

Contributing Authors

22. Frühjahrstagung der ÖGP IAP Austria
Wien, 27.-29. März 2008

Medikamentös-induzierte Leberschäden aus klinischer Sicht

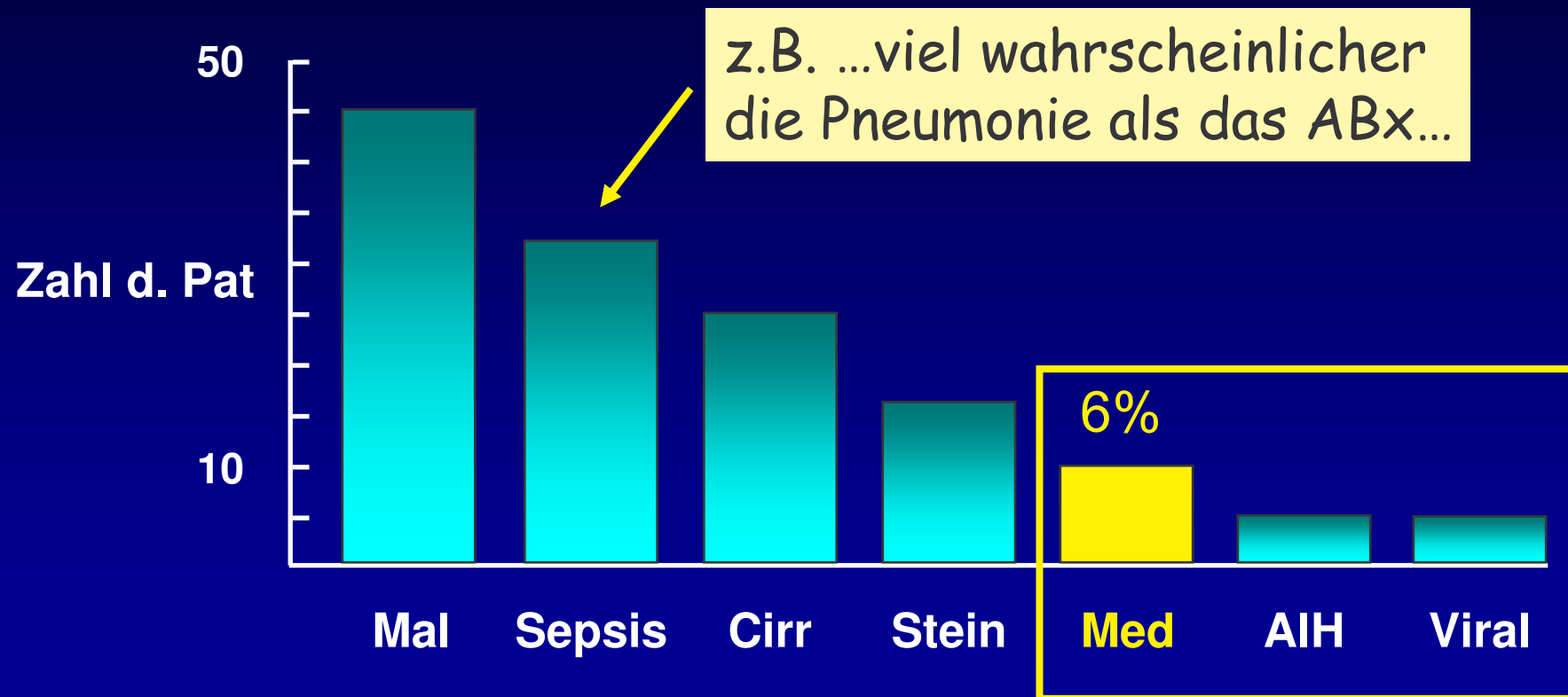
Michael Trauner

Klin. Abt. für GE & Hepatologie

Univ.-Klinik f. Innere Medizin

Med. Univ. Graz

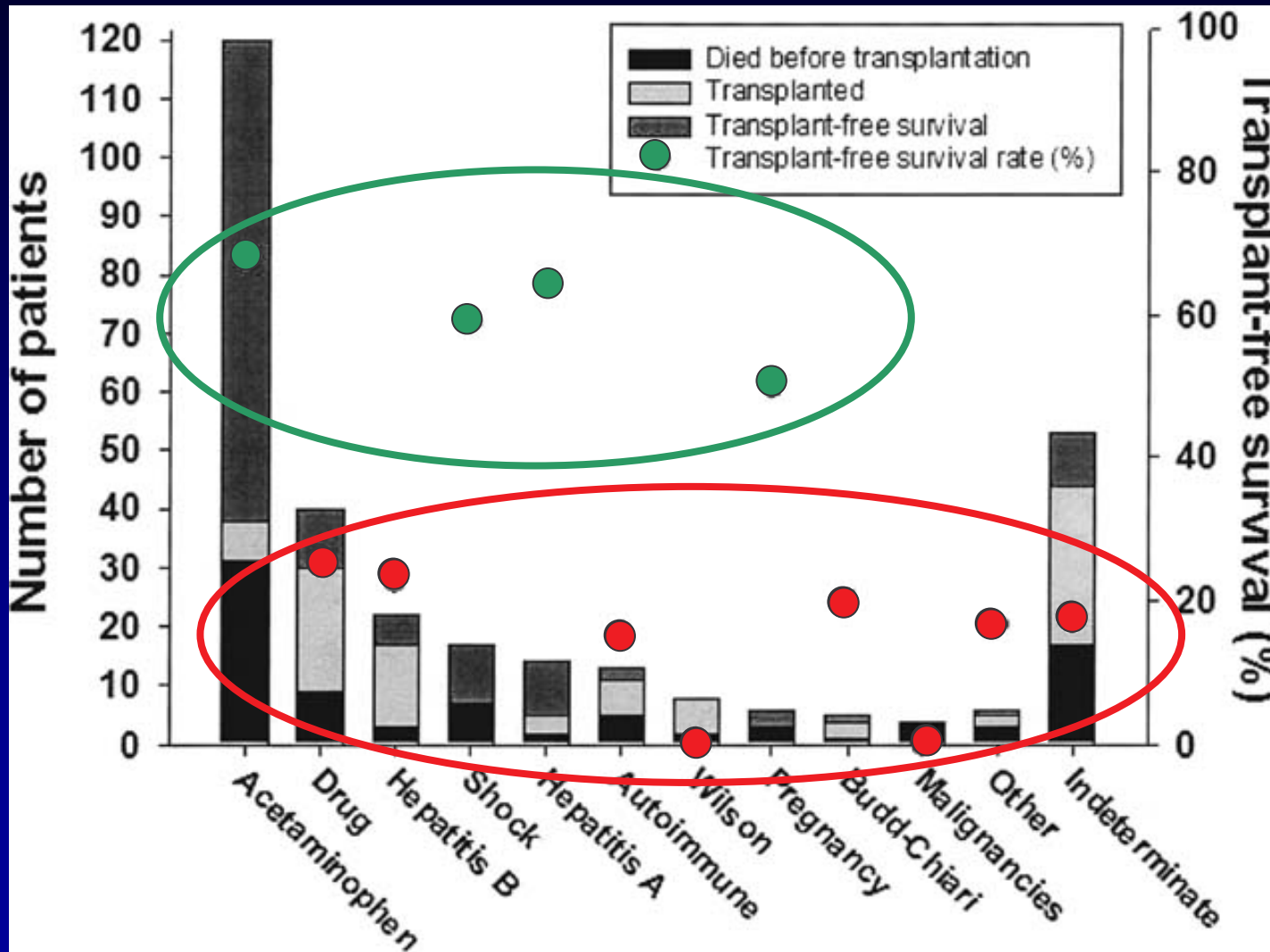
Ursachen eines Ikterus beim hospitalisierten Patienten



Med.-ind. Leberschäden: Eine Herausforderung

- Nicht die Quantität ...
- 5% aller Ikterus-Fälle
- 10% der Hepatitiden (40% > 50. Lj.)
- 25-55% der akuten Leberversagen
 - 38% Paracetamol, 16% idiosynkratisch
- < 1% der chron. Hep. u. Zirrhose
- Diagnose u. DD komplex

Acute Liver Failure: Etiology & Survival



Vorsicht bei „neuen“ Medikamenten

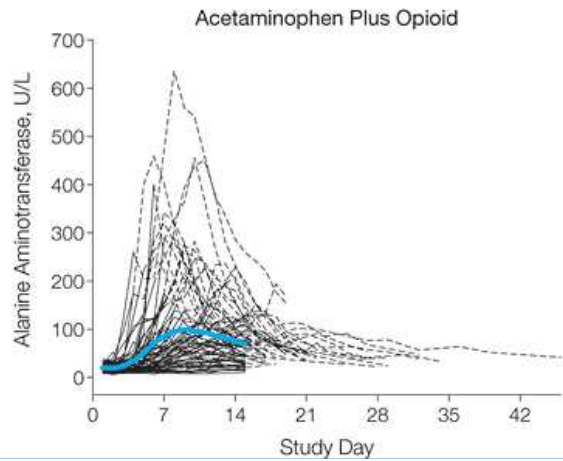
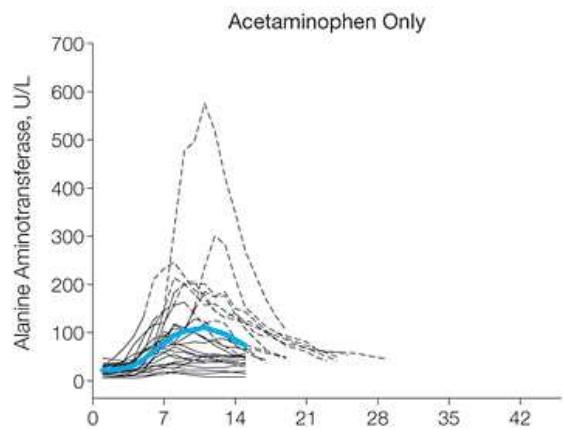
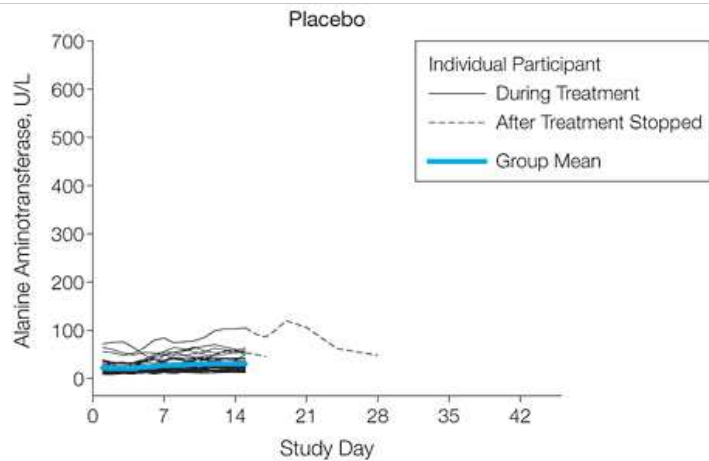
- Rezente Beispiele:
 - Trovafloxacin
 - Troglitazon
 - Bromfenac
- Wegen Hepatotoxizität (ALV) vom Markt genommen
- In Phase III noch nicht offensichtlich

FDA Regulatory Actions Due to Drug-induced Hepatotoxicity

Drug	Use	Regulatory action
Bromfenac	Analgesic	Withdrawn
Troglitazone	Diabetes	Withdrawn
Felbamate	Anticonvulsant	Restricted use
Pemoline	CNS stimulant	Restricted use
Tolcapone	Parkinson's disease	Restricted use
Trovafloxacin	Antibiotic	Restricted use
Acetaminophen	Analgesic	Warnings
Leflunomide	Immunomodulator	Warnings
Nefazodone	Antipsychotic	Warnings
Nevirapine	Antiviral (HIV)	Warnings
Pyrazinamide	Antituberculosis	Warnings
Rifampin	Antituberculosis	Warnings
Terbinafine	Antifungal	Warnings
Valproic acid	Anticonvulsant	Warnings
Zafirlukast	Asthma	Warnings

Paracetamol

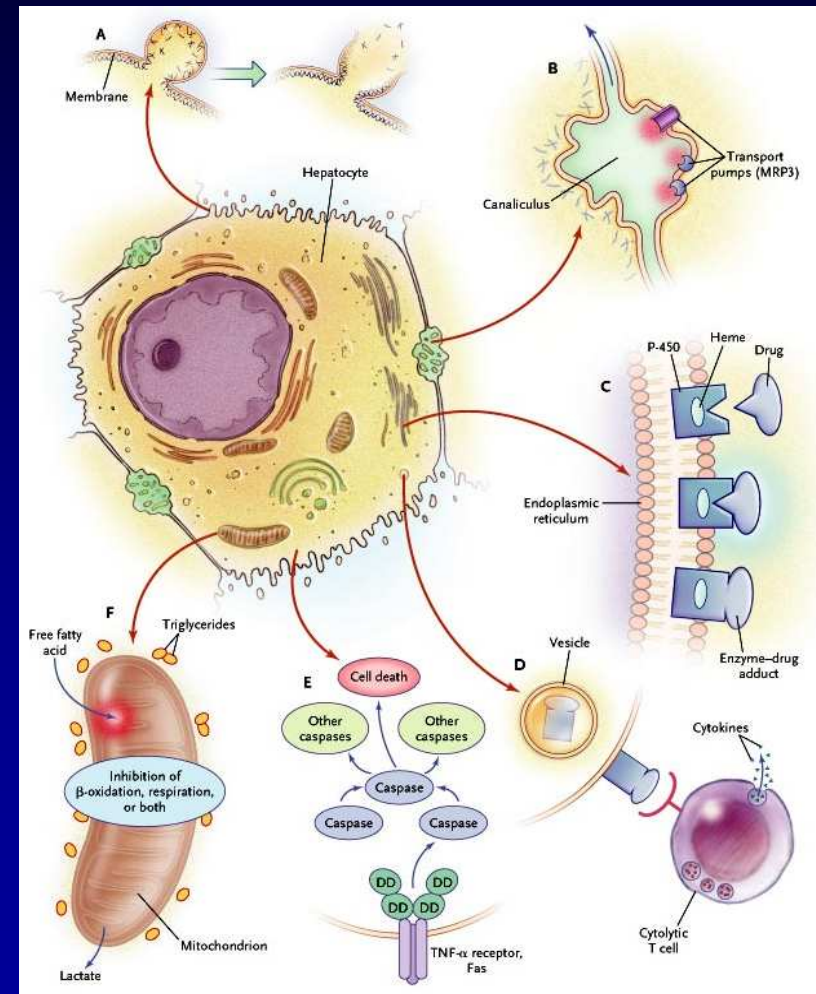
- Dosis-abh., rasch (48-72h), Hep. / ALV
- 1-4 g/d (bisher) als sicher betrachtet
- > 8-15 g/d toxisch (z.B. suizidal)
- **2-6 g/d Hepatotoxizität möglich***
 - Einzelfälle 1.5-2 g/d
- CYP2E1 Ind., GSH Depl. (Alk., Fasten)
- **Cave:** Virus(bgl.)hep. (EBV, Parvo, C), i.v. Applikation (Perfalgan^R)



