

// Drug-induced liver injury: Ein kurzer Überblick //

T. MEIER
B. SACHS
(BfArM)

Drug-induced liver injury (arzneimittelinduzierte Leberschädigung; DILI) gilt als die häufigste Ursache des akuten Leberversagens in Europa und in den USA.¹⁻³ DILI wird auch als ein häufiger Grund für den Abbruch des klinischen Entwicklungsprogramms für einen Wirkstoff sowie für die Marktrücknahme eines Arzneimittels nach der Zulassung angeführt.⁴⁻⁷ Allerdings stellt die Einordnung eines Leberschadens als arzneimittelinduziert eine Herausforderung dar. In diesem Artikel wird ein kurzer Überblick zu DILI gegeben.

DIE IDIOSYNKRATISCHE DILI IST NICHT VORHERSEHBAR

DILI wird definiert als ein Leberschaden, der durch die Anwendung eines Arzneimittels verursacht wird, wenn alle anderen Ursachen ausgeschlossen wurden.⁵ DILI kann in eine intrinsische und eine idiosynkratische Form unterteilt werden. Die intrinsische Form wird als dosisabhängig und weitgehend vorhersehbar beschrieben.^{5,8,9} Sie kann häufig in Tierstudien reproduziert werden und prinzipiell bei allen Anwendern auftreten. Die Leberschädigung wird durch die Toxizität des Wirkstoffes oder seiner Metaboliten bedingt. Beispielhaft ist die Leberschädigung durch Paracetamol.^{7,9} Dagegen soll die idiosynkratische Form auf immunologische Mechanismen oder metabolische Besonderheiten zurückzuführen sein. Eine Darstellung im Tiermodell ist meistens nicht möglich.^{7,8,10} Sie tritt nicht bei allen Exponierten, sondern nur in einer Untergruppe empfänglicher Patienten auf.^{7,9,11} Die idiosynkratische DILI gilt prinzipiell als dosisunabhängig. Allerdings wurde in einer Studie eine Dosisabhängigkeit beschrieben (9 % von 598 DILI-Fällen traten bei einer Dosierung von ≤ 10 mg/Tag auf, 14,2 % bei Dosierungen zwischen 11–49 mg/Tag und 77 % bei Dosierungen ≥ 50 mg/Tag).¹³ Daher gehen auch manche Autoren von einer gewissen Dosisabhängigkeit zumindest für bestimmte Arzneimittel aus.^{5,11-13}

Weiterhin kann DILI in Abhängigkeit vom Muster der Leberwertveränderungen in eine hepatozelluläre, eine cholestatische und eine gemischte Form unterteilt werden, basierend auf einer CIOMS-Klassifikation von 1990,¹⁴ zu der es aktuelle Modifikationen gibt.⁹

DILI IST EINE AUSSCHLUSSDIAGNOSE

Klinisch umfasst DILI das gesamte Spektrum von asymptomatischer Leberwerterhöhung bis zum akuten Leberversagen.^{7,15} Anders als bei Lebererkrankungen oder Leberschäden anderer Ursache, die oft ein bestimmtes Erscheinungsbild aufweisen, gibt es bei DILI keine spezifischen Zeichen, Symptome oder konfirmatorische, diagnostische Tests.¹⁰ Darüber hinaus kann sich DILI je nach Patient klinisch unterschiedlich präsentieren und anderen Lebererkrankungen ähneln.⁵ Allerdings sind für einzelne Wirkstoffe typische DILI-Phänotypen bekannt, so z. B. ein hepatozelluläres Schädigungsmuster bei Isoniazid oder ein cholestatisches Schädigungsmuster bei Chlorpromazin.^{9,16}

Die Diagnose DILI kann erst gestellt werden, wenn nicht arzneimittelbedingte Ursachen ausgeschlossen wurden.^{5,7,9} Kriterien, die im Rahmen der diagnostischen Abklärung adressiert werden sollten, wurden publiziert bzw. sind Gegenstand verschiedener Scores.^{9,17} Ein zentraler Teil der Definition einer DILI ist der Kausalzusammenhang mit der Arzneimittelanwendung. Bei vorhandenem zeitlichen Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe und durch Ausschluss anderer Auslöser wird das Arzneimittel als Ursache des Leberschadens angenommen.⁷ Einer genauen Anamnese und Befunderhebung kommt daher eine besondere Bedeutung für die Diagnose einer DILI zu.⁹

