

Medikamentös-toxische Leberschäden

S. Russmann, B. H. Lauterburg

Jede zehnte unerwünschte Arzneimittelwirkung betrifft die Leber. Medikamentöse Leberschäden sind in westlichen Ländern die häufigste Ursache für fulminantes Leberversagen und der häufigste Grund, weshalb Medikamente wieder vom Markt genommen werden [1]. Leberzellschäden, die während der präklinischen Entwicklung einer neuen Wirksubstanz in Modellsystemen auftreten, bedeuten in der Regel das Ende der Entwicklung des potentiellen Medikaments. Deshalb treten Arzneimittel-assoziierte Hepatopathien in der Regel idiosynkratisch, also unvorhersehbar, dosisunabhängig und mit niedriger Inzidenz auf. Da bis zur Zulassung eines neuen Medikamentes selten mehr als einige Tausend Patienten längere Zeit mit dem neuen Wirkstoff behandelt worden sind, ist es nicht erstaunlich, dass hepatotoxische Nebenwirkungen meist erst nach der Marktzulassung entdeckt werden. Warum nur ein Bruchteil der behandelten Patienten mit einem Medikament Probleme bekommt, ist eine noch weitgehend ungelöste Frage. Die genetische Konstellation und Umwelt-Faktoren dürften die grossen interindividuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber hepatotoxischen Nebenwirkungen von Medikamenten erklären. Die Inzidenz von medikamentösen Leberschäden ist bei vorbestehenden Lebererkrankungen nicht erhöht. Hingegen wird beim Leberkranken mit eingeschränkter funktioneller Reserve ein zusätzlicher medikamentöser Schaden eher zum Leberversagen führen.

Um ein Arzneimittel als potentiell hepatotoxisch inkriminieren zu können, ist eine gewisse Anzahl gut dokumentierter Fälle nötig, die um so höher ist, je häufiger die gleiche klinisch-pathologische Präsentation auch ohne das fragliche Medikament auftritt. Deshalb ist es wichtig – und auch ein gesetzlicher Auftrag des behandelnden Arztes –, verdächtige Fälle zu melden. Nur die kollektive Erfahrung wird eine zuverlässige Datenbasis liefern, aufgrund derer allenfalls Massnahmen im Interesse der Patienten begründet und getroffen werden können.

Mechanismen der Hepatotoxizität

Unser Organismus ist fundamental xenophob und hat, um sich vor Fremdem zu schützen, zwei Abwehrsysteme entwickelt: einerseits das Zytochrom-P-450(CYP450)-System und andererseits das Immunsystem. Obwohl diese beiden Systeme ihre Aufgabe meist gut erfüllen, sind sie auch für viele hepatotoxische Nebenwirkungen von Medikamenten verantwortlich. Das CYP450-System kann chemisch reaktive molekulare «Bomben» bilden, die ungesättigte Lipide, Proteine und DNA attackieren, und eine Immunantwort auf durch ein Medikament modifizierte Epitope kann zur Lyse von Zellen führen (Abb. 1). Die Zelle hat verschiedene Abwehrdispositive zum Schutz gegen potentiell toxische reaktive Metaboliten entwickelt. Die Bildung eines reaktiven Metaboliten kann zur suizidalen Inaktivierung des CYP450 führen, so dass der Prozess zum Stillstand kommt. Der toxische Metabolit kann zudem in vielen Fällen entgiftet werden, bevor er in der Zelle Schaden anrichtet. Die Bildung von Glutathion-Konjugaten und deren anschliessender Transport über Anionentransporter in die Galle sowie die Hydrolyse reaktiver Epoxide, wie sie aus Phenytoin und Carbamazepin gebildet werden, sind solche Entgiftungsmechanismen. Reaktive Sauerstoffmetabolite, die bei der Verstoffwechslung verschiedener Arzneimittel vermehrt anfallen, können über Superoxid-Dismutasen und Glutathion-Peroxidasen inaktiviert werden. Freie Radikale, die während des Metabolismus von Xenobiotika gebildet werden, können mit Vitamin E, Ascorbinsäure und anderen Radikalfängern abgefangen werden, bevor sich der Schaden in der Zelle weiterpropagiert. Schliesslich bestehen Reparaturmechanismen für geschädigte DNA [2].

