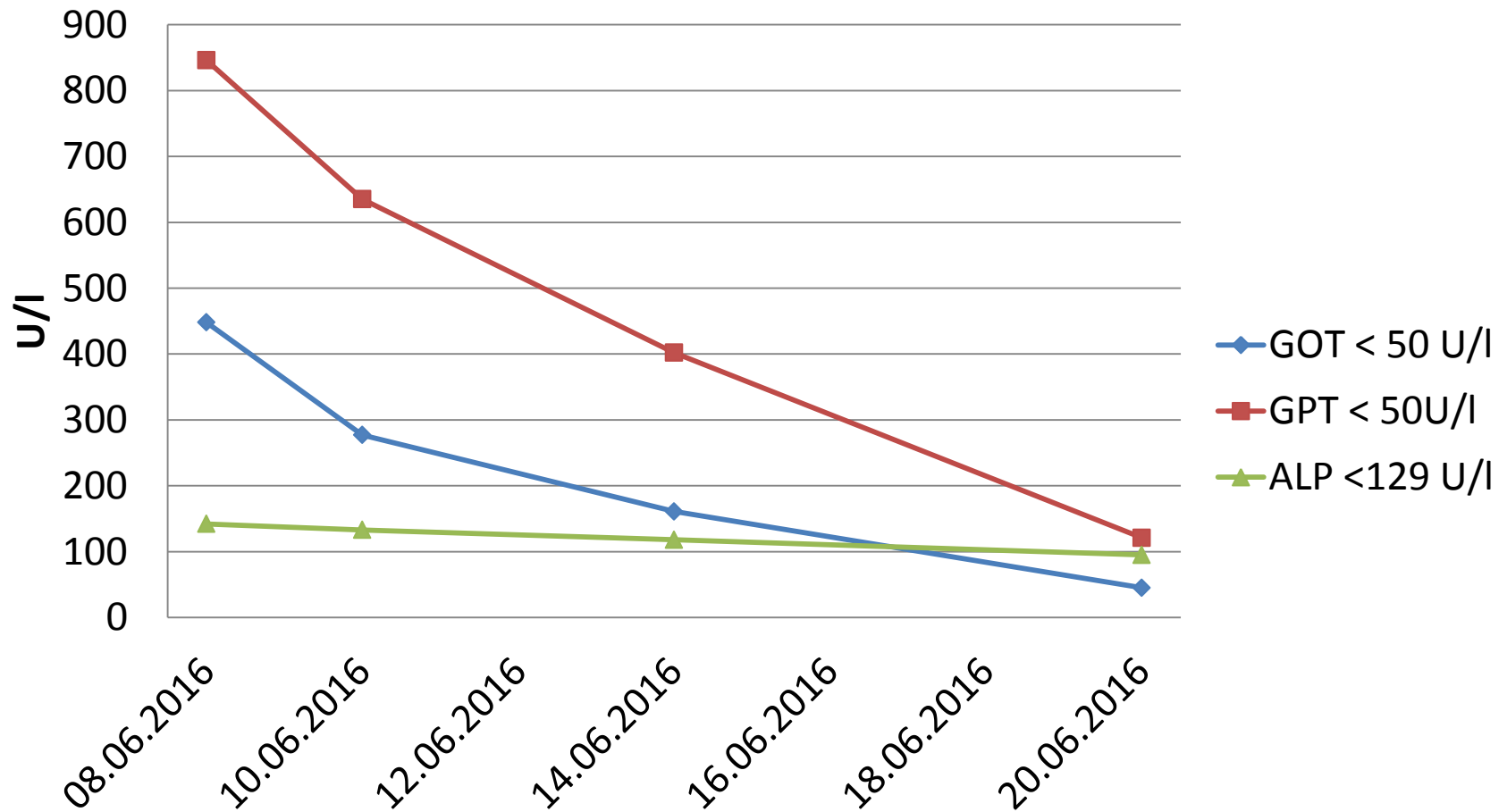
Parameter	Messwert	Oberer Normwert / ULN
GOT / AST	448,0 U/l	50 U/l
GPT / ALT	846,3 U/l	50 U/l
Bilirubin	5,9 mg/dl	1,2 mg/dl
INR	-	< = 1.0