DIAGNOSE UND KAUSALITÄTBEWERTUNG

Während der Kausalzusammenhang einer unerwünschten Arzneimittelwirkung üblicherweise nach organunspezifischen WHO-Kriterien bestimmt wird,¹⁸ wurde in den späten 1980-er Jahren versucht, für DILI leberspezifische Diagnosekriterien festzulegen. Ziel war es, solche Kriterien zu bestimmen, die es erlaubten, auch mit lückenhaften Daten, beispielsweise aus der Spontanberichterstattung, eine Kausalitätsbewertung vorzunehmen, die ein minimales Risiko für Fehler aufwies.¹⁷ Dieser Bewertungsbogen wurde nach dem Sponsor des ersten Expertengremiums RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) genannt.¹⁷

Seit der Veröffentlichung des RUCAM-Scores wurde der Methode wiederholt vorgeworfen, dass sie insbesondere für Nichthepatologen zu kompliziert und schlecht reproduzierbar sei.¹⁹ In der Konsequenz wurden auf der Basis von RUCAM weitere Bewertungsskalen wie z. B. das Maria and Victorino Scoring System oder die Digestive Disease Week-Japan (DDW-J) Scala entwickelt.²⁰ Es wurde dem RUCAM-Score ebenfalls vorgeworfen, dass er nicht arzneimittelbedingte Ursachen überbewerte und damit DILI-Fälle nicht als solche erkenne. In der Konsequenz sind einige Gremien wie das US Drug-induced liver injury network (DILIN) oder die Mitglieder des spanischen DILI-Registers dazu übergegangen, Fälle von Leberschäden auf der Basis von RUCAM und zusätzlich durch ein Expertengremium bewerten zu lassen.¹⁹ Bis heute sind die Diagnosekriterien für eine DILI Gegenstand wissenschaftlicher Debatten.^{19, 20}

PATHOGENESE NOCH UNKLAR

Die genaue Pathogenese von DILI ist unklar. Ein Modell für den mechanistischen Hintergrund geht von drei Stufen aus. In der ersten Stufe verursachen hauptsächlich reaktive Metabolite von Arzneimitteln direkten Zellstress, greifen in mitochondriale Funktionen ein oder triggern eine Immunreaktion. Direkter Zellstress kann beispielsweise in der Hemmung der Gallensalzpumpe bestehen, was zu einer Akkumulation der Substrate in der Zelle und dadurch zu einer Schädigung der Hepatozyten führt. Der Eingriff in die mitochondriale Funktion kann in einer Hemmung der Atmungskette, daraus folgender ATP-Verarmung und einer Anreicherung von reaktiven Sauerstoffen bestehen oder in einer Hemmung der β -Oxidation mit nachfolgender Steatose oder aber in einer Öffnung der mitochondrialen Membranen. Spezifische Immunantworten wiederum schließen zytotoxische T-Zellen und die Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen ein.

Die zweite Stufe beschreibt die Öffnung der mitochondrialen Membranen durch initialen Zellstress oder eine Immunantwort. In der Folge binden Tumornekrosefaktor und Fas Ligand an intrazelluläre Todesrezeptoren.

In der dritten Stufe schließlich führt die beeinträchtigte mitochondriale Funktion und Energieproduktion zu einer Zellapoptose oder -nekrose. Zwischen den verschiedenen Schädigungswegen gibt es Verbindungen, Adaptationen und Reparaturmechanismen. Das Modell beschreibt eine Theorie der DILI-Pathogenese als Ganzes und legt sich nicht auf die Beschreibung einer DILI-Untergruppe fest.²¹

DILI IST NICHT HÄUFIG

Die genaue Inzidenz von DILI ist aufgrund der Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung schwer zu bestimmen. In einer retrospektiven populationsbezogenen Studie wurde eine Inzidenzrate von 2,4 pro 100.000 Patientenjahren gefunden.²² In drei prospektiven Studien lag die Inzidenzrate bei 3,4 (Spanien), 13,9 (Frankreich) bzw. 19,1 (Island) Fällen pro 100.000 Einwohner.^{23–25}