**Aminotransferase Elevations in Healthy Adults
Receiving 4 Grams of Acetaminophen Daily
A Randomized Controlled Trial**

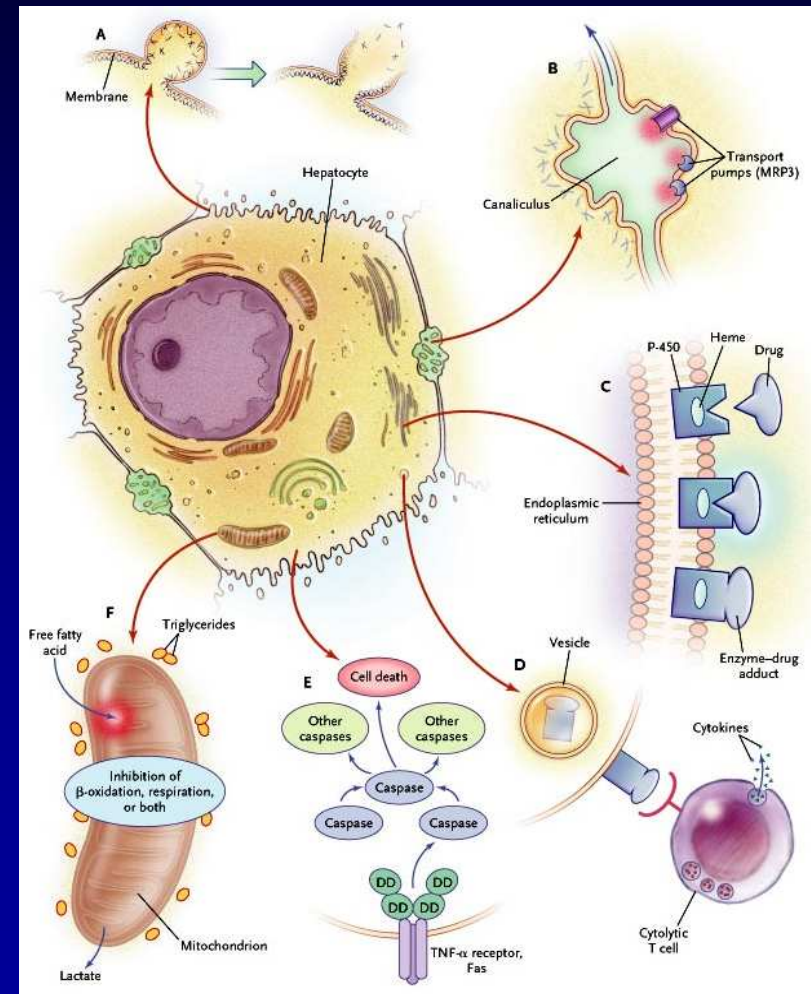
Medikamentös-induzierte Leberveränderungen

- Asymptomat. LFTs
- Hepatitis (akt., chr.)
- Cholestase (akt., chr.)
- Steatose, NASH
- Granulome
- Fibrose, Zirrhose
- Vaskuläre Läsionen
- Tumore



Medikamentös-induzierte Leberveränderungen

- Asymptomat. LFTs
- Hepatitis (akt., chr.)
- Cholestase (akt., chr.)
- Steatose, NASH
- Granulome
- Fibrose, Zirrhose
- Vaskuläre Läsionen
- Tumore



Transaminasenerhöhung: Reaktionsmuster

PERAKUT:

- Ischämisch
- Hypoxisch
- Toxisch (Med., Pilz)

AKUT:

- Viral (A-E)
- Med. (Idiosynkrasie)
- AIH (Schub)
- Akut-auf-chronisch

CHRONISCH:

- Viral (B,C,[D])
- (N)AFL, (N)ASH
- Hämochr., Wilson
- AIH, Zöliakie

5.000

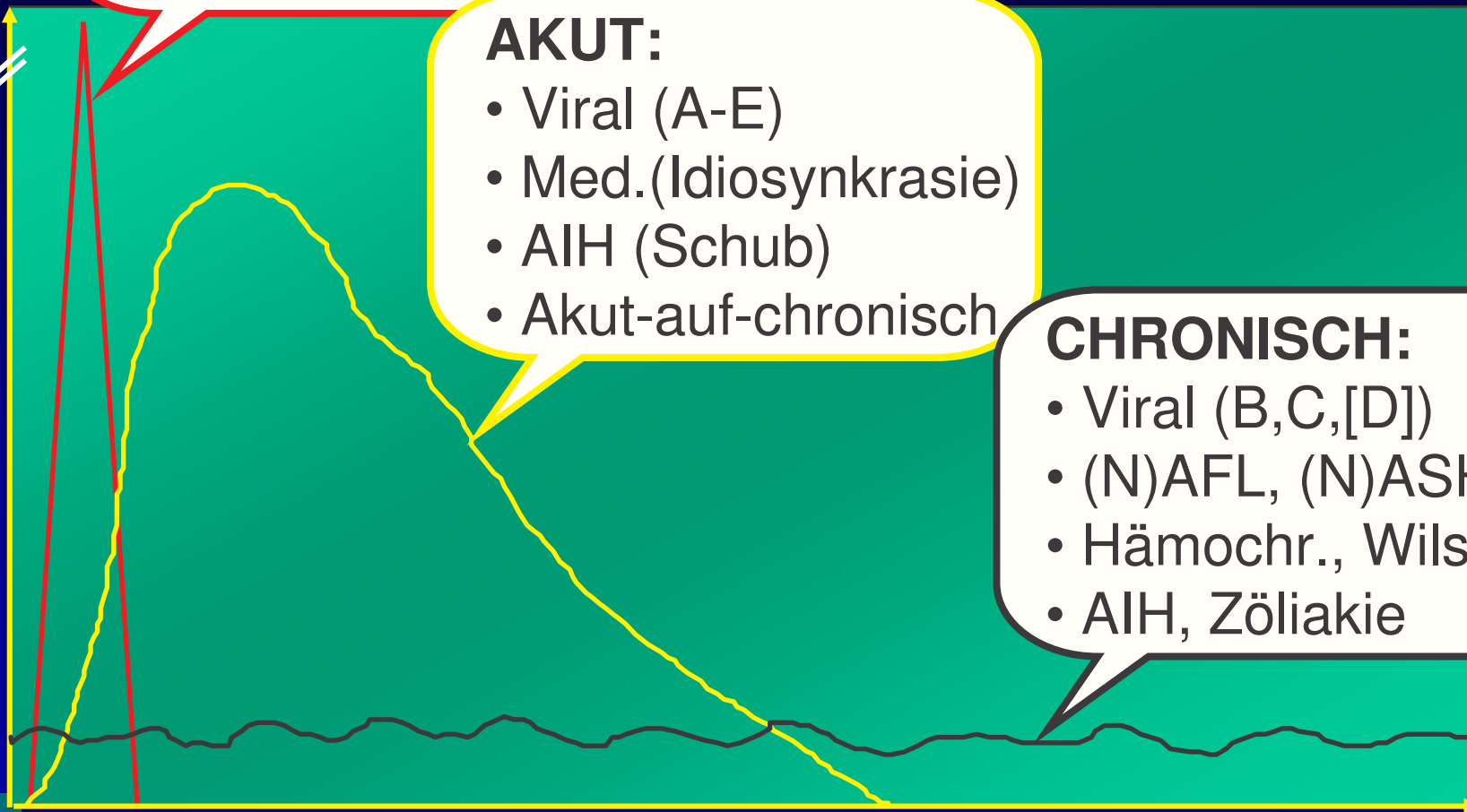
1.000

100

Tage

Wochen

Monate



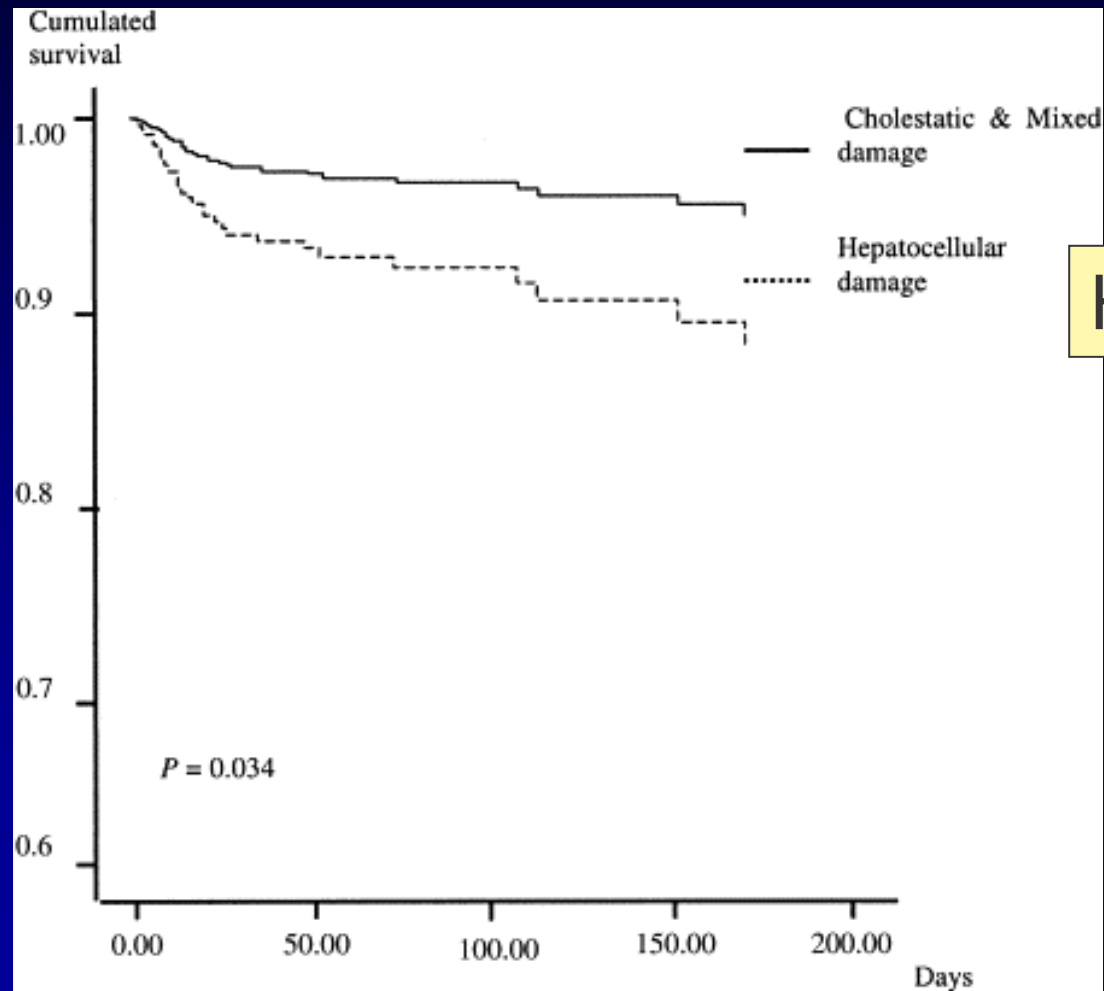
Medikamentös-induzierte Leberschäden

Biochemische Schädigungsmuster

- **Hepatitisch**
 $ALT \geq 2-3N$ oder
 $ALT (x N) / aP (x N) > 5$
- **Cholestatisch**
 $aP \geq 2-3N$ oder
 $ALT (x N) / aP (x N) < 2$
- **Gemischt**
("Mixed type injury")
 $ALT \geq 2N$ und $aP \geq 2N$,
 $ALT (x N) / aP (x N) 2 - 5$

Medikamentös-induzierte Leberschäden

Prognostische Implikationen

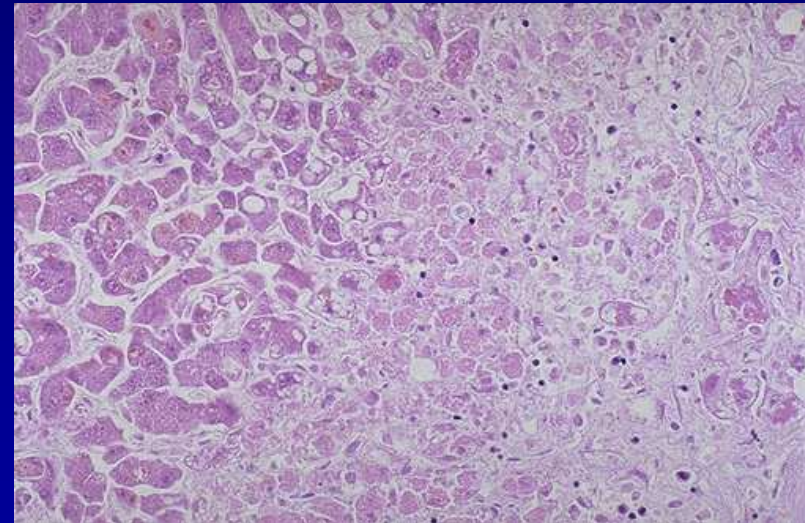


Hy's Rule

„10er Regel“ nach Hyman Zimmerman (Hy's Rule)

1:10

- 1(-10)% der Pat. ALT > 3 x ULN
(geringe Schädigung, meist Toleranz)
- Davon 10% Symptome + Ikterus
(Nekrose)
- Davon 10% ALV
(OLT oder Tod)
 - INH, Methyldopa
 - Diclofenac, Dantrolen



Ikterus ist nicht gleich Ikterus!

