

Medikamentös bedingte Leberschäden – was ist neu bei einem alten Problem?

Prof. Dr. Felix Stickel

Leberschäden durch Medikamente (*Drug-Induced Liver Injury*, DILI) sind ziemlich häufig und können mitunter schwerwiegende Folgen haben. Wichtig ist zu wissen, dass nahezu alle Medikamente als Ursache einer DILI in Frage kommen können und deren Häufigkeit mit immer neuen Medikamentenzulassungen eher zunehmen wird. Bei der DILI handelt es sich überdies um eine (nicht intendierte) iatrogene Leberschädigung, weswegen deren Verhinderung bzw. das rechtzeitige Erkennen oberstes ärztliches Prinzip sein muss. DILI kann jede andere Ätiologie einer Lebererkrankung imitieren und damit verwechselt werden. Das Erkennen einer DILI setzt ein hohes Maß an klinischem Verdacht, anschließende Recherche und differenzialdiagnostische Sorgfalt voraus. Dazu einige Hilfestellungen zu geben, ist Ziel dieses Beitrags, der das gesamte Spektrum des Themas natürlich nicht abdecken kann. Interessierten sind in der Literaturliste einige Arbeiten für eine vertiefte Beschäftigung mit dem Thema **fett gedruckt** gekennzeichnet.

Epidemiologie

Die tatsächliche Inzidenz der DILI ist schwer zu beziffern, da die Erfassung von DILI-Fällen in den meisten Ländern auf ein spontanes Meldesystem, basierend auf Freiwilligkeit und individueller Einschätzung von Einzelfällen beruht. Dass ein spontanes Meldeprinzip zu einer Unterschätzung der Inzidenz von DILI führt, geht aus prospektiven Populationsstudien hervor. So betrug die DILI-Inzidenz in einer französischen Studie über drei Jahre 13,9/100.000, was dem 16-fachen entspricht, das über den gleichen Zeitraum spontan gemeldet wurde¹. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer isländischen Studie, die prospektiv eine Inzidenz von ca. 19/100.000 ermittelte².

Intrinsische Leberschädigung	Idiosynkratische Leberschädigung
Paracetamol	Amoxicillin-Clavulansäure
Amiodaron	Diclofenac
Cyclosporin A	Isoniazid
Nikotinsäure	Lisinopril
Vitamin A	Minocyclin
Methotrexat	Sulfonamide
Valproinsäure	Ticlopidin

Tabelle 1: Beispiele einer intrinsischen bzw. idiosynkratischen Hepatotoxizität

Verlässliche Inzidenzzahlen lassen sich aus den Zulassungsstudien der meisten Medikamente ebenfalls nicht ermitteln, da die geplanten Fallzahlen in diesen klinischen Untersuchungen meist zu klein sind, um DILI-Inzidenzen von $\leq 1:10.000$ (was als häufig gilt!) zu erfassen. Daher werden viele Medikamente erst nach ihrer Zulassung als potenzielle Auslöser einer DILI erkannt. So ist DILI auch der häufigste Grund für den Rückruf einer Medikamentenzulassung. Es gilt als gesichert, dass DILI die Hauptursache des akuten Leberversagens in den USA und Europa ist^{3,4}, während traditionelle, komplementärmedizinische Arzneimittel neben viralen Auslösern die Hauptursache in Asien darstellen⁵. Wichtige Daten zur Häufigkeit von DILI und deren Auslöser liefern Netzwerk-basierte Datenbanken wie das spanische DILI-Register und das US-amerikanische DILI-Netzwerk, die seit 1994 bzw. 2004 bestehen und übereinstimmend mit anderen Studien Amoxicillin-Clavulansäure als den häufigsten Auslöser einer DILI identifizierten^{2,6,7}.

