

Diplomarbeit

Charakterisierung und Outcome der PatientInnen mit Drug-Induced Liver Injury an der Medizinischen Universität Graz zwischen 2004 und 2016

eingereicht von

Steffen Scheck

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitäts-Klinikum für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Gernot Zollner

Universitäts-Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Medizinische Universität Graz

Dr. med. univ. Florian Rainer

Universitäts-Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Medizinische Universität Graz

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25.10.2017

Steffen Scheck eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei die Entstehung dieser Arbeit und dem damit verbundene Studienabschluss sowohl als auch bei dem Studium als solchem unterstützt haben.

Allen voran möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern Priv. Doz. Dr. Gernot Zollner und Dr. Florian Rainer für die exzellente Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Mein spezieller Dank gilt meinen Eltern, Margret und Gerhard, die mich stets unterstützt und somit maßgeblich zu einem erfolgreichen Studium beigetragen haben. Auch möchte ich mich bei meiner Freundin Nina bedanken, die mich über den größten Teil meines Studiums begleitet hat. Zuletzt seien hier noch meine beiden Geschwister Sebastian und Annkathrin, sowie meine beiden Studienkollegen Christian und Dominik erwähnt.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die idiosynkratisch medikamentös-toxische Leberschädigung (drug-induced liver injury/DILI) ist eine durch Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel hervorgerufene Schädigung des Leberparenchyms und/oder der Gallengänge. Prinzipiell handelt es sich um eine seltene, dosisunabhängige Nebenwirkung von Medikamenten. Die Inzidenz liegt bei ca. 19:100.000. Ziel dieser Studie war die Ermittlung der DILI Fälle, sowie deren Charakterisierung, an der Medizinischen Universität Graz zwischen 2004 und 2016.

Methoden: DILI wurde als eine medikamentös-induzierte Erhöhung der ALT/AST >5-fache des oberen Normwertes (upper limit of normal/ ULN) oder der AP >2 ULN und/oder einer Erhöhung des Bilirubins um ≥ 2.5 ULN bzw. der INR >1.5 mit jeder Erhöhung der ALT/AST oder AP definiert. Durch eine Schlagwortabfrage des elektronischen Dokumentationssystems wurden PatientInnen ermittelt, die sich im genannten Zeitraum aufgrund von DILI in ambulanter oder stationärer Behandlung befanden. Nicht relevante Fälle wurden exkludiert. Die PatientInnen wurden hinsichtlich Outcome, Schweregrad sowie laborchemischer Parameter klassifiziert.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum gab es insgesamt 90 Fälle einer medikamentös-toxischen Leberschädigung. Die häufigsten Stoffklassen waren Antibiotika (n=36), NSAR (n=10), anabole Steroide (n=8) und Nahrungsergänzungsmittel (n=6). Als einzelnes Präparat war Amoxicillin/Clavulansäure mit n=21 an erster Stelle. Nach R-Ratio wurden 61% (n=55) der PatientInnen als hepatozellulär, 21% (n=19) als cholestatisch und 17% (n=15) als gemischt klassifiziert. Der überwiegende Anteil der PatientInnen (n=49) erholte sich nach Absetzen des Medikamentes spontan. Bei 13% (n=12) der PatientInnen kam es zu einer chronischen Schädigung der Leber, 3 PatientInnen verstarben. Der Großteil der DILI Fälle wurde als mild oder moderat klassifiziert, diesen beiden Kategorien wurden insgesamt knapp 60% der Fälle zugeteilt. Schwere Verläufe mit Zeichen eines akuten Leberversagens betrafen fast jeden zehnten Patienten (n=8). Bei PatientInnen mit schwerem Verlauf kam es signifikant häufiger zu einer Chronifizierung, als bei PatientInnen mit mildem Verlauf ($p=0,01$). PatientInnen, die sich spontan erholten, waren hingegen jünger als PatientInnen die chronisches DILI aufwiesen oder verstarben, (Altersmedian bei 60 vs. 65 vs. 67 Jahre, $p=0,02$).

Fazit: Mit 90 DILI Fällen über den Zeitraum von 12 Jahren, waren klinisch relevante Fälle einer idiosynkratisch medikamentös-toxischen Leberschädigung auch an der Medizinischen Universität Graz vertreten. Das Outcome war überwiegend gut, jedoch kam es bei 13% der PatientInnen zu einer Chronifizierung und 3 PatientInnen verstarben.

Abstract

Background: Idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) is an injury of the liver or bile ducts due to medication or dietary supplements. It is a rather rare dose-unrelated medical side effect. The estimated incidence is around 19:100.000. The aim of this study was to determine the number of DILI cases at the Medical University of Graz between 2004 and 2016.

Methods: DILI was defined as a drug-induced elevation of the ALT/AST >5 upper limit of normal (ULN) or AP >2 ULN and/or bilirubin \geq 2.5 ULN or INR >1.5 with any elevation of the ALT/AST or AP. The electronic documentation system was searched for key words to identify any patients who underwent treatment due to DILI in the period of time mentioned above. Irrelevant cases were excluded. Afterwards patients were classified in terms of outcome, severity and laboratory features.

Results: There were 90 cases of DILI during 2004 and 2016. The most frequent classes of drugs were antibiotics (n=36), NSAIDs (n=10), anabolic steroids (n=8) and dietary supplements (n=6). The most frequent single agent was amoxicillin/clavulanate (n=21). According to the R-ratio 61% (n=55) of the patients were classified as hepatocellular, 21% (n=19) as cholestatic and 17% (n=15) as mixed type. By far most patients (n=49) recovered spontaneously after cessation of the drug. 13% of the patients developed chronic DILI and 3 patients died. With about 60% most DILI cases were classified as mild or moderate. Acute liver failure occurred in nearly every tenth patient (n=8). Patients who were classified as severe were more likely to develop chronic DILI compared to Patients who were classified as mild (p=0.01). Young age seemed to be a good prognostic factor. Patients who recovered were younger than patients who developed chronic DILI or died (mean age 60 vs. 65 vs. 67 years, p=0.02).

Conclusion: With 90 cases during a period of 12 years clinically relevant cases of DILI occurred at the Medical University of Graz. The Outcome was good in most cases, but 13% of patients developed chronic DILI and 3 patients died.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagungen	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Abkürzungsverzeichnis	i
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	1
1.1 Die Leber	1
1.2 Biotransformation	1
1.3 Medikamentös-toxische Leberschädigung	2
1.4 Definition	3
1.5 Epidemiologie	4
1.6 Klassifikation	5
1.6.1 Laborchemische Klassifikation	5
1.6.2 R-Ratio	5
1.7 Histologie	7
1.8 Pathogenese	8
1.8.1 Mechanismen der Idiosynkrasie	8
1.8.2 Mechanismus der Adaptation	11
1.8.3 Paracetamoltoxizität	11
1.9 Risikofaktoren	12
1.10 Auslösende Noxen	13
1.11 Klinische Präsentation	14
1.12 Verlauf und Outcome	15
1.12.1 Spontaner Verlauf	15
1.12.2 Schwere klinische Verläufe	16
1.12.3 Chronische Form von DILI	17
1.13 Diagnose	17
1.13.1 Differentialdiagnosen	20
1.13.2 Abgrenzung zur Autoimmunhepatitis	21
1.14 Causality Assessment	21
1.14.1 Expertenmeinung	22
1.14.2 RUCAM	23
1.14.3 M&V Score	26
1.14.4 DDW-J Score	27

1.15	Therapie.....	27
2	Material und Methoden.....	28
2.1	Studien Design.....	28
2.2	Einschlusskriterien	28
2.2.1	Schlagwortabfrage	28
2.2.2	PatientInnen.....	29
2.2.3	Definition von drug-induced liver injury	29
2.2.4	Primär inkludierte PatientInnen	30
2.2.5	Causality Assessment	30
2.2.6	Ausschlusskriterien	30
2.2.7	Erhobene Parameter	31
2.3	Klassifikation	32
2.3.1	Schweregrad.....	32
2.3.2	Hy`s Law	33
2.3.3	R-Ratio.....	33
2.3.4	Outcome	33
2.4	Statistik	34
3	Ergebnisse	34
3.1	Charakteristika/Klassifikation.....	34
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	35
3.1.2	Outcome	36
3.1.3	Restitutio	38
3.1.4	Chronifizierung.....	38
3.1.5	Fatales Outcome.....	39
3.1.6	Loss to follow-up	40
3.2	Schweregrad.....	41
3.3	Laborchemische Parameter	41
3.3.1	Transaminasen und alkalische Phosphatase	41
3.3.2	De Ritis Quotient.....	42
3.3.3	Bilirubin	42
3.3.4	INR.....	43
3.3.5	Gamma GT	43
3.4	R-Ratio.....	43
3.5	Immunoallergische-Symptome	46
3.6	Autoantikörper.....	46
3.7	Leberspezifische Vorerkrankungen	47
3.8	Virusserologie	48
3.9	Symptomatik	49

3.10	Hy`s Law	49
3.11	Histologie	50
3.12	Medikamente.....	51
3.13	Einnahmedauer, Latenzzeit und Dosierung	53
3.14	Wirkstoffklassen	54
3.14.1	Antibiotika	55
3.14.2	NSAR.....	56
3.14.3	Anabole Steroide.....	57
3.14.4	Nahrungsergänzungsmittel.....	57
3.14.5	Lipidsenker.....	58
3.14.6	Antikoagulanzen	58
3.14.7	Weitere Stoffgruppen	58
3.14.8	Paracetamol	59
4	Diskussion.....	60
4.1	Charakterisierung und Outcome.....	60
4.2	Medikamente.....	63
4.3	Limitationen.....	66
4.4	Conclusio, Ausblick	67
5	Quellenverzeichnis	68

Abkürzungsverzeichnis

AI-DILI	Autoimmune-like drug-induced liver injury
AIH	Autoimmunhepatitis
AIH-like DILI	Autoimmunhepatitis-like drug-induced liver injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-SMA	Anti-smooth muscle antigen
Anti-LMK-1	Anti-liver kidney microsome antigen
AP	Alkalische Phosphatase
aPPT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
CYP	Cytochrom P 450 Enzyme
DI-AIH	Drug-induced autoimmunehepatitis
DILI	Drug-induced liver injury
DILIN	Drug-Induced Liver Injury Network
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DDW-J Score	Digestive Disease Week-Japan Score
Eos.	Eosinophile Granulozyten
FasL	Fas ligand
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
GWAS	Genome-wide association study
HILI	Herbal-induced liver injury
HLA	Human Leukocyte Antigen
IA-DILI	Immunoallergic drug-induced liver injury
iDILI	Idiosyncratic drug-induced liver injury
IgG	Immunglobulin G
IL-	Interleukin-
IgM	Immunglobulin M
INR	International Normalized Ratio
MINS	Multi-ingredient nutritional supplements
M&V-Score	Maria und Victorino-Score
NAPQI	N-Acetyl-p-benzoquinoneimin
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PBC	Primäre biliäre Cholangitis
PCR	Polymerase-Kettenreaktion

PI-Concept	Pharmacological interaction of drugs with immune receptors
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RUCAM-Score	Roussel Uclaf Causality Assessment Method
SMA	Smooth muscle antibody
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
ULN	Upper limit of normal

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1 Schädigungsbilder und assoziierte Medikamente	7
Tabelle 2 Histologische Schädigungsbilder und assoziierte Medikamente	8
Tabelle 3 Die 48 häufigsten Medikamente	14
Tabelle 4 Wichtige Diagnose-Elemente	18
Tabelle 5 Überblick über die gesamte Kohorte.....	35
Tabelle 6 Kohorte nach Outcome-Gruppen aufgeteilt	37
Tabelle 7 Kohorte nach Geschlechtern aufgeteilt.....	39
Tabelle 8 Schädigungsbilder nach R-Ratio	45
Tabelle 9 Mit Autoantikörpern assoziierte Medikamente	47
Tabelle 10 PatientInnen mit leberspezifischen Vorerkrankungen vs. PatientInnen ohne leberspezifische Vorerkrankungen.....	48
Tabelle 11 PatientInnen mit hepatozellulärem Schädigungsbild und positivem oder negativem Hy`s law	50
Tabelle 12 Histologische Merkmale der Studienpopulation	51
Tabelle 13 Auslösende Medikamente	52
Tabelle 14 Zusammenhang zwischen Einnahmedauer in Tagen und Outcome	54
Tabelle 15 Anzahl sowie prozentualer Anteil der jeweiligen Stoffklassen	55
Tabelle 16 Merkmale der 6 häufigsten Stoffklassen	59
Tabelle 17 Vergleich der häufigsten DILI-auslösenden Medikamente in den Registern	63
Abbildung 1 RUCAM Score Sheet	24
Abbildung 2 Flowchart	31
Abbildung 3 Prozentuale Verteilung des Outcome über die Schweregrade	40

1 Einleitung

1.1 Die Leber

Die Leber ist zentrales Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers. Neben einer wichtigen Rolle im Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel sowie der Sezernierung von Gallensäuren kommt ihr eine zentrale Rolle als Entgiftungsorgan zu. Zahlreiche endo- und exogene Substanzen werden hier abgebaut, entgiftet und ausgeschieden. Durch ihre besondere anatomische Lage übernimmt sie eine Art Barrierefunktion zwischen Gastrointestinaltrakt und dem restlichen Körper. Das venöse Blut der Verdauungsorgane fließt über den Pfortaderkreislauf zur Leber. Sie hat somit mit den meisten Stoffen die über die Nahrung aufgenommen und enteral resorbiert werden direkten Kontakt. In diesem Zusammenhang ist der sogenannte First-Pass Effekt zu nennen. Hierrunter versteht man die Metabolisierung von oral applizierten Wirkstoffen in der Leber, bevor sie den restlichen Organismus erreichen. Dies kann einerseits eine geringere Verfügbarkeit eines Medikamentes bei oraler Applikation zur Folge haben, auf der anderen Seite werden einige Medikamente durch die Metabolisierung in der Leber erst wirksam, in diesem Fall spricht man von sogenannten Prodrugs. Bei der Metabolisierung von Medikamenten und anderen Stoffen spielt die Biotransformation eine entscheidende Rolle.

1.2 Biotransformation

Die Biotransformation dient dazu Fremdstoffe (Xenobiotika), die keinen nutritiven Nutzen haben, sowie auch körpereigene Stoffe, durch enzymatische Reaktionen zu entgiften und ausscheidbar zu machen. Die Biotransformation gliedert sich im Wesentlichen in zwei Phasen. Phase 1 wird auch Funktionalisierungsphase genannt. Hier werden durch Oxidation, Reduktion, Hydrolyse, Alkylierung oder Desalkylierung funktionelle Gruppen in das Molekül eingefügt oder verändert. Dadurch verlieren bereits einige Medikamente ihre Wirkung, es können jedoch auch toxische Metaboliten oder pharmakologisch wirksame Produkte entstehen. (3, 4)

Die zweite Phase wird auch Konjugationsphase genannt, hier werden an die Metaboliten der Phase 1 endogene Moleküle wie Glutathion, Glucuronsäure, Sulfat oder Acetat gekoppelt. (4) Die dadurch entstehenden Produkte sind in der Regel inaktiv, gut wasserlöslich und können somit über den Urin und die Galle ausgeschieden werden.

Wichtige Enzyme der Phase 1 Reaktion sind die Cytochrom P450 Enzyme (CYP). Der Mensch besitzt ca. 60 Gene, die CYP-Enzyme codieren. Für den Medikamentenstoffwechsel

wichtig sind die CYP1, CYP2 und CYP3 Familien mit ihren insgesamt 15 Isoformen. Das wichtigste Isoenzym ist hierbei CYP3A4. (4) Die Cytochrom-Enzyme besitzen eine breite Substratspezifität und können so mit einem breiten Spektrum von Pharmaka mit unterschiedlicher chemischer Struktur interagieren.(3) Die Genloci der CPY- Enzyme weisen zwischen einzelnen Individuen einen hohen Polymorphismus auf, hiervon betroffen sind vor allem CPY Enzyme der CYP2 Familie, doch auch die Expression des CYP3A4 unterliegt starken individuellen Schwankungen um das bis zu 50-fache. (5) Dies beeinflusst folglich auch den individuellen CYP abhängigen Medikamentenstoffwechsel.

Schätzungsweise ca. 75% der in der Humanmedizin zum Einsatz kommenden Medikamente werden CYP-enzymgekoppelt metabolisiert. (3) Da die Leber insgesamt ca. 90-95% der im Körper vorkommenden CYP-Enzyme enthält kommt ihr eine zentrale Rolle im enzymatischen Medikamentenstoffwechsel zu. (5)

Diese zentrale Rolle in der Metabolisierung von Medikamenten prädestiniert die Leber jedoch auch für medikamentöse Nebenwirkungen und Schädigungen durch toxische Metaboliten.

1.3 Medikamentös-toxische Leberschädigung

Die moderne Pharmakotherapie verfügt über eine immense Anzahl an Medikamenten. Alleine im Jahr 2016 erhielten laut österreichischem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen 484 Präparate eine Marktzulassung in Österreich. (6) Aufgrund der zunehmend älter werdenden Gesellschaft und der damit einhergehenden Zunahme an chronischen Erkrankungen finden sich vermehrt Formen der Polypharmazie. Darüber hinaus gibt es einen großen und stetig wachsenden Markt für Nahrungsergänzungsmittel, pflanzliche wie alternativmedizinische Präparate, deren Inhaltstoffe ebenfalls zu einem Großteil über die Leber verstoffwechselt werden. Laut einer US-amerikanischen Studie nehmen ca. 50% der Erwachsenen US-Amerikaner regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel ein. (7)

Die meisten Menschen vertragen die eingenommenen Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel gut und haben zumindest hinsichtlich der Leber kaum über Nebenwirkungen zu berichten. Bei einigen jedoch führen Medikamente, die von anderen problemlos vertragen werden, zu einer akuten oder chronischen Schädigung der Leber. Diese Hepatoxizität von Medikamenten ist daher ein brisantes Thema, welches Ärzte, Pharmaindustrie und Aufsichtsbehörden in gleichem Maße betrifft.

In den USA beispielsweise waren Medikamente mit einem Anteil von ca. 50% die häufigsten Auslöser eines akuten Leberversagens. (8) Auch ist eine mögliche Hepatotoxizität der führende Grund, weswegen Medikamente keine Marktzulassung erhalten oder diese wieder verlieren. (8, 9)

1.4 Definition

Die medikamentös-toxische Leberschädigung (drug-induced liver injury/DILI) ist eine durch Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel hervorgerufene Schädigung des Leberparenchyms und/oder der Gallengänge mit einer entsprechenden Erhöhung der laborchemischen Parameter. (10) Es lassen sich hierbei grundlegend zwei Formen unterscheiden, eine intrinsische und eine idiosynkratische. (11, 12).

Die intrinsische Form tritt dosisabhängig und damit in aller Regel vorhersehbar auf. Es handelt sich in erster Linie um eine toxische Reaktion im Rahmen einer Arzneimittelüberdosierung. Derartige medikamentöse Nebenwirkungen sind im Tierversuch gut reproduzierbar und fallen daher in aller Regel bereits vor der Markteinführung des Medikaments auf. (13)

Die intrinsische Form der medikamentös-toxischen Leberschädigung wird am häufigsten durch Paracetamol ausgelöst. (2, 14) In therapeutischen Dosen gilt das Medikament als weitgehend unbedenklich, bei akzidentellen oder suizidalen Überdosierungen können jedoch schwerwiegende Leberschädigungen auftreten. In der westlichen Welt gilt Paracetamol als einer der führenden Gründe für ein medikamentös induziertes Leberversagen. (11, 15)

In einer US-amerikanischen Studie an 17 tertiären Versorgungszentren, über einen Zeitraum von 41 Monaten, war Paracetamol für 39% der Fälle eines akuten Leberversagens verantwortlich. (14)

Unter dem Begriff der Idiosynkrasie versteht man eine angeborene oder erworbene Überempfindlichkeit, gegen gewisse von extern zugeführte Stoffe, wobei es bereits ohne vorherige Sensibilisierung zu einer pathologischen Reaktion kommen kann. (16) Diese Form der medikamentösen Leberschädigung tritt nur bei einigen wenigen Individuen weitgehend dosisunabhängig, also auch bereits in therapeutischer Dosierung und damit nicht vorhersehbar, auf. Da bei der Entstehung einer idiosynkratischen Reaktion individuelle Faktoren eine zentrale Rolle spielen, lassen sie sich im Tierversuch kaum reproduzieren und sind somit auch vor der Marktzulassung des Medikamentes meist nicht zu entdecken. (13)

Bei dieser Form von DILI können zwei Formen unterscheiden werden: eine metabolische, bei der es durch das Medikament oder seine Metaboliten zu einer direkten Zellschädigung kommt und eine immunologische. (9, 15) Die immunologische Form kann wiederum in eine immuno-allergische, und eine autoimmune unterteilt werden. (17, 18) Die immuno-allergische kann als Hypersensitivitätsreaktion verstanden werden, sie präsentiert sich in aller Regel mit kurzer Latenzzeit und immuno-allergischen Symptomen wie Fieber, Eosinophilie und Exanthem. (18) Bei der autoimmunen Form kommt es zu einer

medikamentös-induzierten Autoimmunreaktion mit Ausbildung von Autoantikörper. Sie präsentiert sich klassischerweise mit längerer Latenzzeit. (18)

Für die medikamentös-toxische Leberschädigung gibt es in der Literatur noch keine einheitlich verwendete Terminologie. Der Begriff DILI (drug-induced liver injury) wird von den meisten Autoren als Synonym für die idiosynkratische Form verwendet, einige Autoren verwenden hierfür weitere Spezifikationen wie iDILI (idiosynkratisches DILI) und bezeichnen auch die intrinsischen Formen der medikamentösen Leberschädigung als DILI. Für eine durch Nahrungsergänzungsmittel oder alternativmedizinische Präparate ausgelöste idiosynkratische Leberschädigung wird gelegentlich der Begriff herbal-induced liver injury (HILI) verwendet. Für die immuno-allergische Form wird häufig der Begriff immunoallergic drug-induced liver injury (IA-DILI) verwendet. (19) Für DILI mit Ausbildung von Autoantikörpern kursieren mehrere Bezeichnungen: drug-induced liver injury with autoimmune features, autoimmune-like drug-induced liver injury (AI-DILI), autoimmunhepatitis-like DILI (AIH-like DILI) und drug-induced autoimmunhepatitis (DI-AIH). Hier kommt es wahrscheinlich zum Auftreten einer medikamentös-induzierten Autoimmunreaktion gegen Proteine der Leber. Dieses Krankheitsbild ist von der eigentlichen AIH kaum zu unterscheiden aber prinzipiell abzugrenzen (18, 20) (näheres im entsprechenden Kapitel).

In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff DILI, wie von den meisten Autoren als Synonym für die idiosynkratische Form verwendet.

1.5 Epidemiologie

Zur Inzidenz von DILI finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Die meisten Quellen vor allem aus den USA geben die Inzidenz mit 1:10.000 bis 1:100.000 an. (11, 21)

Eine in den Jahren 1997-2000 durchgeführte populationsbasierte Studie aus Frankreich bezifferte die Inzidenz von DILI auf 14:100.000. (22) Diese Studie wurde in einer entlegenen Region Frankreichs mit 81.301 Einwohnern durchgeführt, im Zeitraum von 3 Jahren wurden 34 DILI Fälle diagnostiziert. (22) Im Rahmen einer ebenfalls populationsbasierten Studie an der isländischen Bevölkerung (n=251.000), die in den Jahren 2010 bis 2011 durchgeführt wurde, wurden 96 Fälle von DILI diagnostiziert. Die Studie kam damit zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz in diesem Zeitraum bei 19:100.000 lag. (23)

Es gilt jedoch zu beachten, dass die französische wie auch die isländische Studie bereits ab einer ALT bzw. AST Erhöhung um das Dreifache des oberen Grenzwerts von DILI sprechen, entgegen einigen US-amerikanischen Studien, die erst ab einer ALT Erhöhung um das Fünffache diese Diagnose stellen. Damit wurden in den beiden Studien auch überwiegend milde klinische Verläufe erfasst. Nichtsdestotrotz legt die Inzidenz von 14 bzw. 19:100.000

die Vermutung nahe, dass DILI generell unterdiagnostiziert ist und viele Fälle nicht an großen Zentren behandelt werden und damit der Statistik und einigen Studien entgehen.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass das Risiko für eine idiosynkratische Reaktion von Wirkstoff zu Wirkstoff unterschiedlich hoch ist. Aus der isländischen Studie konnte das Risiko für einzelne Wirkstoffe bestimmt werden. Am höchsten war dieses für Azathioprin und Infliximab, hier trat eine Hepatotoxizität bei 1 von 133 bzw. 1 von 148 PatientInnen auf. (23) Am niedrigsten war das Risiko bei Doxycyclin hier trat DILI lediglich bei einem von 16.339 PatientInnen auf.

