



Medikamente & Leber

Kliniknachmittag 5. Mai 2009

Gernot Zollner

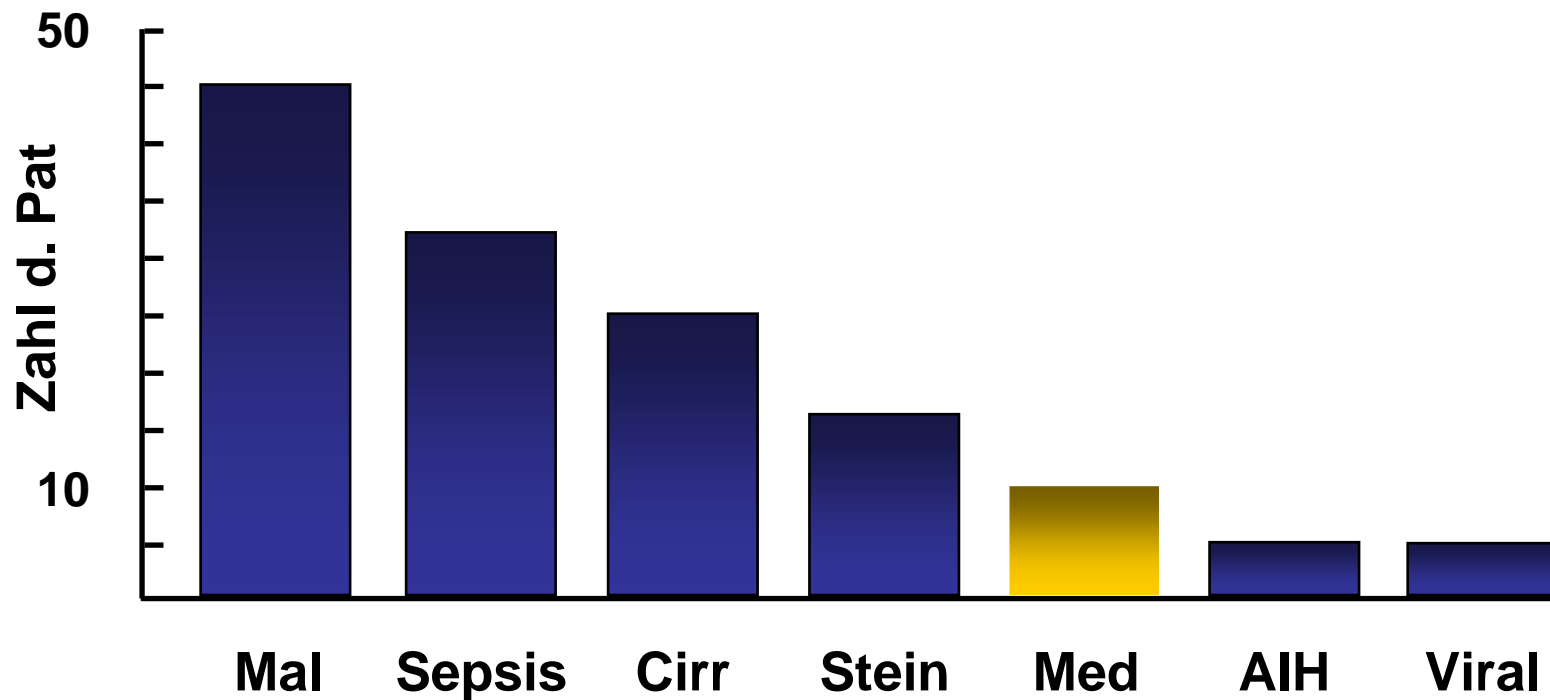
Überblick

- Hepatotoxizität von Medikamenten
(**Drug-induced Liver Injury – DILI**)
 - Epidemiologie, Klassifikation & Prognose
 - Mechanismen & Schädigungsmuster
 - Substanzgruppen
 - Diagnose & Management
- Begleittherapie bei vorbestehenden Lebererkrankungen
 - Auswahl von Medikamenten

DILI - Epidemiologie

- Inzidenz: 14:100.000 Einwohner
- 10% aller Arzneimittelnebenwirkungen
- 10% der Hepatitiden
- Häufigste Ursache für akutes Leberversagen in USA
- Häufigster Grund, dass Medikamente vom Markt genommen werden

Ursachen eines Ikterus beim hospitalisierten Patienten



DILI - Spektrum

- Unspezifische ALT & GGT Erhöhung
- Hepatitis
 - Akut / fulminant / chronisch
- Cholestase
 - Akut / chronisch
- Steatose
- Granulome („granulomatöse Hepatitis“)
- Veno-occlusive disease (VOD)
- Zirrhose (selten)

„Banale“ ALT Erhöhung

- Asymptomatisch, ALT <3x ULN
- Anikterisch, Bilirubin normal
- Normalisierung (trotz weiterer Exposition)
- Keine Nekrosen oder Entzündung

50%	Clindamycin
20%	Isoniazid
15%	Ciprofloxacin
15%	Diclofenac
3%	Cephalosporine
3%	Heparine
1%	Amoxicillin
1%	Statine

DILI - Klassifikation

- **Cholestatisch**

- ALT/ALP < 2
- Amoxicillin/Clavulansäure, Erythromycin, Östrogene, Anabolika, ...