„Gehört dazu“

- Akute Virushepatitis
- Biliäre Obstruktion
- Med.-tox. Cholestase

Alarmsignal

- Med.-tox. Hepatitis
- Sepsis
- Leberzirrhose
- Chron. VBDS (PBC)

- Konj. Bili relativ untoxisch
- Bedeutung als Marker
- Bili Höhe immer in Bezug zu Ursache sehen!

Hepatotoxizität gängiger Medikamente

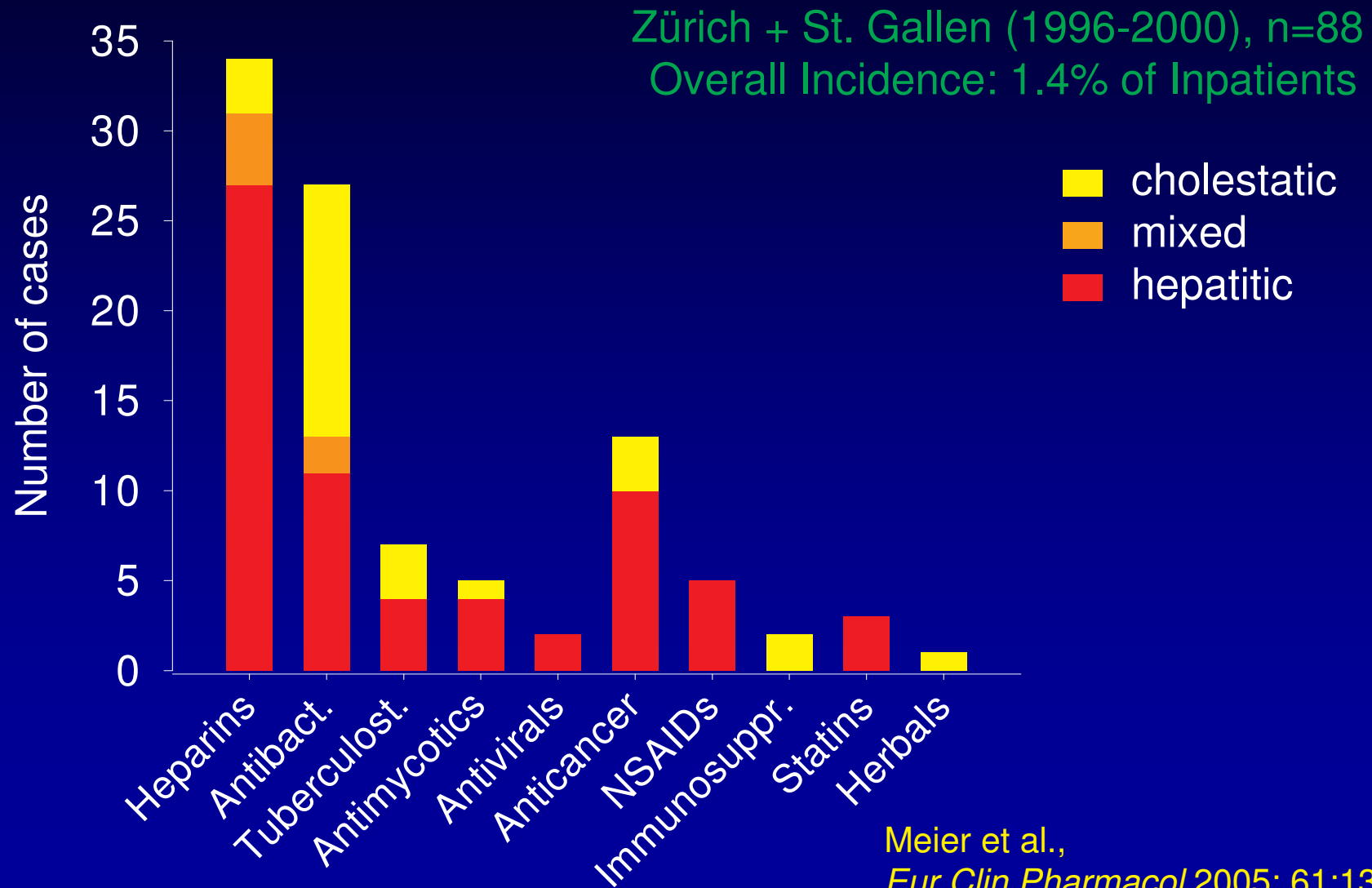
- Antibiotika, Tbc, Antimykotika, HAART
- Paracetamol, NSAR
- Antidiabetika, Thyreostatika
- Lipidsenker, „kardiolog.“ Medikamente
- H₁-Blocker, H₂-Blocker
- Anabolika, Östrogene
- Chemotherapeutika, Immunsuppressiva
- Antiepileptika, Psychopharmaka, Anästhetika

Causes of Drug-induced Liver Injury (461 Consecutive Cases, Spain 1994-2004)

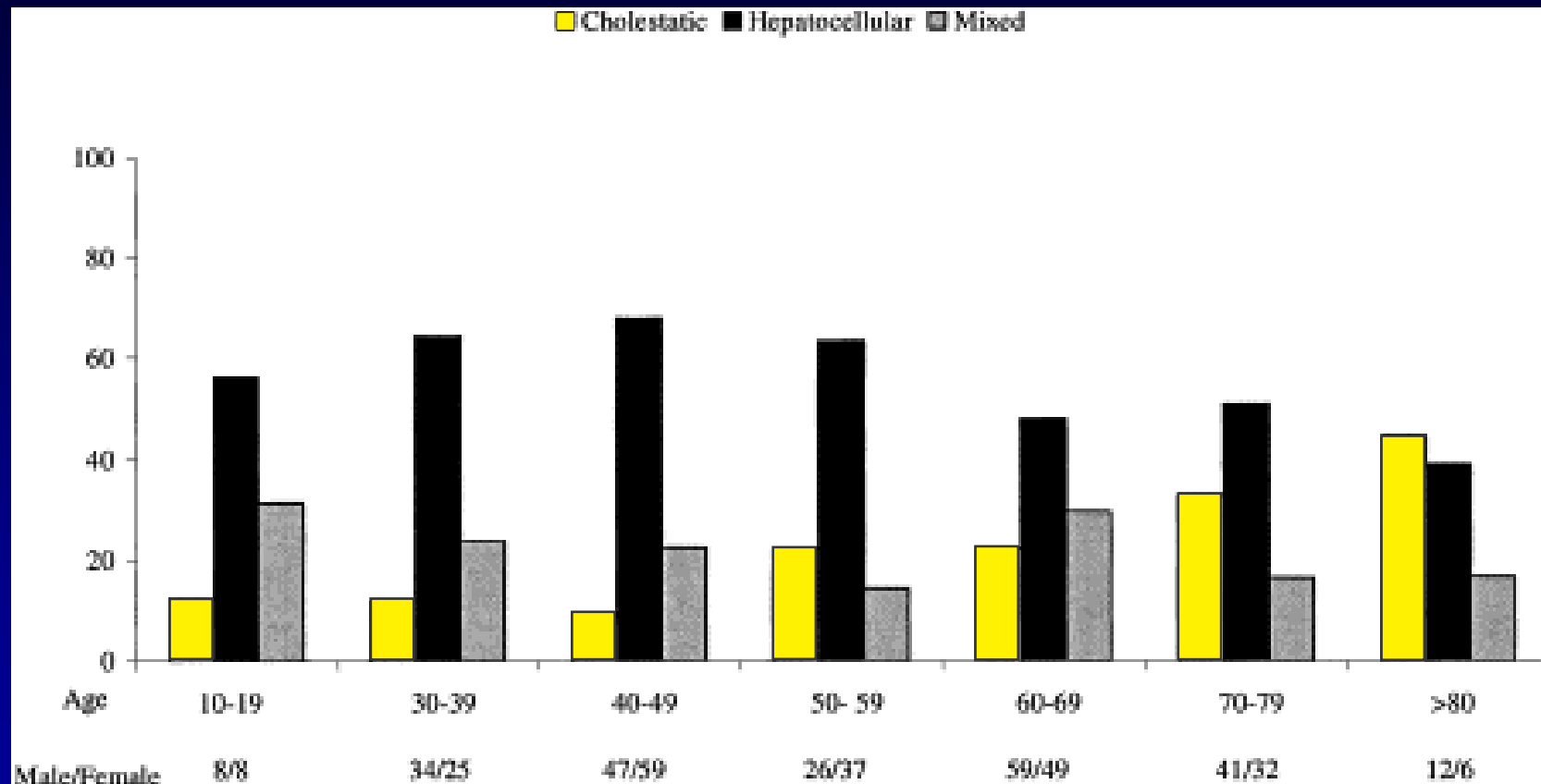
Cause No. 1 = Amoxicillin-clavulanate (13%)

Drug	cases (N)	Liver Injury Type			Eosinophilia (N)
		Hepatocellular	Cholestatic	Mixed	
Amoxicillin-clavulanate	59	22	16	21	19
Ebrotidine	22	21	—	1	2
INH + RIP + PIZ	22	15	5	2	2
Ibuprofen	18	8	1	9	2
Flutamide	17	11	1	5	—
Ticlopidine	13	7	5	1	5
Diclofenac	12	10	2	—	1
Isoniazid	9	8	—	1	1
Medicinal herbs	9	8	1	—	1
Nimesulide	9	7	2	—	2
Carbamazepine	8	4	1	3	4
Benzazepam	7	5	—	2	—
Tetrabamate	7	6	1	—	—
Azathioprine	6	1	4	—	1
Erythromycin	6	—	4	2	1
Paroxetine	6	3	1	2	—
Valproic acid	5	4	1	—	1
Trovafloxacin	5	4	—	1	2
Thiamazole	5	1	4	—	1

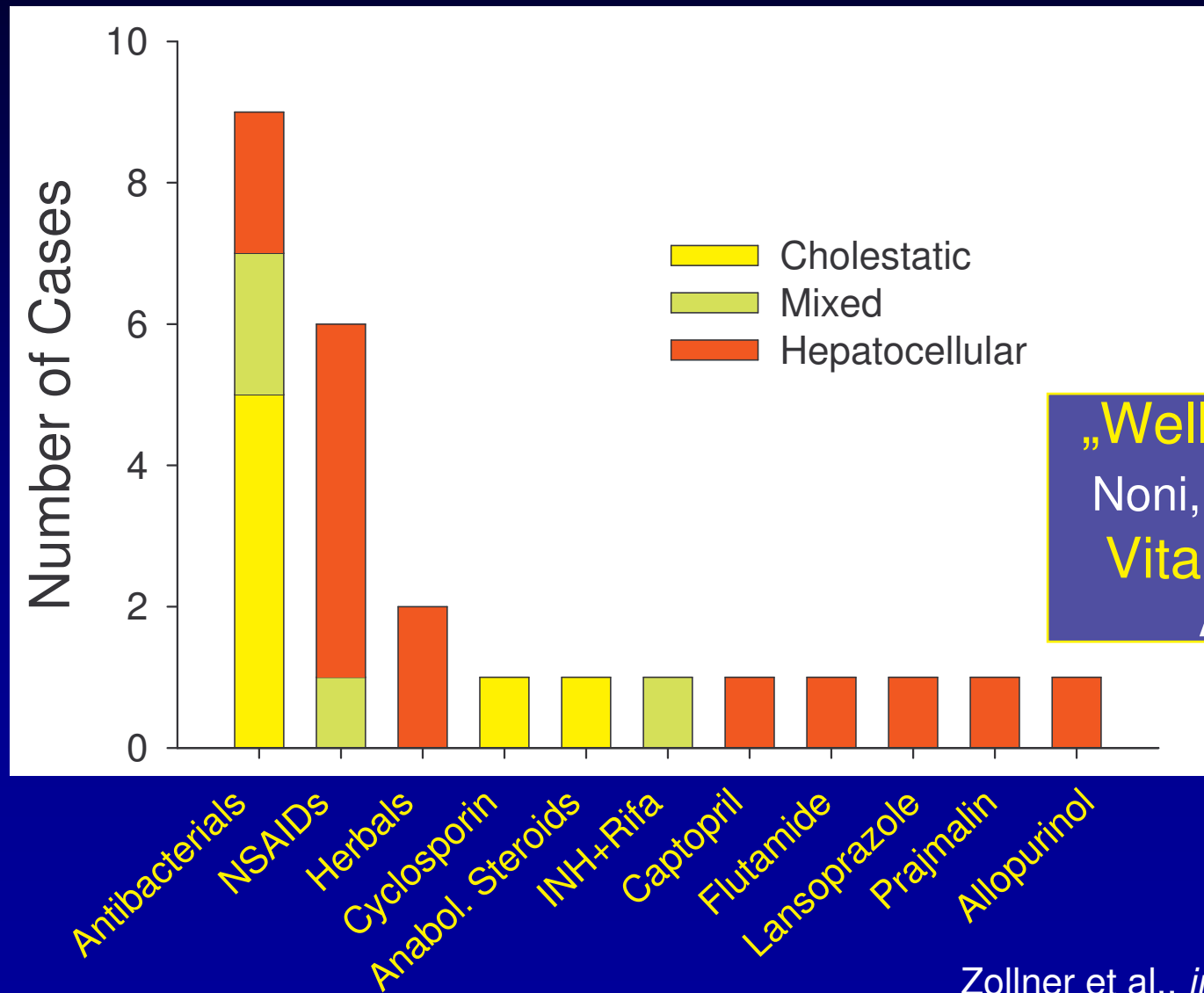
In Medical Inpatients 30 % of Drug-induced Liver Injury are Cholestatic or Mixed