1.6 Klassifikation

1.6.1 Laborchemische Klassifikation

Um von DILI sprechen zu können, muss die Leberzellschädigung bzw. Cholestase ein gewisses Ausmaß erreichen, nicht jede passagere Leberfermenterhöhung nach Medikamenten- bzw. Nahrungsergänzungsmittelaufnahme wird als DILI definiert. Bei einigen Medikamenten sind vorübergehende Leberfermenterhöhungen durchaus bekannt und werden bis zu einem gewissen Grad toleriert, da sie sich nach einiger Zeit im Zuge einer Adaptation wieder normalisieren. Ein klassisches Beispiel hierfür wären die in der Tuberkulosetherapie eingesetzten Antibiotika. (17, 24, 25)

Ab welcher Höhe der einzelnen Laborparameter man von DILI spricht, darüber gibt es unterschiedliche Meinungen: In einer groß angelegten Studie des Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) wurden die Einschlusskriterien bzw. DILI durch folgende laborchemische Veränderungen definiert: ALT oder AST über dem 5-fachen des oberen Normwertes (>5 upper limit of normal/ULN) und/oder AP >2 ULN, sowie Bilirubin $\geq 2,5$ mg/dl oder INR über 1,5 mit jeder Erhöhung der Transaminasen/AP unter Ausschluss anderer Ätiologien. (21) Andere Autoren sprechen bereits ab einer Erhöhung der ALT oder AST um das Dreifache des oberen Grenzwert und/oder einer Erhöhung der AP um das Zweifache des oberen Grenzwertes von DILI. (22, 23)

Sollte bei einem Patienten bereits eine Leberschädigung mit Erhöhung der ALT/AST/AP bekannt sein, werden die bereits erhöhten Parameter als Ausgangswert (baseline) verwendet. Dieser Ausgangswert muss dann im Falle der AST/ALT um das 3- bzw. 5-fache überschritten werden. (25)

1.6.2 R-Ratio

Aus laborchemischer Sicht lässt sich ein Bild der primär hepatozellulären Schädigung von einem cholestatischen und einem gemischten Bild unterscheiden. (15) Die Zuteilung zum

jeweiligen Schädigungsbild erfolgt über die sogenannte R-Ratio. Diese errechnet sich aus dem Quotienten aus Alanin-Aminotransferase (ALT) und Alkalische Phosphatase (AP) unter Berücksichtigung der oberen Grenze des Referenzbereichs: $(ALT/ULN)/(AP/ULN)$. Eine R-Ratio >5 spricht für eine primär hepatozelluläre Schädigung, eine R-Ratio <2 für die cholestatische Form von DILI und eine R-Ratio zwischen 2 und 5 für das gemischte Bild der Erkrankung. (15)

Die Einteilung in die drei Schädigungsbilder ist aus klinischer Sicht daher relevant, da einige Medikamente klassischerweise gewisse Schädigungsbilder hervorrufen. Dies kann bei der Diagnosefindung eine wichtige Rolle spielen. Es gilt jedoch zu beachten, dass es hierbei Tendenzen gibt, einzelne Stoffe jedoch nicht fix einzelnen Schädigungsbildern zugeteilt werden können, da sie sich diesbezüglich durchaus variabel präsentieren können.

Diese Einteilung spielt auch bei einigen Scoring-Systemen zur Bestimmung der Kausalität eine wichtige Rolle, so wird bei der Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) die Einteilung nach R-Ratio benötigt. (26) Das hepatozelluläre wird hier getrennt vom cholestatischen und gemischten Schädigungsbild betrachtet.

Zur Häufigkeitsverteilung ist zuzusagen, dass das hepatozelluläre Schädigungsbild studienübergreifend mit einem prozentualen Anteil von im Mittel ca. 50% das durchweg vorherrschende ist, das cholestatische sowie das gemischte Schädigungsbild sind annähernd gleich häufig mit ca. 20-30%. (23, 27, 28)

Die R-Ratio betreffend gilt es zu beachten, dass sich diese im Laufe der Erkrankung ändern kann und die PatientInnen ein nach R-Ratio Definition anderes Schädigungsbild aufweisen können. Meist werden zur Kalkulation die initial abgenommenen Laborparameter verwendet. (25, 29) In einer Studie der DILIN Gruppe (21) zeigte sich initial in 57% der Fälle ein hepatozelluläres Schädigungsbild, in 21% ein gemischtes und in 22% ein cholestatisches Bild (29). Als die R-Ratio zum Zeitpunkt des höchsten Bilirubinwertes bestimmt wurde zeigte sich in 45% ein hepatozelluläres, in 37% ein cholestatisches und in 17% ein gemischtes Bild der Leberschädigung. (29) Folglich gab es einen Shift vom hepatozellulären hin zum cholestatischen Schädigungsbild.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Schädigungsbilder und Medikamente, die mit ihnen assoziiert sind.

Tabelle 1 Schädigungsbilder und assoziierte Medikamente

Schädigungsbild	Häufige Medikamente
Hepatozellulär	Paracetamol, Isoniazid, Pyrazinamid, Rifampicin, Phenytoin, NSAR, Statine, Carbamazepin, Valproinsäure, Allopurinol, Macrolid Antibiotika, Beta-Interferon, TNF-Hemmer, Grüntee-Extrakt
Cholestatisch	Amoxicillin/Clavulansäure, Azathioprin, Flucloxacillin, Sulfonamide, Anabole Steroide, Androgne
Gemischt	Amoxicillin/Clavulansäure, Sulfasalazin, Carbamazepin

1.7 Histologie

Die histologische Präsentation von DILI ist wie die klinische äußerst vielseitig. Prinzipiell kann eine idiosynkratische Medikamentenreaktion jede histologische Schädigungsform der Leber imitieren. Es gilt jedoch wie auch bereits bei der Klassifikation nach R-Ratio der Grundsatz, dass gewisse Medikamente oder Stoffklassen mit bestimmten histologischen Schädigungsbildern assoziiert sind, es aber auch einige Ausnahmen und Abweichungen gibt. (30)

Generell ist eine Leberbiopsie zur Diagnose von DILI nicht unbedingt notwendig, jedoch dient sie häufig zum Ausschluss anderer Ätiologien, Bestimmung des Ausmaßes der Leberschädigung und gibt darüber hinaus Hinweise auf einen möglichen Pathomechanismus und damit wiederum auf einzelne Wirkstoffe. (30) Eine blande Cholestase findet sich beispielsweise häufig im Zusammenhang mit anabolen Steroiden. (31) Die Leberbiopsie kann daher durch Zuordnung einzelner Merkmale bzw. Schädigungsbilder eine bestehende Verdachtsdiagnose stützen und differentialdiagnostisch in Betracht kommende Ätiologien eventuell ausschließen. Tabelle 2 zeigt einige histologische Schädigungsbilder und Medikamente, die häufig mit dieser Form der histologischen Präsentation assoziiert sind.

Das DILIN hat 18 verschiedene histologische Schädigungsbilder der medikamentös-toxischen Leberschädigung definiert: akute Hepatitis, chronische Hepatitis, akute Cholestase, cholestatische Hepatitis, granulomatöse Veränderungen, Steatose (makro- oder mikroversikulär), Steatohepatitis, Koagulations-/konfluente Nekrose (zonal oder nicht zonal), massive/submassive Nekrose, vaskuläre Schädigung, hepatozelluläre Alteration, nodulär regenerative Hyperplasie, gemischte oder anderweitig nicht klassifizierbare Schädigung, minimale oder unspezifische Veränderungen und normale Histologie. (32)

In einer Analyse histologischer Proben von 249 DILI PatientInnen, waren folgende fünf Schädigungsbilder am häufigsten vertreten: Akute Hepatitis (21%), chronische Hepatitis (14%), akute Cholestase (9%) chronische Cholestase (10%) und cholestatische Hepatitis (29%). (32)

Vom laborchemischen Schädigungsbild kann nur bedingt auf die histologische Präsentation geschlossen werden, einige PatientInnen mit hepatozellulärem Schädigungsbild präsentierten sich histologisch mit einer akuten Cholestase. (32)

Darüber hinaus gibt die Histologie Anhaltspunkte hinsichtlich des Outcomes, eine periphere sowie eine histologische Eosinophile scheinen mit einem besseren Outcome vergesellschaftet zu sein, wohingegen zonale Nekrosen oder ein gemischtes Schädigungsbild eher mit einem fatalen Outcome assoziiert sind. (32, 33)

Tabelle 2 Histologische Schädigungsbilder und assoziierte Medikamente

Histologisches Schädigungsbild	Häufige Medikamente
Akut-nekrotisierende Hepatitis	Paracetamol, Isoniacid, Niacin,
Akute Hepatitis	Isoniazid, Pyrazinamid, Fenofibrat, Grüner Tee
Cholestatische Hepatitis	Amoxicillin/Clavulansäure, Rifampicin, Penicilline
Blande Cholestase	Anabole Steroide, Östrogene
Chronische Hepatitis	Nitrofurantoin, Methyldopa, Floxuridin
Autoimmune-like-Hepatitis	Nitrofurantoin, Methyldopa, Minocyclin
Steatohepatitis	Amiodaron, Methotrexat, Tamoxifen
Zirrhose	Methotrexat
Vanishing bile duct syndrome	Sulfonamide, Beta-Lactam Antibiotika
Sinusoidal obstruction syndrome	Busulfan, Chemotherapeutika
Granulomatöse Hepatitis	Phenytoin, Allopurinol, Interferon alpha

1.8 Pathogenese

1.8.1 Mechanismen der Idiosynkrasie

Die Mechanismen einer idiosynkratischen Medikamentenreaktion sind bisher noch weitgehend ungeklärt. Generell ist von einem Zusammenspiel multipler Faktoren auszugehen, die sich aus den Eigenschaften des Pharmakons (chemische Struktur, Dosis, Lipophilie, etc.), des Patienten (genetische Ausstattung (CPY-Enzyme), HLA-Haplotyp,

möglicherweise Mikrobiom, etc.) und dem Einfluss von Umweltfaktoren wie beispielsweise Stress zusammensetzen. (12, 34) Eine Hepatotoxizität entsteht entweder durch das Medikament selbst oder häufiger durch die im Rahmen der Biotransformation entstehenden reaktiven Metaboliten. Medikamente oder deren Metaboliten können mit Proteinen, Lipiden, Zellorganellen oder DNA interagieren und so die zelluläre Funktion stören und letztlich zur Schädigung der Zelle führen.

Durch kovalente Bindungen der Metaboliten an intrazelluläre Proteine kann es zur Störung der zellulären Homöostase mit Verschiebung des Ionengradienten und ATP-Mangel mit Apoptose bzw. Nekrose kommen.

Kommt es zur Interaktion mit Transportproteinen kann der Rückstau von zur Exkretion gedachten Stoffen die Folge sein. Ein Beispiel ist die Blockade des multidrug-resistance-associated protein 3 durch östrogenhaltige Medikamente, die auf diese Weise eine Cholestase induzieren können. (11)

Durch Bindung an Proteine der Atmungskette und Hemmung der Beta-Oxidation kann es zu mitochondrialem Stress mit Anreicherung von Fettsäuren im Zytoplasma und zum Zelltod durch ATP-Mangel und Lactatazidose kommen. Auf diese Weise kann auch eine Steatose entstehen. Tetracycline oder Valproinsäure hemmen Enzyme der Beta-Oxidation und induzieren beispielsweise eine mikrovesikuläre Steatose. (34) Bei partieller aber chronischer Schädigung der Enzyme kommt es zum makrovesikulären Typ, dieser wird beispielsweise in Zusammenhang mit Tamoxifen beobachtet. (34)

Neben der metabolischen Form von DILI gibt es auch eine immunologisch vermittelte Reaktion. In diesem Zusammenhang sind drei Hypothesen zu nennen, die Hapten-Hypothese, die Danger Hypothese und das PI-Concept (pharmacological interaction of drugs with immune receptors). (9, 11, 34, 35)

Die Hapten-Hypothese besagt, dass Medikamente oder deren reaktive Metaboliten kovalente Bindungen mit Proteinen eingehen und so immunaktivierende Neoantigene, sogenannte Haptene, bilden. Erst durch eine solche kovalente Bindung können die meisten Medikamente als Neoantigen fungieren, da sie ohne diese Bindung zu klein sind um als Antigen zu wirken. (20) Diese Hypothese wird dadurch untermauert, dass bei PatientInnen mit DILI Antikörper gegen medikamentös veränderte hepatische Proteine gefunden wurden, unter anderem im Rahmen einer Halothan-induzierten Hepatitis. (9) CYP-Enzyme sind beispielsweise Proteine die durch eine kovalente Bindung mit einem Wirkstoff als Neoantigene wirken können. Bei einigen DILI-PatientInnen konnten entsprechende Antikörper gegen CYP-Enzyme nachgewiesen werden. (20)

Da DILI jedoch nur sehr selten auftritt, scheint die Bildung von Haptenen alleine nicht zu genügen um eine Immunreaktion zu induzieren. Hier kommt als zweiter Faktor die Danger-Hypothese hinzu. Sie besagt, dass durch Interaktion mit zellulären Proteinen, Zellstress oder

Zelltod in Form von Apoptose oder Nekrose sogenannte „danger pathways“ ausgelöst werden. Diese beinhalten die Ausschüttung von Zytokinen wie IL-2, TNF-Alpha und IFN-Gamma, welche als Kofaktoren zur Induktion einer Immunreaktion dienen können.(36)

Das PI-Concept (pharmacological interaction of drugs with immune receptors) besagt, dass einige Medikamente als Liganden an T-Zellrezeptoren binden und darüber eine T-Zell Aktivierung auslösen. Dieses Konzept wird durch die Tatsache untermauert, dass bei PatientInnen mit DILI medikamentenspezifische T-Zellen gefunden wurden. (9, 35)

Dem angeborenen Immunsystem kommt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von DILI zu, hier sind vor allem die Kupferzellen der Leber von Bedeutung. Sie dienen als Fresszellen, welche Neoantigene (Haptene) aufnehmen und diese an Lymphozyten präsentieren, auf diese Weise kann eine Immunreaktion induziert werden. (20) Neben dieser Aufgabe sind sie maßgeblich an der Ausschüttung verschiedenster Zytokine beteiligt, welche einerseits eine zellschädigende Wirkung entfalten können (z.B. TNF-Alpha), auf der anderen Seite können sie mittels IL-10, IL-6 auch protektive Pathways aktivieren. (9) Über die Ausschüttung von TNF-alpha und FasL (Fas-Ligand) können Signalwege induziert werden, welche zur Aktivierung verschiedener Kaspasen und letztlich zum Zerfall der Zelle führen können. (37)

Kommt es zu einer Medikamenten-induzierten Aktivierung von Kupferzellen mit Überwiegen der zellschädigenden Faktoren kann auf diese Weise DILI entstehen.

Darüber hinaus wird eine Assoziation mit gewissen HLA-Haplotypen vermutet. So konnte in einer genome-wide association study (GWAS) nachgewiesen werden, dass 85% der PatientInnen die an einem Flucloxacillin-induzierten DILI erkrankten, Träger des HLA B*5701 Allels waren, im Vergleich zu 5% in der populationsbasierten Kontrollgruppe. (38) Auch im Rahmen eines Amoxicillin/Clavulansäure induzierten DILI konnte eine Assoziation mit HLA-Haplotyp (DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602) nachgewiesen werden. Hier waren 57% der PatientInnen mit einem Amoxicillin/Clavulansäure-induzierten Leberschädigung positiv auf das HLA-Merkmal, wohingegen in der Kontrollgruppe lediglich 12% den entsprechenden Haplotypen aufwiesen. (39) DILI entwickelt sich jedoch nicht bei allen Trägern eines Risiko-Allels, was die Theorie untermauert, dass mehrere Faktoren bei der Entstehung von DILI eine Rolle spielen. (40)

Zwar werden prinzipiell zwischen einem metabolischen und einem immunvermittelten DILI unterschieden, in der Realität liegen aber in den meisten Fällen Mischformen vor.

1.8.2 Mechanismus der Adaptation

Die Leber ist als zentrales Stoffwechsel- und Entgiftungsorgan ununterbrochen mit einer Vielzahl von Fremdstoffen konfrontiert, bei deren Metabolisierung eine große Anzahl reaktiver Metaboliten entstehen. Um aufgrund dieser speziellen Stoffwechsellaage eine ständige Aktivierung des Immunsystems zu verhindern, ist die Leber maßgeblich an einer immunologischen Toleranzausbildung beteiligt. Dieser Mechanismus wird auch periphere Immuntoleranz genannt, da er außerhalb der lymphatischen Organe stattfindet. (17)

Die wichtige Rolle der Leber bei der immunologischen Toleranzentwicklung wird auch durch die Tatsache unterstrichen, dass die Leber das einzige solide Organ ist, bei dem nach Transplantation in ca. 20% der Fälle nach einiger Zeit keine Immunsuppression mehr nötig ist. (9, 40) Zahlreiche weitere Untersuchungen belegen diese Funktion, beispielsweise konnte nachgewiesen werden, dass die portovenöse Applikation eines Allergens zu einer verminderten allergischen Reaktion bei nachfolgender subkutaner Applikation des Allergens bei Hunden führte. (17)

Die klinische Adaptation kann im Verlauf von DILI als eine Toleranzentwicklung gegen das Medikament, seine Metaboliten bzw. das Hapten verstanden werden. Dieser Mechanismus stellt eine Erklärungsmöglichkeit dafür dar, dass milde Formen einer medikamentösen Leberschädigung mit moderaten Leberfermenterhöhungen in einigen Fällen auch trotz weiterer Gabe des Medikamentes selbstlimitierend sind. (17) Im Rahmen der Therapie mit Tuberkulostatika treten derartige vorübergehende Leberfermenterhöhung gehäuft auf, werden aber aufgrund der Notwendigkeit der Therapie toleriert und sind häufig im Verlauf regredient.(24) Auch im Zusammenhang mit Statintherapien wurden selbstlimitierende Leberwert Erhöhungen beobachtet. (41) Daher kann hypothetisch davon ausgegangen werden, dass bei PatientInnen mit milden und selbstlimitierenden DILI-Verläufen trotz Weitergabe des Medikaments der Mechanismus der immunologischen Toleranzausbildung bzw. der Adaptation zum Tragen kommt, wohingegen bei PatientInnen mit schweren DILI Verläufen dieser Mechanismus gestört zu sein scheint.

1.8.3 Paracetamoltoxizität

Die Mechanismen einer Paracetamol-induzierten Leberschädigung sind weit besser verstanden als die der idiosynkratischen, sie lassen sich im Tierversuch leicht reproduzieren und erforschen. Paracetamol ist der häufigste Grund für die intrinsische Form von DILI. In therapeutischer Dosierung von bis zu 4 g/d gilt es als weitgehend ungefährlich, Überdosierungen können jedoch zu einer akuten Hepatitis bis hin zum akuten Leberversagen führen. (42) Die toxische Dosis liegt bei ca. 6-10 g (3, 4), in einer Studie die sich mit der Ätiologie des akuten Leberversagen beschäftigte, lag die mittlere Dosis bei

PatientInnen mit einem Paracetamol-induziertem Leberversagen bei 13,2 g/d.(14) Bei Vorhandensein individuelle Risikofaktoren wie beispielsweise Alkoholkonsum und Fasten können jedoch auch bereits bei Dosierungen von unter 4g toxische Leberschäden auftreten. (37)

Paracetamol wird nach Aufnahme in den Hepatozyten über das CYP2E1-Enzym zu seinem toxischen Metabolit N-Acetyl-p-Benzoquinoneimin (NAPQI) verstoffwechselt. Unter normalen Bedingungen wird NAPQI mittels Glutathion neutralisiert. Bei Überdosierung werden die Glutathion-Reserven erschöpft und NAPQI entfaltet seine hepatotoxische Wirkung. Es kommt zur kovalenten Bindung an zelluläre Proteine, dies führt zur Störung der Calciumhomöostase, zu mitochondrialer Dysfunktion und oxidativem Stress, dies wiederum induziert einer Schädigung der Zelle und kann zum Zelltod führen. (43)

Als wirksames Antidot hat sich N-Acetylcystein bewährt, sofern es innerhalb von 12 bis 24h nach Einnahme verabreicht wird. N-Acetylcystein regeneriert die Glutathionreserven und kann so NAPQI neutralisieren. (11)

1.9 Risikofaktoren

Aufgrund der geringen Inzidenz sowie der multiplen Faktoren, die bei der Pathogenese von DILI eine Rolle spielen, ist es schwer einzelne Risikofaktoren zu identifizieren. Nichts desto trotz sind bereits einige Faktoren bekannt, die mit einem höheren Risiko einer idiosynkratischen Medikamentenreaktion assoziiert sind.

Ein entscheidender Faktor scheint die Dosierung des Medikaments zu sein, dies stellt die Dosisunabhängigkeit einer Idiosynkrasie in gewisser Weise in Frage. Es konnte nachgewiesen werden, dass DILI bei Medikamenten, die mit einer Dosierung von über 100mg/d verabreicht werden, signifikant häufiger auftritt als bei Medikamenten, die in niedrigeren Dosierungen verabreicht werden. (44) Neben der Dosis scheint die Lipophilie des Präparates ein Risikofaktor zu sein; lipophile Medikamente werden häufiger hepatisch verstoffwechselt, um sie im Rahmen der Biotransformation wasserlöslich und damit besser ausscheidbar zu machen. (44) Hinzu kommt, dass DILI bei Medikamenten, die mindesten zu 50% hepatisch metabolisiert werden, signifikant häufiger auftritt.(45)

Neben Medikamenten-spezifischen Risikofaktoren gibt es auch einige den Patienten direkt betreffende, wobei bisher nur wenige identifiziert werden konnten und es häufig teils widersprüchliche Ergebnisse gibt.

Das Patientenalter gilt zumindest für manche Medikamente als Risikofaktor, Isoniazid-, Amoxicillin/Clavulansäure-, Nitrofurantoin-, Flucloxacillin-, und Halotan-assoziierte Leberschädigungen treten häufiger bei älteren Menschen auf, wohingegen Valproinsäure

und Aspirin bei Kindern häufiger toxische Leberschäden verursachen. (46, 47) Das Alter scheint auch Einfluss auf das Schädigungsbild zu haben: DILI vom hepatozellulären Typ kommt häufiger bei jüngeren PatientInnen (<60a) vor, wohingegen der cholestatische Typ gehäuft bei älteren PatientInnen (≥60a) auftritt. (48)

In einigen Quellen wird das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für DILI angeführt, in neueren Studien konnte eine solche Geschlechtsassoziation jedoch nicht nachgewiesen werden. (48)

Vorbestehende Lebererkrankungen gelten per se nicht als Risikofaktor für eine Idiosynkrasie, jedoch sind schwerere Verläufe bei diesen PatientInnen häufiger. (47)

Alkoholkonsum gilt als Risikofaktor für eine Paracetamoltoxizität, bei einer idiosynkratischen Medikamentenreaktion scheint Alkohol jedoch keine große Rolle zu spielen, lediglich bei Methotrexat, Isoniazid und anderen Tuberkulostatika wurde ein negativer Effekt nachgewiesen. (46)

Wie bereits erwähnt tritt DILI HLA assoziiert auf, jedoch reagieren nicht alle Menschen mit einem Risiko-Allel auch mit einer Idiosynkrasie, bei einigen Medikamenten wie beispielsweise Flucloxacillin besteht jedoch eine klare Assoziation. (40)

1.10 Auslösende Noxen

Als auslösende Medikamente der idiosynkratischen Form von DILI sind an erster Stelle Antibiotika zu nennen. In einer Studie des DILIN mit 899 PatientInnen waren Antibiotika mit 45% (n=408) als auslösende Noxe an erster Stelle, gefolgt von Nahrungsergänzungsmitteln mit 16,1% (n=145), Herzkreislaufmedikamenten mit 10% (n=88), zentralnervös wirksamen Medikamenten mit 9% (n=82), antineoplastischen Medikamenten mit 5% (n=49) und Analgetika mit 3% (n=33). Als einzelne Substanz löste die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure mit 10,1% (n=91) am häufigsten DILI aus. (28) In genannter Studie fanden sich Nahrungsergänzungsmittel an zweiter Stelle unter den Einzelsubstanzen, in dieser Gruppe lassen sich nur schwer einzelne Wirkstoffe identifizieren, daher wurden sie unter dem Überbegriff zusammengefasst. (28) Im Allgemeinen spielen Nahrungsergänzungsmittel als auslösende Noxe eine immer größere Rolle, so stieg der Anteil an DILI durch Nahrungsergänzungsmittel in den USA von ca. 7% 2004/5 auf ca. 20% 2010/11. (34) Die häufigsten Nahrungsergänzungsmittel waren Bodybuilding-Supplemente, Produkte zur Gewichtsreduktion und Grüntee-Extrakt. (34)

Das spanische DILI Register (n=446) zeigt eine ähnlich Verteilung der auslösenden Noxen, hier waren ebenfalls Antibiotika mit 32% die häufigsten Auslöser von DILI, als Einzelnoxe war auch hier die Kombination aus Amoxicillin/Clavulansäure an erster Stelle. (27)

Die Website LiverTox (<https://livertox.nih.gov/index.html>) der U.S. National Library of Medicine listet derzeit ca. 1100 potenziell hepatotoxische Substanzen mit teils ausführlichen Fallberichten (Stand 04/2017). Eine Analyse dieser Datenbank ergab, dass zwar bei weitem nicht für alle dort aufgeführten Stoffe eine nachweisliche Hepatotoxizität besteht, es konnten jedoch 48 Medikamente identifiziert werden für die es mindestens 50 Fallberichte einer medikamentös-toxischen Leberschädigung gibt. (49)

Tabelle 3 zeigt die 48 häufigsten Medikamente aus dieser Analyse, für 82% dieser Medikamente gibt es über 100 DILI-Fallberichte, Nahrungsergänzungsmittel wurden bei der Analyse exkludiert.

