

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

*Untersuchung von Patienten mit akuter Leberschädigung
medikamentös-toxischer beziehungsweise nicht-
medikamentöser Genese – Diagnoseprozess, klinische
Merkmale, Folgen*

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Alexandra Leitl
aus Traunstein
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Alexander Gerbes

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Norbert Grüner
PD Dr. Kai Kehe

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:
Dr. med. Andreas Benesic

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2019

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Benesic, A., Leitl, A., & Gerbes, A. L. (2016). Monocyte-derived hepatocyte-like cells for causality assessment of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gut*, 65(9), 1555-1563.

Benesic A, Rotter I, Dragoi D, Weber S, Buchholtz ML, Gerbes AL (2018). Development and Validation of a Test to Identify Drugs That Cause Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(9), 1488-1494.

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen	IgM	Immunglobulin M
AIH	Autoimmunhepatitis	IL	Interleukin
ALT	Alanin-Aminotransferase	INR	International Normalized Ratio
ANA	Antinukleäre Antikörper	LKM1	Liver-Kidney-Microsome-1-Antikörper
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>	LTx	Lebertransplantation
AP	Alkalische Phosphatase	m	männlich
ASMA	Anti-Smooth Muscle Antigen-Antikörper	mg/dl	Milligramm pro Deziliter
AST	Aspartat-Aminotransferase	MH-Zellen	<i>Monocyte derived hepatocyte like cells</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	n	Anzahl
BMI	Body Mass Index	NAC	N-Acetylcystein
BSEP	<i>Bile Salt Export Pump</i>	NMH	Niedermolekulares Heparin
CMV	Cytomegalievirus	NSAID	<i>Non steroidal antiinflammatory drug</i>
CT	Computertomographie	OAK	Orales Antikoagulans
CYP	Cytochrom P 450	P	Punkte
d	Tage	PBC	Primär Biliäre Cholangitis
DILI	<i>Drug Induced Liver Injury</i>	PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
DILIN	<i>Drug Induced Liver Injury Network</i>	PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
DPP 4	Dipeptidylpeptidase 4	PPI	Protonenpumpeninhibitor
EBV	Epstein-Barr-Virus	PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
Gamma-	Gamma-	R	R-Ratio
GT	Glutaryltransferase	RNA	Ribonukleinsäure
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie	RUCAM	<i>Roussel Uclaf Causality Assessment Method soluble liver antigen</i>
HAV	Hepatitis A Virus	SLA	
Hb	Hämoglobin	SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
HBc	Hepatitis B Virus <i>core</i> Antigen	TBL	<i>total bilirubin</i> (Gesamtbilirubin)
HBsAg	Hepatitis-B-Virus <i>surface</i> Antigen	TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
HBV	Hepatitis B Virus	U/I	<i>Units</i> pro Liter
HCV	Hepatitis C Virus	UDCA	Ursodesoxycholsäure
HDS	<i>Herbals and Dietary Supplements</i> (pflanzliche Mittel und Nahrungsergänzungsmittel)	UGT	UDP-Glukuronyltransferase
HEV	Hepatitis E Virus	ULN	<i>Upper Limit of Normal</i> (oberer Normwert)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>	VCA	virales Capsid-Antigen des EBV
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>	w	weiblich
IgG	Immunglobulin G		

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Idiosynkratische und intrinsische Hepatotoxizität	1
1.2 Häufigkeit medikamenteninduzierter Leberschäden	1
1.3 Häufige Auslöser medikamenteninduzierter Leberschäden	2
1.4 Bedeutende Aspekte medikamenteninduzierter Leberschäden für Ärzte, Patienten und Pharmaindustrie	4
1.4.1 Schwierige Diagnose	4
1.4.2 Potentiell schwerwiegende Folgen.....	5
1.4.3 Beschränkte Therapieoptionen	6
1.4.4 Probleme bei der Medikamentenentwicklung.....	7
1.5 Schritte zur Diagnose medikamenteninduzierter Leberschäden	8
1.5.1 Klinische, laborchemische, bildgebende und histologische Befunde.....	8
1.5.2 Hepatotoxisches Potential des Medikamentes.....	10
1.5.3 Besserung nach Absetzen oder Verschlechterung nach Reexposition	11
1.5.4 Goldstandard: Einschätzung durch Experten	11
1.5.5 Unterstützung durch die <i>Roussel Uclaf Causality Assessment Method</i>	12
1.5.6 Zusammenfassung der diagnostischen Kriterien	12
1.6 Ansätze für objektive Tests zur Diagnose medikamenteninduzierter Leberschäden	13
1.7 Pathogenese medikamenteninduzierter Leberschäden	14
1.7.1 Genetische Merkmale, Umwelteinflüsse und Medikamenteneigenschaften ..	14
1.7.2 Mechanismen der Entstehung	16
2 Zielsetzung	18
3 Methoden	20
3.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer	20
3.2 Datenerhebung	21
3.2.1 Basisdiagnostik: Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, Bildgebung .	21
3.2.2 Bestimmung des Musters der Leberschädigung	22
3.2.3 Bestimmung des Schweregrades der Leberschädigung	23
3.2.4 Einschätzung durch Experten	24
3.2.5 <i>Roussel Uclaf Causality Assessment Method</i>	25
3.2.6 Messung der Hepatotoxizität eines Medikamentes mittels MH-Zellen.....	32
3.2.7 Bestimmung der Dauer bis zum Erreichen der Diagnose.....	33
3.3 Dokumentation und Auswertung der Daten	33
3.4 Literaturrecherche	34
4 Ergebnisse	35

4.1	Diagnosen der 54 Studienteilnehmer	35
4.2	Dauer bis zum Erreichen einer Diagnose	36
4.3	Charakteristika der DILI-Fälle und ihr Vergleich zu anderen Studienpopulationen	38
4.4	Charakteristika der nicht-DILI-Fälle im Vergleich zu den DILI-Fällen	45
4.5	Analyse zweier Diagnoseinstrumente: RUCAM-Score versus MH-Zellen	47
4.5.1	Festlegung der Cut-Off-Werte von RUCAM-Score und MH-Zellen.....	47
4.5.2	Diagnose durch RUCAM-Score und MH-Zell-Test bei den sicheren DILI- und nicht-DILI Fällen.....	47
4.5.3	Diagnose durch RUCAM-Score und MH-Zell-Test bei allen DILI- und nicht-DILI-Fällen	48
4.5.4	Einstufung der Begleitmedikamente aller Studienteilnehmer durch RUCAM-Score und MH-Zell-Test.....	48
4.5.5	Einstufung aller Medikamente der Studienteilnehmer durch RUCAM-Score und MH-Zellen in Abhängigkeit von der klinischen Diagnose.....	51
4.5.6	Weitere Überprüfungen des MH-Zell-Tests.....	53
5	Diskussion	55
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	55
5.2	Diskussion der Methoden	55
5.2.1	Studienaufbau	55
5.2.2	Datenerhebung und Diagnosemethoden	57
5.2.3	Anwendung der Diagnosemethoden auf die eigene Studienpopulation	59
5.2.4	Analyse der Patientencharakteristika und der Diagnosedauer	59
5.3	Diskussion der Ergebnisse	61
5.3.1	Häufigkeiten der Ursachen akuter Leberschäden im Vergleich mit anderen Studien	61
5.3.2	Diagnosedauer bei DILI- und nicht-DILI – Patienten	61
5.3.3	Vergleich der 31 DILI – Fälle mit denen anderer Studienpopulationen.....	63
5.3.4	Ergebnisse des RUCAM-Score und des MH-Zell-Tests.....	65
5.4	Ausblick	68
6	Zusammenfassung	71
7	Literaturverzeichnis	73
8	Anhangsverzeichnis	80
9	Anhang	81
10	Danksagung	92
11	Eidesstattliche Versicherung	93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prospektive Studien zur Inzidenz von DILI	2
Tabelle 2: Risikofaktoren für DILI	16
Tabelle 3: Laborchemische Kriterien für eine akute Leberschädigung	20
Tabelle 4: Diagnostik bei akuter Leberschädigung	22
Tabelle 5: R-Ratio	23
Tabelle 6: Schweregrad einer akuten Leberschädigung	24
Tabelle 7: Faktoren bei der klinischen Diagnosefindung durch Experten	25
Tabelle 8: Wahrscheinlichkeitszuordnung mittels RUCAM	26
Tabelle 9: RUCAM-Score 1, Latenzzeit bis zum Auftreten von DILI	27
Tabelle 10: RUCAM-Score 2, Verlauf von DILI	28
Tabelle 11: RUCAM-Score 3, Risikofaktoren für DILI	28
Tabelle 12: RUCAM-Score 4, Begleitmedikation	29
Tabelle 13: RUCAM-Score 5, Ausschluss anderer Ursachen einer Leberschädigung	30
Tabelle 14: RUCAM-Score 6, bekannte Hepatotoxizität des Medikamentes	31
Tabelle 15: RUCAM-Score 7, Reaktion auf erneute Anwendung des Medikamentes	32
Tabelle 16: Diagnosen der 23 nicht-DILI Fälle	36
Tabelle 17: DILI-auslösende Medikamente der Studienteilnehmer	39
Tabelle 18: Zusammenhänge zwischen Schweregrad von DILI und Schädigungsmuster beziehungsweise Geschlecht	41
Tabelle 19: Demographische und klinische Charakteristika von DILI-Patienten in verschiedenen Studien	43
Tabelle 20: Häufige Auslöser von DILI in verschiedenen Studien	44
Tabelle 21: Demographische, klinische und laborchemische Merkmale der 31 DILI- und der 23 nicht-DILI-Patienten	46
Tabelle 22: Überblick über die Resultate von RUCAM-Score und MH-Zellen bei den 31 DILI und 23 nicht-DILI –Fällen.	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Hy's law</i>	5
Abbildung 2: wichtige Faktoren bei der Diagnose medikamenteninduzierter Leberschädigungen	13
Abbildung 3: Verteilung der Diagnosedauer bei DILI - und nicht-DILI - Fällen	37
Abbildung 4: RUCAM Scores aller Medikamente der DILI- und nicht-DILI-Patienten	50
Abbildung 5 Ergebnisse des MH-Zell-Tests aller Medikamente der DILI- und nicht-DILI- Patienten	50