Cholestasis Becomes the Prevalent Pattern of Drug-induced Liver Injury with Age



Causes of Drug-induced Liver Injury (Liver Biopsies - Graz, 1997 - 2007)



„Wellness“
Noni, Kava
Vitamine
A

„Neuere“ NSAR

- **Selektive COX-2-Hemmer („Coxibe“):**
 - Hep. >> Chol.
 - Seltener als nicht-selektive NSAR (?)
 - Celecoxib (Celebrex^R) (Sulfon.-Allergie!)
 - Rofecoxib (Vioxx^R)
- **Bevorzugte COX-2-Hemmer:**
 - Nimesulid (Aulin^R): Hep., ATN
 - Meloxicam (Movalis^R): Hep.
 - Etodolac (Lodine^R): ALV

„Neuere“ anti-infl. Substanzen

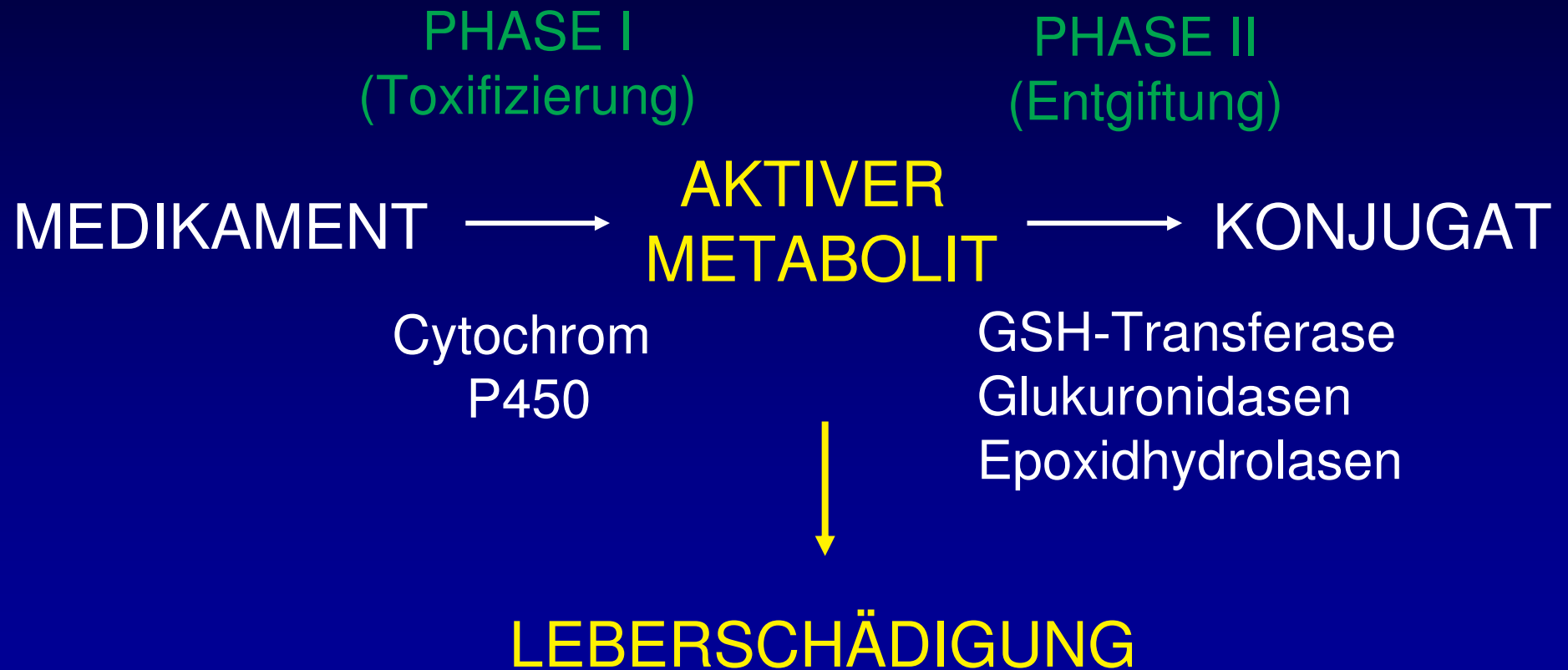
- **Leflunomid (Arava^R):**
 - ALT (> 3x ULN) 6-15%, ALV
- **Zafirlukast:**
 - ALT (> 3x ULN) 3%, ALV
 - Ansprechen auf Steroide
 - Bisher nicht: Montelukast (Singulair^R)
- **Infliximab:** Einzelfälle Hep., Chol.

Obligate vs. Fakultative Hepatotoxine

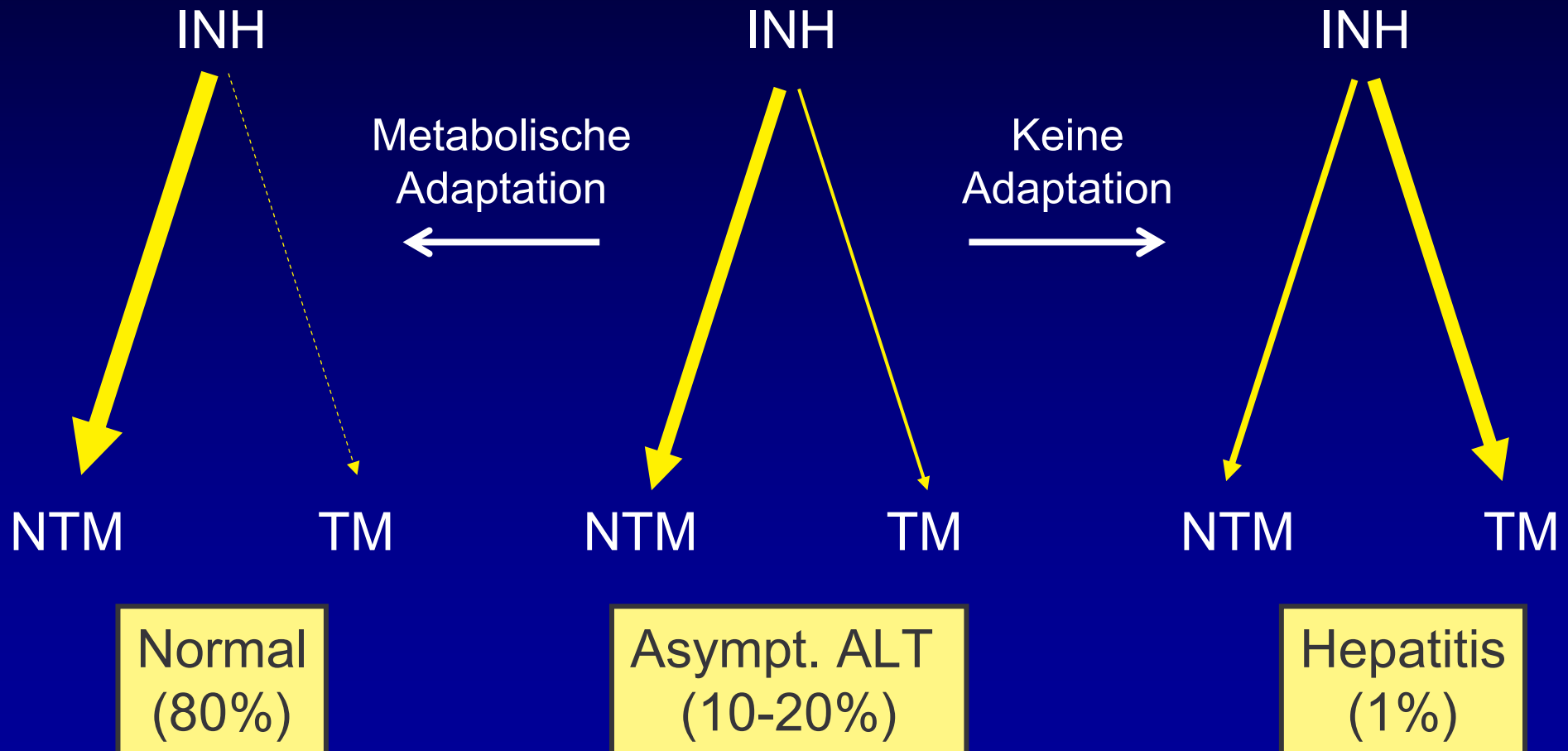
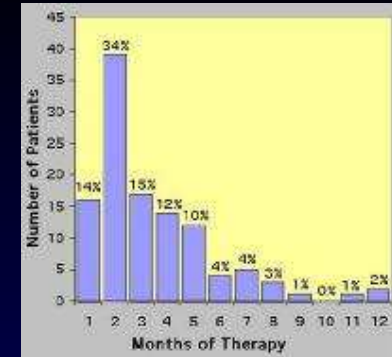
Schädigungstyp	Latenz	Dosis-abh.	Hypersens.*
Obligat (Intrinsisch) <5%	kurz (h - d)	+	-
<hr style="border-top: 1px dashed #ccc;"/>			
Fakultativ (Idiosynkrasie) >95%	1 : 10.000 - 100.000		
- Immunoallergisch	2 - 10 Wo	-	+
- Metabolisch	variabel (6 - 26 Wo)	-	-

* Eosinophilie, Fieber, Exanthem, Reactive Metabolite Syndrome

Leber & Medikamenten-Stoffwechsel



INH Toxizität



„Banale“ ALT Erhöhung

- Asymptomatisch, ALT <3x ULN
- Anikterisch, Bili normal

• z.B.:

50%	Clindamycin
20%	Isoniazid
15%	Ciprofloxacin
1%	Amoxicillin
0.1%	Norfloxacin

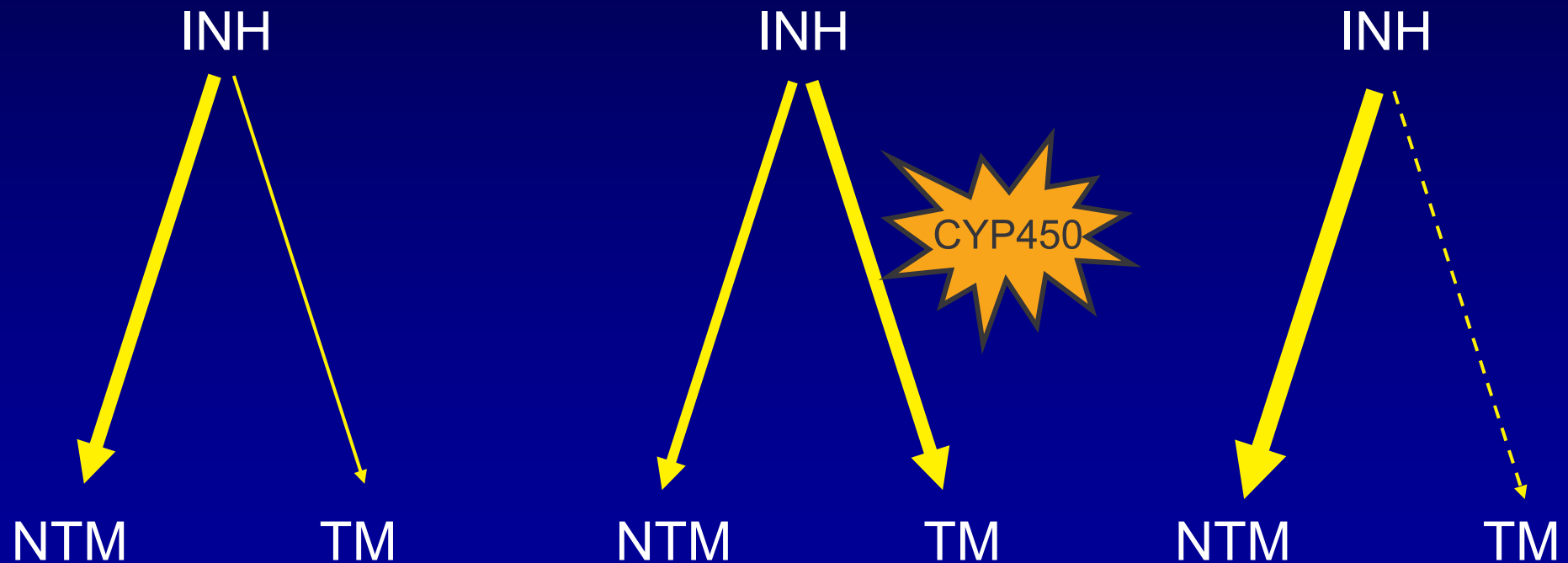
- Normalisierung (trotz weiterer Exposition)
- Keine Nekrosen oder Entzündung

