

RISIKOFAKTOR LEBER

Lebertoxizität ist eine der häufigsten Gründe für Abbruch und Verzögerung von klinischen Entwicklungen und Markt-Rücknahme von Arzneimitteln. Ein kluges Risikomanagement und eine innovative Technologie kann dieses ändern.

von Prof. Alexander Gerbes, Leiter Leber Centrum, LMU Klinikum Großhadern und Dr. Lucio van Rooijen, Geschäftsführer der MetaHeps GmbH

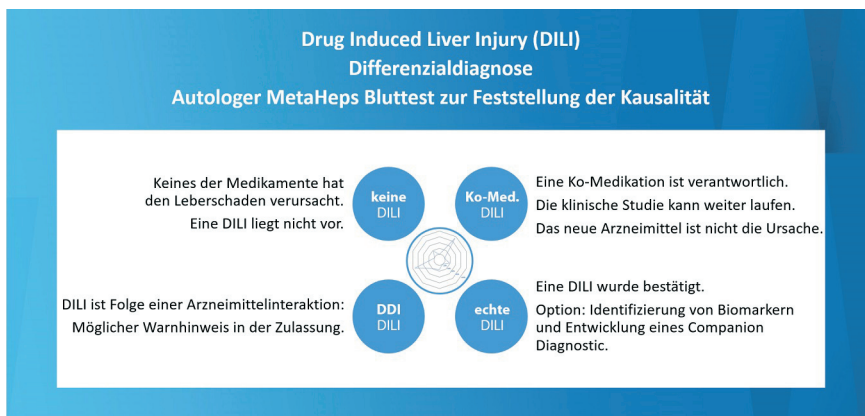
In der klinischen Entwicklung und in der Pharmakovigilanz ist Lebertoxizität eines der häufigsten Sicherheitsprobleme. Drug Induced Liver Injury (DILI) führt zur Erhöhung der Leberwerte und kann sich zum irreversiblen Leberversagen entwickeln.

CHALLENGE UND LÖSUNG

Für einige Substanzen, wie Paracetamol, ist bekannt, dass sie bei Überdosierung Leberschäden verursachen können. Die idiosynkratische DILI dagegen stellt sowohl eine große Herausforderung als auch ein Risiko dar, weshalb wertvolle Arzneimittel vom Markt genommen und klinische Entwicklungen abgebrochen wurden: zum großen Teil vermeidbar. Diese patientenindividuelle Arzneimittelüberempfindlichkeit tritt bei normaler Dosierung und oft erst nach einiger Zeit auf. Allein in klinischen Studien gibt es

jährlich mehr als 8.000 DILI-Verdachtsfälle. Die schnelle Aufklärung der Ursachen ist dann von größter Bedeutung. Derzeit wird dies vor allem durch Ausschluss bekannter anderer Lebererkrankungen versucht. Der standardmäßige RUCAM-Score zeigt lediglich einen Grad der Wahrscheinlichkeit, ob eine DILI vorliegen könnte. Neben der geringen Zuverlässigkeit der Ergebnisse ist der Score für die klare Kausalitätsfeststellung wenig hilfreich. Erschwerend kommt hinzu, dass bei der häufigen Polymedikation DILI patientenindividuell auch additiv oder sogar synergistisch durch verschiedene Arzneimittel entstehen kann. Es liegt auf der Hand, dass DILI-Verdacht ein erhebliches Risiko für die erfolgreiche Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln darstellt und dass eine klare Kausalitätsfeststellung essentiell für das Risikomanagement ist.

Für die Feststellung der Kausalität sind klare Ergebnisse an patienteneigenen Zellen notwendig. Leberbiopsiematerial eignet sich aus verschiedenen Gründen leider nicht. In der klinischen Praxis wäre ein Bluttest optimal. Inzwischen haben Wissenschaftler der LMU eine Technologie entwickelt, welche validiert und zertifiziert von MetaHeps angeboten wird. Hiermit werden Monozyten von Patienten zu Zellen mit phänotypischen Merkmalen von Hepatozyten verwandelt. Diese MH-Zellen ermöglichen erstmals eine schnelle Klärung, ob und welche Arzneimittel die Ursache des Leberschadens sind, oder ob DILI ausgeschlossen werden kann. Ebenso können Arzneimittelmetaboliten getestet werden. Insbesondere erlaubt der Test auch die Ursachenklärung für eventuelle Arzneimittelinteraktionen bei Polymedikation.



COMPANION DIAGNOSTICS

Die LMU-Gruppe hat auch gezeigt, dass für ein Arzneimittel mit DILI-Risiko Biomarker identifiziert werden können – als einfacherer Test für Patienten. Hiermit wird eine wesentliche Möglichkeit zur sofortigen Klärung eines DILI-Verdachts eröffnet. Die Weiterentwicklung zum Schnelltest und Begleitdiagnostikum wird den Erfolg in der klinischen Entwicklung, Zulassung und Vermarktung einiger Arzneimittel sichern.