Zu berücksichtigen ist, dass zwar potentiell viele Wirkstoffe eine DILI auslösen können,^{5, 26} das Risiko für die meisten Wirkstoffe aber eher gering ist (1 : 10.000 bis 1 : 100.000).⁵ Dahingegen soll die Anwendung bestimmter Wirkstoffe mit einem höheren Risiko verbunden sein. Beispielsweise wurde in einer älteren Studie aus 2004 die höchsten Inzidenzraten für Chlorpromazin, Azathioprin und Sulfasalazin beschrieben.^{16, 22}

DEMOGRAPHISCHE PARAMETER

Von einigen Autoren wurde beschrieben, dass DILI häufiger bei Frauen, älteren Personen sowie solchen mit höherem sozioökonomischem Status auftritt.^{15, 26} Manche Autoren sehen nicht diese demografischen Faktoren als Risiko, sondern führen die unterschiedliche Häufigkeit auf den unterschiedlichen Arzneimittelgebrauch in diesen Populationen zurück.⁹ So soll DILI auch bei Kindern, wegen der häufigen Anwendung von Antibiotika, öfter vorkommen.²⁶ Für Flucloxacillin-induzierte DILI wurde in einer Studie eine starke Assoziation mit einem bestimmten HLA-Typ (HLA-B*5701) festgestellt.²⁷

SCHWEREGRAD UND PROGNOSE

Zur Klassifizierung des Schweregrades einer DILI hat das US Drug-induced liver injury network (DILIN) eine Fünfpunkte-Skala entworfen, die von „mild“ (Transaminasenerhöhung und geringe oder keine Änderung von Bilirubin und INR) über „severe“ (Leberversagen) bis zu „fatal“ mit Lebertransplantation oder Todesfällen reicht.²⁸ Schon Ende der 1960-er Jahre wurde von Hyman Zimmermann beschrieben, dass die Kombination aus hepatozellulärem Schaden und Ikterus, der nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden kann, mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (tödlicher Verlauf in 10–50 % der Fälle; vor den Zeiten der Lebertransplantation).^{29, 30} Zu diesem später sogenannten Hy's law³¹ wurden Modifikationen publiziert.³² Literaturangaben zufolge entwickeln ca. vier bis zehn Prozent der Patienten mit idiosynkratischer DILI ein akutes Leberversagen.^{9, 32} Die Prognose für Patienten, die ein akutes Leberversagen entwickeln, hängt unter anderem von der richtigen Einschätzung des Verlaufs und den Möglichkeiten zur Lebertransplantation ab. Insgesamt ist die Prognose für diese Patienten schlecht. Es wird geschätzt, dass ungefähr 60 bis 80 Prozent der Patienten mit DILI-bedingtem akuten Leberversagen eine Lebertransplantation benötigen oder sterben.^{9, 33–35}

BEKANNTE DILI-AUSLÖSENDE WIRKSTOFFE

Die zentrale Rolle der Leber bei der Metabolisierung vieler Arzneimittel wurde als möglicher Grund angeführt, warum sehr viele Wirkstoffe eine DILI auslösen können.⁵ In westlichen Ländern werden die meisten Fälle mit Antibiotika (45 % aller DILI-Fälle in dem American DILI Network¹⁵, ZNS-wirksamen Substanzen (z. B. Antikonvulsiva) und NSAIDs (z. B. Diclofenac) in Verbindung gebracht.^{5, 9, 15, 23} Weitere genannte Wirkstoffgruppen sind beispielsweise Statine, Koagulationshemmer und Immunsuppressiva.^{5, 26} Unter den Antibiotika werden Amoxicillin-Clavulansäure (v. a. Clavulansäure)⁵, Flucloxacillin, Isoniazid, Nitrofurantoin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (v. a. die Sulfonamid-Komponente) häufig genannt.^{5, 36} Halothan und Chlorpromazin wurden in früheren Jahren häufig als DILI-Auslöser beschrieben.¹⁶ In der Tabelle auf Seite 24 sind die acht in drei prospektiven Studien am häufigsten genannten Wirkstoffe aufgeführt. Der Unterschied der Ranglisten im internationalen Vergleich wird auf Unterschiede in Bezug auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln in den Ländern und nationalen Verschreibungsgewohnheiten zurückgeführt.^{5, 10}