Risikofaktoren und Pathophysiologie der DILI

Man unterscheidet grundsätzlich Arzneimittel mit einer sogenannten „intrinsischen“ Hepatotoxizität, die dosisabhängig, relativ rasch und damit vorhersehbar auftritt, von der sogenannten „idiosynkratischen“ Hepatotoxizität, die keinen Dosisbezug aufweist, daher unvorhersehbar und deutlich seltener nach variabler Latenz auftritt. Typische Beispiele einer intrinsischen und idiosynkratischen DILI sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Ein klassisches Beispiel ist die Paracetamol-vermittelte toxische Leberschädigung, die für mehr als 50 % aller weltweiten Fälle eines akuten Leberversagens verantwortlich ist. Davon ereignen sich ca. je die Hälfte in Folge eines beabsichtigten Suizidversuchs bzw. einer länger eingenommenen höheren therapeutischen Dosis von 4-10g/Tag⁸. Dabei entsteht durch Cytochrom P450 2E-vermittelten oxidativen Abbau von Paracetamol in der Leber ein toxischer Metabolit, N-Acetyl-p-Benzochinonimin (NAPQI), der hepatotoxisch ist. Bei normaler Dosierung erfolgt die Detoxifizierung von NAPQI durch Glutathion (GSH) und die Ausscheidung über die Nieren. Falls jedoch eine toxische Dosis verabreicht wird und das dadurch anfallende NAPQI nicht durch GSH gebunden werden kann oder ein GSH-Mangel besteht (Mangelernährung), kommt es zum toxischen Leber- und auch Nierenversagen. Dadurch erklärt sich auch die hohe Wirksamkeit der Gabe von N-Acetylcystein (NAC; Flumucil®) als Antidot, da es die GSH-Speicher rekonstituiert.

Das Risiko einer DILI wird durch das **Lebensalter** moduliert, wobei ein höheres Alter das Auftreten einer DILI begünstigt. Dabei ist v. a. die Tatsache einer wahr-

scheinlichen medikamentösen Therapie im höheren Alter ausschlaggebend und weniger der Umstand, dass ältere Menschen per se leichter eine DILI erleiden⁹. Es gibt aber auch Beispiele für ein erhöhtes DILI-Risiko bei besonders jungen Menschen bzw. Kindern. So zeigen Kleinkinder eine typische Häufung von DILI durch Valproinsäure und Acetylsalicylsäure, vermutlich durch einen verminderten mitochondrialen Fremdstoffmetabolismus und Unterschiede in der Plasmaeiweißbindung dieser Medikamente. **Weibliches Geschlecht** prädisponiert ebenfalls für DILI durch bestimmte Medikamente, aber nicht generell. Epidemiologische Studien zeigen eine ausgeglichene Geschlechterverteilung⁹. So sind DILI-Fälle durch Minocyclin und Nitrofurantoin bei Frauen häufiger als bei Männern. Beide Wirkstoffe lösen typischerweise DILI mit autoimmunen Begleiterscheinungen (Autoantikörper, Histologie) aus, was zur Häufung von autoimmunen Hepatitiden bei Frauen passt¹⁰. Das einzige Medikament, das gehäuft zu einer DILI bei Schwangeren führt, sind Tetrazykline, die eine mikrovesikuläre Steatose ähnlich der akuten Schwangerschaftsfettleber auslösen können. Dies wurde gehäuft nach intravenöser Gabe von Tetrazyklinen beobachtet, weswegen diese bei Schwangeren kontraindiziert sind¹¹.