Potenzierung der INH Toxizität durch Kombinationstherapie

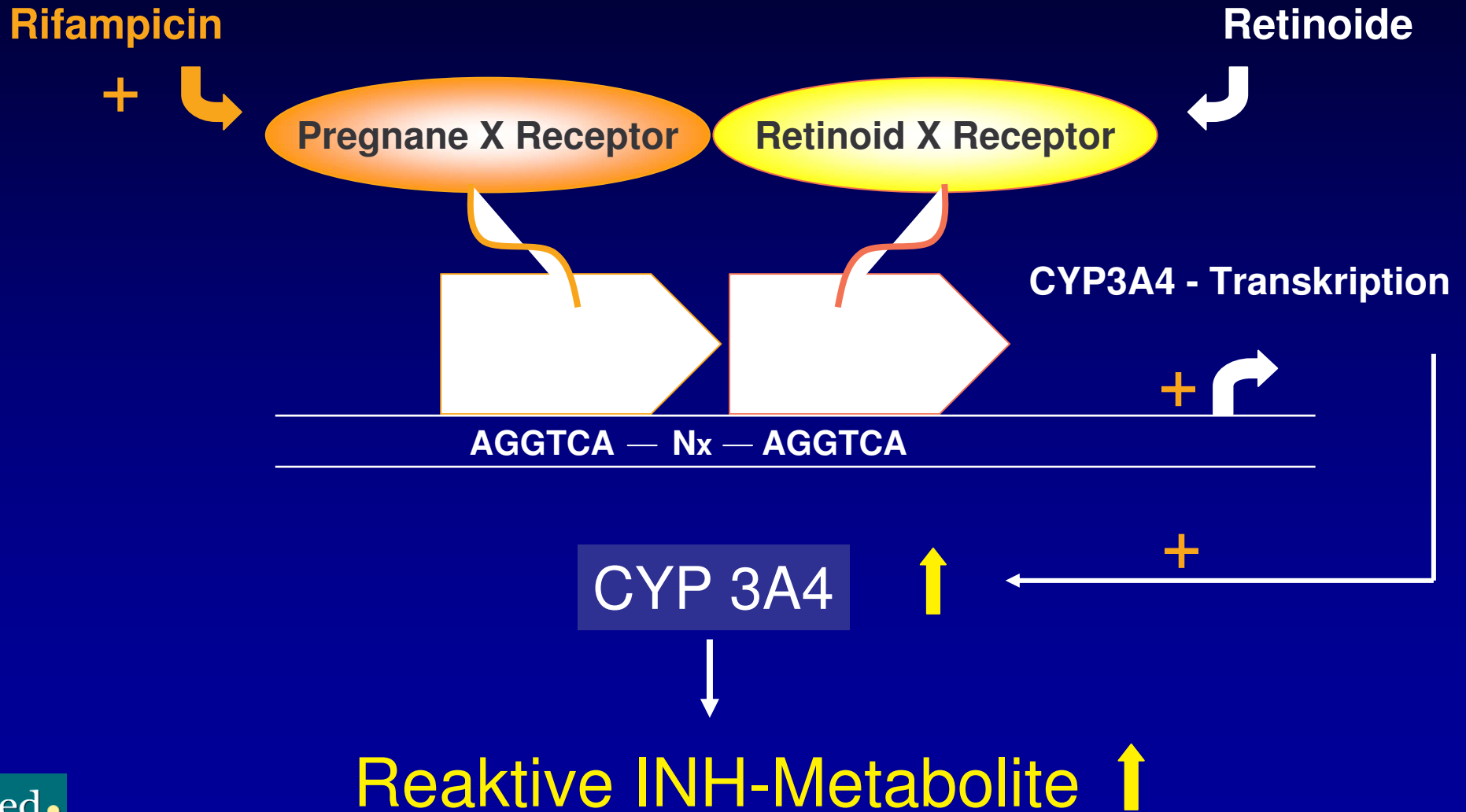
INH Monotherapie

INH + Rifampicin

INH + PAS +
Strep

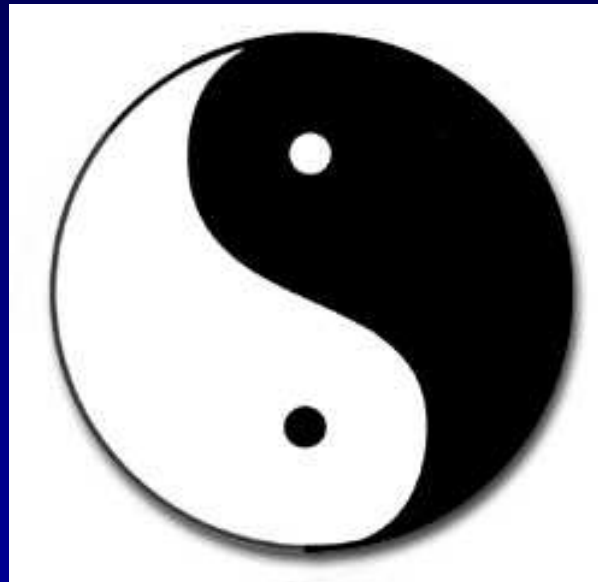


Verstärkung der INH-Hepatotoxizität durch Rifampicin über Kernrezeptoren



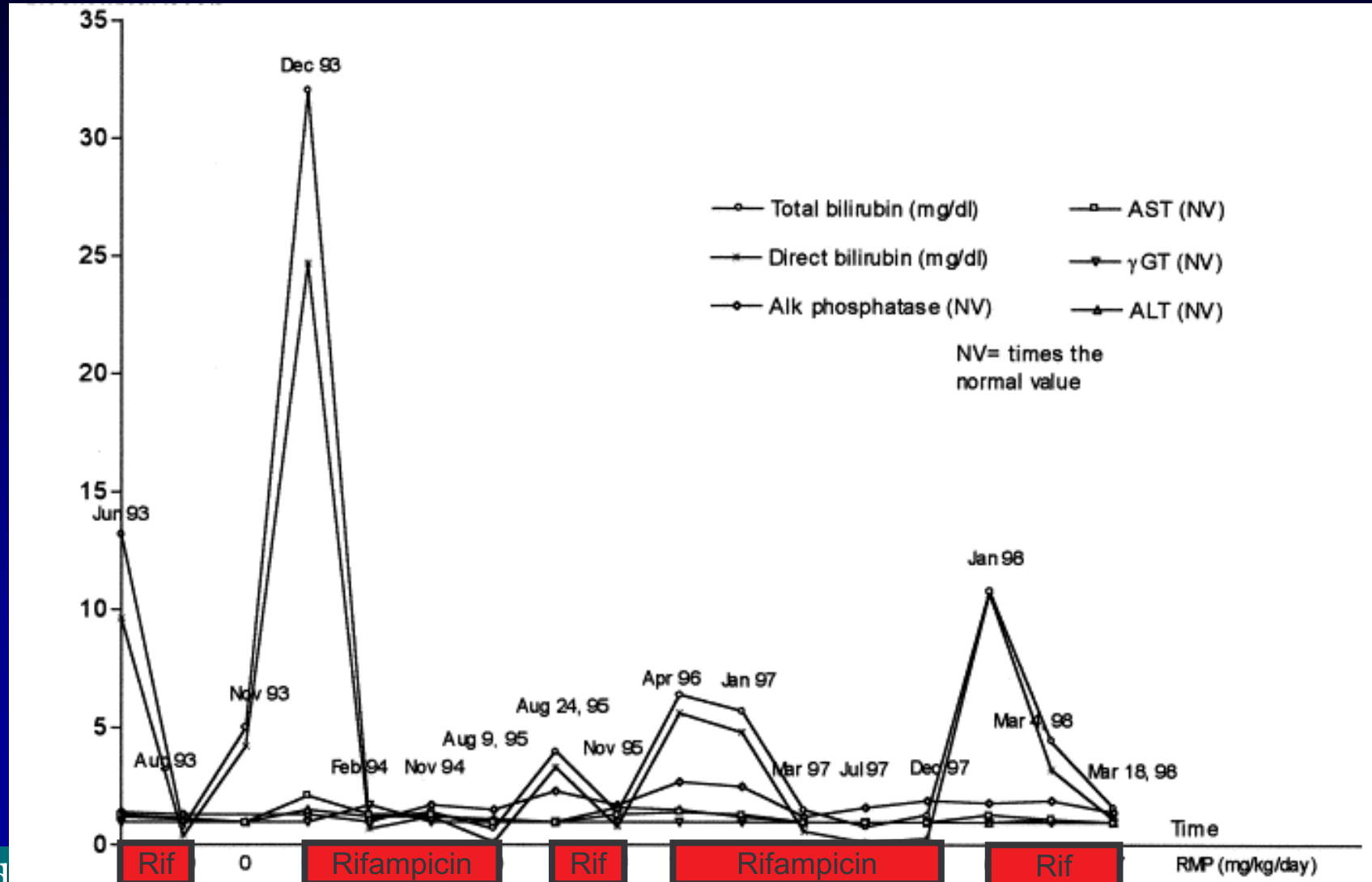
Enzyminduktion: Yin & Yan

Entgiftung

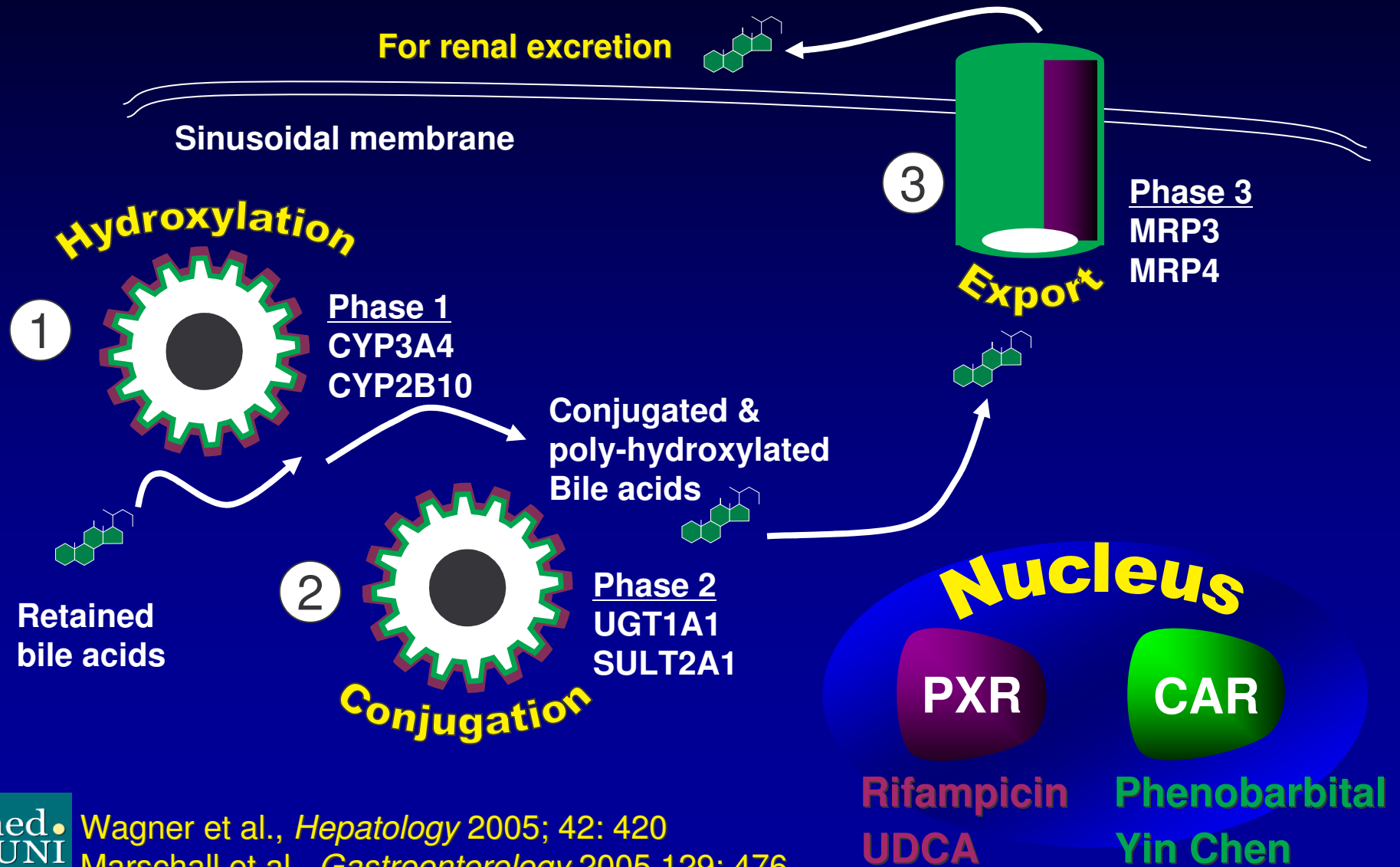


Giftung

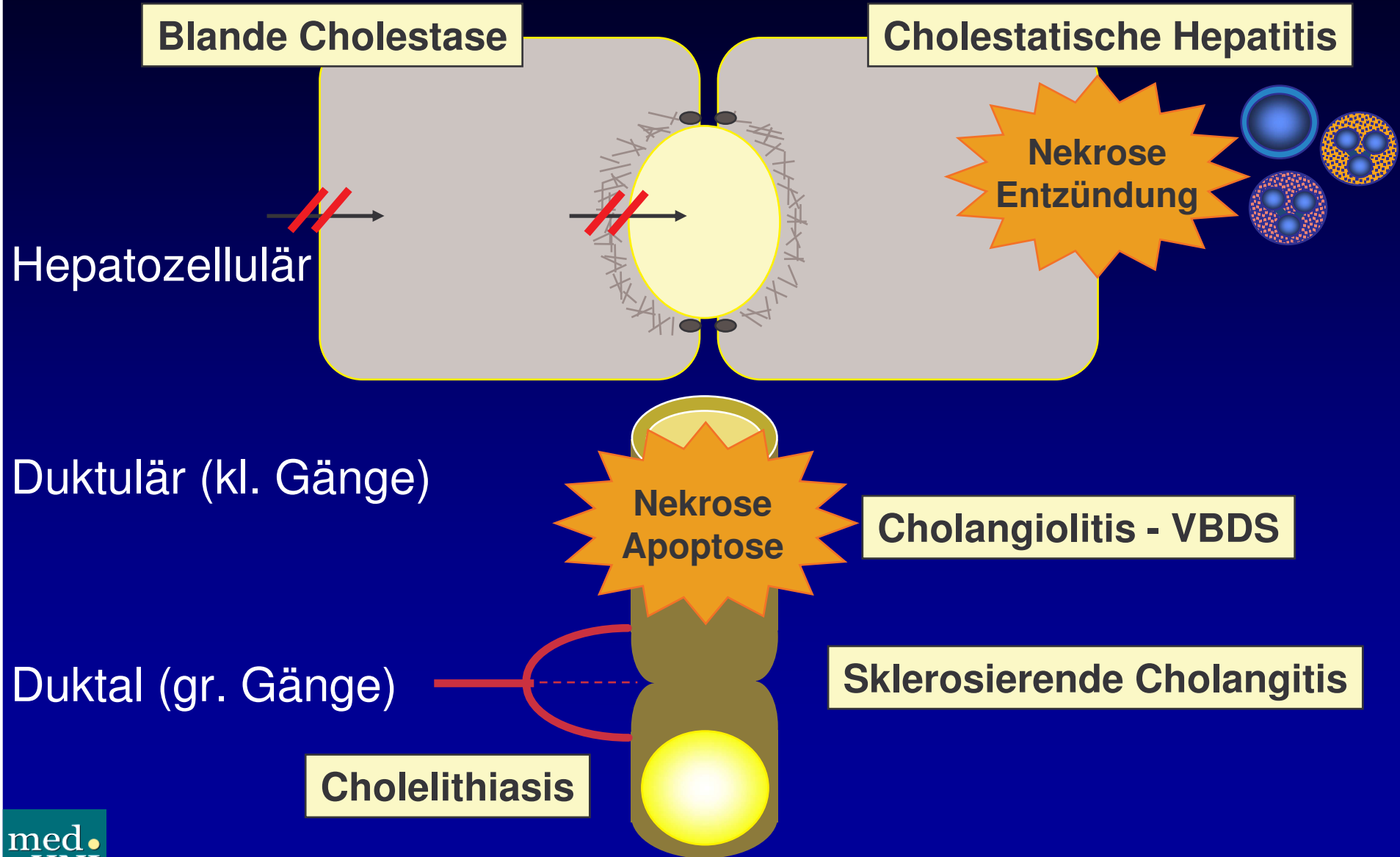
Remission of Cholestasis and Jaundice Under Rifampicin Treatment of Pruritus



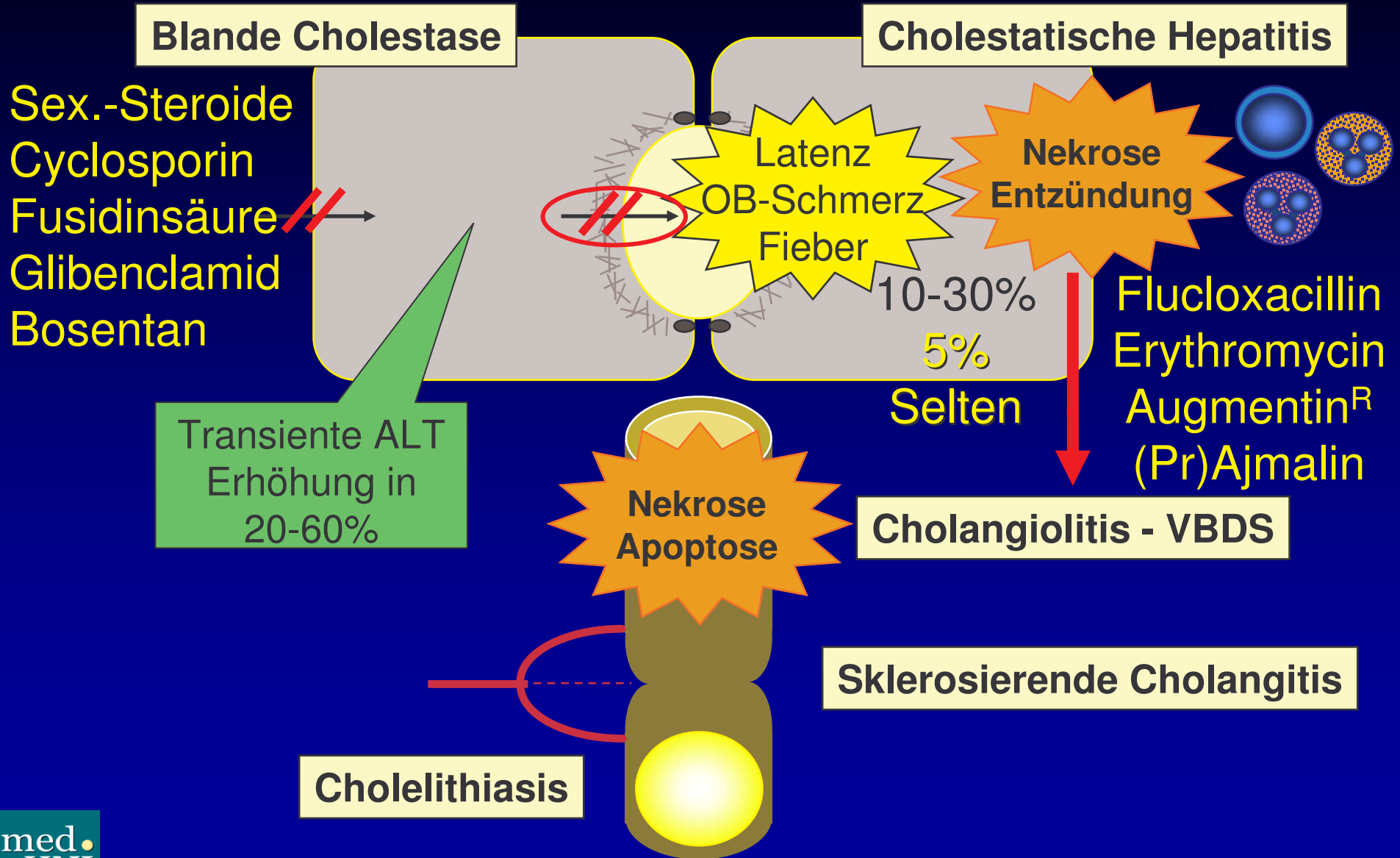
Nuclear Receptors (PXR, CAR) Stimulate Hepatic Transporter & Enzyme Adaptation