Spektrum der hepatischen Reaktionen auf Arzneimittel

Zytolyse

Von den wenigsten Medikamenten kennen wir den Mechanismus, über den sie zum Leberschaden führen. Am besten untersucht ist Paracetamol, aus dem über das CYP450-System

Institut für Klinische
Pharmakologie, Universität Bern

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. B. H. Lauterburg
Institut für Klinische
Pharmakologie
Universität
Murtenstrasse 35
CH-3010 Bern

blauterburg@ikp.unibe.ch

ein toxischer, reaktiver Metabolit gebildet wird, der sich nach Konsumation des entgiftenden Glutathions an funktionell kritische Zellstrukturen bindet [3]. Ob primär ein oxidativer Stress, eine Hemmung von Ionenpumpen, die Freisetzung von Zytokinen aus Kupffer-Sternzellen oder eine Perfusionsstörung für die resultierende Nekrose und Apoptose der Hepatozyten verantwortlich sind, wird immer noch debattiert. Wahrscheinlich ist eine Kombination dieser Prozesse schliesslich für den Leberschaden beim Menschen verantwortlich. Als Modellsubstanz war und ist Paracetamol äusserst befruchtend für unser Verständnis von Medikamenten-assoziierten pathophysiologischen Vorgängen. Es ist auch ein Paradebeispiel dafür, wie aufgrund eines Tiermodells auf rationaler Basis ein Antidot, in dem Fall N-Acetylcystein, entwickelt werden kann.

Die Rolle von reaktiven Metaboliten ist ebenfalls überzeugend im Fall von Isoniazid gezeigt worden. So ist die Inzidenz von klinisch apparenten Hepatitiden unter Isoniazid bei langsamen Azetylatoren – hierzulande 50% der Bevölkerung –, die zugleich mit Rifampicin behandelt werden, höher. Ursächlich hierfür sind die bei langsamen Azetylatoren höheren Konzentrationen des toxischen Metaboliten von Isoniazid, Acetylhydrazin, und die Induktion des CYP450-Systems durch Rifampicin, das für die Aktivierung von Azetylhydrazin verantwortlich ist.

Für die meisten Medikamente, mit deren Einnahme mehrere Fälle von fulminanter Hepatitis rapportiert worden sind, ist der Mechanismus jedoch nicht geklärt. Aufgrund von Untersuchungen in Modellsystemen dürften die Inaktivierung von Ionenpumpen und anderen Transportern, Lipidperoxidation, oxidativer Stress und Oxidation von DNA (über den dar-

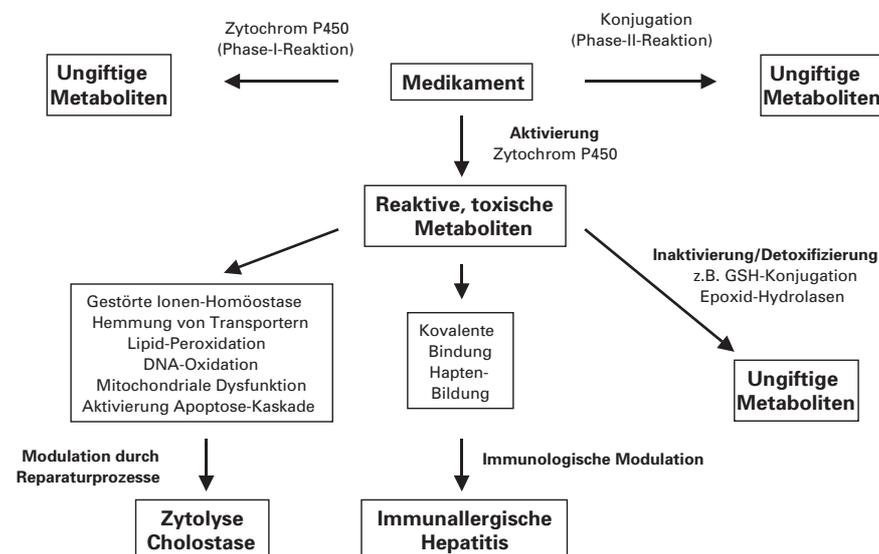
aus resultierenden Zusammenbruch der Synthese von ATP) entweder zur Nekrose oder über die Aktivierung der Apoptose-Kaskade zum programmierten Zelltod führen [4].