- Ausschlussdiagnose:
Keine andere Ursache

Falldaten - Verlauf



Falldaten - Verlauf



Bili	5,9	2,9	1,7	1,1mg/dl
------	-----	-----	-----	----------

Falldaten - Verlauf

Mann (*1989)
TVT und LE

~~DILI~~

~~DILI~~

9/15

11/15

30.11.15 bis 8.6.2016

Phenprocoumon

Enoxaparin

Apixaban 2x5mg

Enoxaparin

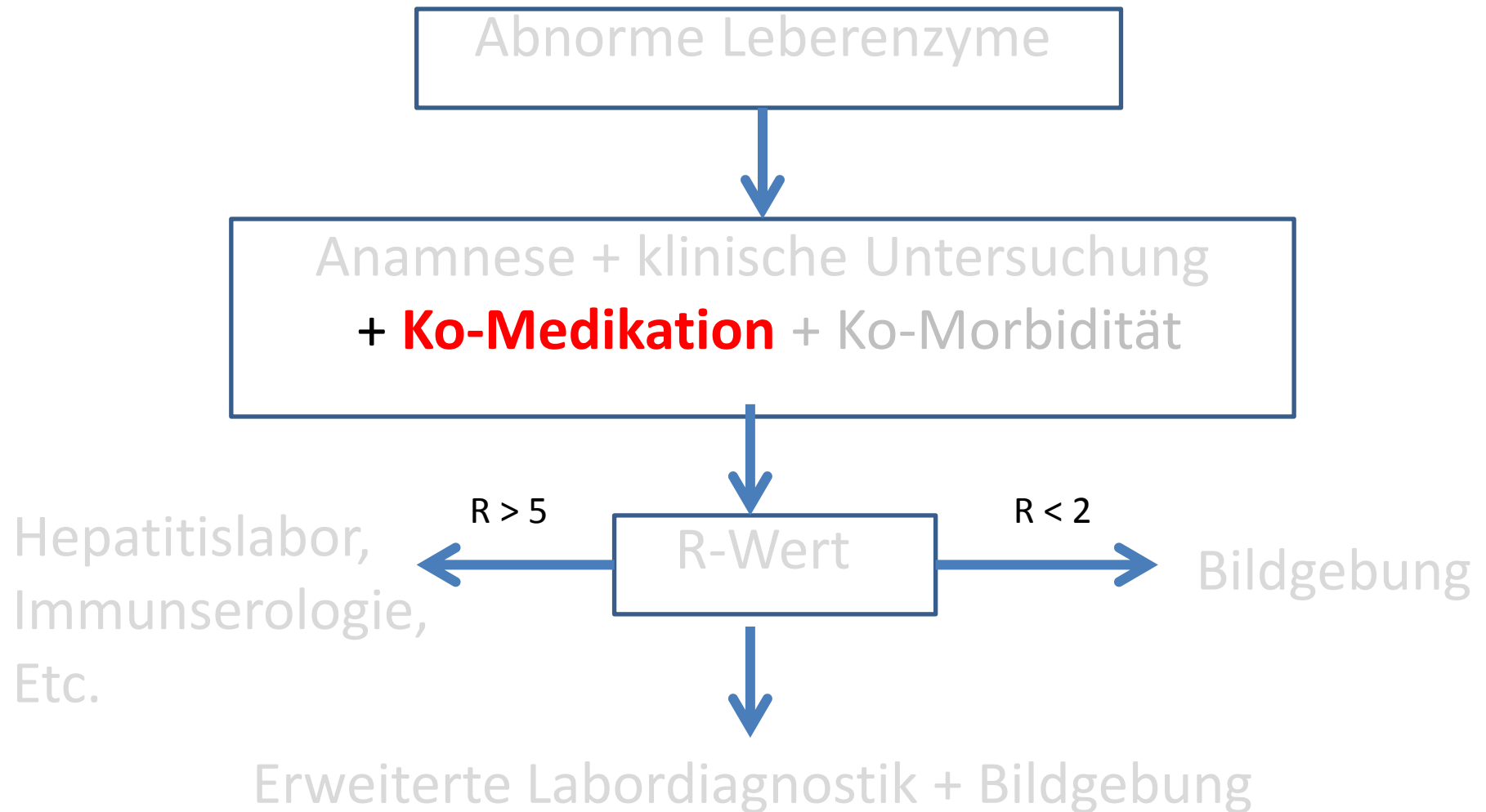
Diagnose-Algorithmus

Abnorme Leberenzyme

```
graph TD; A[Abnorme Leberenzyme] --> B[Anamnese + klinische Untersuchung + Ko-Medikation + Ko-Morbidität];
```