1. Einleitung

1.1 Idiosynkratische und intrinsische Hepatotoxizität

Akut aufgetretene Leberschädigungen sind nicht selten eine Folge der Einnahme von verschreibungspflichtigen und frei verkäuflichen Medikamenten, sowie von Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmitteln. Im Allgemeinen werden zwei Arten von Leberschädigungen durch Medikamente unterschieden: die intrinsische und die idiosynkratische Hepatotoxizität. Eine intrinsische Leberschädigung durch ein hepatotoxisches Mittel tritt ab einer gewissen Dosis bei jedem Individuum auf. Klassisches Beispiel hierfür ist Paracetamol, das bei einer Zufuhr von etwa 10 Gramm pro Tag praktisch immer zu einer Leberschädigung führt (Dart et al., 2006). Außerdem charakteristisch für intrinsische Leberschädigungen ist, dass sie meist innerhalb von Stunden nach Einnahme einer toxischen Medikamentendosis auftreten, in Tierversuchen reproduzierbar sind und ein bestimmtes Schädigungsmuster verursachen (Benasic & Gerbes, 2015). Auf der anderen Seite stehen idiosynkratische Leberschädigungen, die grundsätzlich durch fast alle Medikamente hervorgerufen werden können. Ihr Auftreten ist weitgehend dosisunabhängig und wird durch ein Zusammenspiel großteils unbekannter individueller Suszeptibilitätsfaktoren bestimmt (griechisch *idios* „eigen“, *syn-krasis* „Mischung, Zusammenmengung“ (Senior, 2005). Dies alles macht eine Vorhersage ihres Auftretens praktisch unmöglich. Idiosynkratische Leberschädigungen treten oft mit einer Latenzzeit von mehreren Wochen bis Monaten auf, sind in Tierversuchen nicht regelhaft reproduzierbar und können alle möglichen klinischen und histologischen Formen einer Leberschädigung annehmen (Benasic & Gerbes, 2015; Corsini et al., 2012; Roth & Ganey, 2010). Die folgende Arbeit handelt von idiosynkratischen medikamenteninduzierten Leberschädigungen. Deshalb werden die Begriffe ‚medikamenteninduzierte Leberschädigung‘ beziehungsweise DILI (*Drug-Induced Liver Injury*) ausschließlich für idiosynkratische Ereignisse verwendet.

1.2 Häufigkeit medikamenteninduzierter Leberschäden

Bezogen auf die Anzahl der Verschreibungen eines bestimmten Medikamentes ist DILI kein sehr häufiges Ereignis. Es tritt je nach Medikament bei 0,1 bis 0,001 Prozent der Anwender auf (E. S. Bjornsson, 2016; Stephens, Andrade, & Lucena, 2014). Jedoch ist die Leber das am häufigsten von unerwünschten, toxischen Medikamentenwirkungen betroffene Organ (Gomez-Lechon & Tolosa, 2016). Auf die Gesamtbevölkerung bezogen ist die Häufigkeit von DILI außerdem nicht zu verachten. Die Inzidenz wird in den viel

zitierten bevölkerungsbezogenen Studien aus Frankreich und Island mit 14 bis 19 Fällen pro 100000 Einwohner pro Jahr angegeben und liegt in Wirklichkeit vermutlich noch darüber (E. S. Björnsson et al., 2013; Hussaini, O'Brien, Despott, & Dalton, 2007; Sgro et al., 2002). Damit kommt DILI in etwa so häufig vor wie das Magenkarzinom, die akute Pankreatitis oder die kolorektale Blutung, die jährliche Inzidenzraten von 7 bis 20 pro 100000 Einwohnern aufweisen (Herold, 2012). Über tausend Medikamente, die Leberschäden hervorrufen können, wurden bislang identifiziert (Hussaini & Farrington, 2007).

Quelle	Land	Zeitraum	n	DILI-Kriterien	Inzidenz/ 100000 Ew/ Jahr
Sgro et al., 2002	Frankreich	1997 - 2000	34	ALT \geq 2 \times ULN oder ALT, AP, und Bilirubin erhöht, mind. eines davon \geq 2 \times ULN	13,9
Björnsson et al., 2013	Island	2010 - 2011	96	ALT \geq 3 \times ULN und/oder AP \geq 2 \times ULN	19,1

Tabelle 1: Prospektive Studien zur Inzidenz von DILI, Ew: Einwohner

Plötzlich aufgetretene Leberwerterhöhungen zunächst unklarer Ursache sind sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich ein häufiges Problem: stark erhöhte ALT-Werte von mehr als 500 U/l treten laut einer isländischen Studie mit einer hochgerechneten Inzidenz von 68 pro 100000 Erwachsenen pro Jahr auf. 11 Prozent der ALT-Erhöhungen waren hier durch DILI verursacht (H. K. Björnsson, Olafsson, Bergmann, & Björnsson, 2016). Weniger ausgeprägte ALT-Erhöhungen – medikamentös-toxisch oder anderweitig verursacht – kommen mutmaßlich noch deutlich häufiger vor. Eine Schweizer Studie zeigte beispielsweise, dass auf internistischen Stationen bei ungefähr einem von hundert Patienten akute medikamenteninduzierte Leberschädigungen auftreten, die mit auf das zweifache des oberen Normwertes erhöhten Transaminasen einhergehen (Meier et al., 2005). Eine toxische Medikamentenwirkung sollte also auf Grund seiner Häufigkeit als mögliche Ursache einer akuten Leberschädigung stets in Betracht gezogen werden.

