

Sandra Brück
Dr. med.

Hepatotoxizität unter antiretroviraler Therapie mit Efavirenz und Nevirapin

Geboren am 20.11.1978 in Mainz
Staatsexamen am 28.11.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Dermatologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. D. Petzoldt

Heutzutage stehen zur Therapie der HIV-Infektion eine Reihe von effektiven Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen zur Verfügung, die eine Progression der Erkrankung verzögern können. Seit der Entwicklung der HAART in den neunziger Jahren ist die Lebenserwartung von HIV-Infizierten deutlich angestiegen. Dies hat dazu geführt, dass unerwünschte Wirkungen der langjährigen antiretroviralen Therapie immer mehr in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses geraten sind. Eine der unerwünschten Wirkungen, die für jede der drei großen Wirkstoffgruppen NRTI, PI und NNRTI beschrieben wurde, ist die Hepatotoxizität.

Der NNRTI Nevirapin wurde in den letzten Jahren in mehreren Studien mit hepatotoxischen unerwünschten Wirkungen in Verbindung gebracht. Auch unter der Therapie mit dem ebenfalls in Deutschland zugelassenen NNRTI Efavirenz kann eine Hepatotoxizität auftreten. Allerdings gibt es bisher nur sehr wenige Studien, die sich mit der Inzidenz der Hepatotoxizität unter Efavirenz beschäftigt haben. Die vorliegende Studie setzte sich zum Ziel, das hepatotoxische Potential von Efavirenz und Nevirapin miteinander zu vergleichen. Hierzu wurde die Inzidenz der Hepatotoxizität bei 151 erstmalig mit Efavirenz therapierten Patienten und 145 erstmalig mit Nevirapin therapierten Patienten untersucht. Die Definition der Hepatotoxizität erfolgte nach einem von Sulkowsky et al. modifizierten Schema der AIDS Clinical Trials Group. Die Patienten wurden hierbei in vier Hepatotoxizitätsgrade eingeteilt. Der Auftrittszeitpunkt der Hepatotoxizität wurde festgehalten und für alle Patienten mit Hepatotoxizitätsgrad zwei bis vier wurde eine Risikofaktoranalyse durchgeführt. Weiterhin wurden klinische Symptome der Leberschädigung registriert.

Eine laborchemisch diagnostizierte schwere Hepatotoxizität (Grad drei oder vier) trat unter Efavirenz bei 1.3% der Patienten, unter Nevirapin bei 2.1% der Patienten auf. Laborchemisch mittelschwere Hepatotoxizität (Grad zwei) zeigte sich häufiger unter Efavirenz (bei 6.0% der Patienten) als unter Nevirapin (bei 3.4% der Patienten). Die Hepatotoxizitätsinzidenzen in der Efavirenz- und der Nevirapinstudiengruppe unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hepatotoxizität entwickelten diese unter

Efavirenz im Median nach 24 Wochen (IQ 16-72), unter Nevirapin im Median nach 16 Wochen (IQ 12-36). Der Vergleich der hepatotoxizitätsfreien Überlebenszeit in den beiden Studiengruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Die lange Latenzzeit (>12 Wochen) bis zum Auftreten der Hepatotoxizität lässt vermuten, dass es sich bei der Hepatotoxizität unter Efavirenz und Nevirapin eher um einen intrinsisch-toxischen Effekt der Medikamente als um einen immunologisch vermittelten Mechanismus handelt.

Risikofaktor für die Hepatotoxizität unter Efavirenz und Nevirapin war lediglich die chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B-Koinfektion trat die Hepatotoxizität signifikant früher auf als bei Patienten ohne diese Koinfektion. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass bei diesen Patienten ein anderer Mechanismus der Toxizitätsentstehung eine Rolle gespielt haben könnte. Aufgrund dieser Ergebnisse sollten Patienten mit Hepatitis B-Infektion bei Einnahme von Efavirenz bzw. Nevirapin besonders engmaschig überwacht werden, um hepatotoxische Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. In anderen zur Hepatotoxizität unter NNRTI publizierten Studien wurde auch die Koinfektion mit dem Hepatitis C-Virus als Risikofaktor ermittelt. Diese stellte in der vorliegenden Studie, vermutlich aufgrund der im Vergleich zu anderen Studien sehr niedrigen Hepatitis C-Prävalenz, keinen Risikofaktor dar. Auch ein erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko für Patienten mit hoher CD4-Zellzahl vor Therapiebeginn – wie in der 2004 aktualisierten Fachinformation von Viramune® beschrieben – konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Keiner der Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hepatotoxizität entwickelte ein Lebersversagen oder starb an den Folgen der Toxizität. Eine klinische Symptomatik wiesen drei der 19 Patienten mit mittelschwerer Hepatotoxizität und vier der fünf Patienten mit schwerer Hepatotoxizität auf. Insbesondere die laborchemisch schwere Hepatotoxizität war demnach in einem Großteil der Fälle auch von einer klinischen Symptomatik begleitet. Nicht völlig ausgeschlossen werden kann, dass andere Faktoren wie fehlende Randomisierung, zusätzliche Medikamenteneinnahmen und unterschiedliche Medikamentenkombinationen im Rahmen der HAART einen Einfluss auf die Inzidenz der Hepatotoxizität in diesem Patientenkollektiv hatten.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass sowohl unter Nevirapin als auch unter Efavirenz hepatotoxische unerwünschte Wirkungen nicht selten sind. Allerdings zeigen sie meist einen milden Verlauf bzw. bilden sich bei schwereren Reaktionen nach Abbruch der Therapie wieder zurück.