Med.-ind. Cholestase: Beispiele



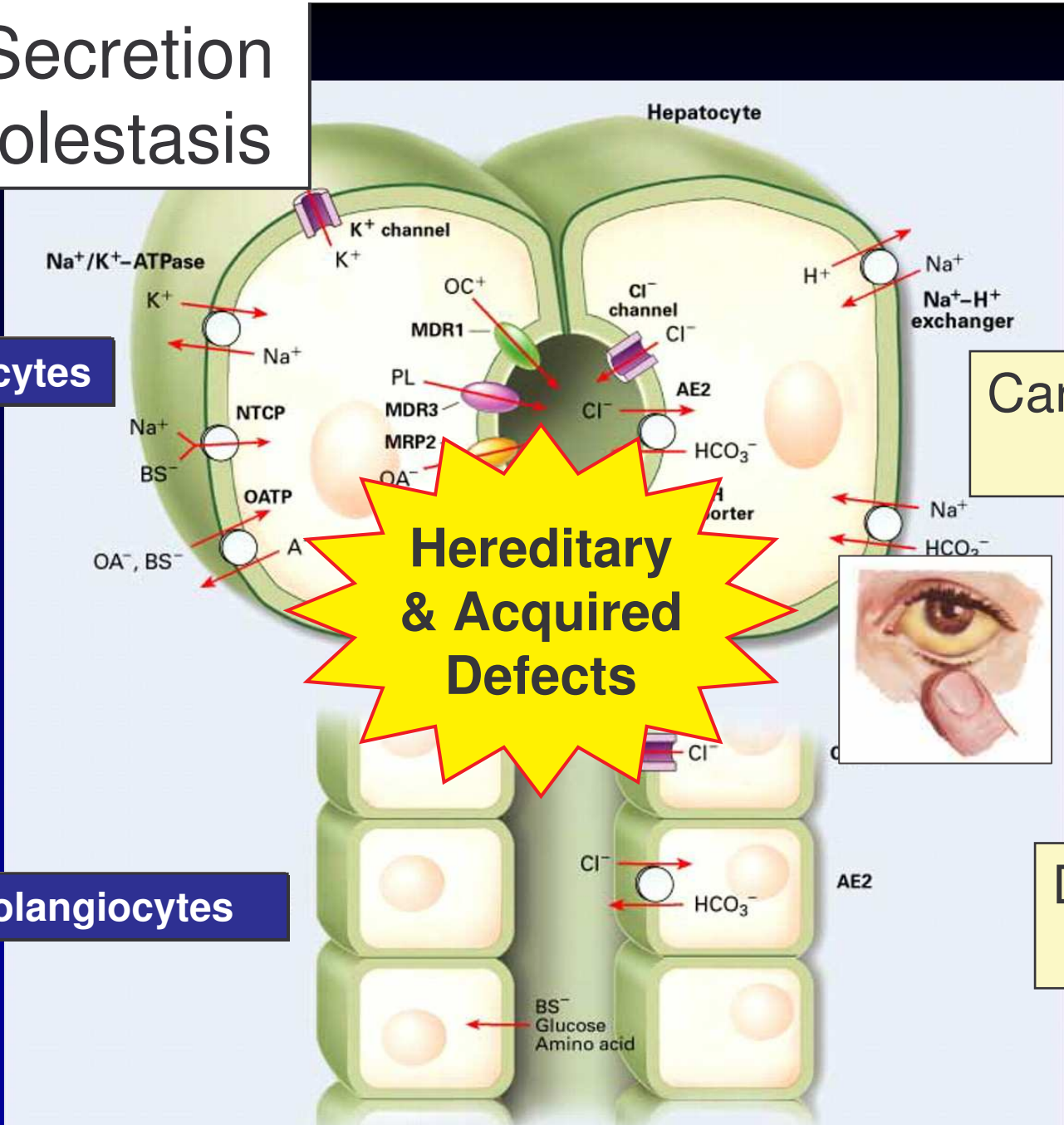
Med.-ind. Cholestase: Beispiele



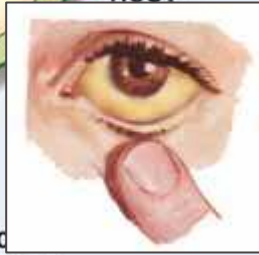
Bile Secretion & Cholestasis

Hepatocytes

Cholangiocytes



Canalicular Bile
70%



Cholestasis
Jaundice

Ductal Bile
30%

Hereditary Transport Defects: A Continuous Spectrum of Diseases

Homozygous

PFIC
(Byler)

Neonates, Infants

“Milder” Mutations

BRIC
(Summerskill-Walshe-Tygstrup)

Adults

Heterozygous

ICP, DILD

Suceptibility

PBC, PSC

Decompensation by
2° Injury:

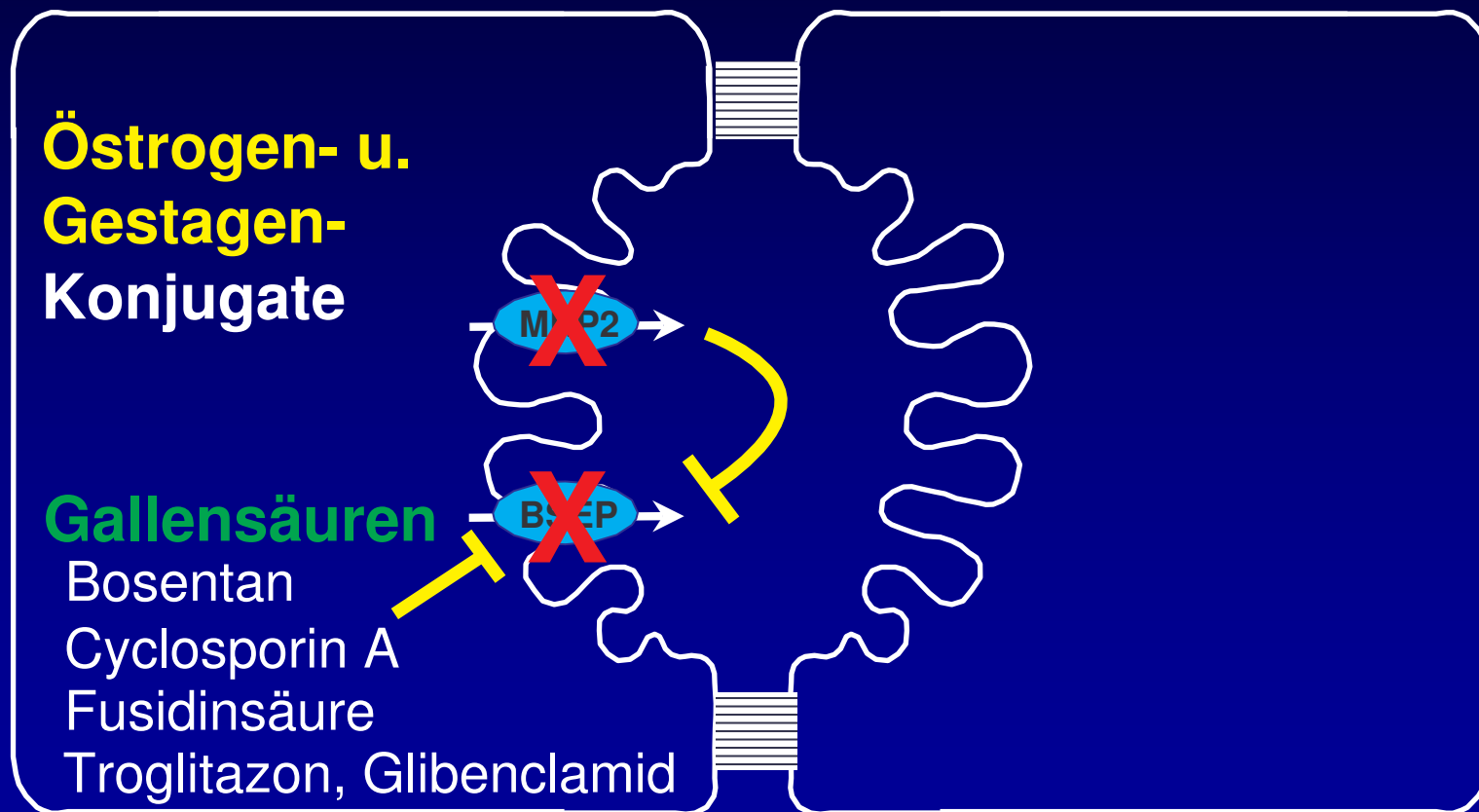
Hormone (ICP)