1.3 Häufige Auslöser medikamenteninduzierter Leberschäden

Die häufigsten Auslöser von DILI sind Antibiotika und andere Antiinfektiva, gefolgt von ZNS-wirksamen Medikamenten wie Antikonvulsiva und Antipsychotika, nicht-steroidalen Antiphlogistika, immunmodulierenden, antineoplastischen und lipidsenkenden Medikamenten (Andrade et al., 2005; E. S. Björnsson et al., 2013; N. Chalasani et al.,

2015; N. Chalasani et al., 2008; Reuben, Koch, Lee, & Acute Liver Failure Study, 2010; Sgro et al., 2002). Auch Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmittel, die von immer mehr Menschen auch in der westlichen Welt eingenommen werden, werden zunehmend als Auslöser von Leberschäden identifiziert (Hillman et al., 2016; Navarro et al., 2014; Zheng & Navarro, 2015). So stieg beispielsweise in Untersuchungen des US-amerikanischen DILI-Netzwerkes (DILIN) der Anteil der durch diese Mittel verursachten Leberschädigungen innerhalb von rund zehn Jahren von 7 auf 17 Prozent an allen medikamentös induzierten Leberschäden (N. Chalasani et al., 2015). Häufig sind Mittel, die zur Gewichtsabnahme und zur Verbesserung der allgemeinen Gesundheit und Fitness angewandt werden, wie etwa Herbalife® – oder Hydroxycut® – Produkte, mit Leberschädigungen assoziiert (Bessone, Hernandez, Lucena, & Andrade, 2016). Grünteextrakte, die oft Bestandteil von Mitteln zur Gewichtsreduktion sind, stehen ebenfalls unter Verdacht, Leberschädigungen auszulösen. Außerdem wurden Kava Kava, Noni, Echinacea, Actaea racemosa, einige pflanzliche Wirkstoffe aus der Traditionellen Chinesischen Medizin wie beispielsweise Ephedra, sowie viele andere als Auslöser von DILI identifiziert und zum Teil auf Grund hepatotoxischer Nebenwirkungen bereits verboten (Hillman et al., 2016; Stickel & Shouval, 2015).

Das Medikament, das in den meisten Studien am häufigsten DILI hervorrief, ist Amoxicillin/Clavulansäure (Andrade et al., 2005; E. S. Bjornsson et al., 2013; N. Chalasani et al., 2015). Außerdem werden Leberschädigungen sehr häufig durch Nitrofurantoin, Isoniazid, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Diclofenac verschuldet (Andrade et al., 2005; E. S. Bjornsson et al., 2013; N. Chalasani et al., 2015; N. Chalasani et al., 2008; Reuben et al., 2010; Sgro et al., 2002). Dabei ist das Risiko für DILI nicht bei jedem Medikament gleich. Unter Einnahme des Antituberkulotikums Isoniazid treten bei 3 bis 5 Prozent der Anwender Transaminasenerhöhungen auf, schwerere Leberschäden bei circa einem Prozent (Livertox, 2016b). Unter Diclofenac oder Amoxicillin/Clavulansäure treten klinisch bemerkbare Leberschädigungen nur bei circa 0,01 Prozent der Anwender auf (Livertox, 2016a). Da diese Wirkstoffe jedoch viel häufiger als etwa Isoniazid eingenommen werden, treten Leberschädigungen absolut gesehen etwa gleich häufig auf (de Abajo, Montero, Madurga, & Garcia Rodriguez, 2004; Livertox, 2016a). Einige Medikamente lösen DILI besonders häufig in bestimmten Altersgruppen aus: Valproinsäure und andere ZNS-wirksame Pharmaka verursachen vor allem bei Kindern Leberschäden, während Isoniazid und Amoxicillin/Clavulansäure gehäuft bei Patienten über sechzig Jahre DILI auslösen (Amin, Harpavat, & Leung, 2015; N. P. Chalasani et al., 2014; Hunt, Yuen, Stirnadel-Farrant, & Suzuki, 2014; Hussaini et al., 2007). Seltene

Auslöser von DILI sind trotz einer sehr großen Anzahl von Verschreibungen Antihypertensiva und Antidiabetika (N. P. Chalasani et al., 2014).

1.4 Bedeutende Aspekte medikamenteninduzierter Leberschäden für Ärzte, Patienten und Pharmaindustrie

1.4.1 Schwierige Diagnose

Die Identifikation eines Medikamentes, Phytotherapeutikums oder Nahrungsergänzungsmittels als Ursache einer akuten Leberschädigung ist oft ein mühsames Unterfangen, das nicht immer sicher gelingt. Das grundlegende Problem dabei ist, dass kein objektiver, spezifischer Test zur Verfügung steht, der DILI klar bestätigen oder ausschließen könnte. Die Diagnose muss daher, nach Ausschluss alternativer Ursachen einer Leberschädigung und unter Berücksichtigung anamnestischer Informationen, klinisch gestellt werden. Schwierigkeiten bereitet dabei unter anderem die Abgrenzung von DILI zu seinen Differentialdiagnosen. DILI kann beispielsweise mit erhöhten Antikörpertitern einhergehen und sich somit einer Autoimmunhepatitis oder einer sklerosierenden Cholangitis ähnlich präsentieren (N. P. Chalasani et al., 2014; Verma & Kaplowitz, 2009). Außerdem können eine Kreislaufinsuffizienz und andere potentiell mit einer Leberschädigung einhergehende Begleiterkrankungen eine medikamenteninduzierte Leberschädigung verstärken oder sie verschleiern, was eine exakte Benennung der Ursache einer akuten Leberwerterhöhung manchmal unmöglich macht. Falls zweifellos eine medikamenteninduzierte Leberschädigung vorliegt, besteht – bei den vielen Patienten mit Polymedikation – eine weitere Schwierigkeit in der Identifikation des einen verursachenden Medikamentes. Eine eindeutige kausale Zuordnung des Leberschadens zu einem einzigen Medikament ist in diesen Fällen oft nicht möglich. Eine falsche Zuordnung der Ursache akuter Leberschäden kommt schließlich – auf Grund der genannten Problematiken – nicht selten vor und kann gravierende Folgen haben (Aithal, Rawlins, & Day, 1999): wenn DILI – auch nur zunächst – nicht erkannt wird, führt eine fortgeführte Zufuhr des Auslösers möglicherweise zu einer Verschlimmerung des Leberschadens (Andrade et al., 2006; N. P. Chalasani et al., 2014; Ghabril, Chalasani, & Bjornsson, 2010). Außerdem ist es denkbar, dass eine medikamenteninduzierte Leberschädigung als andere Lebererkrankung fehlinterpretiert wird – etwa als Autoimmunhepatitis bei Vorliegen von erhöhten Antikörpertitern. Die falsche Einschätzung als Autoimmunhepatitis kann folgenreich sein, da in diesen Fällen in der Regel eine nebenwirkungsreiche Glucocorticoidtherapie begonnen und möglicherweise über einen langen Zeitraum fortgeführt wird. Umgekehrt gibt es auch Fälle, in denen eine akute Leberschädigung anderer Ursache als DILI fehldiagnostiziert wird. So werden

möglicherweise hilfreiche und notwendige Therapien, wie etwa die Gabe von Glucocorticoiden bei Vorliegen einer Autoimmunhepatitis, nicht begonnen, was in diesem Fall zu einem Fortschreiten der Entzündung und der Fibrosierung der Leber führt.

1.4.2 Potentiell schwerwiegende Folgen

Wenn DILI richtig erkannt wird und das verursachende Medikament abgesetzt wird, klingt die Leberschädigung in den meisten Fällen innerhalb von zwei bis drei Monaten folgenlos aus. Allerdings treten bei DILI schwerwiegende Komplikationen häufiger als bei anderen Ursachen einer Leberschädigung auf (Andrade et al., 2005; E. S. Bjornsson et al., 2013). Bis zu 7 Prozent der DILI-Patienten sterben oder müssen auf Grund eines akuten Leberversagens eine Lebertransplantation erhalten (Andrade et al., 2005; N. Chalasani et al., 2015). Kommt es zum akuten Leberversagen ist das transplantationsfreie Überleben bei medikamentös-toxischer Ursache geringer als bei anderen Ursachen (Bechmann et al., 2014; Ostapowicz et al., 2002; Reddy et al., 2016). DILI ist laut Daten der US-amerikanischen *Acute Liver Failure Study Group* zudem für 11 bis 13 Prozent der Fälle von akutem Leberversagen verantwortlich (Larson et al., 2005; Ostapowicz et al., 2002; Reuben et al., 2010). In einer neueren Studie aus Deutschland ist DILI mit einem Viertel der Fälle sogar die häufigste Ursache eines akuten Leberversagens (Bechmann et al., 2014).