Tabelle 3 Die 48 häufigsten Medikamente

1. Allopurinol	18. Flucloxacillin	34. Nitrofurantoin
2. Amiodaron	19. Flutamid	35. Phenytoin
3. Amoxicillin-CLavulansäure	20. Goldsalze	36. Propylthiouracil
4. Anabole Steroide	21. Halothan	37. Chinidin
5. Atorvastatin	22. Hydralazin	38. Pyrazinamid
6. Azathioprin/6-Mercaptopurin	23. Ibuprofen	39. Rifampicin
7. Busulfan	24. Infliximab	40. Simvastatin
8. Carbamazepin	25. Interferon α /Peginterferon	41. Sulfamethoxazol/ Trimethoprim
9. Chlorpromazin	26. Interferon beta	42. Sulfazalazin
10. Antikontrazeptiva	27. Isoniazid	43. Sulfonamide
11. Dantrolen	28. Ketoconazol	44. Sulindac
12. Diclofenac	29. Methotrexat	45. Telithromycin
13. Didanosin	30. Methyldopa	46. Thioguanin
14. Disulfiram	31. Minocyclin	47. Ticlopidin
15. Efavirenz	32. Nevirapin	48. Valproat
16. Erythromycin	33. Nimesulid	
17. Floxuridin		

Die Tabelle zeigt die 48 Medikamente, für die nach einer Analyse von Björnsson et al. (49) mindestens 50 publizierte Fallberichte von DILI vorhanden sind.

1.11 Klinische Präsentation

Den klinischen Symptomen von DILI geht meist eine Latenzperiode unterschiedlich langer Dauer voraus. Unter Latenzperiode versteht man hierbei den Zeitraum zwischen erstmaliger Einnahme des Medikaments oder Nahrungsergänzungsmittels und dem Auftreten erster Symptome bzw. laborchemischer Veränderungen. (15) Die Dauer der Latenzperiode

unterliegt starken Schwankungen. Es gibt Fälle mit sehr kurzer Latenzperiode von ≤ 7 Tage, in einigen Fällen kann DILI aber auch erst nach über 365 Tagen auftreten. (28) Im Mittel liegt die Latenzzeit je nach Literaturquelle zwischen 36 und 93 Tagen. (27, 28)

Das klinische Erscheinungsbild von DILI ist äußerst vielfältig, es reicht von einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen über das Bild einer akuten oder chronischen Hepatitis bis hin zum akuten Leberversagen.(10) Die initialen Symptome sind meist recht unspezifisch und umfassen unter anderem Müdigkeit, Übelkeit und Schmerzen im Abdominalbereich. Leberspezifische Symptome wie Ikterus, Enzephalopathie, Juckreiz oder Aszites kommen meist nur bei PatientInnen mit schweren Verläufen vor. (50) Darüber hinaus können auch immuno-allergische Symptome wie Fieber, Erytheme, Juckreiz und Eosinophilie auftreten. (10) In seltenen Fällen kann es zu schwere Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom, der toxischen epidermalen Nekrolyse oder einem DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) kommen. (15, 51)

In Rahmen der DILIN Studie präsentierten sich 60% der PatientInnen initial mit Übelkeit und 42% mit abdominellen Schmerzen. (50) In der selben Studie (n=899) zeigte sich bei 70% der PatientInnen ein Ikterus, immuno-allergische Symptome wie Fieber, Juckreiz oder Eosinophilie zeigten sich in 14% der Fälle. (28) Im Rahmen des spanischen DILI Registers (n=461) wurden bei 70% der PatientInnen ein Ikterus festgestellt, immuno-allergische Symptome zeigten 23%. (27)

1.12 Verlauf und Outcome

Der klinische Verlauf von DILI ist äußerst vielseitig und reicht von einer leichten Erhöhung der laborchemischen Leberparameter über eine Chronifizierung bis hin zu einer fulminanten Hepatitis mit akutem Leberversagen. (52) Milde, moderate und moderate-schwere klinische Verläufe machen ca. 70% der DILI Fälle aus, womit sie wesentlich häufiger sind als schwere oder gar tödliche. (28)

1.12.1 Spontaner Verlauf

Bei dem überwiegenden Anteil der PatientInnen kommt es nach Absetzen der auslösenden Noxe zu einer Normalisierung der Laborwerte, in diesen Fällen kann in aller Regel von einer spontanen Ausheilung ausgegangen werden. (15, 22, 27, 53) Dies trifft in ca. 70-80% der Fälle zu, daher ist die Prognose von DILI generell als gut zu werten, insofern das Krankheitsbild erkannt und die auslösende Noxe abgesetzt wird. (27, 28)

Allgemein benötigen zwischen 12-60% der PatientInnen eine stationäre Betreuung. (22, 23, 27, 54) Hierzu ist anzumerken, dass die niedrigen Hospitalisierungsraten aus Studien

stammen, die PatientInnen bereits mit einer ALT >3/ULN inkludierten und somit auch klinisch mildere Verläufe erfassten. (22, 23) Im spanischen Register betrug der Anteil der hospitalisierten PatientInnen 53%, im Rahmen der DILIN Studie 59%. (27, 54)

1.12.2 Schwere klinische Verläufe

In bis zu 10% der Fälle verläuft DILI fatal und endet für die PatientInnen in Lebertransplantation oder Tod. (27, 28) Insgesamt ist ein idiosynkratisches DILI für ca. 11% bis 13% der Fälle eines akuten Leberversagens in den USA verantwortlich. (42, 55) Das Outcome eines durch eine idiosynkratische Medikamentenreaktion verursachten akuten Leberversagens ist relativ schlecht, lediglich 27% der PatientInnen erholen sich spontan, die Übrigen benötigen eine Lebertransplantation oder versterben. (55) Dreiundfünfzig Prozent aller PatientInnen mit einem idiosynkratischen medikamentös-toxischen Leberversagen benötigen eine Lebertransplantation im Vergleich zu lediglich 6% der PatientInnen mit einem Paracetamol-induzierten Leberversagen. (42) Die Gesamtüberlebensrate ist für beide Gruppen jedoch vergleichbar mit 73% (intrinsisch) und 70% (idiosynkratisch). (42)

In einer US-amerikanischen Studie starben 6 % der PatientInnen, die an DILI erkrankten und 4% erhielten eine Lebertransplantation. (28) Von den 6% Todesfällen waren jedoch nur 48% direkt leberassoziierte, die restlichen PatientInnen verstarben an anderen Erkrankungen. Diese PatientInnen litten meist an schweren Komorbiditäten wie onkologischen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bei einigen dieser PatientInnen war ein Therapeutikum, das zur Behandlung der Grunderkrankung eingesetzt wurde, der Auslöser von DILI. (54)

Im spanischen DILI-Register (n=461) betrug die Letalität 5%, weitere 2% der PatientInnen erhielten eine Lebertransplantation (27)

Als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf wurden ein primär hepatozelluläres Schädigungsbild, asiatische Herkunft, niedrige Albumin Werte, Thrombozytopenie, hohe ALT oder Bilirubin Werte, Lungenerkrankungen und das Fehlen von Juckreiz identifiziert. (54)

Als ein prognostisch wichtiger Faktor für die hepatozelluläre Form von DILI hat sich das sogenannte Hy`s Law, benannt nach dem Hepatologen Hyman Zimmerman, etabliert. Diese Regel besagt, dass bei einer Erhöhung der ALT um mehr als das 3x des oberen Grenzwertes bei gleichzeitiger Erhöhung des Bilirubins um mehr als das 2x des oberen Grenzwertes unter Ausschluss einer anderen Ätiologie (z.B. Morbus Gilbert) die Prognose schlecht ist, ein fatales Outcome zeigte sich in 11,7 bis 12,7% der Fälle (Tod oder Transplantation). (56)

1.12.3 Chronische Form von DILI

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben hinsichtlich der Definition einer Chronifizierung der medikamentös-toxischen Leberschädigung. Im spanischen Register wurde von einer Chronizität gesprochen wenn PatientInnen mit einem hepatozellulären Schädigungsbild nach über 3 Monaten noch erhöhte Leberenzyme aufwiesen. Beim gemischten und cholestatischen Bild wurde nach 6 Monaten von einer Chronifizierung gesprochen. Diese Kriterien trafen bei 10% der PatientInnen zu. (27) In einer aktuellen Subanalyse dieses Registers zeigten PatientInnen ohne vorbestehende Lebererkrankung in 8% der Fälle auch noch nach einem Jahr Zeichen einer Leberschädigung. (57) Daher plädiert diese Studie dafür, erst bei persistierenden Schädigungszeichen von über einem Jahr von einer Chronifizierung zu sprechen. Diese Meinung wird auch durch ein Expertengremium gestützt, welches empfiehlt bei einer Persistenz der laborchemischen Parameter bei einem hepatozellulären oder gemischten Schädigungsbild von über 3 Monaten und bei cholestatischen Schädigungsbild von über 6 Monaten von einem persistierenden bzw. prolongiertem DILI zu sprechen und erst nach einem Jahr von der chronischen Form. (25)

Das DILIN definierte die chronische Form von DILI durch eine Persistenz der Leberenzyme und/oder histologische sowie radiologische (u.a. Aszites, Hepatomegalie, intraabdominelle Varizen) Hinweise für eine anhaltende Leberschädigung über 6 Monate nach Diagnosestellung. (21) Im Rahmen dieser Studie wiesen 18,9% der PatientInnen nach 6 Monaten noch Anzeichen einer fortbestehenden Leberschädigung auf. (54) Eine Analyse der PatientInnen, die nach 6 Monaten noch Hinweise auf eine chronische Leberschädigung ohne zugrundeliegende Vorerkrankung aufwiesen, ergab, dass auch nach weiteren 6 Monaten bei 75% dieser PatientInnen weiterhin Anzeichen einer Leberschädigung zu beobachten waren. (58)

Chronisches DILI scheint sich häufiger bei afroamerikanischen PatientInnen, bei PatientInnen mit initial höheren AP-Werten, sowie bei PatientInnen mit einer Krebs- oder Herzerkrankung zu entwickeln. (54) Darüber hinaus gelten ein höheres Alter, ein cholestatisches Schädigungsbild, eine Dyslipidämie, sowie ein schwerer initialer Verlauf als Risikofaktoren für eine Chronifizierung. (57, 58)

1.13 Diagnose

Die Diagnose von DILI gestaltet sich schwierig und ist derzeit eine Ausschlussdiagnose. Dies liegt vor allem an dem breiten klinischen und laborchemischen Erscheinungsbild, der geringen Inzidenz und dem Fehlen von Markern zur sichern Diagnose. Daher stützt sich die Diagnose auf eine Kombination aus Laborchemie, genauer Medikamentenanamnese mit

Herstellung einer Kausalität, sowie dem Ausschluss infrage kommender Differentialdiagnosen.

Die wichtigsten Elemente zur Diagnose von DILI sind in Tabelle 3 nach Agarwal et al. Zusammengefasst, diese Daten werden benötigt um die Diagnose zu stellen und die meisten Scoring-Systeme zur Kausalitätsbewertung (Causality Assessment) anzuwenden. (1)

Tabelle 4 Wichtige Diagnose-Elemente

Diagnose-Element	Kommentar
Geschlecht und Alter	
Noxe	Medikament/Nahrungsergänzungsmittel inkl. Dosierung
Grunderkrankung	aufgrund derer das Medikament eingenommen wurde
Begleiterkrankung	speziell Lebererkrankungen (virale Hepatitis, ASH, NASH), Herzinsuffizienz mit hypotonen Episoden, Sepsis, parenterale Ernährung, Risikofaktoren für Lebererkrankungen
Medikamentenanamnese	Gab es bereits eine Reaktion auf das eingenommene Medikament oder auf andere Medikamente
Sonstige Medikation	Vor allem Medikamente die in den 6 Monaten vor Symptombeginn eingenommen wurden, mit Dosis, Name und Einnahmedauer
Zeitlicher Verlauf	Zeitpunkt der ersten Medikamenteneinnahme und Zeitpunkt der letzten Einnahme bzw. Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome; Latenzzeit
Alkoholanamnese	Mit Dauer und konsumierter Menge
Symptome	MMA, Übelkeit, Ikterus, dunkler Urin, acholische Stühle, Oberbauchschmerzen, Pruritus, Exanthem, Fieber
Zeitpunkt Symptombeginn	Auftreten erster Symptome, latenter Zeitraum zwischen Ersteinnahme und Symptombeginn
Körperlicher Untersuchungsbefund	unter spezieller Berücksichtigung von Ikterus, Oberbauchschmerzen, Fieber, Exanthem und Zeichen chronischer Lebererkrankungen
Labor	Zeitpunkt der ersten pathologischen Laborbefunde; Laborbefunde vor Einnahme des Medikamentes (spezielle Leberenzyme)
Initiales Labor	ALT, AP, Bilirubin, INR oder Quick und Eosinophile in Prozent oder absolut

Ausschluss anderer Ätiologien	IgM anti-HAV, IgM anti-HBc, HBs-Ag, anti-HCV, HCV-RNA und ANA/SMA
Laborparameter im Verlauf	Bilirubin, ALT, AP und INR (idealerweise in Bezug zum Einnahmezeitpunkt bzw. Zeitpunkt der letzten Einnahme, vor allem Verlauf nach Absetzen der Noxe)
Bildgebung	Ultraschall, CT oder MRT
Histologie	insofern durchgeführt mit Datum in Bezug zum DILI-Ereignis
Reexposition	Falls durchgeführt mit welchem Ergebnis

Modifiziert nach Agarwal et al./Chalasani et al. (1, 2)

Ein besonders wichtiges Element in der Diagnosefindung stellt die genaue Anamnese dar. Hierbei ist eine genaue Medikamentenanamnese mit Einnahmebeginn, Einnahmedauer und Beginn der ersten Symptome besonders wichtig. Neben regulären Medikamenten müssen alternativmedizinische Präparate, Nahrungsergänzungsmittel sowie Tees, die in letzter Zeit eingenommen wurden, erfragt werden. Es sind vor allem Medikamente zu erfragen die in den letzten 6 Monaten vor Symptombeginn eingenommen wurden, da eine idiosynkratische Reaktion meist innerhalb dieses Zeitraums auftritt. (2) In einigen Fällen kann eine medikamenteninduzierte Hepatitis jedoch mit einer Latenzzeit von bis zu einem Jahr auftreten. Somit ist gegebenenfalls auch eine weitläufigere Medikamentenanamnese sinnvoll. Derartig lange Latenzzeiten wurden in Zusammenhang mit Nitrofurantion, Minocyclin und Amiodaron beobachtet. (28)

Die Labordiagnostik nimmt eine zentrale Rolle in der Diagnose von DILI ein, sie gibt einerseits Anhaltspunkte für die Schwere der Leberschädigung sowie den zeitlichen Verlauf, darüber hinaus ist die laborchemische Klassifikation nach R-Ratio hilfreich bei der weiteren diagnostischen Abklärung.

Ein weiteres wichtiges Element in der Diagnose von DILI ist die Reexposition des auslösenden Medikamentes, sollte es dabei erneut zum Auftreten einer idiosynkratischen Reaktion kommen gilt die Diagnose als gesichert, einige Causality Assessment Scoring-Systeme vergeben nur bei positiver Reexposition die höchste Kategorie. (59) Dies wird jedoch aufgrund der Gefahr einer erneuten Leberschädigung nur in seltenen Fällen durchgeführt.

1.13.1 Differentialdiagnosen

Da DILI eine Ausschlussdiagnose ist, kommt dem Ausschluss infrage kommender Differentialdiagnosen eine zentrale Rolle in der Diagnosestellung zu.

Für das cholestatische Schädigungsbild nach R-Ratio steht der Ausschluss einer mechanischen Cholestase durch Steine oder Tumoren im Vordergrund, darüber hinaus gilt es, andere Erkrankungen wie eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder eine primäre biliäre Cholangitis (PBC) auszuschließen. (12) Die diagnostische Abklärung einer Obstruktion erfolgt mittels Oberbauchsonographie oder gegebenenfalls mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie.

Für das hepatozelluläre Schädigungsbild kommen in erste Linie die Differentialdiagnosen virale Hepatitis, Autoimmunhepatitis (AIH), Morbus Wilson, ischämische Hepatitis und Budd-Chiari-Syndrom infrage. Für das gemischte Schädigungsbild nach R-Ratio ergeben sich die gleichen Differentialdiagnosen wie für das hepatozelluläre.

Um eine virale Hepatitis auszuschließen wird die Durchführung einer Hepatitis-Serologie zumindest für Hepatitis A, B und C empfohlen. (28) Eine Hepatitis E sollte in aller Regel ebenfalls ausgeschlossen werden, vor allem bei positiver Anamnese hinsichtlich zurückliegender Auslandsaufenthalte in Risikogebieten. Bei einer Analyse von Serumproben im Rahmen der DILIN Studie konnten bei 16% der PatientInnen anti-HEV IgG und in 3% der Fälle anti-HEV IgM nachgewiesen werden, was die Vermutung nahelegt, dass in einigen Fällen eine Fehldiagnose gestellt wurde. (60) Neben der serologischen Abklärung kann gegebenenfalls ein Nachweis von Virus-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) indiziert sein.

Bei entsprechendem klinischen Verdacht sollten weitere hepatotrope Viren wie das Epstein-Barr-Virus, Herpes simplex und das Cytomegalievirus als Ursache ausgeschlossen werden. Neben den viralen Hepatitiden sollten auch hereditäre Erkrankungen wie Morbus Wilson, vor allem bei jungen PatientInnen, differential diagnostisch in Betracht gezogen werden. Ein Mb. Wilson sollte mittels Serum-Coeruloplasmin, 24h-Harnkupfer und augenärztlichem Konsil abgeklärt werden. (2)

Zur AIH Diagnostik sollten Autoantikörper (u.a. anti-smooth muscle antibody (SMA), antinuclear antibody (ANA)), sowie IgG bestimmt werden. (12) Ergänzend kann eine Leberbiopsie durchgeführt werden, klassische histologische Veränderungen einer AIH sind Interphasenhepatitis, lymphoplasmozytäre Infiltration sowie eine Rosettenbildung der Hepatozyten. (57) Diese Veränderungen sind nicht pathognomonisch für eine Autoimmunhepatitis und können ebenso im Rahmen von DILI auftreten, daher gibt es für keines der beiden Krankheitsbilder histologische Veränderungen, die eine definitive

Diagnose zulassen. Nichtsdestotrotz können histologische Merkmale hilfreich bei der Differenzierung sein. (57)

1.13.2 Abgrenzung zur Autoimmunhepatitis

Die Autoimmunhepatitis ist die sicher am schwierigsten zu exkludierende Differentialdiagnose. Die Abgrenzung zur AIH ist vor allem bei immunvermittelten DILI-Formen mit Ausbildung von Autoantikörpern kaum möglich. Erschwerend kommt hinzu, dass es sich bei beiden Diagnosen um Ausschlussdiagnosen handelt.

Bei der Pathogenese der AIH scheinen äußere Triggerfaktoren eine entscheidende Rolle zu spielen, ein solcher Triggerfaktor könnte prinzipiell auch ein Medikament sein. (25) Somit ist häufig zu Beginn einer solchen Lebererkrankung nicht klar ob es sich um eine neu aufgetretenen AIH, eine medikamentös demaskierte vorbestehende AIH, eine AIH ohne Zusammenhang mit der Medikation oder letztlich um DILI mit autoimmuner Komponente handelt. (25) Die häufigsten mit einem autoimmunvermittelten DILI assoziierten Medikamente sind. Minocyclin, Nitrofurantoin und α -Methyl DOPA. (17)

Initial sind die beiden Krankheitsbilder kaum zu unterscheiden, da sie sich laborchemisch wie histologisch ähnlich präsentieren. (61) Da die Pathogenese in beiden Fällen eine Autoimmunreaktion ist, wird eine immunsuppressive Therapie empfohlen. (61) Durch ein Langzeit follow-up können die beiden Krankheitsbilder dann häufig differenziert werden. Eine Analyse von 261 AIH Fällen, unter denen sich auch 24 Fälle von medikamentös-induzierten Autoimmunhepatitiden fanden, zeigte, dass es nach Absetzen der Immunsuppression in keinem der medikamentös-induzierten Fälle zu einem Rückfall kam, wohingegen in 65% der AIH PatientInnen eine erneute Episode auftrat. (61) Diese Studie untermauert die Annahme, dass es sich bei der medikamentös-induzierten Autoimmunhepatitis um eine passagere medikamentös-getriggerte Autoimmunreaktion handelt die von einer AIH als Autoimmunkrankheit abzugrenzen ist.

Es ist jedoch anzumerken das die Fallzahlen und Literaturquellen zu dieser Thematik begrenzt sind und es für definitive Aussagen daher weiterer Fallzahlen mit Langzeit follow-up bedarf.

1.14 Causality Assessment

Neben dem Ausschluss anderer Lebererkrankungen ist es in der Diagnostik von DILI von entscheidender Bedeutung, eine Kausalität zwischen dem vermuteten Medikament oder Nahrungsergänzungsmittel und der klinischen Präsentation der PatientInnen herzustellen. Zur Herstellung und Veranschaulichung der Kausalität stehen einige Methoden zur Auswahl.

Neben einigen Scoring-Systemen, unter denen die Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) die derzeit am weitesten verbreitetste ist, gilt die Expertenmeinung als Goldstandard im Rahmen der Kausalitätseinschätzung. (29)

Eine Limitation jeder dieser Methoden ist die Tatsache, dass aufgrund der fehlenden diagnostischen Marker und der Möglichkeit, DILI sicher zu diagnostizieren, die Validierung der Causality Assessment Methoden mit Bestimmung der Sensitivität und Spezifität nur eingeschränkt möglich ist.

1.14.1 Expertenmeinung

Ein gutes Beispiel für ein auf Expertenmeinung basierendes Causality Assessment stellt die vom DILIN entworfene Methode dar. (62) Hierbei handelt es sich um eine konsensbasierte Methode, welche auf der Einschätzung dreier Experten basiert. Zunächst werden im Zentrum, in dem der Patient primär vorstellig wird, alle Daten gesammelt und nach einem sechsmonatigen follow-up Besuch in einem Aufsatz zusammengefasst und an zwei unterschiedliche Experten gesendet. Den dritten Experten stellt das Zentrum, in dem der Patient behandelt wurde. Jeder der drei Experten teilt dem Fall eine Kategorie zu, die einer Kausalität entspricht, sollten die Experten den Fall unterschiedlich bewerten, wird der Fall über E-Mail Kontakt oder in einer Konferenz der DILIN Hepatologen diskutiert und konsensbasiert bewertet. Die Kausalität wird in folgende fünf Kategorien eingeteilt: 1 = definite (>95% likelihood), 2 = highly likely (75%–95% likelihood), 3 = probable (50%-74% likelihood), 4 = possible (25%–49% likelihood) and 5 = unlikely (<25% likelihood). (62)

Stärken dieser Form des Causality Assessments sind die weitgehende Eliminierung der Subjektivität, die als einer der führenden Kritikpunkte für ein auf einer einzelnen Expertenmeinung basierendes Causality Assessment angeführt wird. (63) Darüber hinaus ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass wenn sich mehrere Experten mit dem Fall beschäftigen, das angewandte Wissen hinsichtlich neuerer Medikamente und Studien auf dem aktuellsten Stand ist.