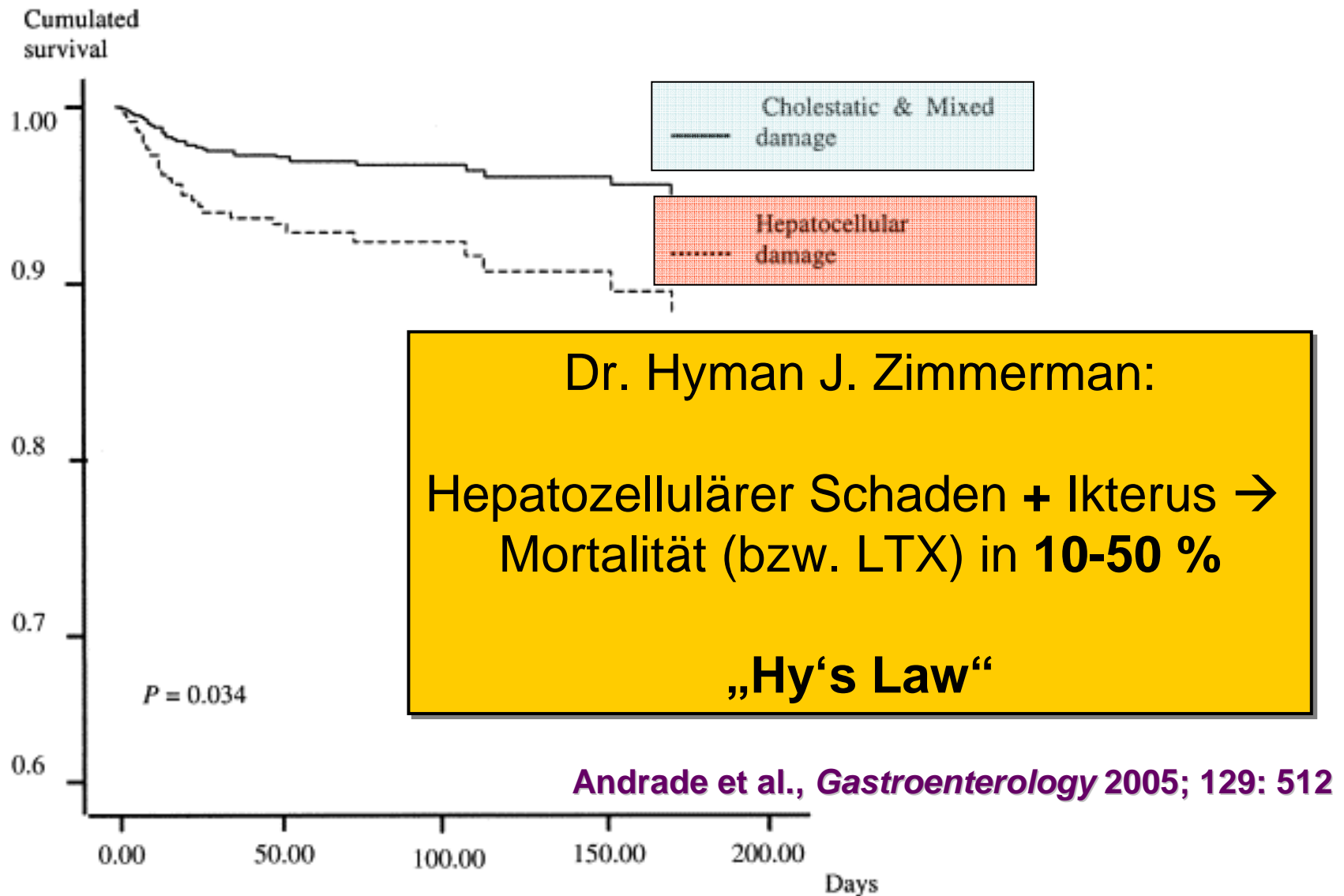
- **Gemischt**

- ALT/ALP 2-5
- Azathioprin, Clindamycin, Enalapril, Nitrofurantoin, Sulfonamide, Verapamil, ...