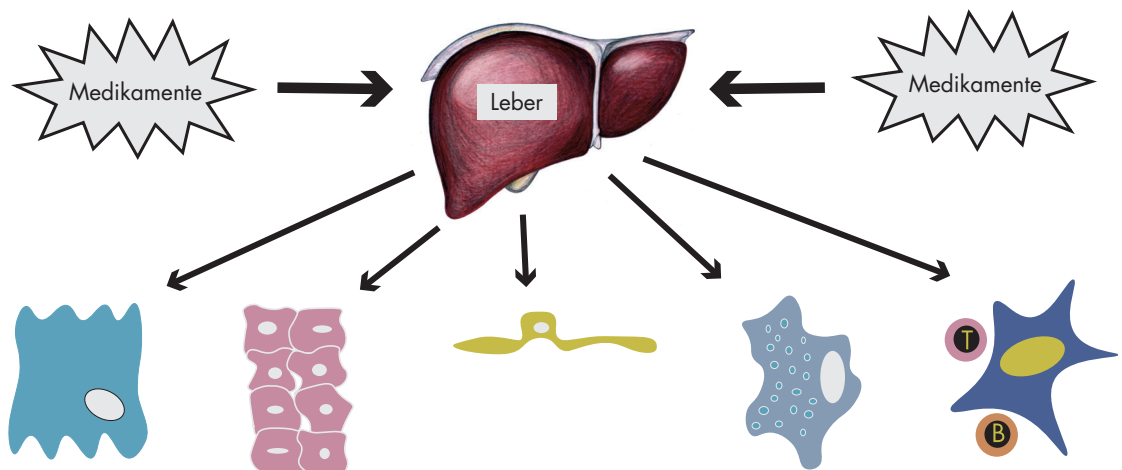
Genetische Faktoren sind ebenfalls mögliche Modifikatoren einer DILI, was auch ethnische Unterschiede erklären könnte. So zeigte eine Metaanalyse von 24 Studien eine positive Assoziation für DILI durch Tuberkulostatika mit Polymorphismen im Gen für die N-Acetyltransferase 2 (NAT2) bei Asiaten und Behandelten aus dem Mittleren Osten, nicht aber bei Kaukasiern. Eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) mit 201 Patienten mit DILI durch Amoxicillin/Clavulansäure und 532 genetisch angepasste Kontrollen wies eine Assoziation zwischen DILI und bestimmten HLA-Haplotypen nach¹². Die Bedeutung von HLA-Haplotypen bei

der DILI wurde auch in besser gepowerten Studien bestätigt¹³ und auch für DILI durch Trimethoprim-Sulfamethoxazol gezeigt¹⁴. Ein wichtiger Risiko-Locus für eine Steatose, *PNPLA3* rs738409, erwies sich auch als permissiver Faktor für eine Chemotherapie-assoziierte, elastografisch gemessene Fettleber¹⁵.

Begleitender **Alkoholkonsum** ist für manche DILI-Formen ein risikoe erhöhender Faktor. Da Alkohol die Aktivität des CYP2E1 erhöht, sind v. a. Medikamente, die über diesen mikrosomalen Abbauweg degradiert werden, relevant. So wurde eine Risikoehöhung für eine DILI durch Alkohol für Paracetamol, Methotrexat, Isoniazid und Halothan gezeigt¹⁶. Alkohol ist aber nicht generell ein DILI-Risikofaktor, da eine kürzlich publizierte Studie zeigte, dass auch moderater bis schwerer Alkoholkonsum nicht mit einem schweren Verlauf einer idiosynkratischen DILI assoziiert ist¹⁷. In ähnlicher Weise scheinen auch Komponenten des metabolischen Syndroms mit Assoziation zur Steatose, wie Übergewicht, Hypercholesterinämie und arteriellem Hypertonus, das Risiko einer medikamentös bedingten Steatohepatitis (*Drug-Associated Fatty Liver Disease*; DAFLD) zu erhöhen. Dies wurde sowohl für Tamoxifen als auch Methotrexat gezeigt^{18, 19}.

Medikamenteigenschaften mit Assoziation zu DILI

Bei Medikamenten mit intrinsischer Hepatotoxizität ist relativ gut bekannt, unter welchen Bedingungen eine DILI auftritt. Bei idiosynkratischer DILI ist dies sehr viel weniger klar. Einige Aspekte sind aber doch auffällig. So wurde nachgewiesen, dass Medikamente mit einer Tagesdosis bis 10 mg praktisch nie eine DILI auslösen²⁰, und mehr als ¾ aller DILI-Fälle mit Substanzen gemeldet wurden, die mit einer Tagesdosis von > 50 mg verabreicht wurde^{2, 9, 21}. Somit spielt



Hepatozyt

Akute Hepatitis
Chronische Hepatitis
Steatose
Steatohepatitis

Cholangiozyt

Cholangitis
Cholestase
Duktopenie

Endothelzelle

Budd-Chiari-Syndrom
Sinusoidales Obstruktionssyndrom
Peliosis hepatis

Sternzelle

Fibrose
Zirrhose

Immunzellen

Autoimmune Hepatitis
Granulomatöse Hepatitis

Abbildung 1:
Medikamente können jeden Zelltyp in der Leber schädigen und dadurch anderen Lebererkrankungen ähnlich sein.

die Dosierung auch bei idiosynkratischen DILI-Fällen eine gewisse Rolle, was z. B. erklärt, dass manche idiosynkratische DILI-Fälle erst mit einer Dosiserhöhung auftreten.