Immunologische Reaktionen

Die Bindung reaktiver Metaboliten an Proteine spielt bei immunologischen Medikamentenreaktionen eine fundamentale Rolle. Die Präsentation von Medikamenten-modifizierten Peptid-Fragmenten durch Antigen-präsentierende Zellen führt dabei zu einer immunologischen Antwort. Diesbezüglich am eingehendsten studiert ist Halothan. Eine Leberschädigung tritt nach der ersten Halothan-Exposition in ca. 1:10000 anästhesierten Patienten auf. Nach wiederholten Expositionen ist die Hepatotoxizität viel häufiger, und die Manifestationen der Leberschädigung treten auch immer früher nach der Anästhesie auf. Der Ikterus ist häufig von Fieber und Eosinophilie begleitet. Im Serum von Patienten, die eine schwere Halothan-Hepatitis durchmachten, finden sich Antikörper gegen durch den reaktiven Metaboliten von Halothan modifizierte Proteine, die zusammen mit mononukleären Zellen Hepatozyten, die vorher Halothan exponiert waren, lysieren.

Der reaktive Metabolit von Ticrynafen, einem Diuretikum, das heute nicht mehr vermarktet wird, bindet in unmittelbarer Nähe des CYP450, das ihn bildet. Patienten mit Ticrynafen-Hepatitis wiesen einzigartige Autoantikörper, LKM2, auf, die mit dem durch das Medikament veränderten CYP450 reagierten. Ähnliche Mechanismen können auch dem Antiepileptika-Hypersensitivitäts-Syndrom zugrunde liegen, das durch eine Hepatitis, Fieber und Lymphadenopathie charakterisiert ist. Sowohl Phenytoin als auch Carbamazepin, die am

Abbildung 1.
Metabolische und immunologische Schritte zu medikamentös-toxischen Leberschäden.



häufigsten implizierten Medikamente, bilden ein reaktives Epoxid, das ebenfalls an Proteine binden kann, wenn es nicht durch eine Epoxid-Hydrolase entgiftet wird.

Cholostase

Cholostase ist eine häufige Manifestation medikamentös-toxischer Leberschäden. Die Gallenbildung beruht auf einem komplexen Zusammenspiel von Transportprozessen, die organische Anionen wie Glutathion, Gallensäuren, Phospholipide und Cholesterol aus den Hepatozyten in den Gallenkanalikulus befördern. Medikamente und ihre Metabolite können ebenfalls Substrate für diese Transporter sein oder die Transporter hemmen und so zur Cholostase führen. Die Folge wird eine intrazelluläre Akkumulation von potentiell toxischen hydrophoben Gallensäuren sein, die zur Apoptose führen.

Die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure ist heute die häufigste Ursache einer medikamentösen Cholostase. Dabei scheint die Clavulansäure für die Nebenwirkung verantwortlich zu sein. Genetisch bedingte Variationen in der Struktur und Funktion von Transportproteinen, die in der Gallebildung involviert sind, bieten eine plausible Erklärung dafür, warum nur einzelne Individuen auf ein bestimmtes Medikament mit einer Cholostase reagieren. So weisen Frauen, die heterozygot für eine Mutation im MDR3-Transporter sind, ein erhöhtes Risiko für eine Östrogen-induzierte Cholostase auf. Es ist anzunehmen, dass speziell empfindliche Patienten in Zukunft über die genetische Analyse der kanalikulären Transporter identifiziert werden können.

Mikrovesikuläre Steatose und Störung der mitochondrialen Funktion

Störungen der β -Oxidation führen zu einer mikrovesikulären Steatose, die ein morphologisches Charakteristikum einer mitochondrialen Funktionsstörung ist. Sie haben ein Energiedefizit der Zelle zur Folge, da nicht nur die Oxidation von Fettsäuren, sondern auch die Verwendung von Glukose zur Energiegewinnung gehemmt wird und die Akkumulation von nicht-veresterten Fettsäuren und ihrer Dicarbonsäure-Derivate die oxidative Phosphorylierung entkoppeln kann [5]. Viele Medikamente, respektive ihre Metabolite, bilden Coenzym-A-Ester und sequestrieren so Coenzym-A (CoA), das dann für die Oxidation von endogenen Substraten nicht mehr zur Verfügung steht. Klinisch imponiert bei diesen mitochondrialen Störungen oft eine Laktazidose und eine Hyperammoniämie und – trotz Leberversagen – weniger eine markante Erhöhung der Transaminasen.

