

Noémi Rute Manata do Outeiro
Dr. med. dent.

Comparative study of the side effects of ketoconazole in drug interaction studies and the toxicity reported during ketoconazole treatment

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

On July 2013 the U.S. Food and Drug Administration (FDA) made a safety announcement regarding ketoconazole uses and its adverse events. In their report they advise not to use ketoconazole tablets as a first line treatment for any fungal infections because it can lead to drug interactions, liver and adrenal gland complications. The European Medicines Agency (EMA) also proposed to limit the use of oral ketoconazole in fungal infections due to the same adverse effects as reported by U.S. Food and Drug Administration. The FDA further advised that ketoconazole should not be used in drug interactions studies, although it has been used over many years as an index inhibitor for CYP3A.

The aim of this investigation was therefore to evaluate on the basis of the available literature the risks of hepatotoxicity pointed out by the FDA and EMA in 2013 in drug interaction studies conducted with ketoconazole and compare these data with the toxicity reported during antifungal ketoconazole treatment in patients.

In the drug interaction studies from 2355 participants (healthy and patients; median treatment duration 6 days) only 40 of them had increased liver transaminase values (1.7%) and no deaths were reported or associated with ketoconazole.

In the ketoconazole treatment studies patients were treated with a median duration of 276 days and 5.6% of patients showed elevated liver function tests.

Due to the short period of treatment in drug interaction studies the risk of hepatic injury is very low. As such, the use of ketoconazole as CYP3A index inhibitor in drug interactions studies on healthy volunteers is further recommended because available literature shows no imminent risk of liver toxicity during short term use.

Im Juli 2013 hat die U.S. Food and Drug Administration (FDA) eine Sicherheitsankündigung in Bezug auf Ketoconazol und dessen Verwendungen sowie Nebenwirkungen veröffentlicht. In diesem Dokument wird von Ketoconazol Tabletten als Erstlinienbehandlung für alle Pilzinfektionen abgeraten, da es zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und zu Komplikationen an Leber und Nebenniere kommen kann.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat ebenfalls vorgeschlagen, die Verwendung von oralen Ketoconazol bei Pilzinfektionen aufgrund der gleichen negativen Auswirkungen zu begrenzen, wie von der U.S. Food and Drug Administration genannt. Die FDA hat weiter empfohlen, Ketoconazol in Interaktionsstudien nicht zu verwenden, obwohl es seit Jahrzehnten als Index-Inhibitor für CYP3A verwendet wurde.

Das Ziel dieser Untersuchung ist es, an Hand der zur Verfügung stehenden Literatur die Risiken der Hepatotoxizität in Interaktionsstudien mit Ketoconazol zu bewerten und diese Daten mit der berichteten Toxizität von Therapiestudien zu vergleichen, in denen antimykotische Ketoconazol-Behandlung über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurde.

In den Interaktionsstudien mit insgesamt 2355 Teilnehmern (gesunde Probanden und Patienten; Median der Behandlungsdauer 6 Tage) wiesen nur 40 Teilnehmer (1.7%) transient erhöhte Leber-Transaminase-Werte auf und es ist von keinem Todesfall berichtet worden, der mit Ketoconazol in Verbindung gebracht wurde.

In den Ketoconazol Therapiestudien wurden die Patienten 276 Tage behandelt (Median) und 5.6% der Patienten zeigten erhöhte Werte bei den Leberfunktionstests. Aufgrund der kurzen Dauer der Behandlung in den Interaktionsstudien ist das Risiko einer Leberschädigung sehr gering. Als solches ist die Verwendung von Ketoconazol als CYP3A Index-Inhibitor wegen seiner starken Hemmwirkung in Interaktionsstudien an gesunden Probanden trotzdem weiterhin zu empfehlen, denn die verfügbare Literatur zeigt, dass trotz kurzzeitiger Einnahme keine unmittelbare Gefahr einer Lebertoxizität besteht.