Schwächen hingegen sind der hohe logistische und zeitliche Aufwand, die fehlende Definition eines „Experten“, sowie die Tatsache, dass das DILIN Causality Assessment erst nach 6 Monaten stattfindet und somit als Hilfsmittel zur zeitnahen Diagnoseuntermauerung nicht anwendbar ist. (62)

Um diese Form des Causality Assessment zu evaluieren wurden im Rahmen der DILIN Studie 100 bereits klassifizierte Fälle nochmals von drei unabhängigen Experten gesichtet und wiederum einer der fünf Kategorien zugeteilt. In 60% (95% CI: 50–71%) der Fälle stimmte die Zuteilung wieder mit der vorherigen überein, in 93% der Fälle wich die erneute Zuteilung um nur eine Kategorie von der vorherigen ab. (64) Durch das Zusammenlegen der beiden ersten Kategorien (definite und highly likely) wurde die Übereinstimmungsrate auf 73% verbessert. (64) Dies zeigt, dass sich die Expertenmeinung sehr gut zur

Kausalitätsbeurteilung eignet, es jedoch einige auf Subjektivität zurückzuführende Abweichungen zwischen den einzelnen Expertenmeinungen gibt.

1.14.2 RUCAM

Die Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) war eine der erste leberspezifischen Scoring-Systeme zur Kausalitätseinschätzung von DILI. (29) Zur Nomenklatur des RUCAM ist zu sagen, dass sich zwei synonym zu verwendende Namen für ein und denselben Score im Umlauf befinden. Dies hat historische Gründe. Die Expertentreffen, die den RUCAM hervorbrachten wurden unter der Schirmherrschaft des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) abgehalten, jedoch von der französischen Pharmafirma Roussel Uclaf S.A. organisiert. Im weiteren Verlauf wurde in Europa eher der Terminus CIOMS verwendet, wo hingegen sich im US-amerikanischen Raum der Begriff RUCAM durchsetzte. (65)

Um den RUCAM Score kalkulieren zu können muss zunächst die R-Ratio errechnen werden, da das hepatozelluläre Schädigungsbild getrennt vom cholestatisch und gemischten betrachtet wird. Es ist leider nicht klar definiert zu welchem Zeitpunkt die R-Ratio berechnet werden soll, ob initial oder zum Zeitpunkt des höchsten ALT/AP Ausschlags. Dies stellt insofern ein Problem dar, als dass beobachtet wurde, dass sich die R-Ratio im Verlauf vom hepatischen hin zum cholestatisch/gemischten Schädigungsbild ändern kann und somit den Score verändert. (29) Nach Berechnung der R-Ratio werden in 7 verschiedenen Domänen zwischen -3 und +3 Punkte vergeben. Diese Domänen umfassen:

1. Zeit von der Ersteinnahme bis zur Manifestation von DILI (5-90 Tage); Alternativ Zeit, die zwischen ≤ 15 Tage hepatozelluläres Schädigungsbild bzw. ≤ 30 Tage cholestatisches/gemischtes Schädigungsbild zwischen Absetzen der Noxe und Manifestation verstrichen ist.
2. Verhalten der ALT (hepatozelluläres Schädigungsbild) bzw. AP (cholestatisch/gemischtes Schädigungsbild) nach Absetzen des Medikaments
3. Risikofaktoren (Alkohol, Schwangerschaft, Alter)
4. Gleichzeitig eingenommene Medikamente
5. Alternative nicht medikamentöse Noxen (virale Hepatitis, mechanische Cholestase etc.)
6. Bekannte Hepatotoxizität des Medikaments/Nahrungsergänzungsmittels
7. Reexposition

Abbildung 1 zeigt den RUCAM-Scoresheet wie er zur Errechnung des Scores angewendet wird.

RUCAM Causality Assessment

Drug: _____ Initial ALT: _____ Initial Alk P: _____ R ratio = [ALT/ULN] ÷ [Alk P/ULN] = _____ ÷ _____ = _____

The R ratio determines whether the injury is hepatocellular (R > 5.0), cholestatic (R < 2.0), or mixed (R = 2.0 – 5.0)

Hepatocellular Type		Cholestatic or Mixed Type		Assessment	
1. Time to onset					
	Initial Treatment	Subsequent Treatment	Initial Treatment	Subsequent Treatment	Score (check one only)
o From the beginning of the drug:	5 – 90 days < 5 or > 90 days	1 – 15 days > 15 days	5 – 90 days < 5 or > 90 days	1 – 90 days > 90 days	<input type="checkbox"/> +2 <input type="checkbox"/> +1
o From cessation of the drug:	≤ 15 days	≤ 15 days	≤ 30 days	≤ 30 days	<input type="checkbox"/> +1
Note: If reaction begins before starting the medication or >15 days after stopping (hepatocellular), or >30 days after stopping (cholestatic), the injury should be considered unrelated and the RUCAM cannot be calculated.					
2. Course		Change in ALT between peak value and ULN		Change in Alk P (or total bilirubin) between peak value and ULN	Score (check one only)
After stopping the drug:					
• Highly suggestive	Decrease ≥ 50% within 8 days		Not applicable		<input type="checkbox"/> +3
• Suggestive	Decrease ≥ 50% within 30 days		Decrease ≥ 50% within 180 days		<input type="checkbox"/> +2
• Compatible	Not applicable		Decrease < 50% within 180 days		<input type="checkbox"/> +1
• Inconclusive	No information or decrease ≥ 50% after 30 days		Persistence or increase or no information		<input type="checkbox"/> 0
• Against the role of the drug	Decrease < 50% after 30 days OR Recurrent increase		Not applicable		<input type="checkbox"/> -2
o If the drug is continued:	All situations		All situations		<input type="checkbox"/> 0
• Inconclusive					
3. Risk Factors:		Ethanol		Ethanol or Pregnancy (either)	Score (check one for each)
o Alcohol or Pregnancy	Presence Absence		Presence Absence		<input type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> 0
o Age	Age of the patient ≥ 55 years Age of the patient < 55 years		Age of the patient ≥ 55 years Age of the patient < 55 years		<input type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> 0
4. Concomitant drug(s):					Score (check one only)
o None or no information or concomitant drug with incompatible time to onset					<input type="checkbox"/> 0
o Concomitant drug with suggestive or compatible time to onset					<input type="checkbox"/> -1
o Concomitant drug known to be hepatotoxic with a suggestive time to onset					<input type="checkbox"/> -2
o Concomitant drug with clear evidence for its role (positive rechallenge or clear link to injury and typical signature)					<input type="checkbox"/> -3
5. Exclusion of other causes of liver injury:					Score (check one only)
Group I (6 causes):			o All causes in Group I and II ruled out		<input type="checkbox"/> +2
o Acute viral hepatitis due to HAV (IgM anti-HAV), or o HBV (HBsAg and/or IgM anti-HBc), or o HCV (anti HCV and/or HCV RNA with appropriate clinical history)			o The 6 causes of Group I ruled out		<input type="checkbox"/> +1
o Biliary obstruction (By imaging)			o Five or 4 causes of Group I ruled out		<input type="checkbox"/> 0
o Alcoholism (History of excessive intake and AST/ALT ≥ 2)			o Less than 4 causes of Group 1 ruled out		<input type="checkbox"/> -2
o Recent history of hypotension, shock or ischemia (within 2 weeks of onset)			o Non drug cause highly probable		<input type="checkbox"/> -3
Group II (2 categories of causes):					
o Complications of underlying disease(s) such as autoimmune hepatitis, sepsis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cirrhosis or sclerosing cholangitis; or					
o Clinical features or serologic and virologic tests indicating acute CMV, EBV, or HSV.					
6. Previous information on hepatotoxicity of the drug:					Score (check one only)
o Reaction labeled in the product characteristics					<input type="checkbox"/> +2
o Reaction published but unlabeled					<input type="checkbox"/> +1
o Reaction unknown					<input type="checkbox"/> 0
7. Response to readministration:					Score (check one only)
o Positive	Doubling of ALT with drug alone		Doubling of Alk P (or bilirubin) with drug alone		<input type="checkbox"/> +3
o Compatible	Doubling of the ALT with the suspect drug combined with another drug which had been given at the time of onset of the initial injury		Doubling of the Alk P (or bilirubin) with the suspect drug combined with another drug which had been given at the time of onset of the initial injury		<input type="checkbox"/> +1
o Negative	Increase of ALT but less than ULN with drug alone		Increase of Alk P (or bilirubin) but less than ULN with drug alone		<input type="checkbox"/> -2
o Not done or not interpretable	Other situations		Other situations		<input type="checkbox"/> 0
TOTAL (add the checked figures)					

Abbildung 1 RUCAM Score Sheet Quelle: <https://livertox.nih.gov/rucam.html> stand 10/2017

Durch den errechneten Score wird eine von 5 Kausalitätskategorien ermittelt: ≤ 0 exkludiert; 1-2 unwahrscheinlich; 3-5 möglich; 6-8 wahrscheinlich; ≥ 8 hoch wahrscheinlich.

Stehen mehrere Medikamente im Verdacht, muss der RUCAM für jedes Medikament einzeln kalkuliert werden.

Die erste Validierung des RUCAM ergab eine Sensitivität von 86% sowie eine Spezifität von 89% (66), hierzu wurden DILI Fälle mit positiver Reexposition mit einer Kontrollgruppe verglichen. Diese Ergebnisse sind jedoch insofern mit Vorsicht zu genießen, als dass es zum damaligen Zeitpunkt wie auch heute noch keine Möglichkeit der Überprüfung dieser Werte mittels einer diagnostischen Methode gab. (63)

Schwächen des RUCAM-Scores sind, dass eine genaue Dokumentation sowie engmaschige Laborkontrollen (Verhalten ALT/AP nach Absetzen der Noxe) von Nöten sind, um ihn vollständig kalkulieren zu können. Darüber hinaus sind einige Punkte des Scores nicht eindeutig definiert, so ist beispielsweise unklar, wie mit Medikamenten mit langer Latenzzeit nach Einnahmestop zu verfahren ist. Es gibt zwar den Hinweis, dass bei Medikamenten, die langsam metabolisiert werden, Ausnahmen hinsichtlich des 15 bzw. 30 Tage-Grenzwertes gemacht werden dürfen, es ist jedoch nicht definiert welchen Spielraum der Anwender hierbei hat. Ein Beispiel für ein solches Medikament stellt die Clavulansäure dar, hier ist eine unter Umständen längere Latenzzeit nach Absetzen bekannt. Weitere Kritikpunkte sind die genannten Risikofaktoren, die eher kontrovers diskutiert werden, so gelten ein Alter von über 55 und Alkoholkonsum per se laut neuerer Daten nicht als Risikofaktoren. (63)

Limitationen hinsichtlich der Reproduzierbarkeit des RUCAM konnten in einer Studie mit 40 DILI Fällen gezeigt werden, hier wurden die Fälle einmal und dann erneut nach 5 Monaten von denselben drei Anwendern mit Hilfe des RUCAM Score beurteilt, mit dem Ergebnis, dass die Retest-Reliabilität bei lediglich 54% lag. (67)

Im Rahmen einer Studie des DILIN wurde der RUCAM Score mit dem auf Expertenmeinung basierenden Causality Assessment des DILIN verglichen. (68) Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass der RUCAM Score häufiger die mittleren Kausalitätskategorien (possible/probable) und damit im Vergleich zur Expertenmeinung insgesamt niedrigere Kausalitätsgrade ergibt. In derselben Studie wurde die initiale Übereinstimmung der Methoden unter den jeweils drei Anwendern verglichen, mit dem Ergebnis, dass die totale Übereinstimmung bei der Expertenmeinung in 27% der Fälle eintrat und beim RUCAM Score in 19% der Fälle.

Diese Daten zeigen, dass der RUCAM Score eine schwierig anzuwendende und großen Schwankungen in der Reproduzierbarkeit unterliegende Methode ist, jedoch kann er sich in der klinischen Praxis als durchaus hilfreich erweisen.

1.14.3 M&V Score

Eine weitere Möglichkeit zur Kausalitätsbestimmung stellt der M&V Score, benannt nach seinen Entwicklern Maria und Victorino, dar. (59) Hierbei handelt es sich um eine vereinfachte Version des RUCAM Scores. Es werden wie beim RUCAM Score zwischen -3 und +3 Punkte für insgesamt 5 unterschiedliche Domänen vergeben. Diese umfassen:

1. Zeitlicher Zusammenhang zwischen Einnahme und Symptombeginn bzw. Latenzzeit und Verhalten der Laborwerte nach Absetzen des Medikaments
2. Ausschluss anderer Noxen (u.a. virale Hepatitis, Alkohol, mechanische Cholestase)
3. Extrahepatische Manifestationen (Fieber, Exanthem, Eosinophilie, Arthralgien, Zytopenie)
4. Reexposition
5. Bekannte Hepatotoxizität des Medikaments

Die teils umstrittenen Punkte des RUCAM wie Risikofaktoren, das teils schwierig zu bestimmende Verhalten der ALT bzw. AP nach Absetzen der Medikation sowie der Punkt zu konkurrierenden Medikamenten wurden gestrichen. Hinzu kam der Punkt extrahepatische Manifestationen unter besonderer Berücksichtigung von Hypersensitivitätsmerkmalen wie Fieber, Exanthem, Eosinophilie. Derartige immuno-allergische Eigenschaften kommen in ca. 14 - 23% der DILI Fälle vor. (22, 27, 28)

Insgesamt können zwischen -6 und +20 Punkte erreicht werden, hieraus ergeben sich dann folgende 5 Kausalitätskategorien: >17 definitiv, 14-17 wahrscheinlich (probable), 10-13 möglich (possible), 6-9 unwahrscheinlich (unlikely), exkludiert (excluded) <6. (59)

Die durch die Autoren durchgeführte Validierung ergab eine Übereinstimmung von 84% zwischen M&V und der Meinung von drei unabhängigen Experten. (59) Hierzu wurden 50 DILI Fälle von drei Experten beurteilt und mit den Ergebnissen der Autoren verglichen, welche dieselben 50 Fälle mittels M&V klassifizierten.

Kritikpunkte des M&V Score sind die Tatsache, dass eine Punktzahl von >17 und damit die Klassifikation definitiv nur mit positiver Reexposition erreicht werden kann, da für diesen Unterpunkt 3 Punkte vergeben werden. Auch die besondere Gewichtung extrahepatischer Manifestationen mit besonderem Augenmerk auf immuno-allergische Eigenschaften ist kritisch zu sehen, da diese wie erwähnt nur in einem Bruchteil der DILI Fälle vorkommen. Auch hierfür werden drei Punkte vergeben, somit würde ein DILI Fall ohne Hypersensitivitätsreaktion und Reexposition maximal 14 Punkte erreichen, dies entspricht der Kausalitätskategorie probable. Daher ist die Anwendbarkeit des M&V Score für die meisten DILI Fälle limitiert.

1.14.4 DDW-J Score

Eine weitere Modifikation des RUCAM stammt aus Japan, hier wurde der ursprüngliche Score verändert und durch die Punkte Eosinophilie und positiver Lymphozytentransformationstest (drug-lymphocyte stimulation test /DLST) ergänzt. (69) Der Score ist nach der Digestive Disease Week-Japan benannt (DDW-J). Der DDW-J Score scheint dem RUCAM und der M&V Score überlegen zu sein (63), jedoch kommt der DLTS außerhalb Japans zur Diagnose von DILI derzeit nicht routinemäßig zum Einsatz.

1.15 Therapie

Eine effektive Therapie für DILI gibt es derzeit nicht. Die Therapie besteht in erster Linie aus der Identifikation der auslösenden Noxe durch eine gründliche Medikamentenanamnese und dem sofortigen Absetzen dieser Substanz. (52) Hierdurch kann bei der Mehrzahl der PatientInnen bereits eine Besserung der Symptomatik erreicht werden, jedoch gibt es einige PatientInnen, die trotz Absetzens der auslösenden Noxe ein akutes Leberversagen entwickeln. (2)

Drug-induced liver injury mit einer autoimmunologischen Komponente kann durch die Gabe von Kortikosteroiden therapiert werden, wobei hier noch keine endgültigen Daten, die die Wirksamkeit bestätigen, verfügbar sind. (2) Die Steroidtherapie sollte auch bei normalisierten Leberfermenten für mindestens 6 Monate beibehalten werden. (18) Im Anschluss sollte ein Auslassversuch durchgeführt werden. (61) PatientInnen mit cholestatischem DILI können mit Ursodesoxycholsäure behandelt werden, wobei auch hier die Datenlage nicht eindeutig ist. (15) Bei einem akuten Leberversagen muss als ultima ratio die Lebertransplantation in Betracht gezogen werden.

Für einige Formen der medikamentös-toxischen Leberschädigung gibt es gezielte Therapien: Bei einer Paracetamol-induzierten intrinsischen Schädigung hat sich die Gabe von N-Acetylcystein bewährt, sofern es innerhalb von 12 bis 24h nach Einnahme verabreicht wird. (11, 43) Laut einer neueren Studie kann N-Acetylcystein auch durchaus einen positiven Effekt bei PatientInnen mit idiosynkratischem DILI haben. In einer Studie wurde der Effekt von N-Acetylcystein vs. Placebo auf das Outcome von PatientInnen mit nicht Paracetamol-induziertem akutem Leberversagen untersucht. (70) In der DILI-Subgruppe lag die transplantationsfreie Überlebensrate bei 58% (95% CI=33%, 83%) in der N-Acetylcystein-Gruppe, verglichen mit 27% (95% CI=8%, 46%) in der Placebogruppe. (70)

Ein durch Valproat ausgelöstes DILI sollte mit Carnitin behandelt werden.(15)

2 Material und Methoden

2.1 Studien Design

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit dem Ziel der Ermittlung der DILI-Fallzahl an der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikum Graz in den Jahren 2004 bis 2016. Darüber hinaus sollte die auslösenden Noxe (Medikament/Nahrungsergänzungsmittel) identifiziert und die Fälle charakterisiert und hinsichtlich Verlauf und Outcome analysiert werden. Hierzu wurden mittels einer Schlagwortabfrage des Medocs-Systems PatientInnen identifiziert, welche sich in obengenanntem Zeitpunkt aufgrund einer medikamentös-toxischen Leberschädigung in stationärer oder ambulanter Behandlung befanden.

2.2 Einschlusskriterien

2.2.1 Schlagwortabfrage

Die durchgeführte Schlagwortabfrage im Medocs-System setzte sich aus folgenden Schlagworten, die im Diagnosefeld gesucht wurden, zusammen:

- DILI
- drug-induced liver injury
- drug induced liver injury
- medikamentös*
- medikamenten-induziert
- med.tox*
- Arzneimittelreaktion
- herbals
- Nahrungsergänzungsmittel
- herbs
- Tee
- Antibiotika-assoziiert
- NSAR-assoziiert
- Augmentin
- Amoxicillin
- idiosynkratisch
- Anabolika
- Phytopharma
- Paracetamol

Hierbei fungierte * als Platzhalter.

2.2.2 PatientInnen

Das PatientInnenkollektiv ergab sich aus den zwischen 2004 und 2016 an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz aufgrund von DILI behandelten PatientInnen. Inkludiert wurden Männern und Frauen über 18 Jahre.

Die initiale Abfrage ergab 400 PatientInnen als Treffer.

2.2.3 Definition von drug-induced liver injury

Drug-induced liver injury wurde als eine durch Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel hervorgerufene Schädigung des Leberparenchyms und/oder der Gallengänge definiert. Von folgenden laborchemischen Kriterien musste zumindest eines erfüllt sein:

- Alanin-Aminotransferase >5/ULN
 - Aspartat-Aminotransferase >5/ULN
 - Alkalische Phosphatase >2/ULN
- oder
- Bilirubin \geq 2,5/ULN
 - INR >1,5

Mit jeder Erhöhung der ALT, AST oder AP.

Als Grundlage der Grenzwertberechnung wurden die vom Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz festgelegten oberen Grenzwerte der entsprechenden Laborparameter verwendet (71). Für Frauen und Männer ergaben sich unterschiedliche Grenzwerte, diese lauten wie folgt:

ALT >5	Männer: 225 U/L (-45 ULN) Frauen: 175 U/L (-35 ULN)
AST >5	Männer: 175 U/L (-35 ULN) Frauen: 150 U/L (-30 ULN)
AP >2	Männer: 260 U/L (-130 ULN) Frauen: 210 U/L (-105 ULN)

Bei vorbestehender Lebererkrankung mit bereits vor dem DILI-Ereignis erhöhten Leberfermenten wurden die bereits pathologisch veränderten Werte als Grundwert zur Berechnung der oben genannten Einschlusskriterien verwendet.

Bei PatientInnen die eine INR wirksame antikoagulatorische Therapie erhielten wurde die INR nicht als Einschlusskriterium verwendet.

2.2.4 Primär inkludierte PatientInnen

Initial wurden die PatientInnenakten der 400 PatientInnen der Medocsabfrage gesichtet und jene PatientInnen inkludiert, bei welchen die Diagnose bzw. Differentialdiagnose einer medikamentös-toxischen Leberschädigung gestellt wurde und gleichzeitig die oben genannten laborchemischen Laborparameter erfüllt wurden.

2.2.5 Causality Assessment

Die durch die oben genannte Sichtung ermittelten PatientInnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt, einerseits in die Gruppe der PatientInnen mit der Diagnose DILI, bei welchen andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden. Die zweite Gruppe bestand aus unklaren Fällen, bei welchen DILI eine Differentialdiagnose war oder konkurrierende Differentialdiagnosen vorhanden waren. Diese Fälle wurden zunächst einer ärztlichen Sichtung und bei weiterer Unklarheit einer fachärztlichen Expertise unterzogen. Letztlich wurden alle dann noch unklaren Fälle exkludiert. Das Causality Assessment war somit expertenmeinungsbasiert mit zwei Kategorien: DILI/kein DILI.

2.2.6 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden PatientInnen, welche die oben genannten Laborkriterien nicht erfüllten, unabhängig davon, ob eine medikamentös-induzierte Leberfermenterhöhung vorlag. PatientInnen, bei welchen DILI lediglich eine Differentialdiagnose war und eine andere Diagnose z.B. Autoimmunhepatitis wahrscheinlicher erschien wurden exkludiert. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine zum Zeitpunkt des DILI-Ereignisses aktive Virushepatitis. PatientInnen mit chronischen Virushepatitiden (B/C) wurden nicht exkludiert, solange diese zum Zeitpunkt der medikamentös-toxischen Leberschädigung nicht aktiv waren. Darüber hinaus wurden PatientInnen exkludiert, bei denen zentrale Daten wie beispielsweise Labordaten, oder auslösende Noxe nicht zu ermitteln waren.

Daten der PatientInnen mit einer Paracetamoltoxizität wurden ebenfalls erhoben, jedoch von der statistischen Analyse ausgeschlossen und gesondert besprochen.

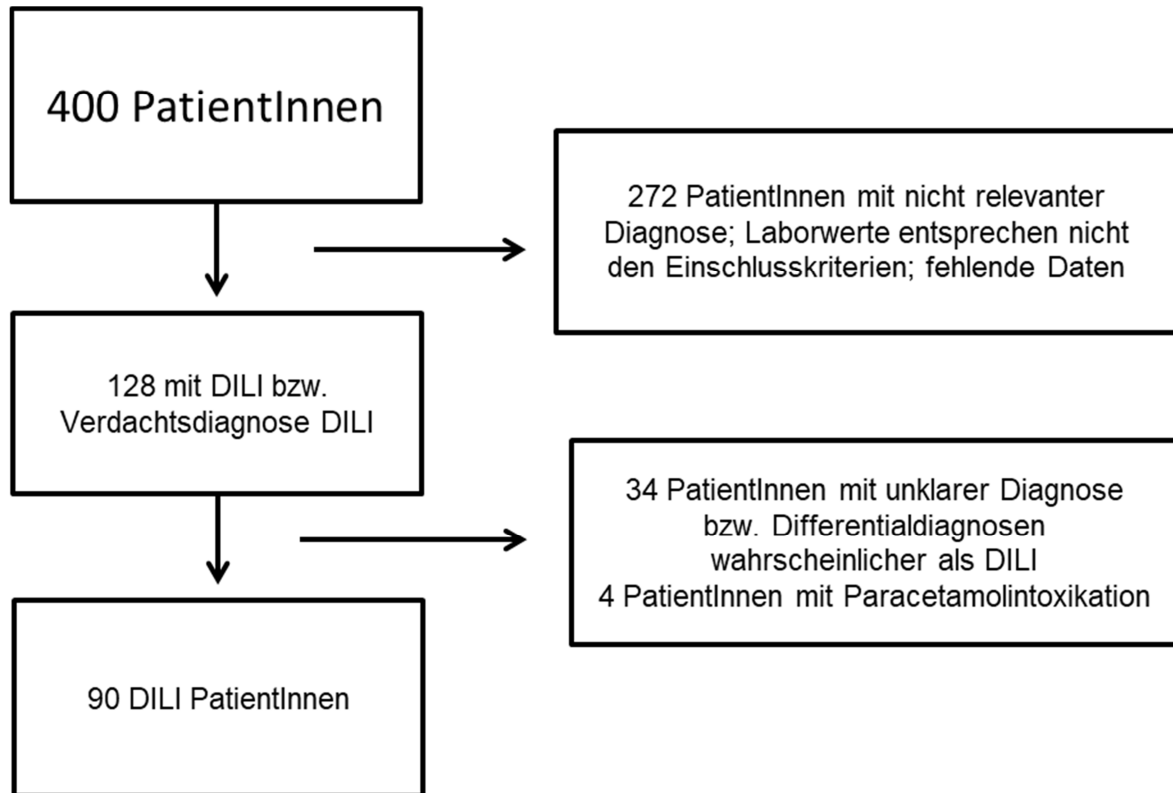


Abbildung 2 Flowchart

2.2.7 Erhobene Parameter

Als Laborparameter wurden die ersten nach Exposition verfügbaren, den Einschlusskriterien entsprechenden Daten verwendet.