Salizylate in therapeutischen Dosen sind im Zusammenhang mit viralen Infekten bei Kindern

mit der Entwicklung des Reye-Syndroms in Verbindung gebracht worden. Gleich wie die Salicylsäure bildet auch die Valproinsäure CoA-Ester und sequestriert so CoA. Die metabolische Aktivierung von Valproinsäure über das CYP450 führt zudem zu einem reaktiven CoA-Ester (Δ^4 -Valproyl-CoA), der wahrscheinlich eine Inaktivierung der β -Oxidation bewirkt.

Die mitochondriale DNA (mtDNA) repliziert im Gegensatz zur nukleären DNA auch postmitotisch. Da die mitochondriale DNA-Polymerase gleich wie virale Reverse-Transkriptasen Nukleosid-Triphosphate in die wachsende mtDNA-Kette inkorporieren kann, werden antivirale Nukleosid-Analoga, die in der HIV-Therapie eingesetzt werden, auch in mtDNA eingebaut. Dies führt zu einer Hemmung der Replikation der mtDNA und wegen des Fehlens oxidierender Enzyme anschliessend zu einer mikrovesikulären Steatose. Eine Hemmung der DNA-Polymerase- γ , die für die Replikation der mtDNA verantwortlich ist, führte nach Einnahme von Fialuridin, einem zur Behandlung der Hepatitis B untersuchten Arzneimittel, zu fulminantem Leberversagen. Auch bei übermässigem Alkoholkonsum kommt es zu einer Störung der mitochondrialen Funktion, was einerseits auf eine Verschiebung des NAD/NADH-Verhältnisses, aber auch auf die Oxidation und die Abnahme der mtDNA zurückzuführen ist.

Klinische Präsentation

Die klinische Präsentation medikamentös-toxischer Leberschäden umfasst das gesamte Spektrum akuter und chronischer hepatobiliärer Erkrankungen [6] (Tab. 1). Sie ist mit wenigen Ausnahmen unspezifisch und könnte ohne genauere Analyse der Umstände ebenso plausibel nicht durch ein Arzneimittel bedingt sein. Die meisten Manifestationen medikamentöser Leberschäden sind akut und präsentieren sich als vorwiegend zytolytische oder cholostatische Hepatitis (Tab. 2). Solange es nicht zu einem mit dem Überleben nicht mehr vereinbaren Parenchymverlust oder einem Umbau der Leber gekommen ist, sind medikamentös-toxische Leberschäden in der Regel reversibel. Gerade bei cholostatischen Hepatitiden, welche sich wie ein extrahepatischer Verschlussikterus präsentieren, kann die Erholung jedoch auch nach Absetzen des verantwortlichen Medikamentes Monate (bis Jahre) dauern. Bei einem immunologischen Mechanismus finden sich auch nicht selten entsprechende Symptome eines Hypersensitivitätssyndroms mit Fieber, Eosinophilie und Exanthem.

Tabelle 1.