- **Hepatozellulär**

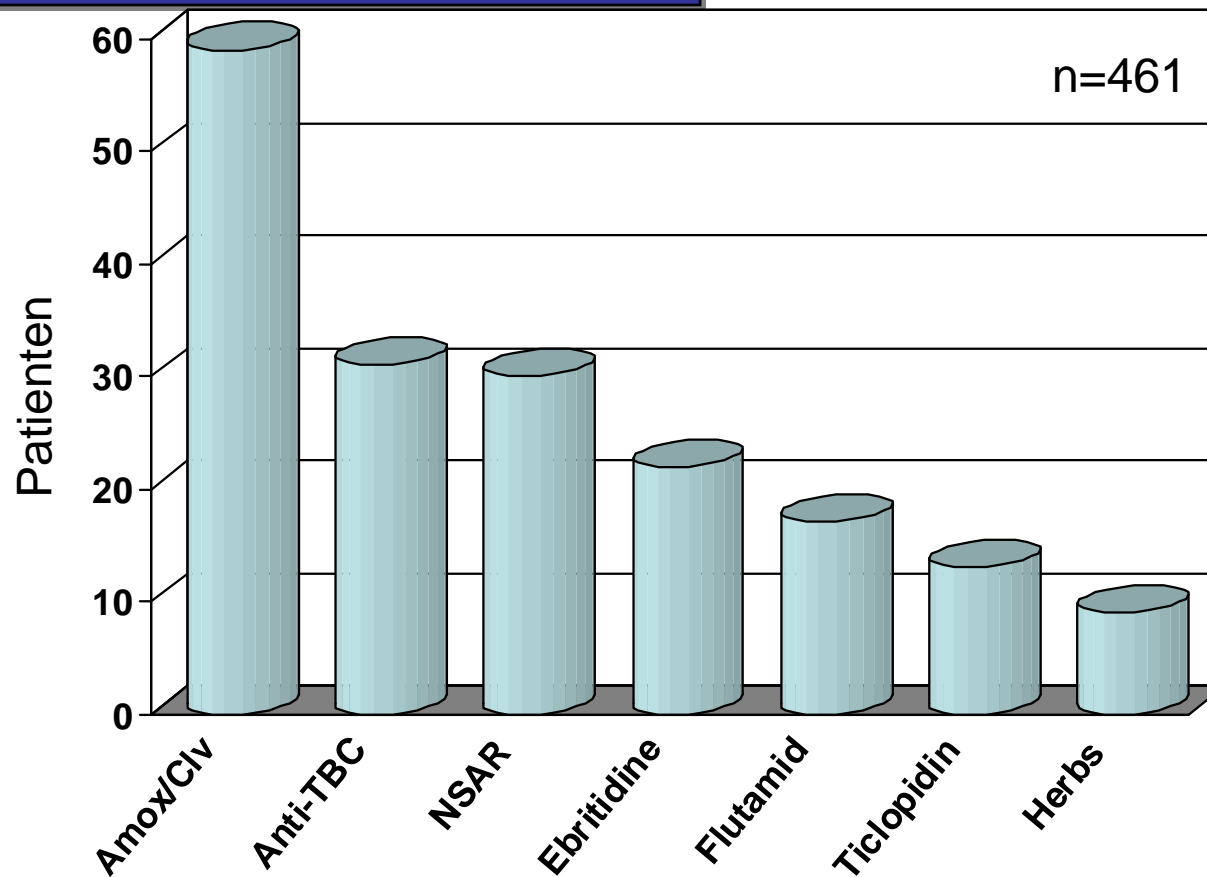
- ALT/ALP > 5
- Paracetamol, NSAR, Isoniazid, Allopurinol, PPIs, Lisinopril, Losartan, ...