Weitere substanzspezifische Faktoren, die einen Einfluss auf das DILI-Risiko haben können, sind die chemische Lipophilie einer Substanz²², Interaktionen mit einer Komedikation²³, das Potenzial zur Erzeugung von oxidativem Stress und Bildung von Neoantigenen mit der Folge einer autoimmunen Sensibilisierung (z. B. Ibuprofen, Clozapin)²⁴ sowie die Fähigkeit zur Mitochondrienschädigung (z. B. Amiodarone, Valproinsäure, Acetylsalicylsäure) und Beeinflussung hepato-bilärer Transportsysteme (z. B. Cyclosporin A, Rifampicin)²⁵.

Klinisches Bild und Diagnostik

DILI kann jede sonstige Leberschädigung imitieren und mit dieser verwechselt werden. Alle in der Leber vorhandenen Zellen können Ziel einer medikamentösen Schädigung sein und somit ist der Schädigungsphänotyp sehr variabel (siehe Abbildung 1). Klinisch kann der Verlauf in leichten Fällen asymptomatisch verlaufen, zeigt bei schweren Verläufen aber meist einen Ikterus, gelegentlich Juckreiz (v. a. bei cholestatischer Schädigung) und mit Entwicklung einer Leberinsuffizienz Müdigkeit, portosystemische Enzephalopathie und Gerinnungsstörung. Auch Aszites und Beinödeme können auftreten. Für die Beschreibung einer DILI sind die Leberwerte, d. h. Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin und die Leberfunktionswerte (INR, Quick, Albumin) entscheidend. Das Ausmaß der Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Alkalischen Phosphatase (AP) ist relevant zur Einordnung des Schädigungsmusters²⁶.

Demnach gilt eine Schädigung als

- **hepatozellulär (zytolytisch)**, wenn der Quotient aus Erhöhung der ALT und AP > 5 beträgt
- **gemischt**, wenn der Quotient aus Erhöhung der ALT und AP > 2 , aber < 5 beträgt

- **cholestatich**, wenn der Quotient aus Erhöhung der ALT und AP ≤ 2 beträgt

Sonderfälle sind DILI-Ereignisse mit medikamentös bedingter Autoimmunität, die etwa 5-10 % der Fälle einer Autoimmunhepatitis (AIH) ausmachen. Typische Auslöser sind Nitrofurantoin, Diclofenac, anti-TNF α -Substanzen und Statine²⁷. Genetische Faktoren (HLA-Haplotypen) spielen für die Disposition zur medikamentös bedingten AIH eine wichtige Rolle. Eine Leberbiopsie kann sehr hilfreich zur Bestätigung einer AIH-Diagnose sein und den Beginn einer Kortikosteroidtherapie rechtfertigen. Typisch für die medikamentöse AIH gegenüber der klassischen idiopathischen AIH ist, dass erstere nach Absetzen der Immunsuppression meist nicht rezidiert und das Therapieansprechen somit als diagnostisches Kriterium genutzt werden kann²⁸.

Abbildung 2 zeigt einen diagnostischen Algorithmus zur Diagnose einer vermuteten DILI, bei dem offenkundig wird, wie sehr die Diagnostik auf dem Ausschluss anderer Ursachen beruht. In den meisten Fällen ist daher die Diagnose DILI eine Ausschlussdiagnose. Hilfestellung für eine Kausalitätsüberprüfung bei Verdacht auf eine DILI kann ein sogenannter Kausalitätsscore sein, wie z. B. der CIOMS/RUCAM-Score²⁹, der Zahlenwerte in sieben Kategorien (Alter, Ausschluss anderer Ursachen, Latenzzeit, Reexposition, bekannte DILI) vergibt und aus den Additionswerten eine Wahrscheinlichkeit der ursächlichen Rolle eines Medikamentes ableitet. Der CIOMS-Score wird häufig verwendet und zur Kausalitätsbeurteilung einer DILI durch die Amerikanische und Europäische Lebergesellschaft empfohlen³⁰. Eine wertvolle und frei verfügbare Hilfe in der Diagnostik einer mutmaßlichen DILI ist die Webseite *LiverTox* der Nationalen Gesundheitsbehörde der USA (NIH), die aktualisierte Berichte, Publikationen und Bewertungen zu Auslösern einer DILI zugänglich macht³¹.