Wenn vorhanden wurden folgende Parameter erhoben:

Allgemein:

- Zusammenfassung der Krankengeschichte
- PatientInnen-Daten
 - o Alter
 - o Geschlecht
 - o Diagnosedatum
- Noxe
 - o Medikament/Nahrungsergänzungsmittel
 - o Dosierung
 - o Einnahmedauer
 - o Latenzzeit
- Verlauf/Outcome:
 - o Restitutio, chronisch, fatal, keine Daten
- Leberspezifische Vorerkrankungen

- Hepatitis A/B/C/E, Steatose/Steatohepatitis, Mb. Wilson, Hämochromatose,
- Alkoholkonsum
- Leberspezifische Symptome:
 - MMA, Übelkeit, Bauchschmerzen, Juckreiz, Ikterus, Oberbauchschmerzen, Inappetenz
 - Immunologisch-allergische-Komponente
 - Fieber; Erythem; Eosinophilie Hautreaktionen
- Histologie
 - Datum, Befund

Laborchemische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnose:

- ALT
- AST
- AP
- γ GT
- Bilirubin gesamt,
 - konjugiert/unkonjugiert
 - Gallensäuren
- INR
- Eosinophile
 - relativ und absolut
- Virusserologie
 - Hep A/B/C/E, CMV, EBV, HSV, wenn vorhanden PCR
- Autoantikörper:
 - ANA (Antinukleäre Antikörper)
 - Anti-SMA (smooth muscle antigen)
 - Anti-LMK-1 (liver kidney microsome antigen)

2.3 Klassifikation

2.3.1 Schweregrad

Eine Schweregradeinteilung erfolgte, in Anlehnung an die des DILIN (21), nach folgender Klassifikation:

1= mild erhöhte ALT und/oder AP ohne Ikterus (Bilirubin <2.5 mg/dl) und INR <1,5

- 2= moderat** erhöhte ALT und/oder AP und Ikterus (Bilirubin ≥ 2.5 mg/dl) oder Koagulopathie (INR > 1.5) ohne Hospitalisierung
- 3= moderat-schwer** erhöhte ALT und/oder AP und Ikterus (Bilirubin ≥ 2.5 mg/dl) und/oder Koagulopathie mit Hospitalisierung oder prolongierter Krankenhausaufenthalt aufgrund von DILI
- 4= schwer** erhöhte ALT oder AP und Ikterus (Bilirubin ≥ 2.5 mg/dl) und Zeichen des Leber- oder Organversagens
- 5= fatal** Transplantation oder Tod innerhalb von 6 Monaten

2.3.2 Hy's Law

Als Hy's Law wurde einer Erhöhung der ALT über das 3x des oberen Grenzwerts mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Bilirubins um mehr als das 2x des oberen Grenzwerts unter Ausschluss einer anderen Ätiologie definiert. Dies gilt ausschließlich für PatientInnen mit hepatozellulärem Schädigungsbild.

2.3.3 R-Ratio

Die Zuteilung zum jeweiligen Schädigungsbild erfolgt über die R-Ratio, welche wie folgt berechnet wurde:

$$(ALT/ULN)/(AP/ULN)$$

Die hieraus errechneten Werte sind wie folgt definiert:

R-Ratio > 5 = hepatozellulär

R-Ratio < 2 = cholestatisch

R-Ratio 2–5 = gemischt

2.3.4 Outcome

Das Outcome der PatientInnen wurde in die vier Kategorien (Restitutio, chronisch, fatal und keine Daten) eingeteilt. Die einzelnen Kategorien definieren sich wie folgt:

Restitutio: Vollständige Normalisierung der Leberwerte innerhalb von 6 Monaten, bei vorstehender Lebererkrankung mit erhöhten Leberfermenten wieder gleichsinnig erhöhte Leberfermente wie vor dem DILI Ereignis.

Chronisch: jede über 6 Monate persistierende, laborchemische, histologisch oder durch Bildgebung zu detektierende pathologische Veränderung der Leber oder der Gallengänge durch DILI. Bei vorbestehender Lebererkrankung mit erhöhten Leberfermenten oder sonstigen pathologischen Veränderungen, eine weitere merkliche Verschlechterung der Vorbefunde im Rahmen des DILI-Ereignis.

Fatal: Tod oder Lebertransplantation

Keine Daten: aufgrund eines lost to follow-up sind keine Daten vorhanden, die einen eindeutigen Rückschluss auf das Outcome des Patienten zulassen.

2.4 Statistik

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Mediane mit Minimal und Maximalwerten berechnet. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Auf Normalverteilung wurde mittels Kolmogorow-Smirnow-Test getestet.

Unterschiede zwischen qualitativen Merkmalen wurden mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test ermittelt. Bei quantitativen Merkmalen wurden Unterschiede zwischen zwei Gruppen, bei nicht normalverteilten Variablen, mit dem Mann-Whitney U Test berechnet. Unterschiede quantitativer Variablen zwischen Gruppen mit mehr als zwei Ausprägungen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test überprüft. Das Konfidenzintervall wurde mit 95% definiert. Ein p-Wert kleiner 0.05 wurde als statistisch signifikant festgelegt. Als statistische Programme wurden Excel und SPSS 23 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika/Klassifikation

Im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 28.02.2016 wurden insgesamt 90 PatientInnen mit einer idiosynkratisch medikamentös-toxischen Leberschädigung an der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsklinik Graz behandelt.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Beide Geschlechter waren in gleichem Maße vertreten, 46 Patienten waren männlich, 44 weiblich. Der Altersmedian bei Männern lag bei 58 Jahren, der älteste männliche Patient war 87, der jüngste 18 Jahre alt. Der Altersmedian bei den weiblichen Patientinnen lag bei 55 Jahren, die älteste Patientin war 87 Jahre alt, die jüngste 21. Der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen war statistisch nicht signifikant ($p=0.68$). Es befanden sich 47 PatientInnen in ambulanter und 43 in stationärer Behandlung.

Tabelle 5 Überblick über die gesamte Kohorte

Alter (a)	Gültige N	Median	Range
	90	58	18-87
Geschlecht	Anzahl	%	
männlich	46	51%	
weiblich	44	49%	
Laborparameter	Gültige N	Median	Range
ALT (U/L)	90	407	46-6630
AST (U/L)	90	216	38-2140
AP (U/L)	89	176	33-1121
γ GT (U/L)	90	320	4-2559
Billi. ges. (mg/dl)	87	2,1	0,2-43,9
Bili. direkt (mg/dl)	20	10,6	0,4-40,6
Eos. (%)	83	2	0-15
INR	63	1,05	0,8-3,6
Symptomatik	Anzahl	%	
Ikterus	41	46%	
MMA	35	39%	
Pruritus	30	33%	
Übelkeit/Erbrechen	20	22%	
dunkler Urin	18	20%	
acholische Stühle	14	16%	
Oberbauchschmerzen	10	11%	
Fieber	8	9%	
Exanthem	8	9%	
Inappetenz	7	8%	
flapping Tremor	3	3%	
Hepatische Enzephalopathie	3	3%	
Schädigungsbild	Anzahl	%	
hepatozellulär	55	61%	
cholestatisch	19	21%	
gemischt	15	17%	
keine Daten	1	1%	

Hospitalisierung	Anzahl	%
ambulant	47	52%
stationär	43	48%
Schweregrad	Anzahl	%
mild	44	49%
moderat	9	10%
moderat-schwer	24	27%
schwer	8	9%
fatal	3	3%
keine Daten	2	2%
Outcome	Anzahl	%
Restitutio	49	54%
chronisch	12	13%
fatal	3	3%
keine Daten	26	29%

*Als Laborparameter wurden die ersten nach Exposition verfügbaren, den Einschlusskriterien entsprechenden, Daten verwendet.

3.1.2 Outcome

Mit 54% (n=49) erholte sich gut die Hälfte der PatientInnen, innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung und Absetzen des auslösenden Medikamentes, vollständig. Bei 12 PatientInnen (13%) kam es zu einer Chronifizierung. Drei PatientInnen verstarben im Verlauf des DILI-Ereignisses.

Tabelle 6 Kohorte nach Outcome-Gruppen aufgeteilt

Alter (a)	Restitutio n=49		chronisch n=12		fatal n=3		keine Daten n=26		p-Wert
	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range	
	60	18-87	65	30-79	67	65-78	44	23-75	0,02
Labor	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range	p-Wert
ALT (U/L)	340	61-6630	642	46-2752	452	86-1880	423	61-3239	0,68
AST (U/L)	211	49-1598	601	42-1518	296	72-2140	194	38-1058	0,37
AP (U/L)	164	33-468	185	109-429	448	173-1124	180	47-773	0,33
γGT (U/L)	324	4-2559	262	64-1365	410	176-571	272	40-2063	0,65
Billi. ges. (mg/dl)	1,1	0,2-30,3	11,8	0,5-26,6	12,1	9,4-12,4	1,9	0,4-43,9	0,01
Eos. (%)	2	0-15	2	0-4	1	0-1	2,8	0-10,9	0,27
INR	1,03	0,8-1,5	1,17	0,9-2,7	2,39	1,1-3,6	1,01	0,8-1,8	0,04
R-Ratio	5,93	0,8-124,2	11,1	0,9-37,8	1,2	0,5-31,3	7,38	0,4-146,2	
Geschlecht	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
männlich	26	53%	4	33%	2	67%	14	54%	0,58
weiblich	23	47%	8	67%	1	33%	12	46%	
Symptomatik	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
Ikterus	18	37%	9	75%	3	100%	11	42%	
Pruritus	13	27%	4	33%	1	33%	12	46%	
MMA	13	27%	5	42%	3	100%	14	54%	
Übelkeit/Erbrechen	12	25%	2	17%	0	0%	6	23%	
Oberbauchschmerzen	8	16%	0	0%	0	0%	2	8%	
acholische Stühle	8	16%	2	17%	0	0%	4	15%	
dunkler Urin	7	14%	4	33%	1	33%	6	23%	
Fieber	6	12%	0	0%	0	0%	2	8%	
Exanthem	6	12%	1	8%	0	0%	1	4%	
Hospitalisierung	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
ambulant	30	61%	2	17%	0	0%	15	58%	0,01
stationär	19	39%	10	83%	3	100%	11	42%	
Schweregrad	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
mild	27	55%	2	17%	0	0%	15	58%	0,01
moderat	6	12%	0	0%	0	0%	3	12%	
moderat-schwer	12	25%	5	42%	0	0%	7	27%	
schwer	2	4%	5	42%	0	0%	1	4%	
fatal	0	0%	0	0%	3	100%	0	0%	
Schädigungsbild	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
hepatozellulär	29	59%	9	75%	1	33%	16	62%	0,76
cholestatisch	11	22%	2	17%	2	67%	4	15%	
gemischt	8	16%	1	8%	0	0%	6	23%	

3.1.3 Restitutio

Die Restitutio-Gruppe stellte mit n=49 die größte Outcome-Gruppe. Hinsichtlich des Schweregrades wurde der überwiegende Anteil dieser PatientInnen (67%) als mild oder moderat klassifiziert. Nur zwei PatientInnen wiesen einen schweren Verlauf auf. Entsprechend befanden sich in dieser Gruppe mit 61% (n=30) auch der größte Teil der PatientInnen in ambulanter Behandlung. Milde Verläufe waren mit einem guten Outcome im Sinne einer spontanen Ausheilung der Leberschädigung assoziiert ($p=0,01$). Diese Gruppe wies auch hinsichtlich der Laborchemie im Median die niedrigsten Werte der ALT, AST, AP und des Bilirubins auf. Der überwiegende Anteil der PatientInnen (n=29) wurde als hepatozellulär nach R-Ratio klassifiziert. Auf das cholestatische Schädigungsbild entfielen 11, auf das gemischte 8 PatientInnen. Bei einem Patienten konnte keine R-Ratio berechnet werden.

Das Alter scheint in der Kohorte ein prognostischer Faktor zu sein. PatientInnen die sich spontan erholten waren jünger als PatientInnen, die chronisches DILI aufwiesen oder daran verstarben, 60 vs. 65 vs. 67 Jahre ($p=0,02$).

3.1.4 Chronifizierung

Bei 12 PatientInnen kam es im Rahmen der medikamentös-toxischen Leberschädigung zu einer Chronifizierung.

Frauen waren mit 67% (n=8) in dieser Gruppe überrepräsentiert, statistisch ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Outcome nachweisen ($p=0,58$). Der Altersmedian in dieser Gruppe lag bei 65 Jahren, womit die PatientInnen älter waren als jene die sich spontan erholten ($p=0,02$). Darüber hinaus stand ein chronischer Verlauf der Erkrankung mit einem initial schweren Krankheitsverlauf in Zusammenhang. Insgesamt 84% (n=10) der PatientInnen mit chronischem DILI präsentierten sich initial als schwer (n=5) oder moderat-schwer (n=5). Der globale Zusammenhang zwischen Schweregrad und Outcome war mit $p=0,01$ signifikant. Dreiviertel (n=9) der chronischen PatientInnen wurden als hepatozellulär nach R-Ratio klassifiziert. Von den übrigen PatientInnen wurden zwei als cholestatisch und einer als gemischt charakterisiert. Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Schädigungsbild und Outcome gab es nicht ($p=0,76$).

Tabelle 7 Kohorte nach Geschlechtern aufgeteilt

Alter (a)	männlich n=46		weiblich n=44		p-Wert
	Median	Range	Median	Range	
	58	18-87	55	21-87	0,68
Laborparameter	Median	Range	Median	Range	p-Wert
ALT (U/L)	375	61-3239	438	46-6630	0,57
AST (U/L)	174	38-2140	263	42-1598	0,11
AP (U/L)	211	33-491	150	40-1121	0,06
γGT (U/L)	322	35-1937	311	4-2559	0,79
Billi. ges. (mg/dl)	4,45	0,24-43,9	1,06	0,2-18,3	0,01
Eos. (%)	2	0-15	2	0-7	0,60
INR	1,04	0,8-3,6	1,08	0,8-2,7	0,86
Schädigungsbild	Median	%	Median	%	p-Wert
hepatozellulär	26	56%	29	66%	0,58
cholestatisch	14	30%	5	11%	
gemischt	6	15%	9	18%	
keine Daten	0	0%	1	2%	
Outcome	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
Restitutio	26	57%	23	52%	0,58
chronisch	4	9%	8	18%	
fatal	2	4%	1	2%	
keine Daten	14	30%	12	27%	
Schweregrad	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
mild	18	39%	26	59%	0,02
moderat	9	20%	0	0%	
moderat-schwer	14	30%	10	23%	
schwer	3	7%	5	11%	
fatal	2	4%	1	2%	

3.1.5 Fatales Outcome

Letale und damit als fatal klassifizierte Verläufe gab es im gesamten Beobachtungszeitraum insgesamt 3, was 3% der DILI Fälle entspricht. Es verstarben zwei Männer und eine Frau. Die zugrunde liegenden Medikamente waren Thiamazol, Afatinib und Amoxicillin/Clavulansäure.

Mit 65, 67 und 78 Jahren lag das Alter der PatientInnen über dem Altersmedian der gesamten Kohorte, welcher bei 58 Jahren lag. Hinsichtlich des Schädigungsbildes nach R-Ratio wurde ein Patient als cholestatisch, die anderen beiden als hepatozellulär klassifiziert. Zwei PatientInnen litten an onkologischen Grunderkrankungen, im Falle des mit Thiamazol behandelten Patienten fand sich ein Adenokarzinom des Colon in der Anamnese, im Falle der mit Afatinib behandelten Patientin lag ein metastasiertes Lungenkarzinom vor.

Im Beobachtungszeitraum gab es keine, aufgrund einer medikamentös-toxischen Leberschädigung durchgeführte, Lebertransplantation.

3.1.6 Loss to follow-up

Bei 26 (29%) PatientInnen konnte aufgrund eines loss to follow-up kein definitives Outcome bestimmt werden. Von diesen PatientInnen befanden sich 15 in ambulanter und 11 in stationärer Behandlung. Der überwiegende Anteil dieser PatientInnen wurde hinsichtlich der Schweregradklassifikation in die Gruppen mild bis moderat-schwer eingeteilt. Bei einem Patienten wurde die Klassifikation schwer vergeben. Diese PatientInnengruppe war mit einem Altersmedian von 44 die jüngste.

Bei Schweregradverteilung und Hospitalisierungsrate gleicht diese Gruppe der Restitutionsgruppe, womit davon auszugehen ist, dass es bei einem Großteil dieser PatientInnen zu einer spontanen Ausheilung kam. Eine definitive Aussage ist jedoch aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Abbildung 3 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Outcome-Gruppen über die Schweregrade.

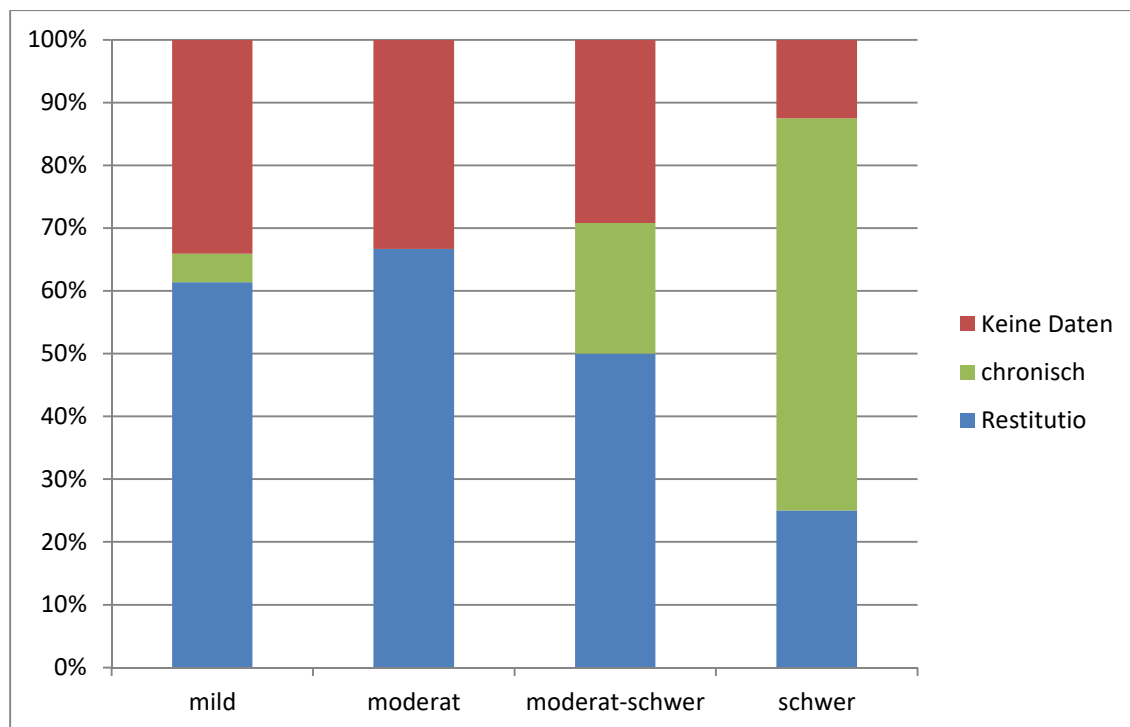


Abbildung 3 Prozentuale Verteilung des Outcomes über die Schweregrade

3.2 Schweregrad

Der Großteil der DILI Fälle wurde als mild oder moderat klassifiziert, diesen beiden Kategorien wurden insgesamt knapp 60% der Fälle zugeteilt. Schwere Verläufe mit Zeichen eines akuten oder subakuten Leberversagens betrafen fast jeden zehnten Patienten.

Die Schweregrade waren wie folgt verteilt: mild 44, moderat 9, moderat-schwer 24, schwer 8, fatal 3. In zwei Fällen konnte aufgrund fehlender Bilirubinwerte kein Schweregrad bestimmt werden.

Die chronische Form von DILI ist mit dem Schweregrad assoziiert. Moderat- schwere und schwere Verläufe führen häufiger zu einer Chronifizierung als milde oder moderate. Bei lediglich 2 PatientInnen mit mildem Verlauf der Erkrankung kam es zu chronischem DILI, wohingegen sich bei 21% der PatientInnen mit moderat-schwerem und 63% der PatientInnen mit schwerem Verlauf zu einer Chronifizierung kam. Interessanterweise waren PatientInnen mit schwerem Verlauf mit im Median 43 Jahren am jüngsten. Die Altersverteilung war über die 5 Gruppen jedoch gleich ($p=0,36$).

3.3 Laborchemische Parameter

Nicht alle Laborparameter konnten bei allen PatientInnen erhoben werden. Entweder wurden sie nicht bestimmt oder dokumentiert oder aber zu einem späteren Zeitpunkt erhoben und standen somit nicht mehr mit den initialen Laborparametern in direktem Zusammenhang. ALT, AST und γ GT konnten bei allen PatientInnen erhoben werden. Die alkalische Phosphatase fehlte in einem Fall, da diese erst zu einem späteren Zeitpunkt bestimmt wurde. Das direkte Bilirubin war in 3 Fällen im initialen Labor nicht vorhanden. Die INR war in 69 Fällen zu erheben, wobei sie in 6 Fällen von der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde, da die PatientInnen antikoaguliert waren.

3.3.1 Transaminasen und alkalische Phosphatase

Die Transaminasen nehmen eine zentrale Rolle in der Diagnostik von Lebererkrankungen ein. Die leberspezifische ALT lag im Median bei 407 U/L, der niedrigste Wert lag bei 46 U/L der höchste bei 6630 U/L. Der Median der AST lag bei 216 U/L, der niedrigste Wert lag bei 38 U/L, der höchste bei 2140 U/L. In der Gruppe der PatientInnen mit hepatozellulärem Schädigungsbild war die ALT mit einem Median von 698 U/L am höchsten. Dies Ergebnis liegt auf der Hand, da beim hepatozellulären Schädigungsbild die ALT im Bezug zur AP im Vordergrund steht.

Die alkalische Phosphatase gilt unter anderem als wichtiger Marker für eine Cholestase. Im Median lag die AP bei 176 U/L mit einem Minimum von 33 U/L und einem Maximalwert von

1121 U/L. In der Gruppe der PatientInnen mit cholestatischem Schädigungsbild war die AP mit im Median 359 U/L am höchsten.

Die Höhe der Transaminasen bzw. der AP stand in Zusammenhang mit dem Schweregrad. Für das hepatozelluläre Schädigungsbild waren höhere Transaminasen mit einem schwereren Verlauf assoziiert, ($p=0,03$ (ALT), $p=0,01$ (AST)). Auch für das cholestatische Schädigungsbild ließ sich eine Assoziation der Höhe der AP und dem Schweregrad nachweisen, ($p=0,02$). Für das gemischte Schädigungsbild gab es keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Laborparameter und dem Schweregrad ($p=0,94$ (ALT), $p=0,96$ (AST), $p=0,6$ (AP)).

Einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Transaminase bzw. der AP und dem Outcome gab es hingegen nicht. Auch zwischen den Geschlechtern gab es hinsichtlich der Höhe der Transaminasen und AP keinen statistisch signifikanten Unterschied, ($p=0,57$ (ALT), $p=0,11$ (AST), $p=0,06$ (AP)).