Drug (DILD), Inflammation

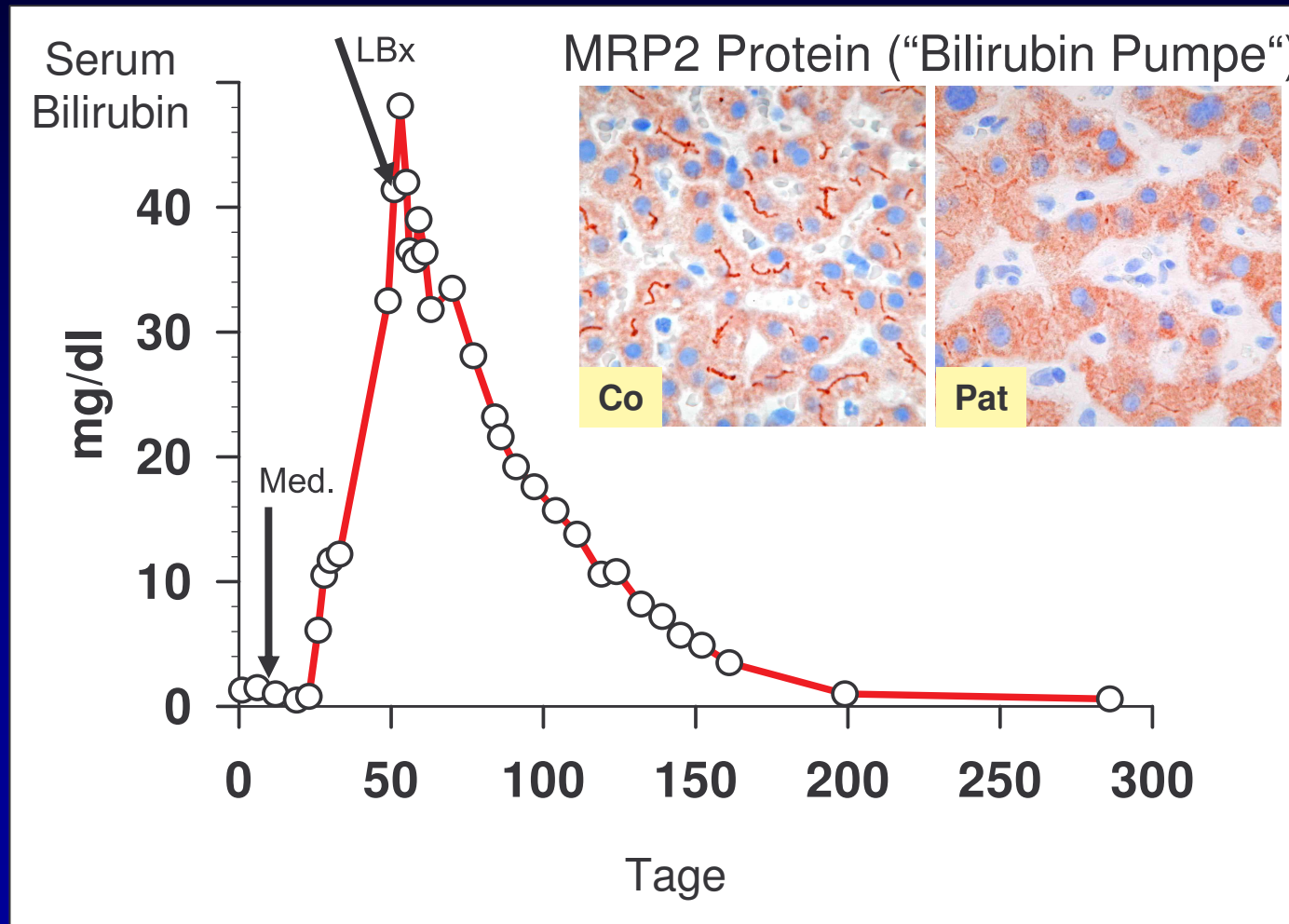
Trauner & Boyer, *Phys Rev* 2003; 83: 633

Trauner et al., *Sem Liver Dis* 2007; 27: 77

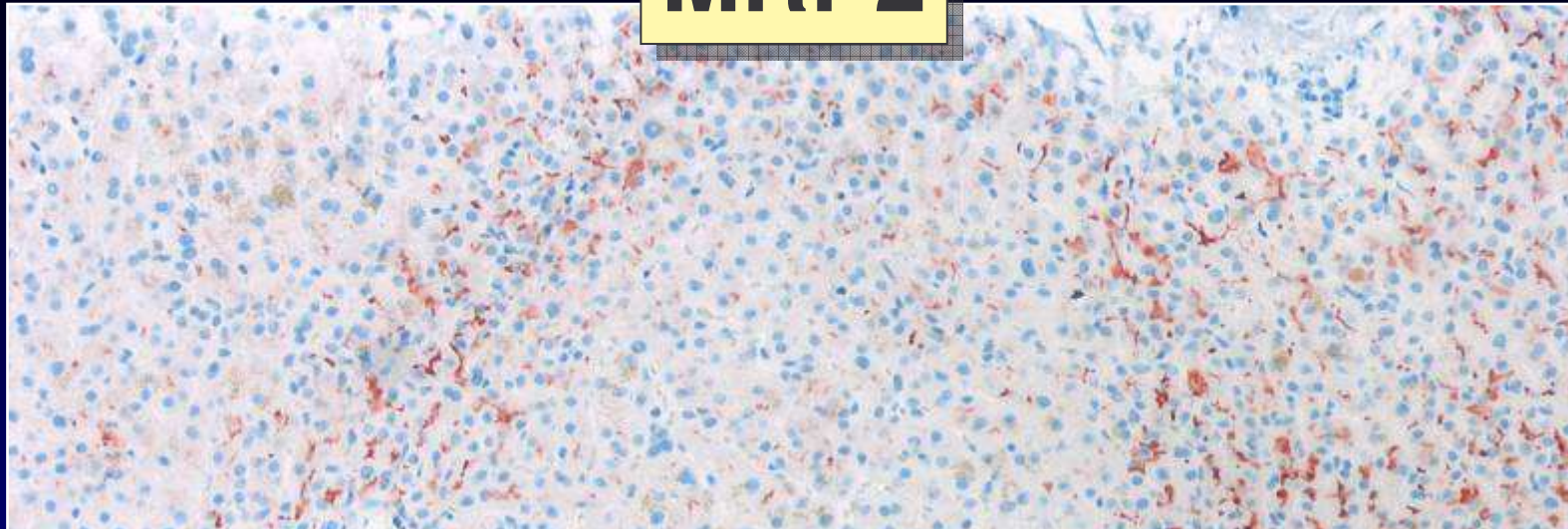
Hemmung der Gallensäuren-Exportpumpe (BSEP) durch Medikamente



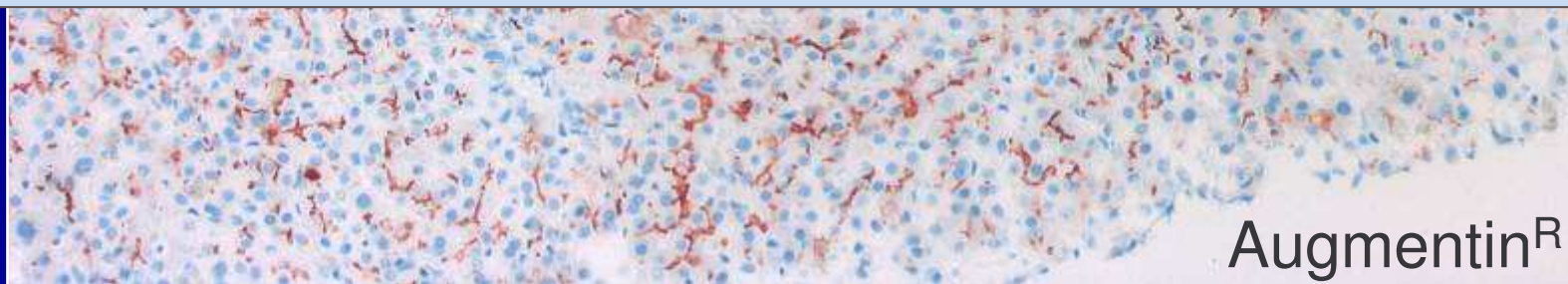
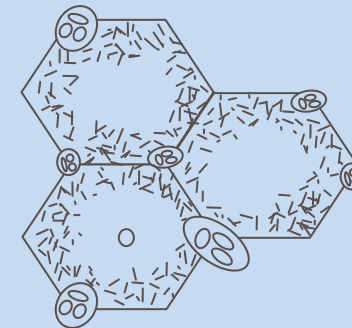
Medikamentös-induzierte Cholestase (Clarithromycin)



MRP2

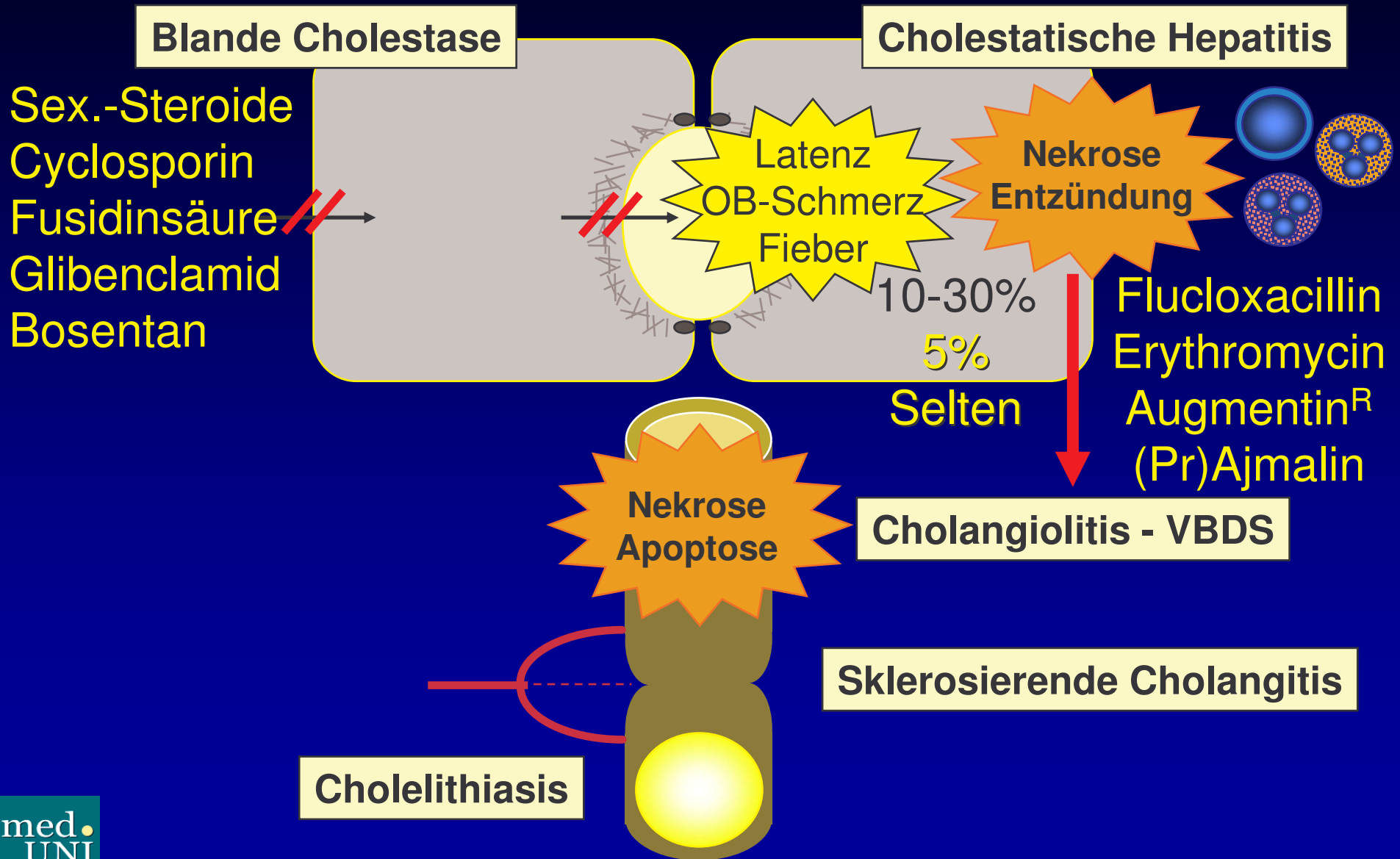


Reduced transporter expression in
zone 3
(amoxicillin/clavulanic acid, clarithromycin)