DILI - Prognose



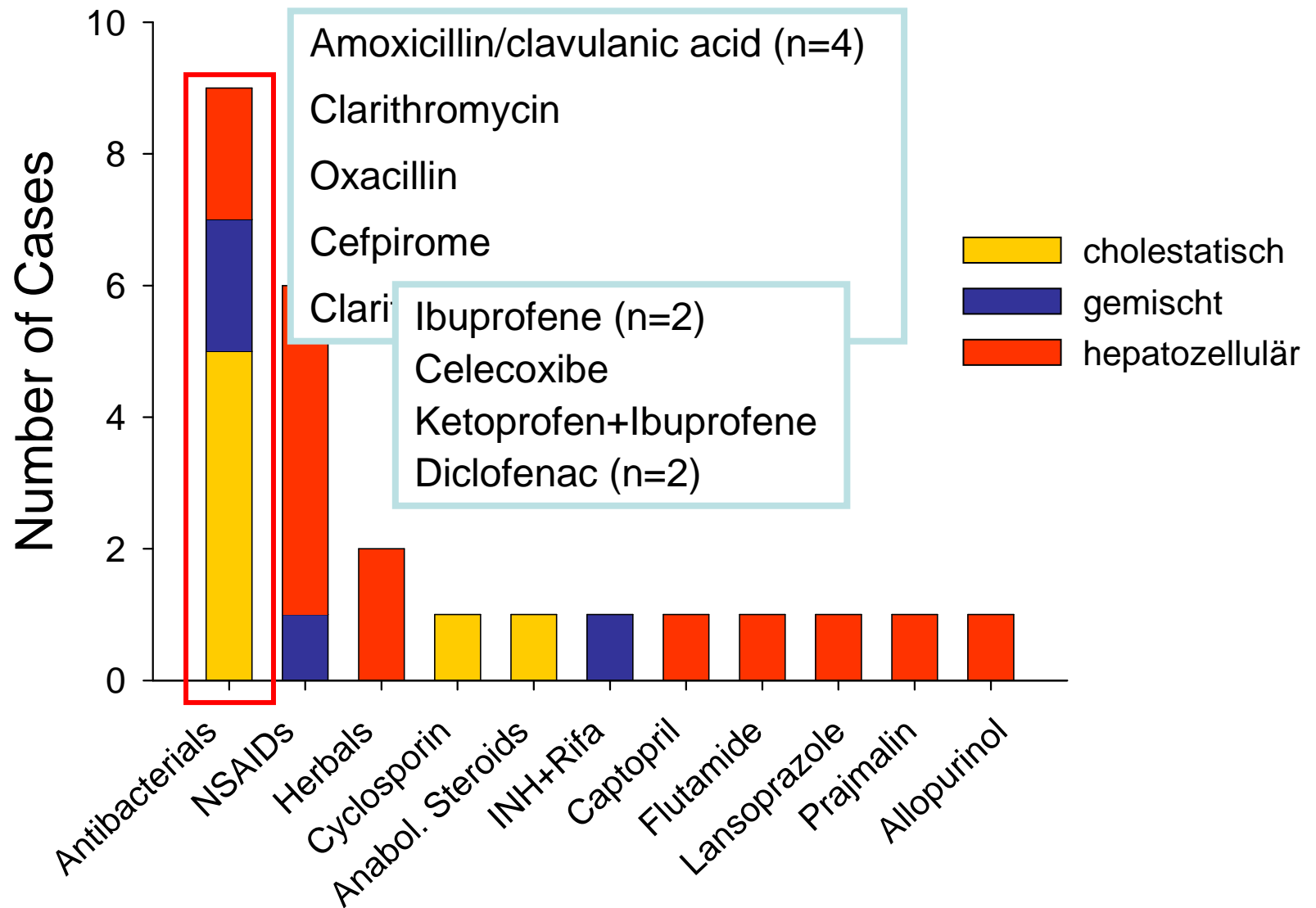
Medikamente und Hepatotoxizität Spanien 1994-2004

