

SEMINAR

Verdächtige Laborwerte abklären

Arzneimittel als Auslöser von Leberschäden

A. Benesic

Medikamenten-induzierte Leberschäden (Drug-induced liver injuries, DILI) führen zunächst zu auffälligen Leberparametern. Sie sind zwar selten, in den USA und Europa aber die häufigste Ursache für das akute Leberversagen. Daher stellen sie eine wichtige Differenzialdiagnose dar. Der Hausarzt muss v. a. bei der Anamnese gründlich vorgehen.

— Die Folgen eines DILI können von asymptomatischen Leberwerterhöhungen bis zum akuten Leberversagen reichen. Letzteres kann zum Tod des Patienten führen oder eine Lebertransplantation notwendig machen. Die DILI-Diagnose erfordert zwingend den Ausschluss alternativer Ursachen und ist deshalb anspruchsvoll [1].

DILI werden häufig in dosisabhängige Leberschäden und idiosynkratische Reaktionen unterschieden (Tab. 1). Der klassische Auslöser für den dosisabhän-

gigen oder intrinsischen DILI ist Paracetamol, welches nahezu ausschließlich in supratherapeutischen Dosen zum Leberschaden führt. Der idiosynkratische DILI ist dagegen die individuelle Reaktion eines Patienten auf eine bestimmte Substanz. Auslöser können Medikamente, aber auch Nahrungsergänzungsmittel und pflanzliche Stoffe sein.

Hoher Stellenwert der Anamnese

Der Anamnese kommt in Verdachtsfällen eine entscheidende Bedeutung zu.



Dr. med. Andreas Benesic
Leber Centrum München,
Klinikum der Universität
München

MMW-Fortbildungsinitiative:
Gastroenterologie für den Hausarzt
Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin.



Herausgeber:
Gesellschaft für Gastroenterologie
in Bayern e. V.; Tassilostr. 2, D-85540 Haar
Tel.: 089/3265-3672
E-Mail: info@gfgb.org
Internet: www.gfgb.org

Redaktion:
Prof. Dr. med. W. Scheppach, Würzburg
Prof. Dr. med. R. M. Strauch, München
Prof. Dr. med. D. Strobel, Erlangen
Prof. Dr. med. H. S. Fießl, München

Sie dient einerseits dazu, möglichst genau zu erfassen, welchen Medikamenten oder anderen Xenobiotika der Patient ausgesetzt war. Andererseits können anamnestische Informationen zu vergangenen Laborkontrollen, etwaigen Symptomen oder ärztlichen Behandlungen bei der zeitlichen Einordnung und der Suche nach alternativen Ursachen für den Leberschaden helfen.

Häufig ist es sinnvoll, Patienten mehrfach zu möglichen Medikamentenexpositionen zu befragen, da diese nicht

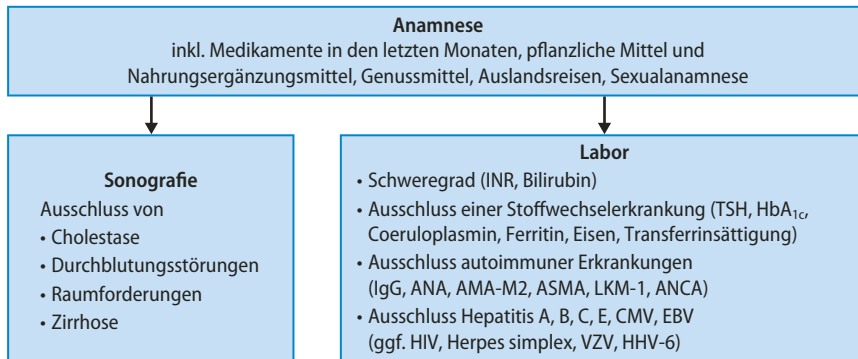
Tab. 1 **Dosisabhängige Hepatotoxizität vs. idiosynkratischer DILI**

	Dosisabhängig z. B. Paracetamol	Idiosynkratisch möglich bei > 900 Substanzen
Schwellendosis	Ja, Toxizität durch Überdosis	Keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung; selten; Risiko für alle Patienten
Latenzzeit	Kurz, wenige Tage	Wochen bis Jahre
Inzidenz	Bis 15,7/100.000 p. a.	Bis 19,1/100.000 p. a.
Ursache	Überdosis, in > 70% der Fälle in suizidaler Absicht	Individuelles Risiko (Immunsystem, Stoffwechsel, Genetik, Grunderkrankung, Komedikation, Alter, Geschlecht)
Prognose	Akutes Leberversagen in ca. 4% der Fälle mit > 60% Spontanüberleben	Akutes Leberversagen in ca. 10% der Fälle mit < 40% Spontanüberleben; Chronifizierungsrate ca. 10%
Therapie	N-Acetylcystein	Absetzen des Medikaments, keine spezifische Therapie validiert



Eine Überdosis gefährdet das Leben.

Abb. 1 **Vorschlag für eine Basisabklärung bei Verdacht auf DILI**



immer sofort erinnerlich sind. Nach Nahrungsergänzungsmitteln sollte explizit gefragt werden, da viele Patienten den Konsum nicht spontan angeben.