Klinisch-pathologische Präsentation	repräsentative Medikamente (Liste bei weitem nicht vollständig)	Besonderheiten
Zytolyse, akute Hepatitis	Paracetamol, Isoniazid, Disulfiram, Phenprocoumon, NSAID (Diclofenac und andere), Ecstasy, Kokain etc.	reaktive Metabolite (siehe Text)
Immun-allergische Hepatitis	Halothan, Ticrynafen, Phenytoin, Carbamazepin, Minocyclin, Nicht-Nucleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (Nevirapin und andere), Abacavir, Amprenavir	siehe Text Pseudomononukleose
Chronische Hepatitis	Alphamethyl-dopa, Minocyclin, Clometazin, Nitrofurantoin	die meisten Berichte stammen aus einer Zeit, in der die chronische Hepatitis C nicht diagnostiziert werden konnte
Cholestase, cholestatische Hepatitis	Amoxicillin/Clavulansäure, Erythromycin-Ester, Oxacillin, Flucloxacillin, NSAID (Sulindac, Indomethacin)	Clavulansäure verantwortlich (siehe Text)
Verschwinden der interlobulären Gallengänge (<i>vanishing bile duct syndrome</i>)	Chlorpromazin, Amoxicillin/Clavulansäure, Flucloxacillin	Prognose variabel: nach jahredauernder Chlorpromazin-assoziiierter Cholestase kann es noch zu einer Erholung oder aber zu einer biliären Zirrhose mit ihren Komplikationen kommen
Sklerosierende Cholangitis, destruierende Cholangitis	hypertone Kochsalzlösung, Formaldehyd, Paraquat	nach Instillation in hepatische Echinokokkus-Zysten, die mit dem Gallensystem kommunizieren; auch nach intraarterieller Infusion von Zytostatika
Interferenz mit metabolischen Prozessen	Statine	hemmen die Synthese von Mevalonsäure und führen zu Störungen der Zellfunktion und Apoptose
Mikrovesikuläre Steatose und Störung der mitochondrialen Funktion	Acetylsalicylsäure, Valproinsäure, Nucleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (ddC, d4T, AZT, ddI), Fialuridin	siehe Text
Steatohepatitis, Phospholipidose	Amiodaron, Nifedipin, Diltiazem, Tamoxifen	Amiodaron akkumuliert aufgrund seiner amphiphilen Eigenschaften in den Mitochondrien, wo es mit der β -Oxidation interferiert, und in den Lysosomen, wo es zu einer Phospholipidose führt
Perisinusoidale Fibrose, Zirrhose	Methotrexat (Mtx), Vitamin A. Ito-Zellen transformieren sich in Myofibroblasten und führen über die Sekretion von Zytokinen zu einer progressiven Fibrosierung und zum zirrhotischen Umbau	Fibrose bei täglicher Verabreichung von Mtx und übermässigem Alkoholkonsum nach kumulativer Dosis von 2–4 Gramm über 2–5 Jahre in bis zu 25%. Leberschaden entsteht schleichend, und die Leberenzyme sind während der Entwicklung, wenn überhaupt, nur wenig erhöht. Risiko bei wöchentlicher Gabe (rheumatoide Arthritis) viel geringer. Leberbiopsien werden empfohlen, wenn die Transaminasen, die monitorisiert werden sollten, wiederholt erhöht sind.
Peliose, Dilatation der Sinusioide	anabole Steroide, Azathioprin, orale Antikonzeptiva	
Venookklusive Erkrankung	Konditionierung für Knochenmarkstransplantation (v.a. Cyclophosphamid). Seltener unter alleiniger Therapie mit Zytostatika oder Immunsuppressiva (Azathioprin), Pyrrolizidin-Alkaloide (<i>Heliotropium</i> , <i>Senecio</i> , <i>Crotolaria</i> und <i>Symphytum</i> -Arten in Kräutertees)	Klinik wie Budd-Chiari-Syndrom (Hepatomegalie, Aszites, Ikterus). Histologisch ausgeprägte sinusoidale Fibrose, Nekrose der perizentralen Hepatozyten und Stenosierung und schliesslich Fibrosierung der Zentralvenen

Forts. Tabelle 1.

Budd-Chiari-Syndrom	orale Antikonzeptiva	erhöhen das Risiko, ein Budd-Chiari-Syndrom zu entwickeln, etwa um das 2,5fache
Adenom	hochdosierte orale Antikonzeptiva, anabol-androgene, vor allem 17- α -alkylierte Steroide	Nach 7jähriger Anwendung ist das Risiko, ein Adenom zu entwickeln, 500fach höher. Bei niedriger dosierten Antikonzeptiva ist das Risiko geringer. Aus einem Adenom entsteht selten ein hepatozelluläres Karzinom.
Fokal-noduläre Hyperplasie	orale Antikonzeptiva	kann unter oralen Antikonzeptiva an Grösse zunehmen, womit sich das Blutungsrisiko vergrössert
Angiosarkome, Cholangiokarzinome	Thorotrast (Röntgenkontrastmittel), Vinyl-Chlorid-Exposition, Kupfer-Sulfat-Exposition	

Tabelle 2. Klassifizierung medikamentös-toxischer Leberschäden nach der enzymatischen Präsentation.