Was ist aktuell?

DILI durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Eine neue Kategorie von DILI-Fällen wurde mit der Einführung von sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren beobachtet, die vermutlich in den nächsten Jahren gehäuft beobachtet werden, da diese Substanzen zunehmend zur Behandlung diverser Neoplasien eingesetzt werden. Immun-Checkpoint-Zielmoleküle sind dabei der *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4* (CTLA4) und der *programmed cell death 1* (PD-1)-Rezeptor bzw. dessen Ligand (PD-L1). Meist kommt es zu akuter Leberwerterhöhung mit hepatozellulärem Enzymmuster nach etwa 6-14 Wochen Therapiedauer bei bis zu 30 % der Behandelten, v. a. bei höherer Dosis und bei Kombinationstherapien. CTLA4-Inhibitoren (z. B. Ipilimumab) scheinen dabei häufiger und gravierendere Leberschäden auszulösen als Inhibitoren von PD-1 (z. B. Nivolumab) oder PD-L1 (z. B. Atezolizumab)³². Histologisch finden sich typischerweise Zeichen einer akuten hepatozellulären Schädigung mit Entzündungsinfiltraten ähnlich denen einer viralen oder autoimmunen Hepatitis. Virale Serologien und Autoantikörper

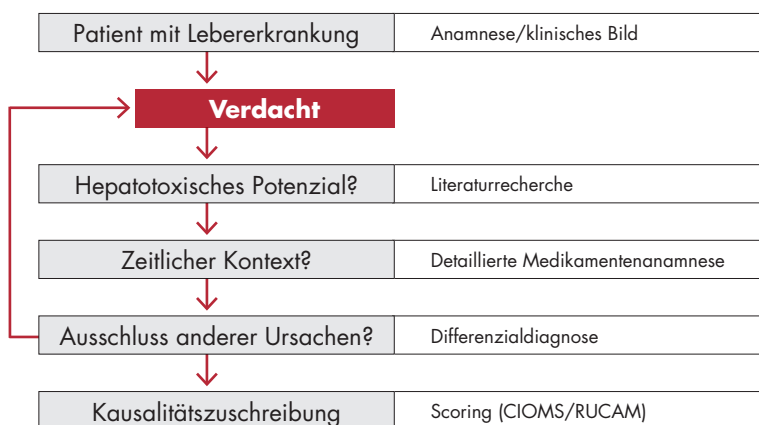


Abbildung 2: Abklärungsalgorithmus bei Verdacht auf medikamentöse Leberschädigung (DILI). Zentrales Element der Differenzialdiagnose ist ein hohes Maß an klinischem Verdacht, dass eine DILI vorliegen könnte.