Amoxicillin/Clavulansäure 14%



Medikamente und Hepatotoxizität

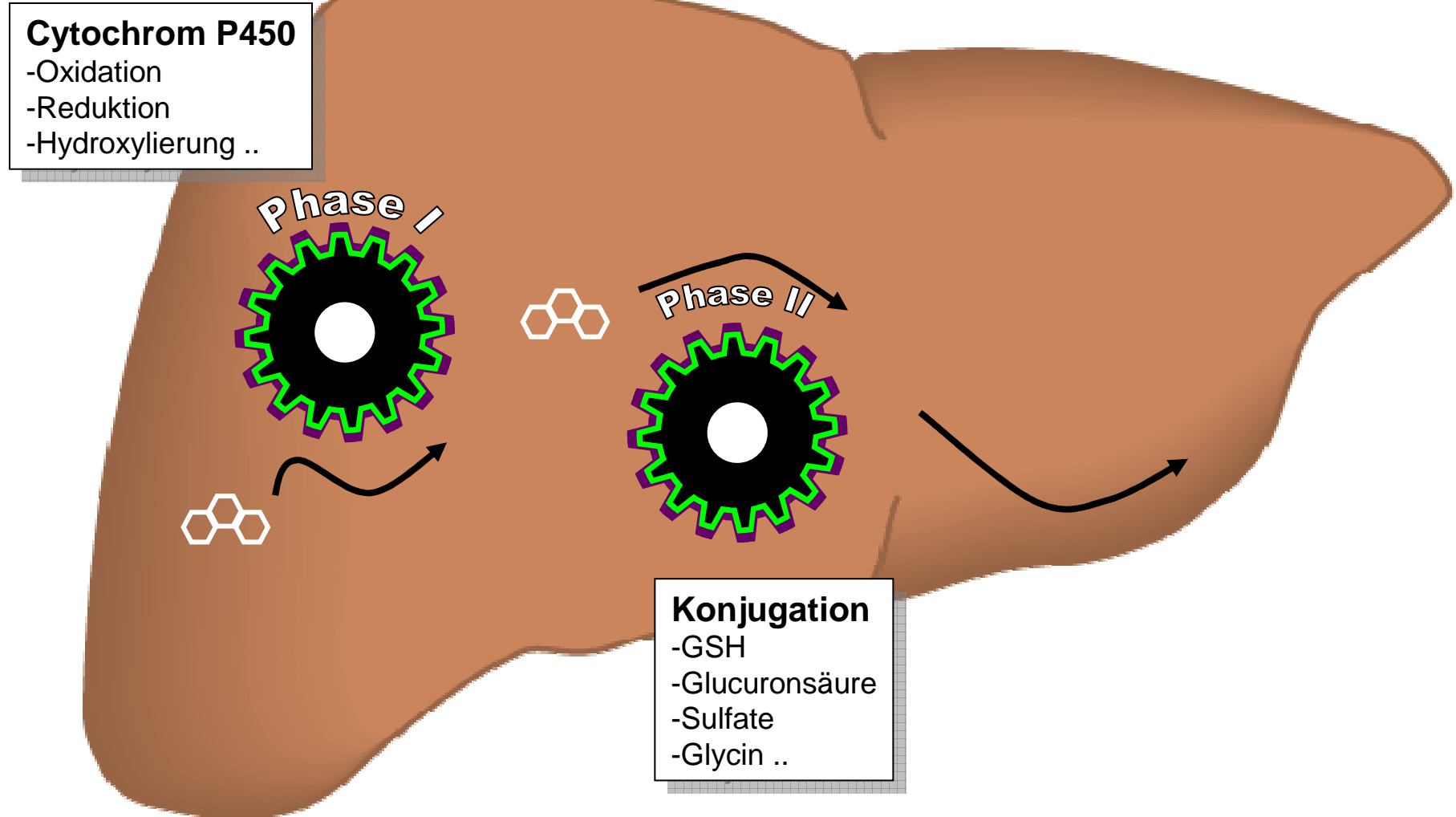
Leberbiopsien - Graz, 1997 - 2007



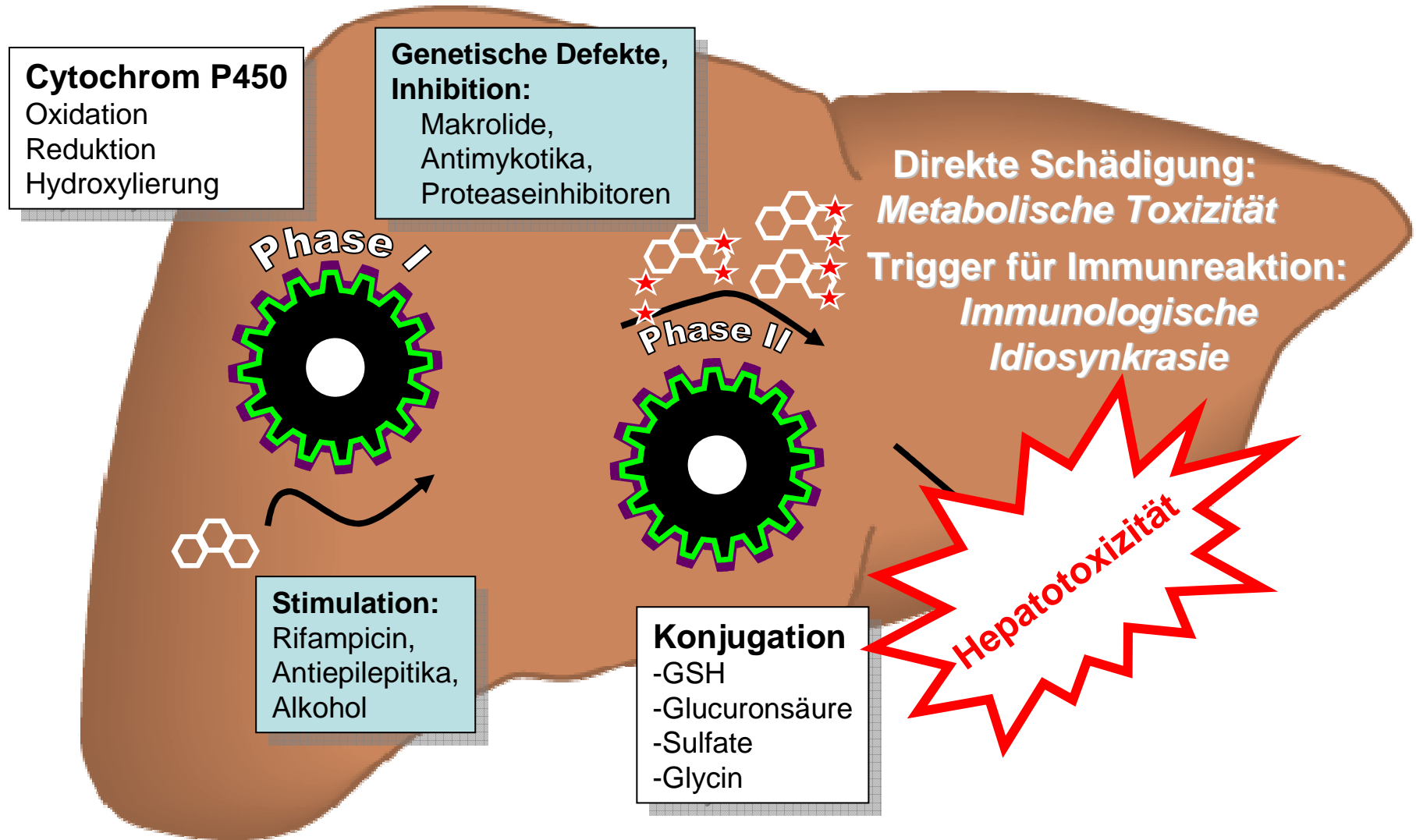
Mechanismen der Hepatotoxizität

- **Intrinsisch**
 - Dosisabhängig, vorhersehbar
 - Paracetamol
- **Idiosynkratisch**
 - Unvorhersehbar
 - Dosisunabhängig
 - „Multiple Hits“
 - Formen:
 - Metabolische Idiosynkrasie
 - Immunoallergische Idiosynkrasie