Ein laborchemisch-definierter Leberschaden liegt vor, wenn ALAT *oder* totales Bilirubin >2 fach erhöht sind *oder* wenn ein kombinierter Anstieg von ASAT, AP *und* totalem Bilirubin (davon mindestens ein Parameter mehr als 2fach erhöht) besteht. Weitere Unterteilung gemäss folgender Tabelle (R = ALAT / AP, dabei Angabe der Enzymwerte als vielfaches der oberen Norm).

	Zytolyse	Cholestase	gemischt
Enzymmuster	ALAT isoliert $>2 \times \uparrow$ <i>oder</i> R >5	AP isoliert $>2 \times \uparrow$ <i>oder</i> R <2	ALAT <i>und</i> AP $>2 \times \uparrow$ <i>und</i> 2 $< R < 5$
Nekrose/Entzündung	+++	+	++
Mortalität	hoch (bis 10%)	niedrig	niedrig

ALAT = Alaninaminotransferase; AP = alkalische Phosphatase; R = ALAT/AP

Diagnose

Konfrontiert mit einem Patienten mit einer Lebererkrankung, wird der Arzt eine sorgfältige Anamnese betreffend Medikamenten, pflanzlichen Heilmitteln, Vitaminen, Tees, Substanzabusus und anderen potentiellen Toxinen aufnehmen und nach Ausschluss von nicht-medikamentösen Ursachen mit geeigneten Tests die Wahrscheinlichkeit einer Medikamentenreaktion abwägen. Dabei müssen die Latenzzeit vom Beginn der Einnahme des inkriminierten Medikamentes bis zum Auftreten der Symptome und die Zeit bis zum Abklingen der Symptome nach Absetzen des Medikamentes, Risikofaktoren, die klinische Präsentation und die Informationen aus ähnlichen Fällen (extrinsische Evidenz) berücksichtigt werden. Obwohl die zuletzt verschriebenen Medikamente vorrangig als Ursache der Leberschädigung verdächtigt werden, können ebenfalls seit längerer Zeit eingenommene Medikamente dafür verantwortlich sein. Auch Arzneimittel, die vor einiger Zeit abgesetzt wurden, dürfen nicht ausser acht gelassen werden. So kann eine cholestatische Hepatitis nach Amoxicillin/Clavulansäure erst 14 Tage nach Sistieren der

Therapie auftreten. Andere Medikamente haben eine sehr lange Halbwertszeit (z.B. Amiodaron, Vitamin-A-Präparate) und können dadurch noch nach Therapieende zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Wenn bereits grössere Serien von betroffenen Patienten beschrieben worden sind, lassen sich oft auch typische Charakteristika für individuelle Medikamente feststellen. So tendieren gewisse Medikamente dazu, eher eine Zytolyse als eine Cholestase hervorzurufen, und umgekehrt. Auch aufgrund der Latenzzeit und der Begleitsymptome, wie zum Beispiel systemischer Symptome einer immunologischen Reaktion, kann ein Medikament mehr oder weniger wahrscheinlich für das klinische Bild verantwortlich gemacht werden. Die Histologie kann diagnostisch weiterhelfen, vor allem wenn eine Infiltration mit Eosinophilen oder eine vorwiegend zentrizonale Zellschädigung vorliegt, die auf eine metabolische Aktivierung am Ort der höchsten Aktivität von CYP450 hindeutet. Obwohl seine Sensitivität und Spezifität beschränkt sind, kann ein Lymphozytentransformationstest manchmal hilfreich sein, um aus einer Palette von Medikamenten das verantwortliche auszuwählen, und stellt dann ein

weiteres Steinchen im Mosaik der Kausalitätsbeurteilung dar [7].