Produkt/Wirkstoff	Anwendungsbereich	Leberschaden	Schädigungsmechanismus
Pyrrrolizidinalkaloide (Symphytum, Heliotropium, Crotalaria, Senecio)	keine klare Indikation. Kontamination von Getreide, Salat oder Kräutermischungen; Wundheilung (Beinwell)	sinusoidales Obstruktionssyn- drom (venookklusive Erkrankung)	Dosis-bedingte Schädigung von Gefäßendothelien mit Okklusion der Sinusoide; Toxin: Pyrrolver- bindungen
Jin Bu Huan (Lycopodium serratum)	Stimmungsaufhellung, Sedation	akute und chronische Hepatitis	nicht bekannt
TCM Kombinationen mit Pfingstrose (Paeonia officinalis) und Weißem Diptam (Dictamnus dasycarpus)	atopische Dermatitis	akute und fulminante Hepatitis	nicht bekannt
'Shou-Wu Pian' (Polygonum multiflorum)	Lebertonikum, u.a.	akute und fulminante Hepatitis	nicht bekannt
Breynia officinalis	zahlreiche Indikationen	akute Hepatitis	nicht bekannt
Chaparral (Larrea tridentata)	Arthralgien, Gewichtsreduktion, Antioxidans	cholestatische Hepatitis, akutes Leberversagen	Hemmung von Cyclooxygenase und Zytochrom P-450-Enzymen durch Nordihydroguajarsäure
Atractylis gummifera	zahlreiche Anwendungen (Diuretikum, Kaugummi etc.)	akute Hepatitis	nicht bekannt
Impila (Callilepis laureola)	zahlreiche Indikationen	akute Leberzellnekrose mit mikrovesikulärer Verfettung (ähnlich dem Reye-Syndrom)	Mitochondrienschaden durch Hemmung der oxidativen Phosphorylierung
Pennyroyal (Mentha pulegium)	Abtreibungsmittel	akute Leberzellnekrose	Menthofurantoxizität
Schöllkraut (Chelidonium majus)	Dyspepsie	cholestatische Hepatitis, z. T. mit Autoantikörpern	nicht bekannt
Kava (Piper methysticum)	Angststörungen, innere Unruhe	akute und fulminante Hepatitis	nicht bekannt; CYP 2D6 Polymorphismus?
Traubensilberkerze (Actaea/Cimifuga racemosa)	postmenopausale Beschwerden	akute und fulminante Hepatitis , autoimmune Phänomene	Apoptose durch Mitochondrien- schädigung
Senna (Cassia angustifolia, Cascara sagrada)	Laxativum	cholestatische Hepatitis	Autoimmunität durch Anthrachinone?
Noni juice (Morinda citrifolia)	„Immunostimulation“	akute und fulminante Hepatitis	nicht bekannt
Glucosamin/Chondroitinsulfat	Gelenkschmerzen	akute autoimmune Hepatitis	nicht bekannt
Gotu Kola (Centella asiatica)	Gesundheits-tonikum	akute und chronische Hepatitis	nicht bekannt

Tabelle 2: Pflanzliche Inhaltsstoffe mit leberschädigendem Potenzial

Produkt/Wirkstoff	Anwendungsbereich	Leberschaden	Schädigungsmechanismus
Mehrere Herbalife®-Kombinationen	Gewichtsreduktion, Nahrungsergänzungsmittel	variabel (akute und chronische Hepatitis, Cholestase, Zirrhose, Leberversagen)	nicht bekannt; Autoimmunität? Kontamination?
Usnic acid (e.g. LipoKinetix®)	Gewichtsreduktion	akute Hepatitis	Entkopplung der Atmungskette?
Hydroxycut	Gewichtsreduktion, Bodybuilding	akute und/oder cholestatische Hepatitis, Leberversagen	nicht bekannt
Anabolische Steroide	Bodybuilding, Doping	Cholestase, Steatose, Peliosis hepatis	Hemmung biliärer Transportsysteme
Grüner Tee (Camellia sinensis)	Gewichtsreduktion	akute Hepatitis	oxidativer Stress durch (-)-Epigallocatechin-Gallat?
Oxy Elite Pro	Gewichtsreduktion, Bodybuilding	akute und fulminante Hepatitis	nicht bekannt
Ma-Huang (Ephedra sp.)	Gewichtsreduktion	akute Hepatitis	nicht bekannt; Risiko bei C282Y/H63D Heterozygotie?
'Onshidou-Genbi-Kounou', „Chaso“ (Japanisches Kraut)	Gewichtsreduktion	akute und fulminante Hepatitis	Hepatozelluläre Apoptose durch N-Nitroso-Fenfluramin
Germander (Teucrium chamaedrys)	Gewichtsreduktion	akute und fulminante Hepatitis, chronische fibrosierende Hepatitis	Hepatozelluläre Apoptose durch Neo-Clerodan-Diterpenoide

Tabelle 3: Nahrungsergänzungsmittel und Präparate zur Gewichtsreduktion mit leberschädigendem Potenzial

sind meist negativ bzw. niedrig-titrig. Das Ansprechen auf eine Kortikosteroidtherapie ist meist rasch und bleibt rezidivfrei³³, obgleich nicht geklärt ist, ob auch alle Patienten mit DILI durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren auch wirklich eine Therapie benötigen, da viele Patienten auch ohne Therapie in Remission gelangen³⁴.