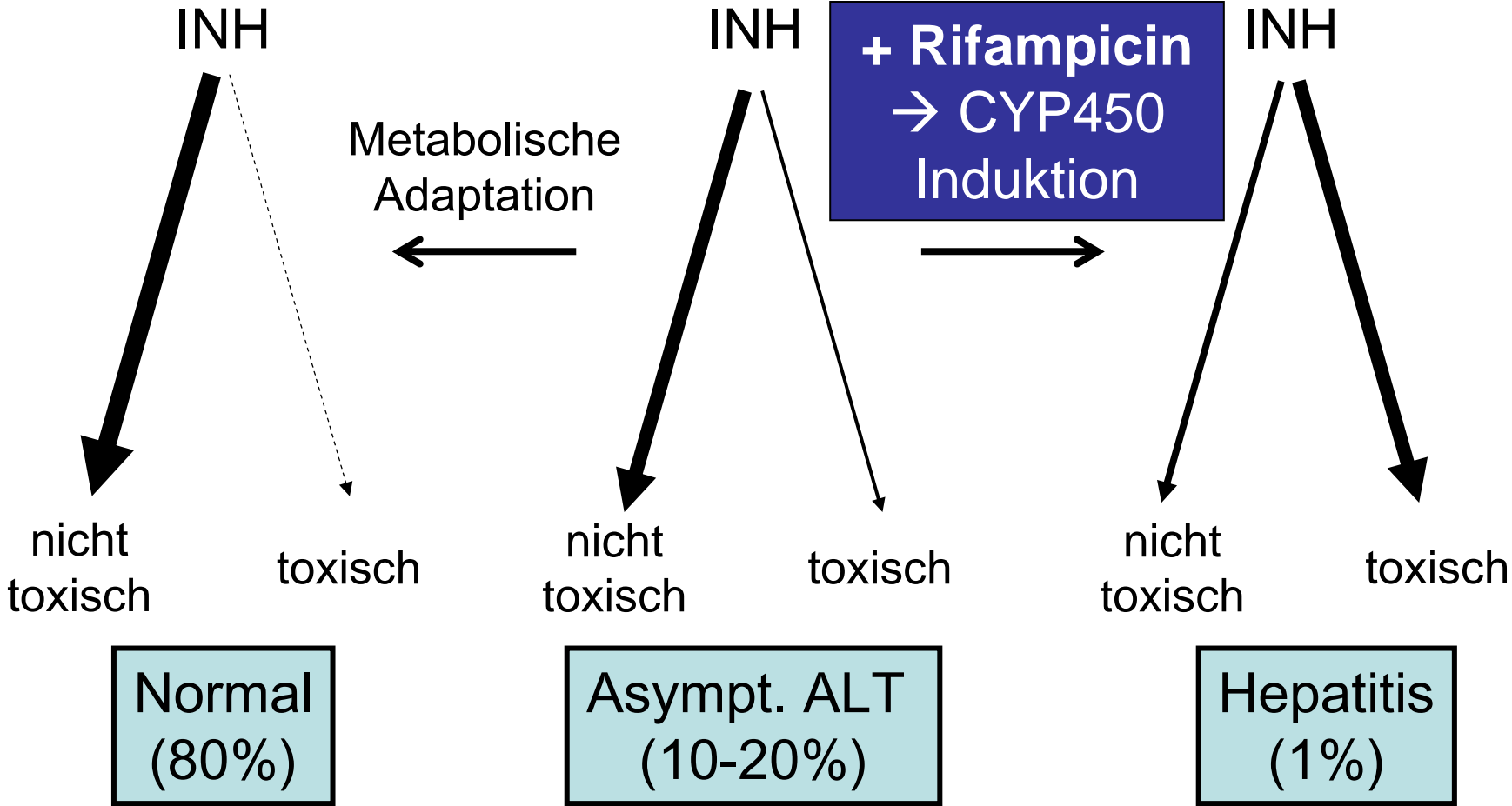
Medikamentenstoffwechsel und Hepatotoxizität



Medikamentenstoffwechsel und Hepatotoxizität



Isoniazid Toxizität



Überblick

- Hepatotoxizität von Medikamenten (Drug-induced Liver Injury – *DILI*)
 - Epidemiologie, Klassifikation & Prognose
 - Mechanismen & Schädigungsmuster
 - **Substanzgruppen**
 - Diagnose & Management
- Begleittherapie bei vorbestehenden Lebererkrankungen
 - Auswahl von Medikamenten

Amoxicillin-Clavulansäure (Augmentin®)