Wird DILI überlebt, persistieren bei vier bis acht Prozent der Fälle nach einem Jahr noch Zeichen der Leberschädigung (E. Bjornsson, Kalaitzakis, Av Klinteberg, Alem, & Olsson, 2007; E. S. Bjornsson et al., 2013; Medina-Caliz et al., 2016). Im US-amerikanischen DILI-Netzwerk bestanden nach sechs Monaten sogar bei 17 Prozent der Patienten Zeichen der Chronifizierung (N. Chalasani et al., 2015). In dieser Studienpopulation führte DILI bei knapp einem Viertel der Fälle zu einer Lebertransplantation, Tod oder einem chronischem Leberschaden.

Wegen der häufigen schwerwiegenden Folgen von DILI ist es in der klinischen Praxis von Bedeutung, diejenigen Patienten früh zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für einen letalen Ausgang von DILI oder für eine Lebertransplantation aufweisen. Bisher sind jedoch nur wenige prognostisch ungünstige Faktoren bekannt, die zudem wenig spezifisch sind. Beispiele sind vorbestehende chronische Lebererkrankungen, die Einnahme potentiell hepatotoxischer Komedikation sowie das Vorliegen schwerer Hautreaktionen im Rahmen der DILI-Episode (Bell & Chalasani, 2009; N. Chalasani et al., 2015; Yazici, Mutlu, Bonkovsky, & Russo, 2014). Am besten als prognostischer Faktor validiert ist das Vorliegen eines

<p>Hy's law:</p> <p>ALT > 3 × ULN und Gesamtbilirubin > 2 × ULN</p>
--

Abbildung 1: Hy's law

hepatozellulären Schädigungsmusters mit gleichzeitigem Ikterus, was dem in den sechziger Jahren beschriebenen *Hy's law* entspricht. Es geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko von circa 10 bis 13 Prozent einher (Andrade et al., 2005; N. Chalasani et al., 2008; Zimmerman, 1968). Bis zu 50 Prozent der DILI-Patienten erfüllen die Kriterien von *Hy's law* (Robles-Diaz et al., 2014). Die Letalitätsrate von medikamenteninduzierten hepatozellulären Schädigung ohne Ikterus ist mit zwei bis vier Prozent geringer, jedoch immer noch beträchtlich (Andrade et al., 2005; N. Chalasani et al., 2008). Zur Vorhersage eines schwerwiegenden Outcomes von DILI ist allerdings ist auch *Hy's law* wenig spezifisch: die meisten Patienten, die die Kriterien erfüllen, entwickeln letztlich kein akutes Leberversagen (Robles-Diaz et al., 2014).

Ein erhöhtes Risiko für eine Chronifizierung von DILI haben vermutlich ältere Patienten, Patienten mit Dyslipidämie, schwerem DILI, sowie cholestatischem DILI (Björnsson, 2014; N. Chalasani et al., 2015; Medina-Caliz et al., 2016) . Außerdem könnten eine erhöhte AP während der DILI-Episode, sowie ein zwei Monate nach Beginn der Leberschädigung noch erhöhtes Gesamtbilirubin Prädiktoren für die Chronifizierung darstellen (Medina-Caliz et al., 2016). Auch diese Faktoren sind jedoch wenig spezifisch. Persistiert DILI, kann dies – vor allem bei hepatozellulären Schädigungen – die Entwicklung einer Leberzirrhose mit all ihren negativen Auswirkungen zur Folge haben (Andrade et al., 2006)

1.4.3 Beschränkte Therapieoptionen

Die therapeutischen Optionen bei DILI sind limitiert. Oberste Priorität hat das Absetzen der potenziell hepatotoxischen Medikamente und – wie erwähnt – das Abschätzen des Risikos für ein akutes Leberversagen, welches eine notfallmäßige Lebertransplantation notwendig machen könnte (Björnsson, 2014; Fontana et al., 2010; Verma & Kaplowitz, 2009). Symptomatische Patienten mit Ikterus sollten in jedem Fall stationär aufgenommen werden (Björnsson, 2014). Die weitere Therapie besteht vor allem aus symptomatischen Maßnahmen, wie der Gabe von Antihistaminika bei Juckreiz (N. P. Chalasani et al., 2014). Bei akutem Leberversagen durch DILI kann die *off-label* Gabe von N-Acetylcystein (NAC) erwogen werden, welches normalerweise als Antidot bei Paracetamol-induziertem Leberversagen angewandt wird (Chun, Tong, Busuttil, & Hiatt, 2009; Fontana et al., 2010; Keays et al., 1991). Die Wirksamkeit von NAC bei idiosynkratischem DILI ist nicht eindeutig bewiesen, es gibt aber Hinweise dafür, dass es das transplantationsfreie sowie das Gesamtüberleben verbessert (W. M. Lee et al., 2009; Reuben et al., 2010). Ähnlich verhält es sich mit der Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei cholestatichen medikamenteninduzierten Leberschäden. Der Nutzen von UDCA bei DILI ist nicht eindeutig bewiesen; da es aber keine gravierenden Nebenwirkungen hat und den Verlauf

der Leberschädigung möglicherweise günstig beeinflusst, kann sein Einsatz erwogen werden (Verma & Kaplowitz, 2009). Der Einsatz von Glucocorticoiden sollte dagegen kritischer abgewogen werden. In einer Analyse der U.S. amerikanischen *Acute Liver Failure Study Group* wurde gezeigt, dass ein Therapieversuch mit Steroiden weder bei medikamentös-toxischer noch bei anderer Ätiologie des Leberversagens mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist; bei schwerstkranken Patienten mit einem MELD-Score von mehr als 40 war die Überlebensrate in der mit Steroiden therapierten Gruppe sogar geringer (Karkhanis et al., 2014). Liegen bei DILI deutliche Anzeichen einer Hypersensitivitätsreaktion vor, kann eine kurzzeitige Therapie mit Glucocorticoiden aber dennoch gerechtfertigt sein (Verma & Kaplowitz, 2009). Insgesamt steht bei DILI aber keine wirksame, kausale medikamentöse Therapie zur Verfügung.

1.4.4 Probleme bei der Medikamentenentwicklung

Außer im klinischen Alltag hat DILI Konsequenzen für Entwicklung und Vermarktung neuer Medikamente. Hepatotoxische Nebenwirkungen sind häufig der Grund, warum neue Wirkstoffe nicht auf den Markt gelangen, wieder von Markt genommen werden oder Gegenstand offizieller Regulierungen oder Warnungen sind (N. Chalasani et al., 2008; Devarbhavi, 2012; Verma & Kaplowitz, 2009). In Deutschland gab das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in den letzten Jahren mehrere Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe heraus, beispielweise zu Flupirtin, Agomelatin, Levofloxacin oder Dronedaron, die vor möglichen gefährlichen hepatotoxischen Nebenwirkungen der Medikamente warnen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2016). Häufig treten relevante hepatotoxische Nebenwirkungen eines Medikamentes erst in den letzten klinischen Studien oder nach seiner Markteinführung auf, wenn es von einem großen Kollektiv angewandt wird (Benesic & Gerbes, 2015). Für die betroffenen Patienten ergeben sich unvorhergesehene, oft schwerwiegende Folgen der Medikamenteneinnahme, wie in Kapitel 1.4.2 dargelegt. Darüber hinaus hat die Entdeckung hepatotoxischer Nebenwirkungen bei einem neuen Wirkstoff erhebliche finanzielle Konsequenzen für die Medikamentenentwickler.

Wie im klinischen Alltag steht auch bei der Medikamentenerforschung und -entwicklung bisher kein Test zur Verfügung, der spezifisch und sensitiv genug ist, um medikamenteninduzierte Leberschäden verlässlicher als die klinische Einschätzung zu identifizieren. Im Kontext von Medikamentenstudien kann die klinische Einschätzung der Ursache von akuten Leberschäden noch schwieriger sein als im klinischen Alltag: auf Grund der Neuartigkeit des Medikamentes und damit verbundenen noch geringen Anwenderzahlen liegen keine Erfahrungswerte mit der Hepatotoxizität des Medikamentes

vor, beispielsweise Informationen über ein bestimmtes typischerweise ausgelöstes Schädigungsmuster (Benesic & Gerbes, 2015).