REFERENZEN

- Bernal W et al.: Acute Liver Failure. *N Engl J Med.* 2013;369:2525-2534
- Reuben A et al.: Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52:2065-2076
- Wei G et al.: Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med.* 2007;262:393-401
- Seeff LB: Drug-Induced Liver Injury Is a Major Risk for New Drugs. *Dig Dis.* 2015;33:458-463
- Björnsson ES: Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol.* 2015;89:327-334
- Regev A: Drug-Induced Liver Injury and Drug Development: Industry Perspective. *Semin Liver Dis.* 2014;34:227-239
- Katarey D et al.: Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond).* 2016;16:s104-s9
- Siederissen CHz et al.: Arzneimittelinduzierte Leberschäden. In Manns MP et al.: *Praxis der Hepatologie.* Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2016
- Chalasani NP et al.: ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:950-966
- Fontana RJ et al.: Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010;52:730-742
- Iorga A et al.: Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5)
- Lucena MI et al.: Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: A prospective series from Spain. *Hepatology.* 2006;44:850-856
- Roth RA et al.: Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity--two villains or one? *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332:692-697
- Criteria of drug-induced liver disorders. *Journal of Hepatology.* 1990;11:272-276

Tabelle: Die acht in den drei prospektiven Studien am häufigsten als Auslöser genannten Wirkstoffe

Quelle: modifiziert nach⁵

DILIN-Studie USA ¹⁵	Studie aus Island ²⁵	Register aus Spanien ²³
Amoxicillin-Clavulansäure	Amoxicillin-Clavulansäure	Amoxicillin-Clavulansäure
Isoniazid	Diclofenac	Isoniazid
Nitrofurantoin	Azathioprin	RIP + INH + PIZ**
SMZ/TMP***	Infliximab	Flutamid
Minocyclin	Nitrofurantoin	Ibuprofen
Azithromycin	Isotretinoin	Ebrotidin*
Ciprofloxacin	Atorvastatin	Diclofenac
Diclofenac	Doxycyclin	Atorvastatin

* In Spanien 1998 wegen Leberschädigung vom Markt genommen

** Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid

*** Sulfamethoxazol, Trimethoprim

AUCH PFLANZLICHE WIRKSTOFFE LÖSEN DILI AUS

Manche Autoren differenzieren DILI (drug-induced liver injuries) von HILI (herbal-induced liver injuries),³⁷ während andere Autoren den Begriff HDS (herbal and dietary supplements induced liver injuries), also Leberschäden durch pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel, verwenden oder in die DILI-Definition auch pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel einbeziehen.⁵ Nach Björnsson sollen in der westlichen Welt je nach Studie (Methodik, Population etc.) zwischen zwei bis 20 Prozent aller Fälle von Leberschäden auf pflanzliche Produkte oder Nahrungsergänzungsmittel zurückzuführen sein.⁵

Eine besondere Situation ergibt sich in Korea und anderen asiatischen Ländern, da hier die Anwendung pflanzlicher Produkte im Rahmen der Volksmedizin weit verbreitet ist. Pflanzliche Produkte werden als natürlich und sicher angesehen, obwohl sie häufig keiner Regulierung unterliegen.²⁰ So waren pflanzliche Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel in einer Studie aus Korea die häufigsten DILI-Auslöser.²⁰ Bei pflanzlichen Mitteln (ohne Arzneimittelstandard) ist allerdings prinzipiell zu berücksichtigen, dass auch Kontaminationen mit Aflatoxinen, Pestiziden, Schwermetallen und Mikroorganismen zur Hepatotoxizität beitragen können.²⁶

DILI-DATENBANKEN

Um DILI weiter zu erforschen, wurden eigene DILI-Datenbanken bzw. DILI-Netzwerke geschaffen, die gezielt und prospektiv DILI-Fälle sammeln, die dann meist durch Hepatologen bewertet werden.³⁸ Die LiverTox-Datenbank (<http://livertox.nlm.nih.gov>)²⁸ ist beispielsweise eine bekannte DILI-Datenbank aus den USA, in der Informationen zu DILI, u. a. auch zur Hepatotoxizität bestimmter Wirkstoffe, zusammengetragen werden. Ein anderes DILI-Register wird in Spanien betrieben.²³ Im Jahr 2014 wurde auch eine europäische DILI-Datenbank initiiert.³⁹ Einige der Veröffentlichungen zu Ranglisten von Arzneimitteln, die DILI auslösen, nutzten solche Datenbanken bzw. Netzwerke.^{15, 16, 23}