- **Inzidenz** ~17:100.000, ältere Männer
- **Klinik & Verlauf:**
 - Meist cholestatisches Muster
 - Beginn bis zu 6 Wochen nach AB Einnahme
 - selbst limitierend, Dauer bis 12 Wochen
 - Selten: Vanishing Bile Duct Syndrome (VBDS) oder Leberversagen
- Assoziation mit HLA-Klasse II Antigenen → **immunologische Idiosynkrasie**
- **Hypersensitivität** in 30-40%
 - Fieber, Eosinophilie, Exanthem

NSAR

- Häufig verschriebene Medikamente, *per se* selten hepatotoxisch → in Summe häufig DILI
- Inzidenz 3-23:100.000, „1. Platz“ in vielen Statistiken
- Risikofaktor: Kombination mit anderen hepatotoxischen Medikamenten
- **Diclofenac:**
 - Inzidenz 6:100.000, meist in den ersten 6 Monaten
 - Hepatozelluläres Muster
 - 15% Anstieg der Transaminasen ohne Schädigung
- **Aspirin:** Mitochondriopathie → mikrovesikuläre Steatose
- **Ibuprofen:** sehr selten
- **Nimesulid (Aulin®):** häufiger DILI, in Spanien und Finnland vom Markt genommen

Paracetamol

- 40% aller akuten Leberversagen in U.S.
- Dosis-abhängig, Hepatitis in 48-72h
- 1-4 g/d (bisher) als sicher betrachtet
- > 8-15 g/d toxisch (z.B. suizidal)
- Geringere Mengen toxisch bei
 - CYP2E1 Induktion, GSH Depletion
 - Alkohol, Fasten
- **Therapie:** N-acetylcystein i.v.

Pflanzliche Produkte

- Wurzel, Stamm, Blatt oder Samen
- Verwechslung, Kontaminationen
- Chargen variieren
- Pharmakokinetik unklar
- Alle DILI Formen möglich
- → Diagnose extrem schwierig
- NONI Saft, KAVA-Extrakte, Herbalife® Produkte, ...

Diagnose

- Anamnese
- Zeitlicher Zusammenhang
 - Beginn (1-6 Wo --- 3 Mo)
 - Verlauf nach Absetzen (-50% / 1 Wo-Mo)
- Allergische Symptome
- Ausschluss anderer Ursachen
- Leberbiopsie: Differenzialdiagnose, Prognose

Therapie

- Sofortiges Absetzen
- Meiden anderer hepatotoxischer Medikamente
- Symptomatisch (Pruritus, Vit.-Mangel)
- Antidote (N-Acetylcystein i.v.)
- Ursodeoxycholsäure ?
- Steroide ?
- Lebertransplantation

Überblick

- Hepatotoxizität von Medikamenten (Drug-induced Liver Injury – *DILI*)
 - Epidemiologie, Klassifikation & Prognose
 - Mechanismen & Schädigungsmuster
 - Substanzgruppen
 - Diagnose & Management
- Begleittherapie bei vorbestehenden Lebererkrankungen
 - Auswahl von Medikamenten

Welche Lebererkrankungen haben Einfluss auf die Wahl von Medikamenten ?