Anamnese + klinische Untersuchung
+ Ko-Medikation + Ko-Morbidität

Diagnose-Algorithmus



Ko-Medikation

Gruppe	Pharmakologie
A	potentiell hepatotoxisch: z. B. Paracetamol, Simvastatin, Tetrazyklin, MTX, Amiodaron, Dronedaron, Clarithromycin
B	Simultaner Einsatz von Medikamenten zur Therapie einer Virushepatitis
C	Interaktionen : P-Glykoprotein-Inhibitoren und/oder CYP3A4-Inhibitoren

Raschi E, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system.

Br. J. Clin Pharmacol 2015 Aug; 80(2): 285-93

Ko-Medikation

Gruppe	Pharmakologie
A	potentiell hepatotoxisch: www.livertox.nih.gov Tetracyclin, , Clarithromycin
B	Simultaner Einsatz von Medikamenten zur Therapie einer Virushepatitis
C	Interaktionen : P-Glykoprotein-Inhibitoren und/oder CYP3A4-Inhibitoren

Raschi E, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system.

Br. J. Clin Pharmacol 2015 Aug; 80(2): 285-93

Diagnose-Algorithmus

Abnorme Leberenzyme

Anamnese + klinische Untersuchung
+ Ko-Medikation + **Ko-Morbidität**

R-Wert

$R > 5$

$R < 2$

Hepatitislabor,
Immunserologie,
Etc.

Bildgebung

Erweiterte Labordiagnostik + Bildgebung

Ko-Morbidität

Virale Hepatitis

- A,B,D,E, (C)
- andere

Kardiovaskuläre

- Budd-Chiari Syndrom
- Portalvenenthrombose
- Schock

Hereditär

- M.Wilson
- andere

Toxisch-metabolisch

- Paracetamol
- Amanita-Toxine
- Lösungsmittel

Akutes Leberversagen

Autoimmun- Hepatitis

Malignome

Allergisch-immunologisch

- Phenprocoumon

Schwangerschaftsfettleber

idiopathisch

Falldaten - Verlauf

Mann (*1989), 178cm, 98kg

Thrombose der

- V iliaca externa, communis,
- V. cava inferior, Vena mesenterica, superior
- Beidseitige Lungenembolien

Heterozygote Faktor V-Mutation

Kardiovaskuläre

- Budd-Chiari Syndrom
- Portalvenenthrombose

DILI: Prognose

- Hy's Law:
 - 1 von 10 Patienten mit hepatozellulärem Ikterus entwickelt akutes Leberversagen
- 300 Patienten in DILIN (DILI-Network)
 - 33% hospitalisiert
 - 15% schweren Leberzellschaden
 - **6% Leberversagen: transplantiert oder sterben**
 - 90 % komplette Heilung

Chalasani N, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. Gastroenterology 2008; 135: 1924-34.

DILI: Therapie

- Sofort absetzen
- Cave: Re-Exposition!
- Aufklärung des Patienten
 - z. B. Eintrag in Allergie-Pass

Falldaten - Verlauf

Mann (*1989)
TVT und LE

Wie weiter antikoagulieren?