Augmentin^R

Med.-ind. Cholestase: Beispiele



Medikamentös-induziertes VBDS

- PBC-ähnl. Syndrom (AMA-neg.)
- **Minor Form**
 - Verschwinden von Ikterus + Pruritus
 - Persistenz der biochem. Cholestase
 - Gute Prognose; Therapie: UDCA
- **Major Form**
 - Persistenz von Ikterus + Pruritus
 - Xanthome, Malabsorption
 - Progression zur Zirrhose möglich

Med.-ind. Chronische Hepatitis

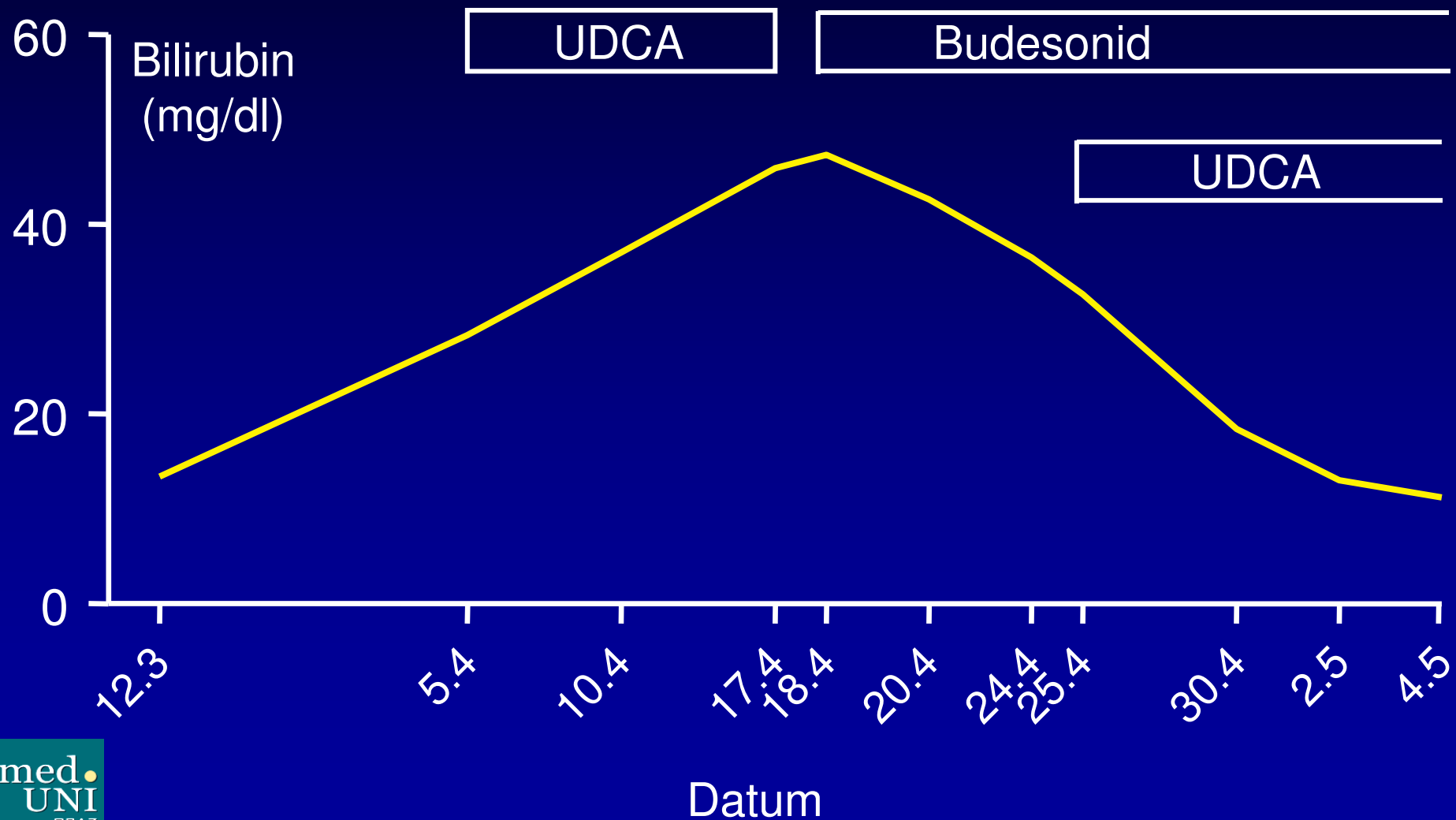
- **Typ 1 ~ Typ 1 AIH (ANA, SMA)**
 - Minocyclin, Nitrofurantoin, Methyldopa
 - Diclofenac, Fenofibrat, Propylthiouracil, Ecstasy
- **Typ 2 ~ Typ 2 AIH (LKM vs. CYPs)**
 - Dihydralazin (CYP1A2), Halothan
- **Typ 3 ~ chron. Hepatitis ohne serolog. Marker**
 - Lisinopril, Sulfonamide, Uracil
- **Typ 4 ~ chron. Toxizität**
 - Paracetamol, Aspirin, Dantrolen, INH

Wann Steroide?

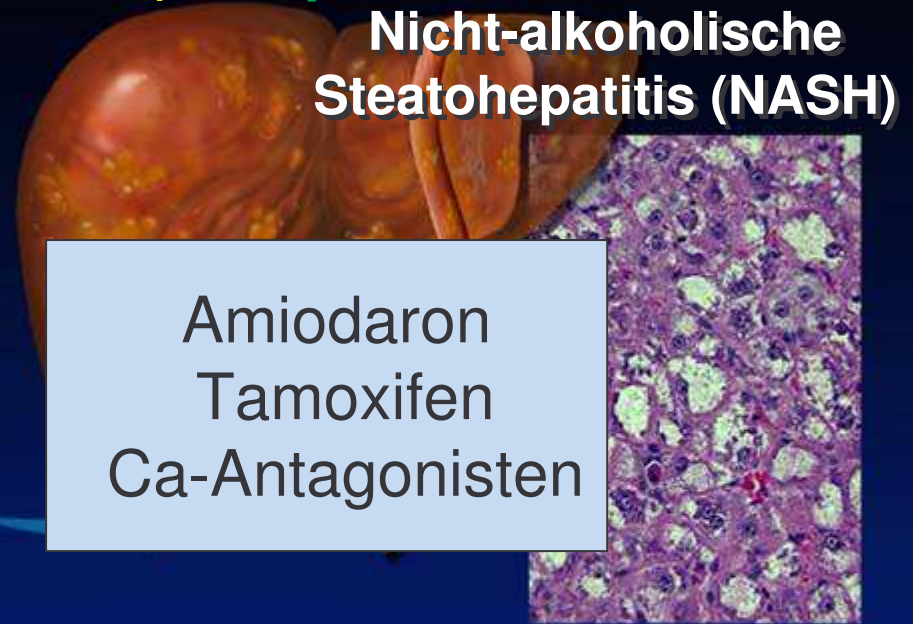
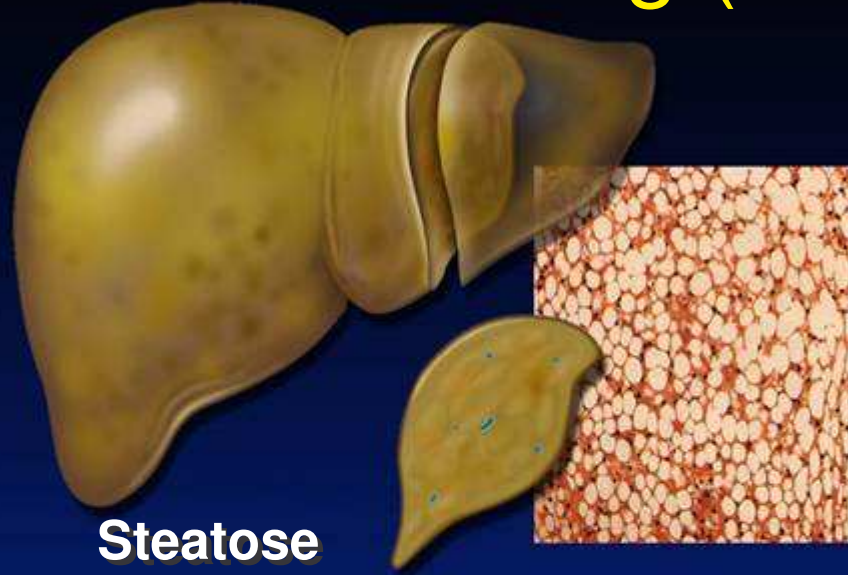
- Restriktiv & kurz (?) einsetzen
- Chron. Hepatitis mit AIH Merkmalen (Diclofenac)
- Granulomatöse Hepatitis (Allopurinol)
- Hypersensitivitäts-Syndrom (Reactive Metabolite Syndrome), Vaskulitis
- Steroid „Whitewash“ bei chol. Hep. ???

Verlauf: Gesamt-Bilirubin

Flucloxacillin-Ind. Cholestase (Pat. B.B.)



Nicht-alkoholische Fettleber- Erkrankung (NAFLD): Spektrum



Amiodaron
Tamoxifen
Ca-Antagonisten



Hepatozelluläres Carcinom

6-Thioguanin & NRH

- 6-TG = Aktiver Metabolit v. Aza/6-MP

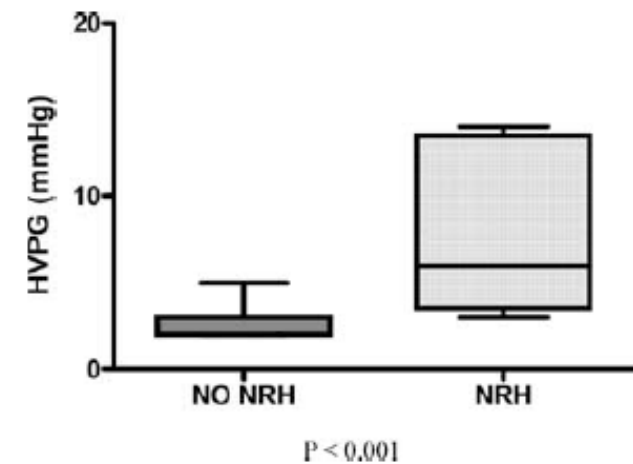
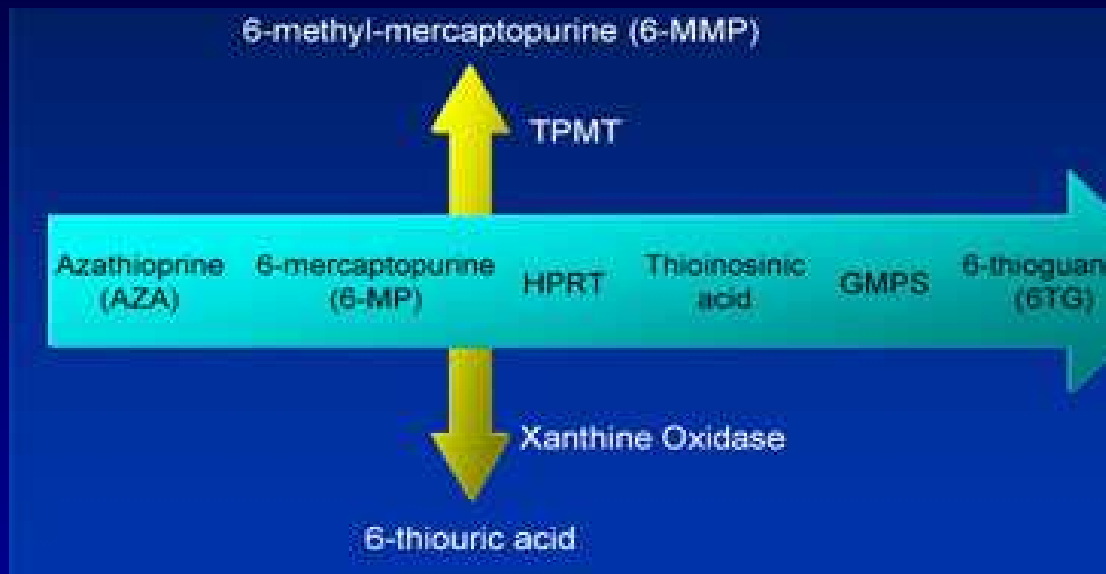


Figure 2. Comparison of the HVPG with the finding of NRH in the liver biopsy. Data are expressed as mean and SEM.

- NRH (36-63%), auch durch Aza, IBD
- Portale Hypertension

Med. Hepatotoxizität: Klin. Diagnose

- Anamnese (Kartei, FK, PC...)
- **Zeitlicher Zusammenhang**
 - Latenz (Wo - Mo), Verlauf nach Absetzen
- „Allergische“ Symptome
- Ausschluss anderer Ursachen (Sono...)
- Scores (wenig praktikabel & fad)
- **Leberbiopsie**: DD, Ausschluss anderer Ursachen, Prognose, protrah./chron.

Med. Hepatoxizität: Therapie

- Sofortiges Absetzen (Wechsel)
- Meiden anderer potent. hepatotox. Med.
- Symptomatisch (Pruritus, Vit.-Mangel)
- Antidote (N-Acetylcystein i.v.)
- Ursodeoxycholsäure ?
- Steroide ?
- Rechtzeitige Listung zur LTx

Spontane Erholung:
> 50 % Paracetamol
< 25 % Idiosynkrasie

Med. Hepatotoxizität: Pitfalls

- Überbewertung isolierter „Leberwerte“
- Ikterische Hepatitis unterbewertet
- Latenzzeit (Antibiotika!) nicht beachtet
- Fehlinterpretation der OB-Schmerzen bei cholestatischer Hepatitis
- Cholestase dauert länger als Hepatitis!
- Überdiagnostik bei Cholestase

Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!

michael.trauner@meduni-graz.at