3.3.2 De Ritis Quotient

Ein De Ritis Quotient von >1 gilt als Hinweis für einer schwere Leberzellschädigung. In der Kohorte wiesen insgesamt 16 PatientInnen einen Quotienten von über 1 auf. Bei jedem vierten dieser PatientInnen kam es zu einer Chronifizierung, bei PatientInnen mit einem Quotienten von <1 lediglich bei jedem zehnten. Von den drei verstorbenen PatientInnen wies einer einen Quotienten von >1 auf. Hinsichtlich der Schweregradklassifikation wurden 63% der PatientInnen mit einem Quotienten von >1 als moderat-schwer oder höher klassifiziert, wohingegen 89% der PatientInnen mit einem Quotienten von <1 als moderat-schwer oder niedriger eingeteilt wurden. In der Gruppe der PatientInnen mit einem Quotienten von >1 wurden 5 interessanterweise als mild klassifiziert.

3.3.3 Bilirubin

Das Gesamtbilirubin lag im Median bei 2,1 mg/dl. Der geringste Wert lag bei 0,2 der höchste bei 43,9 mg/dl. Insgesamt 41 PatientInnen zeigten klinisch einen Ikterus.

Männer wiesen im Vergleich zu Frauen höhere Bilirubinwerte auf. Der Median bei Männern lag bei 4,45 mg/dl, bei Frauen bei 1,06 mg/dl ($p=0,01$). Dieses Ergebnis könnte auf den Umstand zurückzuführen sein, dass sich lediglich Männer mit einer Anabolika-induzierten Leberschädigung im Studienkollektiv befinden. In dieser Gruppe ($n=8$) waren die Bilirubinwerte bei allen Patienten erhöht, im Median bei 8,2 mg/dl.

Weiter waren hohe Bilirubinwerte in Zusammenhang mit NSAR und Antibiotika auffällig. In der Gruppe des NSAR-induzierten DILI wiesen 7 von 10 PatientInnen teils stark erhöhte Bilirubinwerte auf. Der Median in dieser Gruppe lag bei 10,09 mg/dl mit einem Maximum von

26,61 mg/dl. Bei den Fällen eines Antibiotika-induzierten DILI wiesen 16 PatientInnen einen Ikterus auf.

PatientInnen, die sich spontan erholten, wiesen mit einem Median von 1,11 mg/dl niedrigere Werte als PatientInnen mit einem chronischen oder fatalen Verlauf auf (Median 11,81 mg/dl bzw. 12,11mg/dl). Dies ist in Zusammenhang mit der Schweregradklassifikation und dem Umstand zu sehen, dass schwere DILI Verläufe häufiger zur Chronifizierung neigen.

Hinsichtlich der R-Ratio wiesen die PatientInnen in der cholestatischen Gruppe wenig überraschend die höchsten Bilirubinwerte mit im Median 7,3 mg/dl auf. In der hepatozellulären Gruppe lag der Median bei 1,86 mg/dl, in der gemischten bei 2,4 mg/dl.

3.3.4 INR

Die INR gilt neben dem Bilirubin als wichtiger Marker zur Schweregradeinteilung. Ein Anstieg der INR spricht für eine eingeschränkten Gerinnungsfaktoren-Synthese in der Leber, sofern keine anderen Faktoren wie orale Antikoagulation diese beeinflussen. Im initialen Labor wiesen 5 PatientInnen eine INR von über 1,5 auf. Bei 6 konnte die INR aufgrund einer Antikoagulation nicht verwendet werden. Die Höhe der INR korreliert verständlicherweise mit dem Schweregrad sowie dem Outcome.

3.3.5 Gamma GT

Die γ GT gilt als einer der sensitivsten Marker für eine Cholestase. Entsprechenden fanden sich in der cholestatischen Gruppe mit im Median 489 U/l die höchsten Werte verglichen mit 279 U/l in der hepatozellulären und 442 U/l in der gemischten Gruppe.

3.4 R-Ratio

Das mit insgesamt 60% (n=55) vorherrschende Schädigungsbild war das hepatozelluläre gefolgt von der cholestatischen Form mit 21% (n=19) und der gemischten mit 17% (n=15). Bei einer Patientin konnte aufgrund einer initial nicht dokumentierten alkalischen Phosphatase keine R-Ratio berechnet werden.

In der hepatozellulären Gruppe lag die R-Ratio im Mittel bei $23,4 \pm 28,2$, in der cholestatischen bei $1,2 \pm 0,4$ und in der gemischten bei $2,9 \pm 0,7$.

In der Gruppe der chronischen DILI Fälle wurden drei Viertel (n=9) als hepatozellulär kategorisiert. Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Schädigungsbild und Outcome ($p= 0,75$). PatientInnen mit cholestatischem Schädigungsbild befanden sich häufiger in stationärer Behandlung als PatientInnen, die den beiden anderen Gruppen zugeteilt wurden, (75% vs. 39% (hepatozellulär) vs. 47% (gemischt)). Wie erwähnt waren die cholestatischen Verläufe jedoch auch häufiger schwer, worin ein direkter

Zusammenhang mit der höheren Hospitalisierungsrate besteht. Männer waren in der cholestatischen Gruppe mit $n=14$ gegenüber weiblichen Patientinnen mit $n=6$ überrepräsentiert.

Die PatientInnen mit hepatozellulärem Schädigungsbild waren jünger als PatientInnen mit cholestatischem und gemischtem, Altersmedian 55 vs. 61 vs. 61 Jahre ($p=0,7$).

Tabelle 8 Schädigungsbilder nach R-Ratio

	hepatozellulär n= 55		cholestatisch n=19		gemischt n=15		
Alter (a)	Median	Range	Median	Range	Median	Range	p-Wert
	55	18-87	61	18-87	61	23-77	0,7
Labor	Median	Range	Median	Range	Median	Range	p-Wert
ALT (U/L)	698	196-6630	129	46-452	222	124-468	0,01
AST (U/L)	366	58-2140	92	38-365	138	56-275	0,01
AP (U/L)	146	33-491	359	110-1121	243	90-466	0,01
γGT (U/L)	279	4-1801	489	35-2063	442	67-2559	0,14
Billi. ges. (mg/dl)	1,86	0,2-26,6	7,3	0,34-43,9	2,4	0,4-18,3	0,07
Eos. (%)	2	0-15	1	0-10,9	3	0-7	0,80
INR	1,07	0,81-3,6	1,03	0,9-1,8	0,9	0,8-1,5	0,46
R-Ratio	11,9	5,1-146,2	1,2	0,4-1,8	2,8	2,1-4,4	
Geschlecht	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
männlich	26	47%	14	73%	6	40%	0,11
weiblich	29	52%	5	26%	9	60%	
Symptomatik	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
Ikterus	23	42%	11	58%	7	47%	
MMA	21	38%	9	47%	5	33%	
Pruritus	13	24%	11	58%	6	40%	
dunkler Urin	13	24%	3	16%	2	13%	
Übelkeit/Erbrechen	11	20%	4	21%	5	33%	
acholische Stühle	10	18%	3	16%	1	7%	
Exanthem	4	7%	1	5%	3	20%	
Fieber	3	6%	3	16%	2	13%	
Outcome	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
Restitutio	29	53%	11	58%	8	53%	0,76
chronisch	9	16%	2	11%	1	7%	
fatal	1	2%	2	11%	0	0%	
keine Daten	16	29%	4	21%	6	40%	
Hospitalisierung	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
ambulant	33	60%	5	26%	8	53%	0,04
stationär	22	40%	14	74%	7	47%	
Schweregrad	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
mild	31	56%	6	32%	7	47%	0,01
moderat	6	11%	1	5%	2	13%	
moderat-schwer	12	22%	7	37%	5	33%	
schwer	4	7%	3	16%	1	7%	
fatal	1	2%	2	11%	0	0%	

3.5 Immunoallergische-Symptome

Symptome bzw. Laborwerte wie Eosinophilie, Exanthem und Fieber, die auf eine Hypersensitivitätsreaktion hinwiesen waren eher selten. Bei 10 PatientInnen konnte eine Eosinophilie mit >5% Eosinophile im Differentialblutbild festgestellt werden. 8 PatientInnen wiesen eine erhöhte Körpertemperatur auf, ein Exanthem fand sich bei 8 PatientInnen.

Von den PatientInnen mit Eosinophilie litten gleichzeitig 5 an einem Exanthem, Fieber war bei keinem dieser PatientInnen festzustellen. In 6 Fällen war Amoxicillin/Clavulansäure das auslösende Medikament.

Der überwiegende Teil der PatientInnen mit Eosinophilie (n=7) erholte sich spontan, über die restlichen kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage getroffen werden.

Ein Fall eines DRESS- Syndroms (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) wurde dokumentiert. Die Hypersensitivitätsreaktion trat in Zusammenhang mit Allopurinol nach einer Latenzzeit von 56 Tagen auf. Der Patient erholte sich spontan.

3.6 Autoantikörper

Bei insgesamt 67 PatientInnen wurden die Autoantikörper bestimmt. In 46 Fällen waren diese unauffällig. Bei 21 PatientInnen lag ein positiver Befund vor.

In 5 Fällen lagen erhöhte ANA Titer von 1:40 vor, in einem Fall ein Titer von 1:80. In 3 Fällen SMA von 1:40, in 5 weiteren Fällen waren Glatte-Muskel Antikörper ohne genauen Titer in der Akte vermerkt. Bei 4 PatientInnen fanden sich Parietalzell-Antikörper, hier bestand bei zweien der Verdacht auf eine Autoimmungastritis. Bei einem Patienten fand sich ein erhöhtes IgG. Stark erhöhte ANA-Titer (1:640) fanden sich in 2 Fällen, wobei in einem Fall ein subakuter kutaner Lupus Erythematosus vorlag. Bei allen PatientInnen wurde trotz positiver Autoantikörper in erster Linie von einer medikamentös-induzierten Leberschädigung ausgegangen

Einen Zusammenhang zwischen Outcome, Schweregrad und Autoantikörpern gab es nicht ($p=0,67$ bzw. $p=0,79$).

Tabelle 9 Mit Autoantikörpern assoziierte Medikamente

Medikament	Anzahl
Amoxicillin/Clavulansäure	6
Anabole Steroide	2
Acitretin	1
Aloe Vera/alternativ-med. Präparate	1
Atrovastatin	1
Diclofenac & Misoprostol	1
Doxycyclin	1
Isotretinoin	1
Metandienon	1
Minocyclin	1
Mycophenolat-Mofetil	1
Phenprocoumon	1
Pregabalin	1
Rooibusch-Tee	1
Streptoquin	1

3.7 Leberspezifische Vorerkrankungen

Leberspezifische Vorerkrankungen wurden bei n=17 PatientInnen dokumentiert. Die häufigste, Vorerkrankung war eine nicht alkoholische Steatose (n=9). In 6 Fällen lag, ein nur im engeren Sinne als Vorerkrankung zu bezeichnender, übermäßiger Alkoholkonsum vor. In zwei Fällen fand sich eine chronische Hepatitis C, welche zum Zeitpunkt des DILI Ereignisses nicht aktiv war, d.h. es lag keine nachweisbare Viruslast in der PCR vor. Männer litten signifikant häufiger an Vorerkrankungen als Frauen (p=0.03). Es gab keinen Zusammenhang zwischen einer leberspezifischen Vorerkrankung und einem schweren Verlauf bzw. einem schlechten Outcome.

Tabelle 10 PatientInnen mit leberspezifischen Vorerkrankungen vs. PatientInnen ohne leberspezifische Vorerkrankungen

Geschlecht	Keine leberspezifischen Vorerkrankungen		Leberspezifische Vorerkrankungen		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	
männlich	33	45%	13	77%	0,03
weiblich	40	55%	4	24%	
Schweregrad	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
mild	35	48%	9	53%	0,91
moderat	7	10%	2	12%	
moderat-schwer	19	26%	5	29%	
schwer	7	10%	1	6%	
fatal	3	4%	0	0%	
Outcome	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
Restitutio	38	52%	11	65%	0,24
chronisch	12	16%	0	0%	
fatal	3	4%	0	0%	
keine Daten	20	27%	6	35%	
Hospitalisierung	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
ambulant	37	51%	10	59%	0,6
stationär	36	49%	7	41%	

3.8 Virusserologie

Da virale Hepatitiden eine zentrale Differentialdiagnose darstellen, ist der Ausschluss der gängigsten hepatotropen Viren unabdingbar, um die Diagnose DILI zu stellen. Im Studienkollektiv wurde eine Hepatitis C Serologie mit n=83 im überwiegenden Anteil der Fälle durchgeführt. Selbiges gilt für die Hepatitis B Serologie mit n=81. Eine Hepatitis E Serologie lag in 30 Fällen vor.

In zwei Fällen konnten Hepatitis C Antikörper nachgewiesen werden. In beiden Fällen war in der PCR keine Viruslast nachweisbar.

Im Falle der Hepatitis E fand sich in zwei Fällen ein positives IgG. In der PCR konnte jedoch keine Viruslast nachgewiesen werden, womit von einer ausgeheilten Infektion auszugehen ist.

Eine Epstein-Barr-Virus Serologie wurde in 48 Fällen durchgeführt, eine Cytomegalievirus Serologie in 36 Fällen. Hier fanden sich keine weiteren Auffälligkeiten. Eine Herpes simplex Virus Serologie wurde nur in seltenen Fällen durchgeführt.

Das Fehlen der Hepatitis B und C Serologie in einigen Fällen beruht auf fehlender Dokumentation und/oder Behandlung der PatientInnen in externen Spitälern und damit der fehlenden Einsehbarkeit der Akten.

3.9 Symptomatik

Das häufigste Symptom war ein Ikterus, er trat bei 46% (n=41) der PatientInnen auf, gefolgt von allgemeiner Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit (MMA) mit 39% (n=35) und Pruritus mit 33% (n=30).

Symptome die auf eine immuno-allergische Komponente von DILI hindeuten wie Exanthem (n=8) oder Fieber (n=8) fanden sich bei 9% der PatientInnen. Es ist anzumerken, dass lediglich ein Patient gleichzeitig Fieber und ein Exanthem aufwies, die restlichen PatientInnen wiesen je nur eines der beiden Symptome auf.

Männer wiesen häufiger einen Ikterus auf als Frauen, (63% (n=29) vs. 27% (n=12)). Dies deckt sich mit den bereits angesprochenen höheren Bilirubinwerten bei Männern, sowie der höheren Anzahl an Männern mit cholestatischem Schädigungsbild. Ebenfalls litten Männer häufiger an Juckreiz, 44% (n=20) vs. 23% (n=10). Dies steht in Zusammenhang mit der Tatsache, dass der überwiegende Anteil der PatientInnen mit Pruritus (80%, n=24) gleichzeitig einen Ikterus aufwies. Die Koinzidenz von Ikterus und Pruritus ist ein in der Klinik bekanntes Phänomen, (72) dass sich auch in den präsentierten Daten wieder findet. Die pathophysiologischen Grundlagen sind jedoch noch nicht letztlich geklärt.

In diesem Zusammenhang traten auch acholische Stühle sowie dunkel gefärbter Urin auf. Diese Symptome waren bei Männern ebenfalls häufiger.

Schwerste Symptome in Form einer hepatischen Enzephalopathie sowie eines flapping Tremors fanden sich in 3 Fällen. Einer dieser Patienten verstarb, bei einem kam es zu einer Chronifizierung, der dritte erholte sich spontan.

3.10 Hy`s Law

Von den insgesamt 55 als hepatozellulär klassifizierten PatientInnen erfüllten 21 die Hy`s law Kriterien, 11 Männer und 10 Frauen.

Die Regel, dass PatientInnen, die die Hy`s law Kriterien erfüllen in ca. 10% ein als fatal zu klassifizierendes Outcome haben, konnte in der Studienpopulation nicht bestätigt werden. Dies ist wohl in erster Linie auf die relativ kleine Studienpopulation zurückzuführen. Lediglich ein Patient dieser Gruppe verstarb, was einem Anteil von 5% entspricht. In der Gruppe der hepatozellulären PatientInnen ohne positives Hy`s law verstarb kein Patient.

PatientInnen mit positiven Hy`s law Kriterien entwickelten gegenüber PatientInnen mit hepatozellulärem Schädigungsbild ohne Hy`s law Kriterien häufiger chronisches DILI (33% vs. 7%).

Statistisch war der Zusammenhang zwischen Hy`s law und Outcome in der hepatozellulären Gruppe mit einem p-Wert von 0,02 signifikant, womit das Kriterium als prognostischer Faktor für ein schlechtes Outcome mit den Endpunkten fatal/chronisch gesehen werden kann. Vor allem die Tatsache, dass es bei einem Drittel der PatientInnen zu einer Chronifizierung kommt ist ein interessanter Aspekt, der wiederum mit dem bereits erwähnten Zusammenhang zwischen Schweregrad und Chronifizierung in Beziehung steht. Häufig mit einem positiven Hy`s law assoziierte Medikamente waren NSAR, Nahrungsergänzungsmittel, Antibiotika und Antikoagulanzen.

Vergleicht man die PatientInnen mit positiven Hy`s law Kriterien mit dem gesamten restlichen Studienkollektiv, zeigt sich ein ähnliches Bild. Das Outcome im restlichen Kollektiv war mit 3% fatalen Verläufen und 7% Chronifizierung etwas besser als in der Hy`s law Gruppe mit 5% bzw. 33%.

Tabelle 11 PatientInnen mit hepatozellulärem Schädigungsbild und positivem oder negativem Hy`s law

Geschlecht	nein n=34		ja n=21		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	
männlich	15	44%	11	52%	0,58
weiblich	19	56%	10	48%	
Outcome	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
Restitutio	20	59%	9	43%	0,02
chronisch	2	6%	7	33%	
fatal	0	0%	1	5%	
keine Daten	12	35%	4	19%	

3.11 Histologie

Eine Leberbiopsie mit Gewinnung einer histologischen Probe wurde bei 30% (n=27) der PatientInnen durchgeführt. Die häufigsten histologischen Merkmale waren eine akute Hepatitis (n=13), gefolgt von konfluenten/brückenbildenden Nekrosen (n=10), Fibrose (n=10), Cholestase (n=7) und chronischer Hepatitis (n=7). PatientInnen konnten hierbei mehrere dieser Merkmale gleichzeitig aufweisen.

Bei einem Patienten wurde keine histologische Auffälligkeit festgestellt.

Tabelle 12 Histologische Merkmale der Studienpopulation

Histologisches Merkmal	<i>Anzahl</i>
akute Hepatitis	13
Fibrose	10
konfluente/brückenbildenden Nekrosen	11
Cholestase	7
Chronische Hepatitis	7
geringe Entzündungszeichen	5
Steatose	4
panlobuläre Nekrose	2
submassive Nekrose	1
Unauffällig	1

3.12 Medikamente

Als einzelnes Präparat löste die Kombination aus Amoxicillin/Clavulansäure mit Abstand am häufigsten DILI aus, 21 Fälle einer Amoxicillin/Clavulansäure-induzierten Leberschädigung wurden erfasst, was mit 23% fast ein Viertel der Kohorte ausmachte.

An zweiter Stelle sind mit 5 Fällen anabole Steroide vertreten, wobei hier anzumerken ist, dass in diesen Fällen kein eindeutiger Wirkstoff identifiziert werden konnte und sie daher der Vollständigkeit halber unter der Stoffgruppe zusammengefasst sind. In 3 weiteren Fällen konnte der eingenommene Wirkstoff identifiziert werden, zweimal Metandienon und einmal Stanazolol. An dritter und vierter Stelle finden sich Phenoprocumon und Ibuprofen mit je 4 Fällen. Diclofenac und Atrovastatin waren in je 3 Fällen das auslösende Medikament.

Tabelle 13 Auslösende Medikamente

Medikament	Anzahl	%
Amoxicillin/Clavulansäure	21	23%
Anabole Steroide*	5	6%
Phenprocoumon	4	4%
Ibuprofen	4	4%
Diclofenac	3	3%
Atorvastatin	3	3%
NSAR*	2	2%
Nitrofurantoin	2	2%
Metandienon	2	2%
Ciprofloxacin	2	2%
Allopurinol	2	2%
Zolmitriptan	1	1%
Thiamazol	1	1%
Terbinafin	1	1%
Tamoxifen und Anastrozol	1	1%
Sulfametrol/Trimethoprim	1	1%
Streptoquin	1	1%
Stanozolol	1	1%
Simvastatin	1	1%
Rosuvastatin	1	1%
Rooibusch-Tee	1	1%
Psoralen	1	1%
Pregabalin	1	1%
Piperacillin/Tazobactam	1	1%
Phenoxymethylpenicillin	1	1%
Nahrungsergänzungsmittel*	1	1%
Mycophenolat-Mofetil	1	1%
Minocyclin	1	1%
Methotrexat	1	1%
Metformin	1	1%
Masitinib	1	1%
Isotretinoin	1	1%
Galgant (thailändische Ingwerwurzel)	1	1%
Ethambutol/Rifampici/Isoniazid/Pyrazinamidn	1	1%
Enoxaparin-Natrium	1	1%
Dronedaron	1	1%

Doxycyclin	1	1%
Diclofenac & Misoprostol	1	1%
Cytarabin/Mitoxantron	1	1%
Clarythromycin/Rifampicin/Ethambutol	1	1%
Cefuroxim	1	1%
Cefotaxim	1	1%
Carbamazepin	1	1%
Betamethason	1	1%
Betainterferon	1	1%
Azithromycin	1	1%
Ayurvedische Kräuter/Medikamente*	1	1%
Aloe Vera/alternativ-med. Präparate*	1	1%
Afatinib	1	1%
Acitretin	1	1%
Acai-beeren-Saft	1	1%

*in den gekennzeichneten Fällen konnte zwar die Stoffklasse jedoch kein eindeutiges Präparat identifiziert werden, die Präparate sind der Vollständigkeit halber unter der Stoffklasse angeführt.

3.13 Einnahmedauer, Latenzzeit und Dosierung

Die Einnahmedauer konnte bei insgesamt 50 PatientInnen ermittelt werden. Im Median lag die Einnahmedauer bei 28 Tagen mit einem Minimum von 2 Tagen und einem Maximum von 730 Tagen. Die genaue Latenzzeit war lediglich in 23 Fällen zu ermitteln. Bei dem Großteil dieser PatientInnen war dann zusätzlich auch die Einnahmedauer dokumentiert. Die Latenzzeit lag im Median bei 21 Tagen mit einem Minimum von 2 und einem Maximum von 168 Tagen. Insgesamt 7 Medikamente wurden über einen Zeitraum von >180d eingenommen, diese waren: Dronedaron (365d), Ibuprofen (252d), Mycophenolat-Mofetil (730d), Nahrungsergänzungsmittel (547d), Nitrofurantoin (365d), NSAR (547d), Phenprocoumon (280d). Bei 4 dieser PatientInnen kam es zu einer Chronifizierung, zwei erholten sich, bei einem fehlen die Daten.

PatientInnen mit chronischem Outcome hatten im Median die längste Einnahmedauer (224d). Verglichen mit den anderen Gruppen: Restitutio 28d, fatal 56d, keine Daten 10d. Der Zusammenhang zwischen Outcome und Einnahmedauer war mit $p=0.02$ signifikant.

Tabelle 14 Zusammenhang zwischen Einnahmedauer in Tagen und Outcome

	<i>gültige Anzahl</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>p-Wert</i>
Restitutio	24	28	2-730	0,02
chronisch	8	224	21-547	
fatal	2	56	56-56	
keine Daten	16	10	7-547	

Die genaue Dosierung pro Tag war in 15 Fällen zu ermitteln. Die Dosierung scheint daher interessant, da wie erwähnt bei einer Dosierung von über 100mg pro Tag eine Leberschädigung häufiger auftritt. Da eine genaue Dosierung nur in der oben genannten Anzahl der Fälle bekannt war wurde für die übrigen Medikamente die gängige Standarddosierung recherchiert. Zieht man diese, unter Ausschluss von Nahrungsergänzungsmittel und anabolen Steroiden, zur Rate kommt man zu dem Ergebnis, dass in 46 (51 %) Fällen ein Medikament verabreicht wurde das standardmäßig in einer Dosierungen von über 100mg/d verabreicht wird.

3.14 Wirkstoffklassen

Am häufigsten wurde eine medikamentöse Leberschädigung durch Antibiotika ausgelöst. In 36 Fällen waren sie das auslösende Medikament. An zweiter Stelle fanden sich NSAR mit n=11 gefolgt von anabolen Steroiden n=8, Nahrungsergänzungsmittel bzw. alternativmedizinischen Präparaten n=6, Lipidsenker n=5 und Antikoagulanzen mit n= 5.