Die Anforderungen an einen objektiven Test zur Identifikation oder zum Ausschluss von DILI, insbesondere während der Testphase eines Medikamentes, sind daher hoch. Einerseits müsste eine hohe Sensitivität gegeben sein, um einzelne DILI-Fälle nicht zu übersehen und um die Sicherheit der Patienten durch ein zu niedrig geschätztes DILI-Risiko nicht zu gefährden. Andererseits darf eine hohe Sensitivität nicht zu Lasten der Spezifität gehen. Gerade bei relativ seltenen Ereignissen wie DILI sollte ein Test keine falsch positiven Ergebnisse liefern (Senior, 2014). Die fälschliche Einschätzung einer akuten Leberschädigung als medikamenteninduziert würde zu einer falsch hohen Einschätzung der Inzidenzrate von DILI durch ein bestimmtes Medikament führen, welches aus diesem Grund möglicherweise nicht vermarktet oder vom Markt genommen werden würde. Dadurch könnte ein wirksames Medikament auf Grund eines falsch hoch eingeschätzten Risikos für DILI einem Patientenkollektiv verwehrt werden, das die Therapie dringend benötigt.

Neben der Möglichkeit zur exakten Diagnosestellung eines medikamenteninduzierten Leberschadens wäre es – sowohl in der Medikamentenentwicklung als auch in der klinischen Praxis – von großem Nutzen, Risikofaktoren zu kennen, die bestimmte Individuen für das Auftreten von DILI prädisponieren. Den Personen, die bestimmte spezifische Risikofaktoren aufweisen, dürfte das Pharmakon im Sinne einer personalisierten Medizin dann nicht verabreicht werden; dem vermutlich weitaus größeren Anteil nicht gefährdeter Patienten hingegen könnte das Medikament weiterhin zu Gute kommen (Singer et al., 2010). Davon ist man aktuell jedoch noch weit entfernt.

1.5 Schritte zur Diagnose medikamenteninduzierter Leberschäden

1.5.1 Klinische, laborchemische, bildgebende und histologische Befunde

Wie erwähnt, ist DILI aktuell eine klinische Diagnose, die hauptsächlich auf Grundlage des Ausschlusses alternativer Ursachen gestellt wird. Bei der Evaluation eines Patienten mit akut aufgetretener Leberschädigung steht an erster Stelle eine gründliche Anamnese – mit besonderem Fokus auf eingenommene Medikamente, Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmittel und dem Zeitraum ihrer Anwendung. Die Möglichkeit eines medikamenteninduzierten Leberschadens muss bei allen Patienten, die unter irgendeiner Form von pharmakologischer Therapie stehen oder kürzlich standen, in Betracht gezogen werden, auch wenn bereits eine Lebererkrankung vorbesteht (Rockey et al., 2010). Außerdem muss beachtet werden, dass manche Medikamente, wie

Amoxicillin/Clavulansäure, auch noch Monate nach ihrer Einnahme eine Leberschädigung auslösen können (Garcia-Cortes, Stephens, Lucena, Fernandez-Castaner, & Andrade, 2011). Bei der Anamnese können bereits die ersten Schwierigkeiten auf dem Weg zur Diagnose DILI auftreten (Barritt, Lee, & Hayashi, 2010). In einigen Fällen sind die genaue Art, Dosis und Dauer der Medikamenteneinnahme dem Patienten nicht mehr erinnerlich. Außerdem werden pflanzliche Mittel und Nahrungsergänzungsmittel bei der Frage nach Medikamenteneinnahme möglicherweise nicht für relevant befunden und somit nicht erwähnt – sowohl seitens der Ärzte, als auch der Patienten. Weiterhin ist es denkbar, dass einige Patienten die Menge ihres Alkoholkonsums niedriger angeben, als sie in Wirklichkeit ist, und so eine akute alkoholinduzierte Leberschädigung bei den differentialdiagnostischen Überlegungen weniger in Betracht gezogen wird.

Nach der Anamnese sollte eine genaue körperliche Untersuchung erfolgen, vor allem im Hinblick auf Zeichen der Leberschädigung wie Ikterus und Aszites. Auch auf Zeichen von Begleiterkrankungen, die für die Leberschädigung mit verantwortlich sein könnten, wie Herzinsuffizienz oder Sepsis, sollte geachtet werden. Obwohl klinische Zeichen und Symptome wie Abgeschlagenheit, abdominelle Schmerzen, Ikterus, dunkler Urin oder Juckreiz auf eine Leberschädigung hindeuten, geben sie keinen Hinweis auf eine bestimmte Ätiologie dieser (Rockey et al., 2010). Auch der klinische Schweregrad der Leberschädigung sagt nichts über deren Ursache aus: bei DILI, wie auch bei anderen Ursachen, reicht das Spektrum von der häufigen asymptomatischen Schädigung, die nur laborchemisch manifest wird, über das Auftreten der genannten unspezifischen Symptome bis hin zum fulminanten Leberversagen mit Blutgerinnungsstörungen und hepatischer Enzephalopathie. Daneben können Zeichen einer allergisch vermittelten Reaktion vorhanden sein, wie beispielsweise ein Hautausschlag, Gesichtsoedeme oder eine Eosinophilie im Blutbild, welche tatsächlich eher bei DILI als bei anderen Ursachen einer akuten Leberschädigung auftreten. Sie liefern also als einziger klinischer Parameter ein schwaches Argument für das Vorliegen von DILI (E. Bjornsson, Kalaitzakis, & Olsson, 2007; Fontana, 2014).

Nach Anamnese und Untersuchung ist die Durchführung laborchemischer Untersuchungen, von Virus- und Autoimmunserologie sowie einer Ultraschalluntersuchung von Leber und Gallenwegen essenziell. Eine Liste der empfohlenen Untersuchungen ist in Tabelle 4 aufgeführt. Diese dienen vor allem zur Bestätigung oder zum Ausschluss von Differentialdiagnosen und liefern somit Argumente für oder gegen das Vorliegen von DILI. Vor allem Virushepatitiden und eine zur Cholestase führende Cholelithiasis können mittels Serologie beziehungsweise

Sonographie schnell und sicher diagnostiziert werden. Bei anderen Ursachen gestaltet sich die Diagnostik unter Umständen schwieriger.

Wie bereits das klinische Bild können die laborchemischen Befunde bei DILI ebenfalls vielfältig sein. Die Transaminasen sind in einigen Fällen nur leicht, in anderen Fällen stark erhöht. Die Bilirubinwerte können normal sein oder leicht bis stark erhöht sein, genauso wie andere Cholestaseparameter. Außerdem kann sich DILI laborchemisch als hepatitische, cholestatische und gemischte Leberschädigung präsentieren (Tabelle 5). Sonographisch zeigt sich bei klassischem DILI kein auffälliger Befund (E. S. Bjornsson et al., 2013). Nur bei speziellen Formen der (chronischen) Leberschädigung durch Medikamente, wie Fibrose oder Steatose, können im Ultraschall Auffälligkeiten erkennbar sein. DILI kann durch Laborchemie, Serologie und Ultraschall also nicht direkt und spezifisch diagnostiziert werden.

Die histologische Untersuchung von Lebergewebe steht zunächst hinten an, da der Zugewinn an Informationen in der Akutsituation nicht ausreichend groß ist, um die invasive Probengewinnung zu rechtfertigen. Die histologische Einordnung des Leberschadens deckt sich außerdem in grobem Maße mit der laborchemischen Klassifikation und auch der klinische Schweregrad und bestimmte histologische Befunde, wie das Ausmaß an Nekrose, korrelieren miteinander (Kleiner et al., 2014). Wenn die Leberschädigung persistiert, oder ihre Ätiologie auch nach ausführlicher Diagnostik unklar bleibt und/ oder als Differentialdiagnose eine Autoimmunhepatitis im Raum steht, sollte eine Leberbiopsie erwogen werden, da sie weitere Hinweise auf die Ursache liefern oder sogar die Diagnose stellen kann (N. P. Chalasani et al., 2014). In Bezug auf DILI kann die Histologie wiederum Hinweise liefern, jedoch keine sichere Diagnose stellen.