15. Chalasani N et al.: Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924-1934, 1934.e1-4

16. Björnsson ES: Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci*. 2016;17:224

17. Danan G et al.: Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323-1330

18. Edwards IR et al.: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000;356:1255-1259

19. Lewis JH: Causality Assessment: Which Is Best – Expert Opinion or RUCAM? *Clin Liver Dis*. 2014;4:4-8

20. Suk KT et al.: A Prospective Nationwide Study of Drug-Induced Liver Injury in Korea. *Am J Gastroenterol*. 2012;107: 1380-1387

21. Russmann S et al.: Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem*. 2009;16:3041-3053

22. De Abajo FJ et al.: Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:71-80

23. Andrade RJ et al.: Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology*. 2005;129:512-521

24. Sgro C et al.: Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology*. 2002;36:451-455

25. Björnsson ES et al.: Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients With Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144:1419-1425

26. Licata A et al.: A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:112-121

FAZIT

Drug-induced liver injury (DILI) wird definiert als ein Leberschaden, der durch die Anwendung eines Arzneimittels verursacht wird, wenn alle anderen Ursachen ausgeschlossen wurden.

Es gibt eine intrinsische, die dosisabhängig und weitgehend vorhersehbar ist, und eine idiosynkratische Form. Letztere Form tritt nur in einer Untergruppe empfänglicher Patienten auf und gilt prinzipiell als dosisunabhängig. Allerdings wurde auch für sie eine gewisse Dosisabhängigkeit beschrieben.

Insbesondere die idiosynkratische Form der DILI ist in ihrem Erscheinungsbild sehr variabel. Dadurch und weil es sich bei DILI um eine Ausschlussdiagnose handelt, ist die kausale Zuordnung zu einem Arzneimittel schwierig und setzt Kenntnisse zur Physiologie und Pathophysiologie der Leber voraus.

Um DILI weiter zu erforschen, wurden daher eigene DILI-Datenbanken bzw. DILI-Netzwerke geschaffen, in denen gezielt und prospektiv DILI-Fälle gesammelt und durch Experten bewertet werden (z. B. die LiverTox-Datenbank: <http://livertox.nlm.nih.gov>).

Das Auftreten von DILI scheint länderspezifischen Unterschieden bei der Anwendung von Arzneimitteln zu folgen. In westlichen Ländern werden die meisten DILI-Fälle mit Antibiotika, ZNS-wirksamen Substanzen und NSAIDs in Verbindung gebracht, während in Asien ein erheblicher Teil der DILI-Fälle pflanzlichen Produkten zugerechnet wird.

Aufgrund der Komplexität der Kausalbewertung und weil die Häufigkeit von DILI immer auch vom Arzneimittelgebrauch abhängt, haben Ranglisten zu häufigen DILI-Auslösern nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.

27. Daly AK et al.: HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009;41:816-819

28. LiverTox: <https://livertox.nih.gov/Severity.html>

29. Zimmerman HJ: The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol Med*. 1968;12:135-161

30. Zimmerman HJ: Drug-induced liver disease. 8th edn ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers

31. Temple R: Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoeconomics Drug Saf*. 2006;15:241-243

32. Robles-Diaz M et al.: Use of Hy's Law and a New Composite Algorithm to Predict Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2014;147:109-118.e5

33. Ostapowicz G et al.: Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947-954

34. Hoofnagle JH et al.: Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 1995;21:240-252

35. O'Grady JG et al.: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-445

36. Garcia Rodriguez LA et al.: Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med*. 1996;156:1327-1332

37. Douros A et al.: Herb-Induced Liver Injury in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Int J Mol Sci*. 2016;17:114

38. Luo G et al.: A review of drug-induced liver injury databases. *Arch Toxicol*. 2017;91:3039-3049

39. Prospective European Drug-induced liver injury (DILI) Registry (Pro-Euro-DILI Registry). www.proeurodili.eu/m/