Tabelle 15 Anzahl sowie prozentualer Anteil der jeweiligen Stoffklassen

Stoffklasse	Anzahl n=90	%
Antibiotika	36	40%
NSAR	10	11%
Anabole Steroide	8	9%
Nahrungsergänzungsmittel	6	7%
Lipidsenker	5	6%
Antikoagulanzen	5	6%
Chemotherapeutika	4	4%
Immunsuppressiva	3	3%
Urikostatika	2	2%
Retinoide	2	2%
Antikonvulsiva	2	2%
Triptane	1	1%
Thyreostatika	1	1%
Furocumarine	1	1%
Aromatasehemmer/Estrogenrezeptormodulatoren	1	1%
Antimykotika	1	1%
Antidiabetika	1	1%
Antiarrhythmika	1	1%

3.14.1 Antibiotika

In der vorliegenden Arbeit waren Antibiotika wie erwähnt mit einem Anteil von 40% die am häufigsten vertretene Stoffklasse. Amoxicillin/Clavulansäure war mit 21 Fällen das häufigsten Präparat, weitere Antibiotika-Präparate waren: Nitrofurantoin (n=2), Ciprofloxacin (n=2), sowie Phenoxymethylpenicillin, Minocyclin, Doxycyclin, Cefuroxim, Cefotaxim, Azithromycin und die Kombipräparate: Piperacillin/Tazobactam, Sulfametrol/Trimethoprim, Clarythromycin/Rifampicin/Ethambutol, Ethambutol/Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid und Streptoquin welches aus den Präparaten Streptomycin, Sulfathiazole, Sulfonamid, Hydroxyquinoline, Chinolon-Antibiotikum besteht. Diese waren mit je einem Fall vertreten. Antibiotika-induzierte DILI Fälle verliefen mild bis moderat-schwer (94%) und in einem Fall fatal. Das Outcome war entsprechend überwiegend gut mit n=22 Restitutio, zu einer Chronifizierung kam es in lediglich einem Fall.

Die PatientInnen mit Amoxicillin/Clavulansäure-induziertem DILI präsentierten sich aus laborchemischer Sicht in 10 Fällen mit einem hepatozellulären Schädigungsbild, sowie in 6

mit einem cholestatischen und in 5 Fällen als gemischt. Etwas mehr als die Hälfte der PatientInnen (n=12) wies einen Ikterus auf.

Das Outcome war in dem meisten Fällen gut, 11 PatientInnen erholten sich spontan, jedoch gab es auch einen Todesfall. Für die restlichen 9 PatientInnen gibt es keine Daten hinsichtlich des Outcome. Der klinische Verlauf war in der überwiegenden Zahl der Fälle mild (n=11) bis moderat (n=5). Drei Fälle verliefen moderat-schwer, bei einem Patienten kam es zu einem fatalen Outcome. Interessanterweise war eine durch Amoxicillin/Clavulansäure-induzierte Leberschädigung bei Männern häufiger als bei Frauen, (n=15 vs. n=6).

Neben Amoxicillin/Clavulansäure sind Tuberkulostatika für ihre potenziell hepatotoxische Wirkung bekannt. In der Kohorte fanden sich 2 Fälle einer durch Tuberkulostatika induzierten Leberschädigung. In einem Fall wurde eine Kombination aus Ethambutol, Rifampicin, Isoniazid und Pyrazinamid in einem weiteren Fall Clarythromycin, Rifampicin und Ethambutol verabreicht. In beiden Fällen lag ein milder Schweregrad vor und beide Patienten erholten sich spontan.

Bei den Präparaten Nitrofurantoin und Minocyclin sind eine lange Latenzzeit sowie in einigen Fällen eine Autoimmunhepatitis ähnliche Präsentation bekannt. (61) In einem Nitrofurantion-Fall konnte eine Latenzzeit von einem Jahr nachgewiesen werden, im zweiten Fall war diese nicht zu ermitteln. In beiden Fällen präsentierte sich die Leberschädigung laborchemisch als hepatozellulär. Autoantikörper im Sinne einer drug-induced-AIH konnten in keinem der beiden Fälle nachgewiesen werden. Der Minocyclin Fall präsentierte sich ebenfalls mit hepatozellulärem Schädigungsbild, kurzer Latenzzeit und negativen Autoantikörpern.

3.14.2 NSAR

Diese Stoffgruppe ist neben ihrer potenziellen Nephrotoxizität auch für das Auftreten von medikamentös-toxischen Leberschäden bekannt. In dieser Arbeit waren NSAR die am zweit häufigsten vertretene Stoffgruppe (n=10). Der häufigste Einzelwirkstoff war Ibuprofen (n=4) gefolgt von Diclofenac (n=3), in zwei Fällen wurde kein genauer Wirkstoff identifiziert. In einem Fall wurde ein Kombipräparat aus Diclofenac und Misoprostol eingenommen. Hierbei ist davon auszugehen, dass Diclofenac der Auslöser der medikamentös-toxischen Reaktion war. In der Literatur finden sich keine Fälle einer Misoprostol-induzierten Leberschädigung.

Der überwiegende Anteil (n=6) der PatientInnen mit NSAR-induziertem DILI erholte sich spontan, in 3 Fällen kam es zu eine Chronifizierung. NSAR-induzierte DILI Fälle verliefen überwiegend schwer. Vier Fälle wurden als schwer, drei als moderat-schwer klassifiziert. Die restlichen Fälle verliefen mild. NSAR waren die Stoffgruppe, welche am häufigsten zu einem schweren Verlauf führte. Ibuprofen war mit n=3 als häufigster Wirkstoff mit einem schweren Verlauf assoziiert. Das vorherrschende Schädigungsbild war mit n=7 das hepatozelluläre, ein Fall wurde als cholestatisch und zwei als gemischt klassifiziert.

3.14.3 Anabole Steroide

Anabole Steroide sind für ihre potenziell hepatotoxische Wirkung bekannt. In dieser Stoffgruppe finden sich meist dem Testosteron ähnelnde Substanzen die als Dopingsubstanzen, häufig im Bodybuilding, missbraucht werden. Ein Großteil dieser Substanzen verfügt über keine Marktzulassung in der Europäischen Union und ist damit, vor allem in größeren Mengen, nur auf illegalem Wege zu erhalten. Daher sind genaue Wirkstoffzusammensetzung, Konzentration und Reinheit häufig nicht zu beurteilen. Insgesamt 8 Fälle einer anabolika-induzierten Leberschädigung wurden erfasst. Die betroffenen Patienten waren ausschließlich Männer. In lediglich drei Fällen konnten die genauen Wirkstoffe erfragt werden: Metandienon in zwei und Stanozolol in einem Fall.

Klinisch präsentierten sich die Fälle mit Ikterus, Pruritus und MMA. 7 Patienten wiesen einen Ikterus und 6 einen Pruritus auf. In einem Fall kam es zu einer Chronifizierung. In dieser Gruppe waren besonders viele (n=5) Patienten mit einem loss to follow-up. Bei zwei Patienten kam es zu einer Restitutio. Die Schweregradverteilung war wie folgt: 1 mild, 1 moderat, 5 moderat-schwer, 1 schwer.

3.14.4 Nahrungsergänzungsmittel

Nahrungsergänzungsmittel und alternativmedizinische Präparate stellen allgemein eine schwierige Gruppe in der DILI Diagnostik dar. Häufig handelt es sich um Kombinationspräparate ohne definitiv eruierbaren Wirkstoff, diese werden auch als multi-ingredient nutritional supplements (MINS) bezeichnet. Unter diese Wirkstoffgruppe fallen Phytopharmaka, verschiedenste Nahrungsergänzungsmittel wie auch Tees. Allgemein ist ein zunehmender Anteil dieser Substanzgruppe für DILI Fälle verantwortlich. In einer Studie des DILIN (28, 54) waren Nahrungsergänzungsmittel an erster Stelle der auslösenden Wirkstoffgruppen, noch vor Antibiotika. Jedoch lassen sich wie erwähnt in dieser Gruppe nur selten einzelne Wirkstoffe identifizieren.

Nahrungsergänzungsmittel bzw. alternativmedizinische Präparate waren mit n=6 (7%) die vierthäufigste Stoffklasse. In vier dieser Fälle konnte ein einzelnes Präparat identifiziert werden. Die eingenommenen Präparate waren: Acaibeeren Saft, Aloe Vera, Rooibusch-Tee und Galgant (thailändische Ingwerwurzel) in je einem Fall. In zwei Fällen konnte kein eindeutiges Präparat identifiziert werden, da mehrere gleichzeitig eingenommen wurden. In einem dieser Fälle wurde eine ayurvedische Kräuterkur durchgeführt, im anderen Fall ein Multivitaminpräparat mit mehreren chinesischen Kräutern eingenommen.

Für Acaibeeren Saft, Aloe Vera und Rooibusch-Tee gibt es publizierte Fallberichte die über eine Hepatotoxizität berichten. (73–75) Für Galgant waren keine Fallberichte zu finden.

Alle Fälle verliefen mild bis moderat-schwer, das Outcome war in drei Fällen eine Restitutio, in weiteren drei Fällen kam es zu einem loss to follow-up. Das Schädigungsbild war heptozellulär in 4 und cholestatisch bzw. gemischt in je einem Fall.

3.14.5 Lipidsenker

Lipidsenker waren in der Rangfolge der Stoffklassen an fünfter Stelle, mit n=5. In dieser Gruppe waren ausschließlich Statine vertreten. Statine sind eine häufig eingesetzte Wirkstoffgruppe, deren potenzielle Hepatotoxizität bekannt ist. Bis zu 3% aller PatientInnen reagieren auf die Statineinnahme mit leicht erhöhten Transaminasen. (41) In der Mehrzahl dieser Fälle kommt es im Sinne einer Adaptation zu einer spontanen Regression dieser Erhöhung. (41) Jedoch können Statine in seltenen Fällen auch zu einer schweren Leberschädigung führen.

Die vertretenen Wirkstoffe waren Atorvastatin in drei sowie Simvastatin und Rosuvastatin in je einem Fall. Der Verlauf der Leberschädigung wurde im überwiegenden Anteil (n=4) als mild klassifiziert, in einem Fall konnte kein Schweregrad ermittelt werden. In einem Fall kam es zu einer Chronifizierung, drei PatientInnen erholten sich spontan. Im Falle des chronischen DILI-Falls war Atrovastatin das auslösende Medikament. Das Schädigungsbild war in drei Fällen hepatozellulär, in einem Fall cholestatisch. In einem Fall konnte keine R-Ratio klassifiziert werden.

3.14.6 Antikoagulanzen

Antikoagulanzen waren unter den häufigsten Stoffklassen gemeinsam mit Lipidsenkern an fünfter Stelle mit je n=5. In vier Fällen war Phenprocoumon und in einem Fall Enoxaparin-Natrium der eingenommene Wirkstoff.

Antikoagulanzen-induziertes DILI verlief tendenziell eher schwer, 3 Fälle wurden als moderat-schwer, einer als schwer und ein weiterer als mild klassifiziert. Der Enoxaparin Fall verlief mild und der Patient erholte sich spontan. Die Phenprocoumon-induzierten Fälle hingegen waren für die moderat-schweren und schweren Verläufe verantwortlich. In 3 dieser Fälle kam es zu einer Chronifizierung, bei einem weiteren Patienten zu einer spontanen Ausheilung. Das Schädigungsbild war hepatozellulär in 3 Fällen und cholestatisch bzw. gemischt in je einem Fall.

3.14.7 Weitere Stoffgruppen

Weitere häufige Stoffklassen waren Chemotherapeutika n=4, Immunsuppressiva n=3, Urikostatika n=2, Retinoide n=2, Antikonvulsiva n=2.

Alle Stoffklassen sowie die einzelnen Wirkstoffe sind den Tabellen 12 und 13 zu entnehmen.

Tabelle 16 Merkmale der 6 häufigsten Stoffklassen

Geschlecht	Anabolika*		Antibiotika		Antikoagulanzen		Lipidsenker		NMR.**		NSAR	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
männlich	8	100%	22	61%	2	40%	1	20%	3	50%	3	30%
weiblich	0	0%	14	39%	3	60%	4	80%	3	50%	7	70%
Schädigungsbild	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
hepatozellulär	4	50%	20	56%	3	60%	3	60%	4	67%	7	70%
cholestatisch	3	38%	8	22%	1	20%	1	20%	1	17%	1	10%
gemischt	1	13%	8	22%	1	20%	0	0%	1	17%	2	20%
keine Daten	0	0%	0	0%	0	0%	1	20%	0	0%	0	0%
Outcome	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Restitutio	2	25%	22	61%	2	40%	3	60%	3	50%	6	60%
chronisch	1	13%	1	3%	3	60%	1	20%	0	0%	3	30%
Fatal	0	0%	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Keine Daten	5	63%	12	33%	0	0%	1	20%	3	50%	1	10%
Schweregrad	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
mild	1	13%	20	56%	1	20%	4	80%	2	33%	3	30%
moderat	1	13%	7	19%	0	0%	0	0%	1	17%	0	0%
moderat-schwer	5	63%	7	19%	3	60%	0	0%	3	50%	3	30%
schwer	1	13%	0	0%	1	20%	0	0%	0	0%	4	40%
fatal	0	0%	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Hospitalisierung	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
ambulant	2	25%	24	67%	1	20%	5	100%	2	33%	2	20%
stationär	6	75%	12	33%	4	80%	0	0%	4	67%	8	80%
Hy's law	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
nein	6	75%	28	78%	2	40%	4	80%	2	33%	5	50%
ja	2	25%	8	22%	3	60%	0	0%	4	67%	5	50%

*Anabole Steroide

**Nahrungsergänzungsmittel

3.14.8 Paracetamol

Im gesamten Studienzeitraum gab es lediglich 4 Fälle einer Paracetamol-induzierten Leberschädigung. Somit scheint in Österreich oder zumindest an der Universitätsklinik Graz idiosynkratisches DILI weit häufiger zu sein als intrinsisches. In US-amerikanischen Studien wird Paracetamol als häufigster Grund für ein akutes Leberversagen angeführt. (8, 14) Zwei der PatientInnen mit Paracetamol-induziertem DILI wiesen Zeichen eines akuten Leberversagens auf.

Alle Fälle verliefen moderat-schwer (n=2) bis schwer (n=2). Derart schwere Verläufe sind typisch für eine Paracetamolintoxikation, die mit einer schweren Leberzellschädigung bis hin zur Ausbildung von konfluierenden und brückenbildenden Nekrosen einhergeht. (30) Diese fanden sich histologisch in einem Fall. Das Schädigungsbild war in 3 Fällen hepatozellulär und in einem Fall gemischt. Das hepatozelluläre Schädigungsbild ist aufgrund der primären Hepatozytenschädigung das für eine Paracetamolintoxikation typische. Hinsichtlich des Outcomes kam es bei einer Patientin zu einem chronischen Verlauf, ein Patient erholte sich, für die restlichen beiden fehlen die Daten. Zwei Patienten waren männlich, zwei weiblich. Alle PatientInnen waren jung: 23, 25 und zweimal 41 Jahre alt. In keinem der Fälle handelte es sich, laut PatientInnenkartei, um einen Suizidversuch.

Bei einer Patientin kam es durch die rezidivierende Einnahme von bis zu 3g Paracetamol pro Tag auf Grund von grippalen Infekten über einen Zeitraum von 4 Monaten zu einer Leberschädigung. In einem Fall war eine vorbestehende Leberzirrhose bei Hepatitis C bekannt, die durch die Einnahme einer kumulativen Dosis von 12g Paracetamol über mehrere Tage zu einer Exazerbation gebracht wurde. In der PCR konnte keine Viruslast nachgewiesen werden. In einem weiteren Fall wurden 10 Tabletten Paracetamol in Kombination mit einer großen Menge Alkohol konsumiert. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol und Paracetamol gilt nachgewiesenermaßen als besonders gefährlich. In einem weiteren Fall kam es durch die persistierende Einnahme von kleineren Mengen Paracetamol über einen längeren Zeitraum zu einem akuten Leberversagen.

4 Diskussion

Eine idiosynkratisch medikamentös-toxische Leberschädigung ist eine potenziell schwere Nebenwirkung einer Pharmakotherapie. Mit 90 DILI Fällen über den Zeitraum von 12 Jahren, sind klinisch relevante Fälle einer idiosynkratisch medikamentös-toxischen Leberschädigung auch an der Medizinischen Universität Graz vertreten. Dies entspricht ca. 8 Fällen pro Jahr. Die Zahl der klinisch weniger relevanten und häufig asymptomatisch verlaufenden DILI Fälle dürfte weit höher liegen. Eine Studie aus Island beziffert die Inzidenz auf 19:100.000 Einwohner. (23) Da eine medikamentös-toxische Leberschädigung potenziell tödlich verlaufen kann und, wie einige Studien zeigten (27, 28, 54, 57), auch zur Chronifizierung neigt, ist sie ein ernstzunehmendes Problem.

4.1 Charakterisierung und Outcome

In der vorliegenden Arbeit verstarben 3% der PatientInnen, in anderen Arbeiten verlief DILI in bis zu 10% der Fälle fatal. (27, 28) In diesen Studien gab es jedoch auch PatientInnen, die aufgrund von DILI eine Lebertransplantation erhielten. Dies traf auf 2-4% der Fälle zu. In der

vorliegenden Arbeit gab es im Beobachtungszeitraum keine aufgrund eines medikamentös-induzierten Leberversagens durchgeführte Lebertransplantation. Dies ist wohl in erster Linie auf die kleine Fallzahl zurück zu führen. Es ist auch anzumerken, dass die PatientInnen mit fatalem Verlauf in zwei Fällen an onkologischen Grunderkrankungen, in einem Fall an einer weit fortgeschrittenen, litten. In letzterem Fall ist nicht sicher von einem direkt leberassoziierten Tod auszugehen, jedoch ereignete sich der Tod im Rahmen des DILI-Ereignisses womit ein klarer Zusammenhang besteht. Auch von den in der DILIN Studie verstorbenen PatientInnen verstarben nur 48% direkt leberassoziiert, die restlichen verstarben im Rahmen des DILI-Ereignisses an einer anderen Erkrankung. (54)

Bei 9% der PatientInnen kam es zu einer chronischen bzw. persistierenden Schädigung der Leber über 6 Monate hinaus. In anderen Arbeiten zeigen sich ähnliche Ergebnisse, hier wiesen bis zu 19% der PatientInnen auch nach 6 Monaten noch Anzeichen einer Leberschädigung auf. (28, 54) Der Cutoff Point von 6 Monaten für die chronische Form kann jedoch, wie bereits erwähnt, kritisch gesehen werden. Hier bedarf es weiterer Studien und einer einheitlichen Nomenklatur.

PatientInnen die chronisches DILI entwickelten wiesen signifikant häufiger einen moderat-schweren oder schweren Verlauf auf, als jene die sich wieder erholten. Eine Analyse des spanischen DILI-Registers sowie des DILIN kamen zu dem gleichen Ergebnis, auch hier wurden schwere Verläufe als Risikofaktor für eine Chronifizierung identifiziert. (54, 57)

Frauen waren in der Gruppe der chronischen DILI PatientInnen mit $n=8$ vs. $n=4$ überrepräsentiert. Eine solche Überrepräsentation findet sich auch in anderen Studien. (54, 57) Jedoch konnte das weibliche Geschlecht letztlich noch nicht sicher als Risikofaktor identifiziert werden.

Interessanterweise wurden drei Viertel ($n=9$) der chronischen PatientInnen als hepatozellulär nach R-Ratio klassifiziert. Dies steht in Kontrast zu den an anderer Stelle publizierten Daten. Hier heißt es, dass chronisches DILI häufiger bei cholestatischen PatientInnen auftritt. (54, 57) An dieser Stelle kann die Variabilität der R-Ratio im Krankheitsverlauf als mögliche Ursache diskutiert werden.

Das Alter wiederum scheint ein günstiger prognostischer Faktor zu sein. PatientInnen die sich spontan erholten waren im Median jünger als PatientInnen die chronisches DILI aufwiesen oder verstarben, 60 vs. 65 vs. 67 Jahre. Auch hatte das Alter Einfluss auf das Schädigungsbild. PatientInnen mit hepatozellulärem Schädigungsbild waren jünger als PatientInnen mit cholestatischem oder gemischtem, Altersmedian 55 vs. 61 vs. 61 Jahre. Dass jüngere PatientInnen häufiger ein hepatozelluläres und ältere häufiger ein cholestatisches oder gemischtes Schädigungsbild aufweisen, wurde bereits an anderer Stelle publiziert. (48) Neben einem höheren Alter trat ein cholestatisches Schädigungsbild auch häufiger bei Männern auf, $n=14$ vs. $n=5$. Daneben waren Männer in der Gruppe der

Amoxicillin/Clavulansäure-induzierten DILI Fälle mit n=15 vs. n=6 überrepräsentiert. Eine Überrepräsentation von Männern in der Gruppe der PatientInnen mit cholestatischem Schädigungsbild, sowie in der Gruppe der Amoxicillin/Clavulansäure-induzierten DILI Fälle ist bereits bekannt. (28, 48) Eine Erklärung der Prädominanz männlicher Patienten in den beiden Gruppen gibt es derzeit noch nicht. Prinzipiell kann eine Koinzidenz aus Überrepräsentation in den Gruppen der Amoxicillin/Clavulansäure und Anabolika-induzierten DILI Fälle sowie dem cholestatischen Schädigungsbild diskutiert werden. Das cholestatische wird für beide Noxen häufig als das klassische oder vorherrschende Schädigungsbild angeführt. (76, 77) Von den Anabolika-induzierten DILI Fällen präsentierten sich 3 von 8 Patienten als cholestatisch. Von den 15 männlichen Patienten mit Amoxicillin/Clavulansäure induzierten DILI wiesen 8 ein cholestatisches Schädigungsbild auf. Frauen wiesen im Zusammenhang mit diesem Medikament kein cholestatisches Schädigungsbild auf. Dies erklärt jedoch nicht die Prädominanz männlicher Patienten in der Gruppe der Amoxicillin/Clavulansäure-induzierten DILI Fälle. Hier scheinen andere Faktoren eine entscheidende Rolle zu spielen.

Dem chronischen und fatalen Verlauf gegenüber steht der überwiegende Teil der PatientInnen, diese erholten sich erfreulicherweise nach Absetzen des auslösenden Medikamentes spontan. In anderen Arbeiten erholen sich ebenfalls der weit größte Teil der PatientInnen. (23, 27, 28, 54) Neben den PatientInnen mit gutem Outcome stellte die Gruppe der PatientInnen bei denen es zu einem lost to follow-up kam die zweit größte Gruppe. Diese PatientInnengruppe war mit einem Altersmedian von 44 Jahren die jüngste. Möglicherweise stellt dies auch eine Ursache des loss to follow-up dar, da jüngere Menschen aufgrund von Berufstätigkeit oder Umzug follow-up Terminen nicht nachkommen.

In den präsentierten Daten konnte, in erster Linie aufgrund der Fallzahl, das Hy`s law nicht bestätigt werden. Wie an anderer Stelle publiziert geht eine Erhöhung der Transaminasen um >3x ULN bei gleichzeitiger Erhöhung des Bilirubins um >2x ULN mit einer bis zu 10%-igen Letalität einher. (56) In der Kohorte traf dies auf einen Patienten zu, was einem Anteile von 5% entsprach. Bei 33% der PatientInnen mit positivem Hy`s law kam es zu einer Chronifizierung. Verglichen mit 5% der PatientInnen mit negativem Hy`s law und 7% in der restlichen Kohorte. Somit kann die These aufgestellt werden, dass ein Hy`s law neben einem prognostischen Faktor für ein fatales Outcome auch als prognostischer Faktor für eine Chronifizierung in Frage kommt.

Als potenziell positiver prognostischer Faktor wurde in einer Arbeit von Björnsson et al. eine Eosinophilie identifiziert. (33) Auch in der vorliegenden Arbeit erholten sich 7 von 10 PatientInnen mit einer Eosinophilie spontan. Für die restlichen drei fehlen die entsprechenden Daten. Insgesamt trat eine Eosinophilie als Anzeichen einer

Hypersensitivitätsreaktion bei 11% der PatientInnen auf. Dies entspricht in etwa dem in anderen Studien beobachtetem Anteil von 14-23%. (27, 28, 33)

Leberspezifische Vorerkrankungen hatten in der Kohorte weder auf das Outcome noch auf den Schweregrad einen negativen Einfluss.