1.5.2 Hepatotoxisches Potential des Medikamentes

Parallel zur Durchführung der genannten Untersuchungen sollten Informationen über das hepatotoxische Potential des verdächtigten Medikaments gesammelt werden, beispielsweise auf der Internetseite livertox.nih.gov. Zu Informationen über die Hepatotoxizität eines Wirkstoffes zählen die Häufigkeit, mit der das jeweilige Medikament DILI auslöst, die Latenzzeit, mit der es dies typischerweise tut, das laborchemische Schädigungsmuster, das dabei in der Regel auftritt, ob klinische Zeichen einer Hypersensitivitätsreaktion typisch sind und ob es einen charakteristischen Verlauf nach Absetzen des Medikamentes gibt (Verma & Kaplowitz, 2009). Diese Merkmale einer Leberschädigung durch ein bestimmtes Medikament werden in der Literatur als sogenannte *drug signature* bezeichnet und liefern wichtige Argumente für oder gegen DILI (Watkins, 2015). Als Beispiel für die *drug signature* seien akute Leberschäden durch

Diclofenac genannt: sie sind meist hepatozellulär, treten mit einer Latenz von zwei bis sechs Monaten auf und haben häufig Merkmale einer Hypersensitivitätsreaktion (Livertox, 2016a). Minozyklin und Nitrofurantoin führen typischerweise erst mit einer langen Latenzzeit zu einer Leberschädigung und sind klassische Auslöser einer medikamenteninduzierten Autoimmunhepatitis (E. Bjornsson et al., 2010). Allerdings liegt die typische *drug signature* nicht in allen Fällen zuverlässig vor – ihr Fehlen schließt DILI also nicht aus.

1.5.3 Besserung nach Absetzen oder Verschlechterung nach Reexposition

Erhärtet sich nach Erhebung aller genannten Informationen und Befunde schließlich der Verdacht auf einen medikamenteninduzierten Leberschaden, wird die Anwendung des verdächtigten Medikamentes – wenn irgendwie vertretbar – unterbrochen. Wenn daraufhin ein Rückgang von Symptomen und Laborwerten eintritt, liefert dies rückblickend den wohl besten Hinweis für das Vorliegen von DILI. Tatsächlich bewiesen werden kann DILI jedoch auch hierdurch nicht, da eine Besserung der Leberschädigung möglicherweise ohnehin spontan eingetreten wäre. Ein weiterer retrospektiver, guter diagnostischer Hinweis liegt vor, wenn ein Patient einen Leberschaden während oder nach der Einnahme eines Medikamentes erleidet, welches bereits zu einem früheren Zeitpunkt DILI bei ihm auslöste. Dieses diagnostische Kriterium liegt jedoch in den seltensten Fällen vor, da sich die Anwendung eines bekanntermaßen hepatotoxisch wirkenden Medikamentes, zu diagnostischen oder anderen Zwecken, aus ethischen Gründen verbietet. Die positive Reexposition als diagnostisches Kriterium ist also nur in den wenigen Fällen verfügbar, in denen sie unabsichtlich erfolgte. (Andrade et al., 2007; Fontana et al., 2010; Isabel Lucena, García-Cortés, Cueto, Lopez-Duran, & Andrade, 2008; Maddrey, 2005; Rockey et al., 2010).

1.5.4 Goldstandard: Einschätzung durch Experten

Kann im klinischen Alltag keine eindeutige Diagnose bei akuter Leberschädigung erreicht werden, sollten Hepatologen mit Erfahrung auf dem Gebiet medikamentös-toxischer Leberschäden hinzugezogen werden (N. P. Chalasani et al., 2014). Ihre Einschätzung ist der derzeitige Goldstandard für die Diagnose von DILI (Garcia-Cortes et al., 2011). Auch sie ist jedoch kein idealer Weg zur Diagnose. Problematisch sind individuell unterschiedliche Vorgehensweisen und eine mögliche Voreingenommenheit auf Grund unterschiedlicher Erfahrungen und damit letztlich ein hohes Maß an Subjektivität. Um die Subjektivität möglichst gering zu halten, hat das US-amerikanische *Drug Induced Liver Injury Network* (DILIN) den Diagnoseprozess durch Experten mit detaillierten Richtlinien versehen. Jeder DILI Fall wird hier auf strukturierte Art und Weise von drei Experten, die voneinander unabhängig arbeiten, analysiert. Diese ordnen die Wahrscheinlichkeit des

Vorliegens von DILI in eine fünfstufige Skala ein, die in Tabelle 7 modifiziert dargestellt ist (Hayashi, 2016; Rockey et al., 2010). Diese Vorgehensweise liefert relativ hohe Übereinstimmungen unter den Experten und eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Hayashi, 2016). In der klinischen Praxis ist eine Überprüfung durch gleich drei Experten auf dem Gebiet medikamenteninduzierter Leberschäden jedoch selten durchführbar (Rockey et al., 2010).

1.5.5 Unterstützung durch die *Roussel Uclaf Causality Assessment Method*

Um die klinische Diagnose medikamenteninduzierter Leberschäden etwas objektiver zu gestalten, wurden in der Vergangenheit mehrere Algorithmen entwickelt. Der am meisten verwendete ist die *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM), die 1993 veröffentlicht wurde (Danan & Benichou, 1993). Im RUCAM-Score werden systematisch einige Facetten der Leberschädigung betrachtet und für ihr Vorliegen oder Nicht-Vorliegen Punkte vergeben. Es gehen unter anderem die Latenzzeit bis zum Auftreten des Leberschadens, die Anzahl und Art ausgeschlossener alternativer Ursachen und Informationen zur Hepatotoxizität eines Medikamentes ein. Die Gesamtpunktzahl gibt die Wahrscheinlichkeit einer medikamentös-toxischen Genese des Leberschadens an. Sie wird in fünf Abstufungen von „sehr wahrscheinlich“ bis „ausgeschlossen“ eingeteilt (siehe Tabelle 8). Der RUCAM-Score kann damit unterstützend zur klinischen Diagnosestellung beitragen, diese jedoch meist nicht ersetzen. Ein entscheidender Nachteil gegenüber der Experteneinschätzung ist, dass der RUCAM-Score Informationen über die Art der Leberschädigung, die typischerweise durch ein bestimmtes Medikament ausgelöst wird, nicht berücksichtigt (Watkins, 2015). Zu oft liefert er daher keine eindeutigen Ergebnisse. Problematisch bei seiner Anwendung sind zudem die hohe Komplexität und ein damit verbundener großer Zeitaufwand. Außerdem bestehen teilweise Unklarheiten über die genaue Art und Weise der Punktevergabe. Zu Forschungszwecken kann der RUCAM-Score hilfreich sein; in der klinischen Basisversorgung und selbst unter vielen Hepatologen ist er aber aus genannten Gründen nicht gebräuchlich (Rockey et al., 2010).

1.5.6 Zusammenfassung der diagnostischen Kriterien

In einigen Fällen ist unter Berücksichtigung der genannten anamnestischen, laborchemischen, serologischen und bildgebenden Befunde die klare Diagnose einer medikamenteninduzierten Leberschädigung möglich. Jedoch wird in den vorangehenden Abschnitten auch deutlich, dass oft nicht mit abschließender Sicherheit gesagt werden kann, ob der Leberschaden nun medikamentös-toxisch oder doch anderweitig verursacht wurde. Abbildung 2 zeigt noch einmal alle wichtigen Informationen, die für die klinische Diagnose einer medikamenteninduzierten Leberschädigung mindestens nötig sind – sei

es in der alltäglichen Patientenversorgung, bei der Einschätzung durch Experten oder bei der Anwendung des RUCAM-Score.