Genetische Testung

Die Bedeutung genetischer Faktoren für das Entstehen und die Progression von Lebererkrankungen ist mittlerweile erkannt worden. Auch für zahlreiche Medikamente sind genetische Risiko-Loci ermittelt worden, die mit einer DILI assoziiert sind. Somit rückt die genetische Testung als Mittel zur Risikostratifizierung zunehmend in den Vordergrund der prätherapeutischen Diagnostik und bei der Unterscheidung von DILI und Autoimmunhepatitis. Besonderen Stellenwert hat dabei die HLA-Genotypisierung, die auch in der Transplantationsmedizin fest etabliert ist. Praktisch betrachtet würde z. B. eine Testung auf HLA-DRB*15:01 bei einer vermuteten DILI durch Amoxicillin-Clavulansäure sinnvoll sein, wie auch eine Testung auf HLA-B*57:01 bei einer DILI im Zusammenhang mit einer Flucloxacillin-Therapie³⁰.

Therapieansätze

Die wichtigste Maßnahme zur Behandlung einer DILI ist das rasche Erkennen des Auslösers und dessen Absetzen. In den meisten Fällen, v. a. mit hepatozellulärem Enzymmuster, ist dies mit einer raschen Besserung

der Leberwerterhöhung verbunden. Bei manchen Formen einer DILI ist aber auch eine aktive Antidotbehandlung möglich und auch sinnvoll.

Die Wirksamkeit einer Kortikosteroidtherapie bei medikamentös induzierter AIH wurde bereits beschrieben (s. o.). Diese hat auch eine vermutlich lebensrettende Rolle beim sogenannten DRESS (*Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)-Syndrom³⁵, das v. a. durch Antikonvulsiva, Sulfonamide und Minocyclin ausgelöst wird und häufig mit einem Leberversagen einhergeht³⁶.

Klassiker ist die Paracetamolvergiftung, die man mit N-Acetylcystein (NAC) sehr effektiv antagonisieren kann, wenn man frühzeitig mit der Therapie beginnt³⁷. NAC wirkt vermutlich aber auch bei anderen Formen toxischer Leberschädigung, wenngleich die Evidenz immer noch relativ begrenzt ist^{38, 39}. Die relativ gute Verträglichkeit von NAC wird aber vermutlich Grund genug sein, es auch bei nicht-Paracetamol-artigen DILI-Formen einzusetzen.

Bei einer DILI durch Valproinsäure kann Carnitin eingesetzt werden, das sich dort als wirksames Antidot erwiesen hat, wenn man es rasch einsetzt. Die Wirkung beruht vermutlich auf einer verbesserten mitochondrialen β -Oxidation durch Regulation der Acetyl-CoA-Spiegel und der Fettsäureaufnahme in Mitochondrien. Sowohl eine orale als auch intravenöse Darreichungsform ist verfügbar⁴⁰.

Pflanzliche Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel

Die Popularität pflanzlicher Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel (*Herbal and Dietary Supplements*; HDS) ist in den letzten Jahrzehnten in westlichen Industrienationen stetig gestiegen, obwohl deren gesundheitlicher Nutzen nicht oder kaum belegt ist. Ein gravierendes Problem ist die fehlende Regulierung solcher Produkte und die noch lückenhaftere Pharmakovigilanz. Die Inzidenz einer DILI durch HDS scheint zu steigen⁴⁰, und die Liste der auslösenden Präparate ist mittlerweile lang geworden (siehe Tabelle 2). Darunter finden sich auffallend viele Präparate, die bei Gewichtsreduktion und Muskelaufbau helfen sollen (Tabelle 3), weswegen es manchmal schwierig sein kann, bei der Anamneseerhebung darüber Auskunft zu erhalten. Neben der möglichen hepatotoxischen Wirkung der Inhaltsstoffe ist auch eine Toxizität durch Schadstoffkontamination eine mögliche Erklärung für die Leberschädigung^{41, 42}.