Letztendlich bleibt eine medikamentös-toxische Leberschädigung aber eine Ausschlussdiagnose, die je nach Fall mit variabler Zuverlässigkeit gestellt, aber selten bestätigt werden kann. Ein Reexpositionversuch könnte als Goldstandard für die Diagnose betrachtet werden, doch ist ein solcher oft inakzeptabel gefährlich und kann im Fall von idiosynkratischen metabolischen Reaktionen auch falsch negativ sein. Zusätzliche Informationsquellen können bei der Beurteilung nützlich sein [8–11]. Nicht jede unerwünschte Wirkung ist im Arzneimittel-Kompendium aufgeführt, und im Zweifelsfall ist es empfehlenswert, eines der Pharmakovigilanz-Zentren anzufragen (Kontaktadressen sind auf dem gelben Nebenwirkungsmeldeformular im Arzneimittelkompendium zu finden, welches auch auf der Homepage der Swissmedic www.swissmedic.ch heruntergeladen werden kann). Diese verfügen über Expertisen auf dem Gebiet unerwünschter Arzneimittelwirkungen und haben Zugriff auf Medikamenten-Nebenwirkungen-fokussierte Datenbanken einschliesslich der WHO-Datenbank, wohin von überall in der Welt Nebenwirkungen gemeldet werden, die noch nicht oder nie publiziert worden sind. Strukturierte Scoring-Systeme sind entwickelt worden, um die Diagnose, die nicht nur für den betroffenen Patienten relevant ist, sondern auch regulatorische Konsequenzen mit all ihren wirtschaftlichen Folgen haben kann, zuverlässiger beurteilen zu können. Diese Instrumente sind für den Praxisgebrauch allerdings relativ kompliziert anzuwenden und nur beschränkt aussagekräftig [12].

Quintessenz

- Medikamente können klinisch wie pathologisch das gesamte Spektrum von Lebererkrankungen hervorrufen.
- Interindividuelle Unterschiede bei der Bildung und Entgiftung von reaktiven Metaboliten und bei immunologischen Reaktionen erklären, warum medikamentös-toxische Leberschäden meist idiosynkratisch, also unvorhersehbar, dosis-unabhängig und mit niedriger Inzidenz, auftreten.
- Differentialdiagnostische Abklärung, chronologisch detaillierte Medikamentenanamnese und Angaben aus Literatur und Datenbanken bilden die Grundlage der Diagnosestellung. Latenzzeit, Enzymmuster und assoziierte Symptome können dabei Hinweise auf das ursächliche Medikament und den Mechanismus geben.
- Bei Verdacht auf Hepatotoxizität in Frage kommende Medikamente umgehend absetzen.

Massnahmen und Prophylaxe

Die wichtigste Massnahme bei Verdacht auf eine medikamentös-toxische Leberschädigung ist zunächst das Absetzen der verdächtigsten Medikamente. Spezifische Therapien existieren mit Ausnahme der Paracetamol-Intoxikation nicht. Bei klinisch offensichtlichen immunologischen Reaktionen werden häufig Steroide verabreicht, was pathophysiologisch plausibel erscheint, die Fallzahlen sind jedoch zu gering, um kontrollierte Studien durchzuführen und die Wirksamkeit dieser Therapie zu beurteilen.

Eine Reexposition ist grundsätzlich zu vermeiden, was auch eine gut verständliche Aufklärung des Patienten und unter Umständen die Ausstellung eines Allergieausweises bedingt, da ja nicht selten mehrere Ärzte Medikamente verschreiben, Generika mit anderem Markennamen den gleichen Wirkstoff enthalten und der Patient von vielen Bekannten gutgemeinte Therapieansätze erhält. Besteht weiterhin eine pharmakologische Therapieindikation, sollte, wenn möglich, auf ein alternatives Medikament aus einer anderen Substanzklasse gewechselt werden. Zuverlässige Daten zur Kreuzreaktivität liegen allerdings nur selten vor.