Die Anamnese muss auch den Alkohol- und Suchtmittelkonsum, Impfungen, die soziale Situation, etwaige Reisen sowie die Sexualität umfassen.

Leberwertveränderungen – Bilirubin und INR als DILI-Warnlampen

Die Leberwertveränderungen werden unterteilt in das hepatozelluläre Muster bei führender Transaminasenerhöhung, das cholestatiche Muster bei führender Erhöhung der alkalischen Phosphatase und das gemischte Muster [2]. Daneben sind zur Verlaufsbeurteilung und zur Abschätzung des Schweregrads die Syntheseparameter von großer Bedeutung, v. a. Bilirubin und INR (Quick-Wert). Sofern eine Gallengangsobstruktion ausgeschlossen ist, stellt eine Bilirubin-erhöhung bei einem DILI ein Alarm-signal dar.

Bei der Abschätzung der Prognose kann eine von Hyman Zimmermann entwickelte Faustregel („Hy’s law“) helfen. Wenn ein DILI vorliegt, der Bilirubinwert auf das Doppelte der Norm erhöht ist und die Transaminasenwerte auf mehr als das Dreifache der Norm, so besteht ein Risiko von $\geq 10\%$, ein Leber-versagen zu entwickeln [3].

DILI-Diagnose meist ohne Biopsie

Da es sich bei DILI um eine Ausschlussdiagnose handelt, sind weitere Untersu-

chungen erforderlich. Die Basisabklärung in allen Verdachtsfällen (Abb. 1) ist entsprechend der Anamnese zu erweitern. Eine Leberbiopsie ist nicht zwingend erforderlich, da die durch DILI hervorgerufenen Veränderungen vielfältig und wenig spezifisch sind [4]. Sie kann allerdings Hinweise auf mögliche alternative Ursachen liefern.

Basierend auf den Ergebnissen von Anamnese und Diagnostik können diagnostische Scores die DILI-Diagnose weiter untermauern. Am häufigsten werden der Score des Council for International Organizations of Medical Scientists (CIOMS) und die Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) verwendet. Letztere beruht auf dem Verlauf der Reaktion, Informationen zu den Medikamenten und der erfolgten Ausschlussdiagnostik.

Anerkannter Goldstandard der DILI-Diagnose ist die Expertenmeinung [5]. Als wesentlicher Parameter wird zu den RUCAM-Kriterien die „Medikamentensignatur“ hinzugezogen, eine für den Wirkstoff typische Kombination aus Latenzzeit, Muster des Leberschadens (s. o.), ggf. vorhandenen Begleitsymptomen und Verlauf. Bei der Identifikation der Signatur hilft die Datenbank unter livertox.nih.gov/index.html.

Behandlung

Primäre Therapie ist das Absetzen des ursächlichen Agens. Kommen mehrere Medikamente infrage, sollten diese alle nicht mehr eingenommen werden – die

Ursache sollte daher anhand einer exakten Anamnese so gut wie möglich eingegrenzt werden. Wegen des Risikos einer schwereren Reaktion sollte eine Re-Exposition unbedingt vermieden werden.

Bei Paracetamol-Intoxikation ist die Gabe von N-Acetylcystein gut etabliert. Für idiosynkratische DILI existiert hingegen keine etablierte medikamentöse Therapie.

In den meisten Fällen kommt es nach Absetzen des ursächlichen Medikaments zur Besserung. Bei schwerem Verlauf (Symptome) oder gar akutem Leber-versagen (INR $\geq 1,5$ und Enzephalopathie/mentale Veränderungen) muss der Patient dringend in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. ■

→ **Literatur:** springermedizin.de/mmw

→ **Title and Keywords:** Drug-induced liver injury (DILI)

Drug-induced liver injury / paracetamol / bilirubin / INR / RUCAM / Hy’s law

→ **Anschrift des Verfassers:**

Dr. med. Andreas Benesic
Medizinische Klinik und Poliklinik II,
Leber Centrum München,
Klinikum der Universität München,
Marchioninstr. 15, D-81377 München
E-Mail: andreas.benesic@med.uni-muenchen.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Medikamenten-induzierte Leberschäden können durch Überdosis oder durch idiosynkratische Reaktionen entstehen.
2. Paracetamol ist der klassische Auslöser eines DILI aufgrund von Überdosis. Der Wirkstoff ist allerdings in therapeutischen Dosen < 2 g/d auch für Leberpatienten sicher.
3. DILI ist eine Ausschlussdiagnose, die eine genaue Anamnese und umfassende Abklärung erfordert.
4. Wichtigste Maßnahme bei DILI ist das Absetzen der verdächtigen Medikamente; außer bei Paracetamol existieren keine spezifischen Therapien mit klarer Datenlage.
5. Bei einer Re-Exposition besteht das Risiko eines Leberversagens.

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol.* 2007;102:558–62
2. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharm Ther.* 2011;89:806–15
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129:512–21
4. Kleiner DE. Drug-induced liver injury: the hepatic pathologist's approach. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:273–96
5. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:950–66
6. Stevens JL, Baker TK. The future of drug safety testing: expanding the view and narrowing the focus. *Drug Discov Today.* 2009;14:162–7