-
- Passende Latenzzeit von der ersten Einnahme bis zum Auftreten der Leberschädigung
 - Vorliegen von medikamententypischen Merkmalen der Leberschädigung (*drug signature*)
 - Ausschluss alternativer Ursachen der Leberschädigung
 - Rückgang von Symptomen und Laborparametern nach Absetzen des vermuteten Auslösers
 - Auswirkungen einer eventuellen Reexposition

Abbildung 2: wichtige Faktoren bei der Diagnose medikamenteninduzierter Leberschädigungen

1.6 Ansätze für objektive Tests zur Diagnose medikamenteninduzierter Leberschäden

Um die idiosynkratische Hepatotoxizität von Medikamenten während der Medikamentenentwicklung in vitro vorhersagen zu können, wurden mehrere Zellmodelle entwickelt, die die Vorgänge in den individuellen Hepatozyten widerspiegeln sollen. Der aktuelle Goldstandard in der Forschung sind primäre humane Hepatozyten, die jedoch nur begrenzt verfügbar sind. Außerdem erlauben sie, genauso wie hepatische Tumorzellen oder immortalisierte Zelllinien, keine individualisierte Betrachtung medikamenteninduzierter Leberschädigungen (Benasic & Gerbes, 2015). Aus pluripotenten Stammzellen gewonnene Hepatozyten erlauben eine individuellere Betrachtung der Prädisposition für DILI. Sie können beispielsweise von Individuen mit unterschiedlichen Cytochrom P450-Polymorphismen gewonnen werden und so die Auswirkungen dieser Polymorphismen auf das DILI-Risiko veranschaulichen (Gomez-Lechon & Tolosa, 2016). Für die Diagnose einer medikamenteninduzierten Leberschädigung im klinischen Alltag sind diese Zellmodelle jedoch bislang nicht geeignet.

Hierfür wurde 2012 eine neue Methode entwickelt, die aus Monozyten des peripheren Blutes von Patienten individuelle, hepatozytenähnliche Zellen generieren kann. Steht die Diagnose DILI bei einem Patienten im Raum, können die von ihm eingenommenen Wirkstoffe mit Hilfe dieser sogenannten MH-Zellen (aus Monozyten gewonnene hepatozytenähnliche Zellen) auf ihre individuelle toxische Wirkung getestet werden (Benasic, Rahm, Ernst, & Gerbes, 2012). Die Aussagekraft dieses MH-Zell-Tests wurde im Rahmen dieser Arbeit anhand von 54 Patienten mit akuter medikamenteninduzierter

Leberschädigung beziehungsweise akuter Leberschädigung anderer Genese untersucht (Benesic, Leitl, & Gerbes, 2016). Die Ergebnisse sind im Kapitel 4 dargestellt.

1.7 Pathogenese medikamenteninduzierter Leberschäden

1.7.1 Genetische Merkmale, Umwelteinflüsse und Medikamenteneigenschaften

Die individuellen Merkmale, die bedingen, dass ein Medikament in therapeutischer Dosis bei manchen Individuen hepatotoxisch wirkt, beim Großteil der Anwender jedoch nicht, sind bisher nur unvollständig verstanden. Die Unklarheiten über die Pathogenese von DILI bedingen auch, dass bisher keine Biomarker ausfindig gemacht wurden, die für diagnostische Tests verwendet werden könnten. Sicher ist, dass das Zusammenspiel vieler individueller prädisponierender Faktoren die Grundlage für die Entstehung von DILI bildet. Zusätzlich erhöhen gewisse Eigenschaften eines Medikamentes und bestimmte Umweltfaktoren das Risiko. Unter den individuell prädisponierenden Faktoren wurden in den letzten Jahren einige Varianten von Genen ausfindig gemacht, die für HLA-Moleküle, Enzyme des Medikamentenstoffwechsels, Metabolitransporter und Zytokine kodieren, und die gehäuft bei Patienten mit DILI auftreten (Lucena, Garcia-Cortes, Cueto, Lopez-Duran, & Andrade, 2008). Beispielsweise ist die Risikovariante HLA-B*5701 mit einem 80-fach erhöhten Risiko, DILI durch Flucloxacillin zu entwickeln, assoziiert (Daly et al., 2009). Auch für das wegen Hepatotoxizität von Markt genommene Ximelagatran sowie für Amoxicillin/Clavulansäure wurden Assoziationen zwischen bestimmten HLA-Typen und dem Auftreten von DILI gefunden (Hautekeete et al., 1999; Yip, Alfirevic, & Pirmohamed, 2014). Bestimmte Varianten der Enzyme UGT2B7 und CYP2C8, die eine Rolle bei der hepatischen Metabolisierung von Medikamenten spielen, sind mit DILI durch Diclofenac assoziiert (Daly et al., 2007). Auch bestimmte genetische Varianten der Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-10, welche als Mediatoren bei der Zellschädigung fungieren, sowie Varianten der *bile salt export pump* (BSEP), die für die biliäre Ausscheidung von Xenobiotika zuständig ist, wurden als Risikofaktoren für DILI beschrieben (Aithal et al., 2004; Russmann, Jetter, & Kullak-Ublick, 2010). Keine dieser Genvarianten führt jedoch für sich allein genommen zu DILI. Somit können sie DILI auch nicht vorhersagen, geschweige denn als Biomarker für die Diagnose von DILI benutzt werden.

Neben den genetischen Varianten werden weitere individuelle Eigenschaften wie das Alter, das Geschlecht und Vorerkrankungen als Risikofaktoren für DILI diskutiert. Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen kann nicht generell ein erhöhtes Risiko für DILI angenommen werden; einige Konstellationen machen das Auftreten von DILI

dennoch wahrscheinlicher. So ist DILI beispielsweise bei Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleber häufiger (Tarantino et al., 2007). Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C haben ein höheres Risiko, durch Antituberkulotika, Ibuprofen oder das Thyreostatikum Methimazol einen Leberschaden zu erleiden. Patienten mit chronischer HIV-Infektion sind anfälliger für DILI durch die Wirkstoffe der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) und durch Antituberkulotika (Bell & Chalasani, 2009; Gupta & Lewis, 2008). Einige Publikationen postulieren ein höheres Risiko für DILI bei Frauen (Amacher, 2013; Zopf et al., 2008). In bevölkerungsbezogenen Studien wurde jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz von DILI bei Männern und Frauen gefunden (E. S. Bjornsson et al., 2013; N. Chalasani et al., 2015; Lucena et al., 2009). Auch ein höheres Alter ist per se kein Risikofaktor für DILI. Jedoch sind Menschen über 60 Jahre, insbesondere Männer, möglicherweise anfälliger für cholestatische medikamenteninduzierte Leberschäden (Hussaini et al., 2007; Lucena et al., 2009). Ansonsten ist ein häufigeres Vorkommen von DILI bei Frauen und auch bei älteren Menschen wohl vor allem in der häufigeren Medikamenteneinnahme in diesen Gruppen begründet (Fontana et al., 2010).

Neben den individuellen Faktoren spielen auch Umwelteinflüsse sowie die Eigenschaften des Medikamentes eine Rolle bei der Entstehung von DILI (Fontana, 2014). Zunächst erhöhen eine starke Lipophilie sowie eine damit zusammenhängende vorwiegend hepatische Verstoffwechslung das Risiko der Hepatotoxizität eines Medikamentes (Chen, Borlak, & Tong, 2013; C. Lammert, Bjornsson, Niklasson, & Chalasani, 2010). Des Weiteren besteht wohl auch bei idiosynkratischem DILI eine Assoziation zu höheren Medikamentendosen - entgegen der klassischen These, dass es im Gegensatz zum intrinsischen DILI gänzlich unabhängig von der Dosis auftritt. Analysen großer Kollektive ergaben, dass DILI in den meisten Fällen von Medikamenten ausgelöst wurde, die in Dosen von mehr als 50 bis 100 Milligramm täglich oral eingenommen wurden (Chen et al., 2013; Craig Lammert et al., 2008). Auch wenn keine Überdosierung des Medikamentes für die Leberschädigung notwendig ist, wie bei intrinsisch hepatotoxischen Wirkstoffen, und DILI auch bei niedrigeren Dosen auftreten kann, ist wohl eine gewisse Dosisabhängigkeit von idiosynkratischen Leberschäden vorhanden (Stirnemann, Kessebohm, & Lauterburg, 2010).

Ein möglicher Umweltfaktor, der die Entstehung von DILI begünstigt, ist die Einnahme weiterer Medikamente. Begleitmedikamente können über Wechselwirkungen wie Enzyminhibition oder -induktion die Hepatotoxizität eines Wirkstoffes verstärken. Beispielsweise ist das Risiko einer Isoniazid-induzierten Leberschädigung bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin erhöht (Stirnemann et al., 2010). Dass ein hoher

Alkoholkonsum das Risiko für das Auftreten von DILI erhöht, ist dagegen nicht bewiesen (N. P. Chalasani et al., 2014; Garcia-Cortes et al., 2011; Tarantino et al., 2007). Über die Rolle, die Ernährung und Mikrobiota möglicherweise bei der Entstehung von DILI spielen, gibt es bisher keine Erkenntnisse (Fontana, 2014).