Hinsichtlich der klinischen Präsentation wies ca. die Hälfte der PatientInnen einen Ikterus (n=41) auf. Daneben waren Symptome wie Pruritus, MMA, sowie weitere Symptome der Cholestase wie acholische Stühle und dunkler Urin häufig vertreten. Schwere Symptome wie eine hepatische Enzephalopathie waren selten. Ein DRESS-Syndrom als Symptomkomplex einer Hypersensitivitätsreaktion fand sich bei einem Patienten. Eine derartig vielfältige, häufig auch asymptomatische klinische Präsentation ist typisch für DILI und findet sich so auch in anderen Studien.(23, 27, 28, 54)

4.2 Medikamente

Antibiotika waren die mit Abstand häufigste Stoffklasse. Dies ist auch in anderen DILI-Studien zu beobachten, hier waren Antibiotika für 21- 45% der DILI Fälle verantwortlich (27, 28). Als Einzelpräparat war Amoxicillin/Clavulansäure mit 21 Fällen das häufigste Medikament. Eine derartige Häufung von Amoxicillin/Clavulansäure-induzierten DILI Fällen findet sich auch in anderen Studien, generell gilt es als das am häufigsten mit einer idiosynkratischen Leberschädigung assoziierte Medikament. (27, 28, 76) Laut einer populationsbasierten Studie erleiden 43 von 100.000 behandelten PatientInnen eine Leberschädigung durch Amoxicillin/Clavulansäure. (23) Es gibt zwar einige Medikamente die auf 100.000 PatientInnen gerechnet weit häufiger eine Leberschädigung auslösen, jedoch werdend diese nicht so häufig eingesetzt wie dieses Antibiotikapräparat.

Was andere Medikamente anbelangt bestehen gewisse Unterschiede zu anderen Studien.

Tabelle 15 zeigt die 6 häufigsten Medikamente der DILIN Studie sowie des spanischen DILI Registers im Vergleich mit den in dieser Arbeit erhobenen Daten.

Tabelle 17 Vergleich der häufigsten DILI-auslösenden Medikamente in den Registern

DILIN (n=899)	n (%)	Spanisches Register (n=461)		Diese Arbeit (n=90)	
			n (%)		n (%)
Amoxicillin/Clavulansäure	91 (10)	Amoxicillin/Clavulansäure	59 (13)	Amoxicillin/Clavulansäure	21 (23)
Isoniazid	48 (5)	Ebrotidin	22 (5)	Phenprocoumon	4 (4)
Nitrofurantoin	42 (5)	INH+RIP+PIZ*	22 (5)	Ibuprofen	4 (4)
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	31 (3)	Ibuprofen	18 (4)	Diclofenac	3 (3)
Minocyclin	28 (3)	Flutamid	17 (4)	Atorvastatin	3 (3)
Cefazolin	20 (2)	Ticlopidin	13 (3)	Nitrofurantoin	2 (2)

* Isoniazid, Rifampici, Pyrazinamid

Neben Antibiotika waren NSAR, Lipidsenker und Antikoagulanzen häufig vertretene Stoffklassen. NSAR-induzierte DILI Fälle verliefen besonders häufig schwer. Entsprechend kam es auch bei einem Drittel der PatientInnen zu einer Chronifizierung. Sie waren überwiegend (n=7) mit dem hepatozellulären Schädigungsbild assoziiert. In Zusammenhang mit Diclofenac scheinen schwere bis fatale Verläufe gehäuft aufzutreten. (28) Eine Assoziation mit einer Chronifizierung wird jedoch durch andere Studien nicht bestätigt. (78) Darüber hinaus waren Frauen in dieser Gruppe überrepräsentiert. Eine derartige Überrepräsentation wurde auch bereits in anderen Studien beobachtet. (79) Eine Erklärungsmöglichkeit wäre die Überrepräsentation von Frauen im Formkreis der rheumatoiden Erkrankungen und eine damit vergesellschaftete häufigere Einnahme der Präparate. (80) Jedoch müssen auch hier epigenetische Faktoren in Erwägung gezogen werden.

Antikoagulanzen führten häufig zu chronischem DILI, von 5 PatientInnen wiesen 3 eine persistierende Leberschädigung auf. Lipidsenker-assoziierte DILI Fälle verliefen in allen Fällen mild, was mit dem, in Zusammenhang mit dieser Stoffklasse häufig berichteten, eher milden Verlauf in Einklang steht. (41) Nichtsdestotrotz kam es bei einem Patienten zu einer Chronifizierung.

Ein weiterer Faktor, der in Zusammenhang mit einer Chronifizierung steht, scheint die Einnahmedauer des Medikamentes zu sein. In der Gruppe der PatientInnen mit chronischem DILI fand sich im Median die längste Einnahmedauer. In anderen Studien (54, 57) war eine längere Einnahmedauer ebenfalls mit einer Chronifizierung assoziiert. Darüber hinaus scheint es eine Assoziation zwischen längerer Einnahmedauer und fatalem Outcome zu geben. (54)

Es gibt Anhaltspunkte, dass gewisse Medikamente oder Stoffklassen eher zu schweren Verläufen oder fatalem Outcome neigen. NSAR sowie anabole Steroide waren besonders häufig mit einem moderat-schweren oder schweren Verlauf assoziiert, wohingegen durch Antibiotika oder Lipidsenker induzierte DILI Fälle einen eher milden oder moderaten Verlauf nahmen. Derartige Assoziationen finden sich auch in anderen Studien, können aber nicht als allgemein gültig angesehen werden. (57, 76)

In anderen Arbeiten häufig vorkommende Stoffklassen bzw. Medikamente finden sich in der vorliegenden Arbeit teils nicht bzw. selten. Beispielsweise werden zentralnervös wirksame- und Herz-Kreislaufmedikamente nach Antibiotika als eine der häufigsten Stoffklassen zitiert. (28) Diese finden sich in unserer Kohorte lediglich in 2 bzw. einem Fall. Wohingegen Antikoagulanzen und Lipidsenker in der vorliegenden Arbeit relativ häufig vorkamen. Dies scheint einerseits mit der kleinen Studienpopulation und andererseits mit in unterschiedlichen Ländern unterschiedlich häufig zum Einsatz kommenden Medikamenten in Zusammenhang zu stehen.

Als bedenklich ist zu werten, dass nicht regulär verordnete Medikamente wie anabole Steroide und Nahrungsergänzungsmittel einen nicht unerheblichen Teil der DILI Fälle ausmachten. Laut einer US-amerikanischen Studie hat der Anteil der durch Nahrungsergänzungsmittel und alternativmedizinische Präparate verursachten DILI Fälle in den letzten Jahren stark zugenommen. (81) Einige dieser Substanzen können wie diese und andere Arbeiten zeigen zu einer akuten Leberschädigung führen. Die große Problematik bei Nahrungsergänzungsmitteln besteht darin, dass Fallberichte häufig begrenzt oder nicht vorhanden sind. Von den behandelten Ärzten muss trotzdem an die Möglichkeit einer durch Supplementierung entstandenen Leberschädigung gedacht werden.

Anabole Steroide waren eine der häufigsten Stoffklassen. Der Missbrauch anaboler Steroide scheint ein weit verbreitetes Problem zu sein. Laut einer Studie aus dem Jahr 2013 konsumieren 12,9% der männlichen und 3,6% der weiblichen FreizeitsportlerInnen anabole Steroide. (82) Meist präsentiert sich DILI in Zusammenhang mit derartigen Substanzen mit Cholestase, Ikterus und prolongiertem Verlauf. Die Transaminasen sind meist nur leicht oder nur initial erhöht, bei weitestgehend normaler AP, die im Verlauf leicht ansteigen kann. (77) Im Vordergrund stehen meist stark erhöhte Bilirubinwerte. Interessanterweise präsentierten sich 4 Patienten in unserer Kohorte mit einem hepatozellulären Schädigungsbild, was für eine Anabolika-induzierte Leberschädigung eher atypisch ist. Was jedoch durch den genannten späteren Anstieg der AP sowie das generell variable Erscheinungsbild von DILI erklärt werden kann.

Paracetamol Intoxikationen und damit intrinsisches DILI waren relativ selten. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden lediglich 4 Fälle erfasst. Dies steht in Diskrepanz zu der Tatsache, dass vor allem in angloamerikanischen Studien die intrinsische Form von DILI als die weit häufigere angeführt wird. Laut einer US-amerikanischen Studie ist eine Paracetamol Überdosierung pro Jahr für fast 80.000 Konsultationen einer Notaufnahme verantwortlich. (83) Darüber hinaus ist Paracetamol in den USA der häufigste Grund für ein akutes Leberversagen. (8, 14) In Österreich oder zumindest an der Universitätsklinikum Graz ist wiederum die idiosynkratische Form die weit häufigere. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür wäre die im Gegensatz zum angloamerikanischen Raum reglementierte Packungsgröße von Paracetamol. Zwar kann eine komplette Packung trotzdem noch zu einer akuten Leberschädigung führen, kleiner Packungen scheinen laut einer englischen Studie die vollendeten Suizide jedoch deutlich zu reduzieren. (84) Warum aber Paracetamol Intoxikationen bei uns so gut wie nicht vorkommen und auch keine Suizidversuche durch Paracetamoleinnahme bestehen, bleibt fraglich.

4.3 Limitationen

Eine grundlegende Problematik aller Studien zum Thema drug-induced liver injury, ist das Fehlen der Möglichkeit, das Krankheitsbild anhand objektiver diagnostischer Parameter sicher zu diagnostizieren. Es gibt bisher weder laborchemische noch histologische Marker bzw. Merkmale, welche zur sicheren Diagnosestellung herangezogen werden können. Daher stützt sich jede Diagnose auf die Herstellung eines Kausalzusammenhangs. Dieser beruht letztlich auf dem Ausschluss anderer Diagnosen, sowie einer Wahrscheinlichkeitsabschätzung. Um die Wahrscheinlichkeit der DILI-Diagnose zu objektivieren gibt es einige Causality Assessment Methoden, die entweder auf verschiedene Scores zurückgreifen oder auf Expertenmeinung basieren. All diese Methoden haben jedoch Schwächen.

In dieser Arbeit basiert das Causality Assessment auf Expertenmeinung. Zunächst wurde die Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose durch die behandelten Ärzte gestellt. Nach Durchsicht der Akten und Erhebung der Daten wurden unklare Fälle noch einmal ärztlich reevaluiert.

Kritikpunkte an dieser Stelle sind das Fehlen von Kausalitätskategorien, wie sie in anderen expertenmeinungsbasierten Scores verwendet werden. Darüber hinaus fand keine Durchsicht und Bewertung der Fälle durch einen oder mehrere externe Experten statt. Dies hat zur Folge, dass die eigenen Diagnosen bzw. die der Kollegen möglicherweise weniger kritisch hinterfragt werden, als durch einen unabhängigen externen Gutachter. Derartige auf Expertenmeinung basierende Methoden wie das Causality Assessment System des DILIN sind jedoch extrem aufwendig. Der RUCAM Score bildet hier eine Alternative, die jedoch einige Schwächen hinsichtlich der Anwendung, Aussagekraft und Reproduzierbarkeit hat.

Da es sich bei DILI um eine Ausschlussdiagnose handelt ist es unabdingbar möglichst viele Differentialdiagnosen weitestgehend auszuschließen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass bei lediglich einem Drittel ($n=30$) der PatientInnen eine Hepatitis E Serologie vorlag. Dies war in den meisten Fällen negativ, lediglich in zwei Fällen zeigten sich Zeichen einer abgelaufenen Infektion. Eine Erklärungsmöglichkeit für die geringe Anzahl an durchgeführten Hepatitis E Serologien ist die Tatsache, dass vor 2008 bei keinem Patienten in der Kohorte eine entsprechende Serologie durchgeführt wurde. Die Erkrankung galt lange Zeit als eine Rarität in der westlichen Welt und wurde daher nicht als potenzielle Differentialdiagnose in Betracht gezogen. Erst neuere Studien wie eine Studie des DILIN wiesen nach, dass eine akute Hepatitis E möglicherweise in einigen Fällen als DILI verkannt wird. In einer Analyse von Serumproben einiger DILI PatientInnen konnten im Nachhinein Hepatitis E Antikörper nachgewiesen werden. (60) Daher liegt die Vermutung nahe, dass in einigen Fällen eine akute Hepatitis E als DILI verkannt wurde. Somit ist auch nicht auszuschließen, dass im Studienkollektiv in einigen Fällen fälschlicherweise die Diagnose DILI gestellt wurde.

Eine weitere häufig nicht sicher auszuschließende Differentialdiagnose stellt die Autoimmunhepatitis dar. Zwar wurde in den meisten Fällen Autoantikörper bestimmt. Jedoch kann diese trotzdem häufig nicht sicher ausgeschlossen werden.

Aufgrund dieser Tatsachen sowie der allgemeinen Schwierigkeit die Diagnose DILI zu stellen kann nicht mit letzter Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich bei allen PatientInnen in der Kohorte um DILI Fälle handelt.

Aufgrund der Retrospektivität der Arbeit war die Möglichkeit der Datenerhebung eingeschränkt. Daher fehlen bei einigen PatientInnen beispielsweise Labordaten. Parameter wie Einnahmedauer, Latenzzeit und Dosierung konnten nur eingeschränkt erhoben werden. Hinsichtlich der Symptomatik wurden häufige und für Lebererkrankungen relevante Symptome erhoben. Jedoch konnte häufig nicht ermittelt werden ob PatientInnen in deren Akte ein gewisses Symptom nicht dokumentiert war dieses auch sicher nicht aufwiesen. Daher repräsentieren die genannten Zahlen den Anteil der PatientInnen die definitiv die entsprechenden Symptome aufwiesen. Die anderen PatientInnen wiesen die Symptome entweder nicht auf, wurden nicht nach ihnen gefragt oder sie wurden nicht dokumentiert. Um derartiges zu vermeiden bedarf es einer prospektiven Studie mit entsprechenden vorab festgelegten zu erhebenden Daten.

Aufgrund der mit 90 PatientInnen relativ kleinen Kohorte ist die Aussagekraft hinsichtlich Präsentation und Outcome sicherlich als eingeschränkt zu beurteilen. Jedoch stehen die präsentierten Ergebnisse in Einklang mit anderen publizierten Studien zum Thema, was die präsentierten Daten wiederum stützt.

4.4 Conclusio, Ausblick

Mit 90 Fällen über einen Zeitraum von 12 Jahren stellen medikamentöse Leberschädigungen auch in Österreich ein ernstzunehmendes Problem dar. Das Outcome der PatientInnen war zwar überwiegend gut, jedoch kam es bei 13% der PatientInnen zu einer Chronifizierung und 3 PatientInnen verstarben. Um die Pharmakotherapie für den einzelnen Patienten sicherer zu gestalten und DILI Fälle zu verhindern bedarf es weiterer Forschung.

Einen vielversprechenden Ansatz stellen hier genome-wide association studies dar. Sie können helfen die Pathogenese, von DILI besser zu verstehen und genetische Risikofaktoren zu identifizieren. Da bei einigen Medikamenten eine Assoziation mit gewissen HLA-Haplotypen vorliegt, wäre in Zukunft die Idee einer personalisierten Medizin in Erwägung zu ziehen. Diese könnte in Form pharmakogenetischer Screening Tests stattfinden, um so RisikopatientInnen zu identifizieren. Somit könnte eine personalisierte Pharmakotherapie zur Anwendung kommen. Ein derartiges Vorgehen ist jedoch derzeit noch nicht flächendeckend umsetzbar. Neben den Fortschritten im Bereich der Genetik gibt es

auch einige neue Bio-Marker wie microRNAs, high mobility group box protein 1, Glutamat Dehydrogenase und cytokeratin-18, diese könnten sich zur Diagnose wie Prognose als nützlich erweisen. (34) Es ist jedoch anzumerken, dass diese Marker zwar leber- jedoch nicht krankheitsspezifisch sind und daher nicht zur definitiven Diagnostik herangezogen werden können.

Auch ein restriktiverer Einsatz hepatotoxischer Medikamente kann diskutiert werden. In einer Analyse von NSAR-induzierten DILI Fällen in den USA wurde Diclofenac als das am häufigsten vertretene Präparat identifiziert. Daher wird empfohlen, wenn möglich eher auf andere NSAR auszuweichen. (78)

Da Amoxicillin/Clavulansäure mit Abstand am häufigsten DILI auslöst, könnte auch hier ein restriktiverer Einsatz in Betracht gezogen werden.

Eine Reevaluierung der gängigen Causality Assessment Methoden wäre ebenfalls erstrebenswert. Neben RUCAM gibt es derzeit keinen praktikablen Score zur Kausalitätsabschätzung. Lediglich der in Japan zur Anwendung kommende DDWJ scheint hier ein neuer Vorstoß zu sein. (69) Jedoch kommt der nötige Lymphozytentransformationstest (drug-lymphocyte stimulation test /DLST) derzeit, außerhalb Japans; noch nicht zur Anwendung. Darüber hinaus wären eine einheitliche Nomenklatur und Definitionen für die Vergleichbarkeit der Studien hilfreich. Vor allem bei der Chronifizierung sollte eine einheitliche Definition eingeführt werden.

Um weitere Daten zur Häufigkeit, Charakterisierung sowie dem Outcome von DILI in Österreich und dem deutschsprachigen Raum zu sammeln, wäre die Etablierung eines Registers nach Vorbild des DILIN ein guter Ansatz. Ein Anfang hierfür wäre beispielsweise die Durchführung einer prospektiven Studie zum Thema an der medizinischen Universität Graz.

5 Quellenverzeichnis

1. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2010; 8(5):463–70.
2. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *The American journal of gastroenterology* 2014; 109(7):950-66; quiz 967.
3. Lüllmann H, Hein L, Mohr K. Taschenatlas Pharmakologie. 7., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2015. (S. 50-61).

4. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. (S.14-25).
5. Aktories K, Allgaier C, Forth W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 11. Aufl. München: Elsevier, Urban et Fischer; 2013. (S. 47-57).
6. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneispezialitäten Übersicht 2016: http://www.basg.gv.at/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&g=0&t=0&hash=d2d3b1c39489c7784e30f304c016b8690fa04365&file=fileadmin/user_upload/Arzneispezialit%C3%A4ten_%C3%9Cbersicht_2016_Br%C3%BC.pdf abgerufen am 13.04.2017 2016.
7. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2014; 60(4):1399–408.
8. William M. Lee, M.D., FACP. Acute Liver Failure in the United States. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 2003; 23(3):217–26.
9. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *The AAPS journal* 2006; 8(1):54.
10. Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010; 32(1):3–13.
11. Lee William M. Drug-Induced Hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine* 2003; (349):474–85.
12. Roth RA, Ganey PE. Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity--two villains or one? *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2010; 332(3):692–7.
13. Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clinics in liver disease* 2017; 21(1):73–87.
14. Ostapowicz G. Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137(12):947.
15. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clinic Proceedings* 2014; 89(1):95–106.
16. Pschyrembel Online | Idiosynkrasie; 2017 [cited 2017 Mar 8]. Available from: URL:<https://www-1pschyrembel-1de-1pschyrembel.han.medunigraz.at/Idiosynkrasie%20/P06L3/doc/>.
17. Dara L, Liu Z-X, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36(2):158–65.
18. deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 2014; 34(2):194–204.
19. Uetrecht J. Immunoallergic drug-induced liver injury in humans. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 2009; 29(4):383–92.
20. Zhang-Xu Liu, MD, PhD, Neil Kaplowitz, MD. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clinics in liver disease*; 2002:755–74.

21. Robert J. Fontana, Paul B. Watkins, Herbert L. Bonkovsky, Naga Chalasani. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study. *Drug Safety* 2009; 32(1):55–68.
22. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2002; 36(2):451–5.
23. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients With Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144(7):1419.
24. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM et al. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 174(8):935–52.
25. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011; 89(6):806–15.
26. Danan G, Benichou C. 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):1323–30.
27. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology* 2005; 129(2):512–21.
28. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; 148(7):1340.
29. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2010; 52(2):730–42.
30. Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 2009; 29(4):364–72.
31. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *Journal of clinical pathology* 2009; 62(6):481–92.
32. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2014; 59(2):661–70.
33. Björnsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007; 25(12):1411–21.
34. Fontana RJ. Pathogenesis of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Clinical Perspectives. *Gastroenterology* 2014; 146(4):914.
35. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: The p-i concept. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2006; 55(1):17–25.
36. Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park B. The danger hypothesis—potential role in idiosyncratic drug reactions. *Toxicology* 2002; 181-182:55–63.

37. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clinics in liver disease* 2013; 17(4):507-18, vii.
38. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nature genetics* 2009; 41(7):816–9.
39. Hautekeete ML et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate--induced hepatitis. *Gastroenterology* 1999; (117):181–1186.
40. Aithal G, Grove J. Genome-Wide Association Studies in Drug-Induced Liver Injury: Step Change in Understanding the Pathogenesis. *Semin Liver Dis* 2015; 35(04):421–31.
41. Manish Thapar, Mark W. Russo, Herbert L. Bonkovsky. Statins and Liver Injury. *Gastroenterology & Hepatology* 2013; (9):605–6.
42. George Ostapowicz MD, Robert J. Fontana MD, Frank V. Schiødt MD, Anne Larson MD, Timothy J. Davern MD, Steven H.B. Han MD 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):947–54.
43. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and Disposition of Acetaminophen: Recent Advances in Relation to Hepatotoxicity and Diagnosis. *Pharm Res* 2013; 30(9):2174–87.
44. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2013; 58(1):388–96.
45. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2010; 51(2):615–20.
46. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010; 138(7):2246–59.
47. Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 2014; 34(2):115–22.
48. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, Garcia-Cortes M, Fernandez MC, Romero-Gomez M et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2009; 49(6):2001–9.
49. Bjornsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: Critical assessment based on published case reports. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2016; 63(2):590–603.
50. Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 2014; 34(2):134–44.
51. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. *Gut and liver* 2016; 10(1):27–36.
52. Maddur H, Chalasani N. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update. *Current gastroenterology reports* 2011; 13(1):65–71.
53. Bjornsson E. The natural history of drug-induced liver injury. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 2009; 29(4):357–63.

54. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB et al. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury Is Associated With Substantial Morbidity and Mortality Within 6 Months From Onset. *Gastroenterology* 2014; 147(1):96.
55. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2010; 52(6):2065–76.
56. Robles–Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina–Cáliz I, González–Jimenez A 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(1):109.
57. Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Munoz B, Stephens C, Ortega-Alonso A, Garcia-Cortes M et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *Journal of hepatology* 2016; 65(3):532–42.
58. Fontana RJ, Hayashi PH, Barnhart H, Kleiner DE, Reddy KR, Chalasani N et al. Persistent liver biochemistry abnormalities are more common in older patients and those with cholestatic drug induced liver injury. *The American journal of gastroenterology* 2015; 110(10):1450–9.
59. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 1997; 26(3):664–9.
60. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011; 141(5):1665-72.e1-9.
61. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2010; 51(6):2040–8.
62. Hayashi P. Drug-Induced Liver Injury Network Causality Assessment: Criteria and Experience in the United States. *IJMS* 2016; 17(2):201.
63. Garcia-Cortes M, Stephens C, Lucena MI, Fernandez-Castaner A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *Journal of hepatology* 2011; 55(3):683–91.
64. Hayashi PH, Barnhart HX, Fontana RJ, Chalasani N, Davern TJ, Talwalkar JA et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35(5):1623–32.
65. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *IJMS* 2016; 17(1):14.
66. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46(11):1331–6.
67. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2008; 48(4):1175–83.
68. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2010; 51(6):2117–26.

69. Takikawa H. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the International Consensus Meeting. *Hepatology Research* 2003; 27(3):192–5.
70. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137(3):856–64, 864.e1.
71. Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz. Laborchemische Referenzwerte [cited 2017 Oct 25]. Available from: URL:http://www.medunigraz.at/labordiagnostik/inst_alphabet.htm.
72. Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: A review of pathophysiology and treatment. *World journal of gastroenterology* 2015; 21(5):1404–13.
73. AloeVera [cited 2017 Sep 12]. Available from: URL:<https://livertox.nlm.nih.gov//AloeVera.htm>.
74. Jiménez-Encarnación E, Ríos G, Muñoz-Mirabal A, Vilá LM. Euforia-induced acute hepatitis in a patient with scleroderma. *BMJ case reports* 2012; 2012.
75. Engels M, Wang C, Matoso A, Maidan E, Wands J. Tea not Tincture: Hepatotoxicity Associated with Rooibos Herbal Tea. *ACG case reports journal* 2013; 1(1):58–60.
76. deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Digestive diseases and sciences* 2016; 61(8):2406–16.
77. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2017; 65(1):363–73.
78. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Stolz A, Fontana RJ et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36(4):603–9.
79. Devarbhavi H, Andrade RJ. Drug-induced liver injury due to antimicrobials, central nervous system agents, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 2014; 34(2):145–61.
80. Angela Zink, Kirsten Minden, Sabine M. List. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2010; (49).
81. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013; 37(1):3–17.
82. Raschka C, Chmiel C, Preiß R, Boos C. Wie verbreitet ist Doping bei Freizeitsportlern? *MMW - Fortschritte der Medizin* 2013; 155(14):57.
83. Budnitz DS, Lovegrove MC, Crosby AE. Emergency department visits for overdoses of acetaminophen-containing products. *American journal of preventive medicine* 2011; 40(6):585–92.
84. Keith Hawton, Sue Simkin, William Bernal, Navneet Kapur. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ* 2013; (346):f403.