~~DILI~~

~~DILI~~

9/15

11/15

30.11.15 bis 8.6.2016

30.6.2016

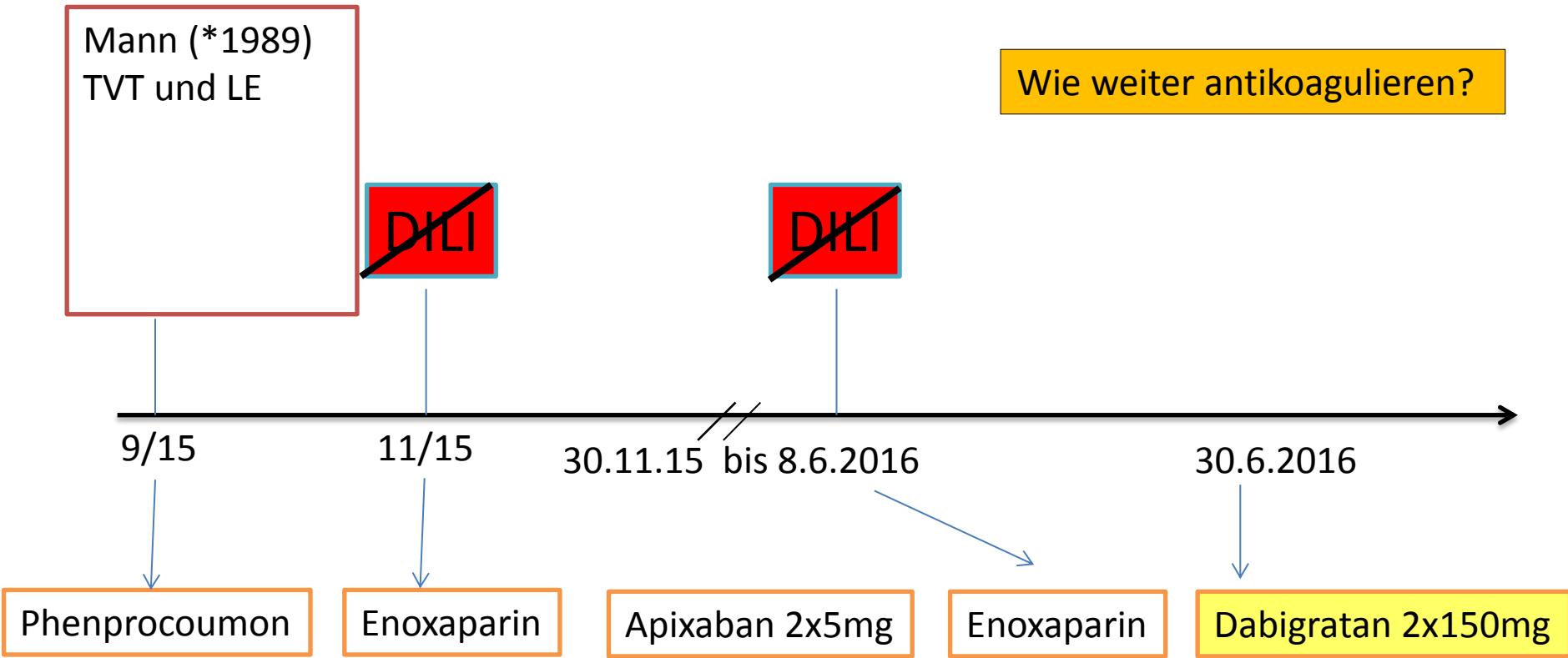
Phenprocoumon

Enoxaparin

Apixaban 2x5mg

Enoxaparin

Dabigratan 2x150mg



Orale Antikoagulation und DILI

11 / 2011 bis 12 /2014 Follow-up 12 Monate	n= 113.717 VHF /Mittleres Alter 70	Hospitalisationen mit DILI (Inzidenzrate = Rate pro 1000-Personen-Jahre)
Warfarin (VKA)	56.879	9
Dabigatran (Faktor II)	17.286	4
Rivaroxaban (Faktor X)	30.347	6.6
Apixaban (Faktor X)	9.205	5.6

Alonso A, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation, Heart, 2017 Jan 5. DOI 10.1136/heartjnl-2016-310586.

Zusammenfassung

Pharmakovigilanz / Post-Marketing-Phase NOAKs

- Drug Induced Liver Injury (DILI)
 - Selten, lebensbedrohlich
 - Inzidenzrate: NOAKs < VKA
- Idiosynkrasie
 - nicht vorhersehbare individuelle Überempfindlichkeit
 - gegen spezifischen Wirkstoff
 - ohne Beziehung zu Dosis, Art und Dauer der Medikation
- Sofort absetzen / Cave: Re-Exposition! / Aufklärung des Patienten
 - Eintrag in Allergie-Pass

Vielen Dank für Ihr Interesse!

Ulrich Müller-Kolck