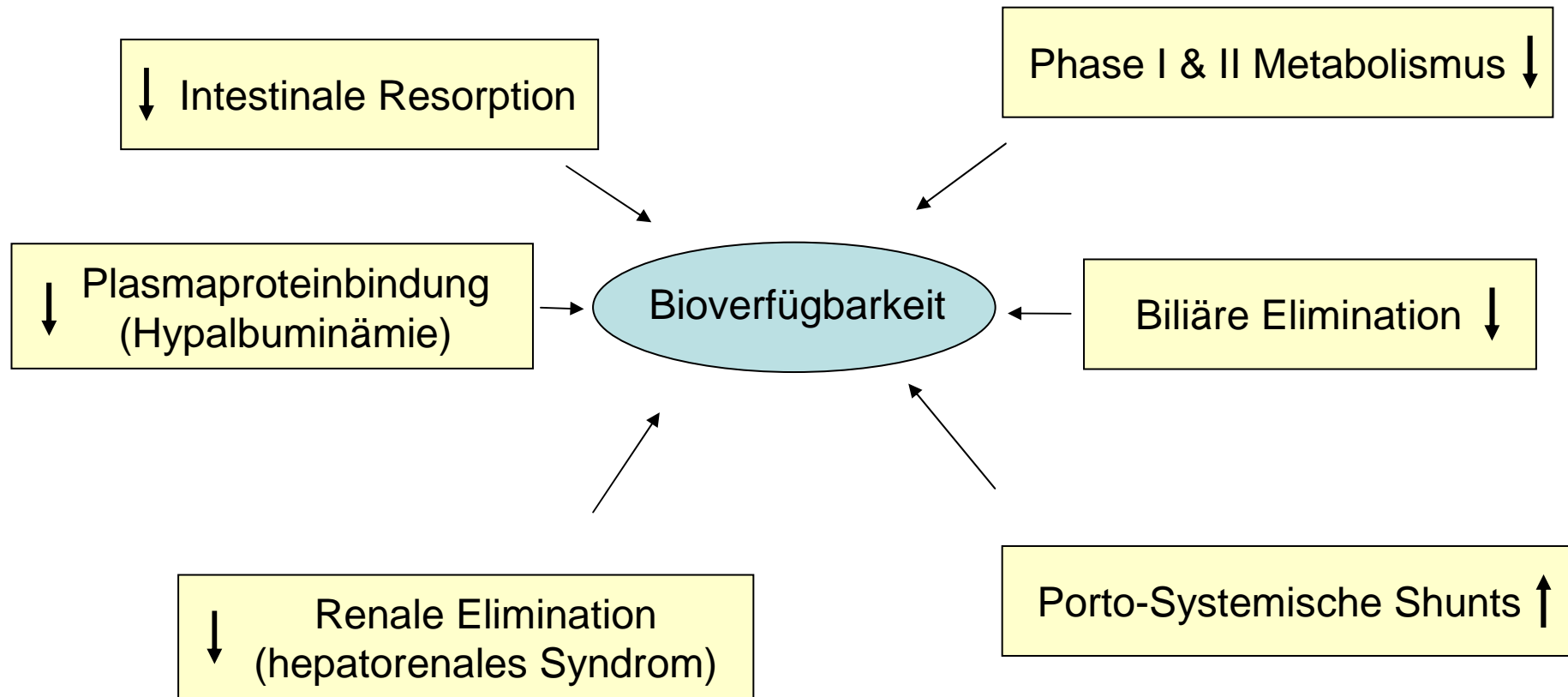
- **Großer Einfluss:**

- Dekompensierte Leberzirrhose
- Akute Hepatitis

- **Geringer Einfluss:**

- Chronische Hepatitis
- Kompensierte Child A Zirrhose
- Cholestatiche Lebererkrankungen

Veränderte Bioverfügbarkeit bei Leberinsuffizienz



*Kaum Evidenz für vermehrte Hepatotoxizität von
Medikamenten bei chronischen
Lebererkrankungen*

Ausnahmen:

Tuberkulostatika, HAART

Methotrexat

Ibuprofen

Methimazol

Vitamin A

CAVE: wenn Hepatotoxizität, dann schwerwiegender als
beim Lebergesunden

Chronische Lebererkrankungen & *Rheumatologie*

■ NSAR

- Diclofenac, Sulindac: *sicher*
- Ibuprofen: 4 DILI Berichte bei chron. Hep. C
- Cave: GI-Blutung, Niere

■ Paracetamol

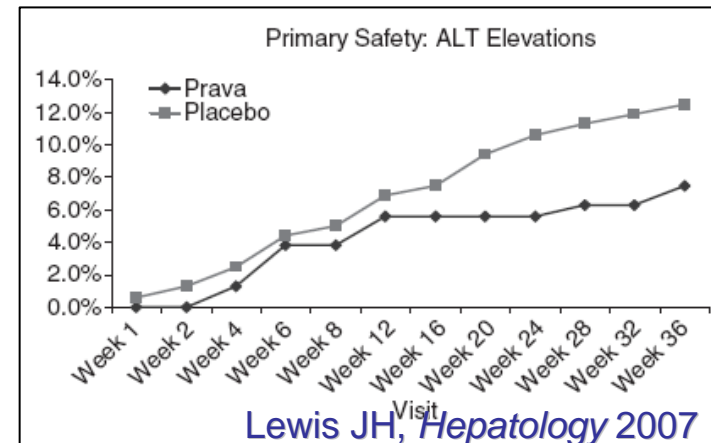
- Maximale Dosis 2-3g/d
- Meiden: Zirrhose, Alkoholabusus

■ DMARDs:

- Methotrexat, Sufasalazin, Gold:
 - Hepatotoxizität bei viraler Hepatitis beschrieben
- TNF α Blocker (Infliximab, Adalimumab, Etanercept):
 - keine erhöhte Toxizität bei viraler Hepatitis (prophylaktische antivirale Therapie bei Hepatitis B !)

Chronische Lebererkrankungen & Stoffwechsel

- Statine
 - *Sicher* bei NAFLD, PBC, chron. Hep. C, Zirrhose, post LTX
- Rosiglitazon, Pioglitazon
 - *Sicher* bei NAFLD
- Metformin
 - *Sicher* bei NAFLD
- Sulfonylharnstoffe
 - *Sicher*
- Niacin
 - Monitoring der Leberwerte



Chronische Lebererkrankungen & *Infektiologie*

- „*Sichere*“ Antibiotika
- **Betalactame**
 - Penicillin, Ampicillin, Amoxicillin
 - Cefoxitin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefepim, Cefalexin
 - Imipenem, Meropenem, Ertapenem
- **Chinolone**
 - Norfloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin

Zusammenfassung

- DILI insgesamt selten
- Isolierte Erhöhung von Leberwerten überbewertet
- Hepatozelluläre Schädigung + Ikterus → hohe Mortalität („Hy’s Law“)
- Diagnose schwierig, daran denken!
- Therapie: Absetzen des Medikaments
- Vorbestehenden Lebererkrankungen: kaum gesteigerte Hepatotoxizität