Unter einigen Medikamenten steigen bei Beginn der Therapie relativ häufig vorübergehend die Transaminasen auf das Zwei- bis Dreifache der oberen Norm an und erholen sich dann trotz Weiterführen der Therapie wieder. Dies ist zum Beispiel bei Isoniazid, Statinen und Clozapin der Fall. Die Gründe hierfür sind nicht klar. Interindividuelle Unterschiede bezüglich Reparaturkapazität oder Adaptationsfähigkeit an subklinische Zellschäden könnten dafür verantwortlich sein, werden aber zurzeit noch schlecht verstanden. Bei Medikamenten, die relativ häufig zu Leberenzym-Abnormitäten führen, welche aber selten in einem fulminanten Leberversagen enden, wird oft empfohlen, zu Beginn regelmässig die Transaminasen zu messen. Der präventive Nutzen einer Monitoringierung hängt von der Compliance des Patienten und des behandelnden Arztes, der Frequenz der Transaminasen-Bestimmung und der Geschwindigkeit der Entwicklung einer schweren Leberschädigung ab. Dass sich mit zum Beispiel monatlichen Kontrollen der Transaminasen und Absetzen des Medikamentes bei einem Anstieg von mehr als dem Dreifachen der oberen Norm schwere Leberschäden vermeiden lassen, scheint möglich, ist aber nie überzeugend gezeigt worden [13]. Bei Medikamenten, die selten zu Leberschäden führen, dürften regelmässige Kontrollen der Transaminasen nicht kosteneffektiv sein. Wichtig ist aber, bei den ersten Symptomen, die mit einer Leberschädigung in Zusammenhang stehen

könnten, die Leberwerte zu bestimmen, was natürlich bedingt, dass der Patient auf diese Vorboten einer Leberschädigung aufmerksam gemacht wird. Der Arzt sollte sich zudem überlegen, von der Verschreibung eines neuen Wirkstoffs im ersten Jahr nach seiner Einführung abzusehen, wenn er keine eindeutigen Vorteile gegenüber etablierten Medikamenten aufweist.

Checkliste für die Praxis zur ersten Abklärung und Differentialdiagnose

Verdacht auf medikamentösen Leberschaden?

1. Detaillierte **Medikamentenanamnese**, die chronologisch exakt ist und den zeitlichen Zusammenhang der Medikamenteneinnahme mit Symptomen und Laborzeichen einer Lebererkrankung erfasst.
2. **Laborbestimmungen:** ALAT, ASAT, alk. Phosphatase, GGT, Bilirubin (wenn möglich auch frühere Werte zur Verlaufsbeurteilung), Virusserologie (Hepatitis A, B, C, EBV, CMV), v.a. bei chronischen oder unklaren akuten Hepatopathien auch Autoantikörper (antinukleäre, antimitochondriale), Eisenstatus, Coeruloplasmin.
3. **Sonographie** der Leber und ableitenden Gallenwege zum Ausschluss einer extrahepatischen Obstruktion bei Cholestase.
4. **Extrinsische Evidenz:** Angaben im Arzneimittel-Kompodium und in der Literatur.
5. **Meldung** an Pharmakovigilanz-Zentrum bei Verdacht auf Hepatotoxizität (schwere oder bisher unbekannte Fälle oder solche unter innerhalb der letzten 5 Jahre neu eingeführten Medikamenten).

Literatur

- 1 Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a western perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:480–8.
- 2 Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. *J Hepatol* 2000;32:39–47.
- 3 Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118–27.
- 4 Pessayre D, Haouzi D, Fau D, Robin MA, Mansouri A, Berson A. Withdrawal of life support, altruistic suicide, fratricidal killing and euthanasia by lymphocytes: different forms of drug-induced hepatic apoptosis. *J Hepatol* 1999;31:760–70.
- 5 Fromenty B, Berson A, Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *J Hepatol* 1997;26:13–22.
- 6 Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:77–88.
- 7 Maria VA, Victorino RM. Diagnostic value of specific T cell reactivity to drugs in 95 cases of drug induced liver injury. *Gut* 1997;41:534–40.
- 8 Kaplowitz N, DeLeve L. *Drug-induced Liver Disease*. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2002.
- 9 Zimmerman H. *Hepatotoxicity*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- 10 Farrell GC. Drug-induced hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:S242–50.
- 11 Biour M, Poupon R, Grange JD, Chazouilleres O. Hépatotoxicité des médicaments. 13^e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:1052–91.
- 12 Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33:308–10.
- 13 Kaplowitz N. Avoiding hepatic injury from drugs. *Gastroenterology* 1999;117:759.