Zusammenfassung

Wichtige Elemente der Abklärung und Behandlung einer DILI sind folgende Punkte:

- Ausführliche (eventuell wiederholte) Anamnese (Erfragen auch bereits beendeter Therapien und „Nichtmedikamente“)
- Beschreibung des Leberschädigungsmusters (hepatozellulär, gemischt, cholestatisch)
- Ausschluss anderer nicht-medikamentöser Ursachen
- Recherche einer möglichen bekannten Leberschädigung durch verabreichte Medikamente (LiverTox-Webseite)
- Kausalitätsüberprüfung (z. B. mittels CIOMS/RUCAM-Skala)
- Stoppen aller nicht unbedingt notwendigen Medikamente
- Beobachtung des Verlaufs (Cave: akutes/subakutes Leberversagen)
- Therapievorschlag mit Prednisolon bei Zeichen einer medikamentös induzierten Autoimmunität bzw. immunoallergischen Komponente (Rash, Eosinophilie). Cave: DRESS-Syndrom



Prof. Dr. Felix Stickel

Felix.stickel@uzh.ch

Universitätsspital Zürich, Schweiz
Klinik Beau-Site, Hirslanden Bern, Schweiz

Literatur

1. Sgro C et al. *Hepatology* 2002;36:451-5.
2. Björnsson ES et al. *IGastroenterology* 2013;144:1419-25.
3. Reuben A et al. *Hepatology* 2010;52:2065-76.
4. Wei G et al. *J Intern Med* 2007;262:393-401.
5. Wai CT et al. *Liver Int* 2007;27:465-74.
6. Andrade RJ et al. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.
7. **Chalasani N et al. *Gastroenterology* 2015;148:1340-52.**
8. Larson AM et al. *Hepatology* 2005;42:1364-72.
9. Lucena MI et al. *Hepatology* 2009;49:2001-9.
10. deLemos AS et al. *Semin Liver Dis* 2014;34:194-204.
11. Schultz JC et al. *N Engl J Med* 1963;269:999-1004.
12. Lucena MI et al. *Gastroenterology* 2011;141:338-47.
13. Nicoletti P et al. *Gastroenterology* 2017;152:1078-89.
14. Li YJ et al. *Hepatology* 2020 Apr 9. doi: 10.1002/hep.31258.
15. Casper M et al. *Dig Liver Dis* 2020;52:102-106.
16. Zimmerman HJ. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:3-15.
17. Dakhoul L et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:722-729.
18. Bruno S et al. *Br Med J* 2005;330:932.
19. Laharie D et al. *J Hepatol* 2010;53:1035-40.
20. Uetrecht JP. *Chem Res Toxicol* 1999;12:387-95.
21. Lammert C et al. *Hepatology* 2010;51:615-20.
22. Chen M et al. *Hepatology* 2016;64:931-40.
23. Suzuki A et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:882-8.
24. Zoubek ME et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:603-611.
25. Stieger B et al. *Gastroenterology* 2000;118:422-30.
26. Aithal GP et al. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:806-15.
27. Björnsson ES et al. *Liver Immunology*. Springer International Publishing; 2014;401-12
28. Björnsson ES et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1635-36.
29. Danan G et al. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
30. **EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019 (open access).**
31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
32. Wang W et al. *Int J Cancer* 2017;141:1018-28.
33. De Martin E et al. *J Hepatol* 2018;68:1181-90.
34. Gauci M et al. *J Hepatol* 2018;69:548-50.
35. Roujeau JC et al. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
36. Mennicke M et al. *Am J Transplant* 2009;9:2197-202.
37. Chiew AL et al. *Syst Rev* 2018;2:CD003328.
38. Lee WM et al. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.
39. Nguyen-Khac E et al. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9.
40. Iheureux PE et al. *Clin Toxicol* 2009;47:101-11.
41. Navarro VJ et al. *Hepatology* 2014;60:1399-1408.
42. **Stickel F et al. *Arch Toxicol* 2015;89:851-65.**