Individuelle Merkmale	Umwelteinflüsse	Medikamenteneigenschaften
HLA	Begleitmedikation	Lipophilie
CYP450	Alkohol?	Dosis > 50 -100 mg/ d
UGT2B7	Mikrobiom?	Pharmakodynamik
IL-4/6/10	Ernährung?	Chemische Struktur
TNF-alpha		
BSEP		
Immunstatus		
Vorerkrankungen		

Tabelle 2: Risikofaktoren für DILI (Fontana, 2014; Russmann et al., 2010) (HLA: human leukocyte antigen; CYP450: Cytochrom P 450; UGT: UDP-Glucuronosyltransferase; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor; BSEP: bile salt export pump)

1.7.2 Mechanismen der Entstehung

Es gibt eine Reihe von potentiell schädlichen Mechanismen, die in Folge einer jeden Medikamenteneinnahme ablaufen und die sich normalerweise die Waage halten mit protektiven Mechanismen zur Entgiftung, Adaptation oder Toleranzentwicklung. Bei prädisponierten Individuen kann das Gleichgewicht jedoch zugunsten der schädlichen Mechanismen verschoben werden und eine Leberschädigung wird manifest (Fontana, 2014; Russmann et al., 2010; Verma & Kaplowitz, 2009). Die genauen Mechanismen der hepatozellulären Schädigung und ihre Auswirkungen sind individuell, da unter anderem die Antwort auf ein Immunogen nicht bei allen Menschen gleich ausfällt. Auch je nach Medikament sind die Schädigungsmechanismen unterschiedlich. Allgemein spielen bei der Hepatozytenschädigung durch Medikamente vor allem eine kumulative Schädigung der Mitochondrien sowie Reaktionen des spezifischen Immunsystems eine Rolle (Stirnemann et al., 2010). Der initiale Hepatozytenschaden wird vor allem durch Stoffwechselprodukte des Medikamentes und manchmal durch den Wirkstoff selbst verursacht. Dabei kommt es zu einer direkten Zellschädigung oder zu einer Behinderung der ATP-Produktion in den Mitochondrien. Dabei spielen oxidativer Stress sowie die Bindung von Metaboliten an hepatozelluläre Proteine eine Rolle. Durch diese Bindung werden die Proteine der Leberzelle in ihrer Funktion beeinträchtigt - es werden zum Beispiel bestimmte Transportsysteme behindert, die für die Exkretion von schädlichen Metaboliten aus der Leberzelle verantwortlich sind. Ein weiterer Weg, über den die initiale Hepatozytenschädigung abläuft ist die Induktion einer Immunreaktion. Meist fungieren

dabei Komplexe aus einem Metabolit und einem daran gebundenen Protein, als Neoantigene, sogenannte Haptene. Durch diese wird eine zelluläre Immunreaktion gegen die Hepatozyten mit Antigenpräsentation und T-Zell-Aktivierung hervorgerufen. Die Immunantwort beziehungsweise die direkte Zellschädigung führen, unter dem Einfluss vielfältiger schädlicher Zytokine, genetischen Enzymvarianten und Umweltfaktoren, in einem zweiten Schritt zu einer Erhöhung der mitochondrialen Permeabilität und damit zu einer Beschädigung der Mitochondrien. In Folge dessen werden Reaktionen induziert, die in der Apoptose beziehungsweise Nekrose der Leberzelle münden (Daly et al., 2007; Fontana, 2014; Russmann et al., 2010; Stephens et al., 2014).

2 Zielsetzung

Anhand eines Patientenkollektivs sollen einige Aspekte des Diagnoseprozesses bei akuter Leberschädigung, insbesondere bei solcher durch toxische Medikamentenwirkungen, genauer beleuchtet werden. Zunächst soll die Dauer bis zum Feststehen der Diagnose analysiert werden. Diese ist ein bisher wenig beachteter Faktor, der jedoch prognostisch bedeutsam sein kann: je schneller die Diagnose gesichert ist, desto schneller kann eine Therapie eingeleitet werden, beziehungsweise das DILI auslösende Medikament abgesetzt werden und desto eher kann ein Fortschreiten der Leberschädigung verhindert werden (Ghabril et al., 2010). Es wird vermutet, dass der Diagnoseprozess bei DILI mehr Zeit in Anspruch nimmt als bei anderen Ursachen akuter Leberschädigung. Gründe hierfür sind die vielen benötigten Untersuchungen zum Ausschluss alternativer Ursachen und die Tatsache, dass die Diagnose DILI oft erst im Nachhinein gestellt werden kann, wenn sich die Leberschädigung nach Absetzen des auslösenden Medikamentes bessert. Die Dauer des Diagnoseprozesses soll zwischen den DILI-Fällen und den nicht-DILI-Fällen verglichen werden

Wie eingangs erläutert ist der RUCAM-Score ein oft zu Hilfe genommenes Instrument bei der Ermittlung eines eingenommenen Medikamentes als Auslöser der Leberschädigung. Für sich alleine genommen kann er die Diagnose DILI jedoch nicht verlässlich genug stellen (Rockey et al., 2010). Anhand von Patienten mit akuter Leberschädigung soll die diagnostische Aussagekraft des RUCAM-Scores überprüft werden. Außerdem soll vergleichend ein neues Diagnosewerkzeug, die Toxizitätsuntersuchung eines Medikamentes mittels individueller MH-Zellen, genauer analysiert werden. Es wird angenommen, dass der Test ein verlässlicheres und objektiveres Mittel als der RUCAM-Score ist, um ein Medikament als Auslöser der Leberschädigung zu identifizieren und andere auszuschließen. Er kann vermutlich auch in klinisch nicht eindeutigen Fällen wegweisende Informationen bringen – beispielsweise bei schwieriger Abgrenzung von DILI zu einer Differentialdiagnose wie der Autoimmunhepatitis. Auch bei Patienten mit Polymedikation ist der MH-Zell-Test möglicherweise im Stande, das eine hepatotoxisch wirkende Medikament zu identifizieren.

Um Anhaltspunkte für Faktoren ausfindig zu machen, die möglicherweise für DILI prädisponieren, soll die Gruppe der DILI-Patienten mit der Gruppe der nicht-DILI Patienten hinsichtlich demographischer Eigenschaften, klinischer und laborchemischer Präsentation, Verlauf und Folgen der akuten Leberschädigung verglichen werden. Außerdem soll, um ihre Repräsentativität einordnen zu können, die eigene

Studienpopulation mit denen anderer großer Studien zum Thema DILI hinsichtlich den häufigsten Auslösern, des Musters und des Schweregrads der Leberschädigung verglichen werden.

3 Methoden

3.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Um den Diagnoseprozess bei DILI zu untersuchen, wurden am Klinikum der Universität München Patienten mit akut aufgetretener Leberschädigung für eine prospektive Studie rekrutiert. Durch gezielte Suche im klinikinternen Klinischen Arbeitssystem (KAS) und durch Kontaktaufnahme mit den Ärzten der Medizinischen Klinik II und der Kinderklinik wurden zunächst potentielle Studienteilnehmer ausfindig gemacht und kontaktiert. Die Rekrutierung erfolgte über einen Zeitraum von 24 Monaten, bis November 2014. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren die Einnahme mindestens eines Medikamentes sowie das Vorliegen einer neu aufgetretenen relevanten Leberschädigung. Diese wurde durch folgende laborchemische Parameter definiert: es musste entweder eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mindestens das fünffache der Norm, eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) auf mindestens das zweifache der Norm, oder eine Erhöhung der ALT auf mindestens das dreifache der Norm mit gleichzeitiger Bilirubinerhöhung auf mehr als das zweifache der Norm vorhanden sein (siehe Tabelle 3). Dabei betrug der obere Normwert der ALT 50 U/l für Männer und 35 U/l für Frauen, der obere Normwert der AP war 135 U/l für Männer beziehungsweise 105 U/l für Frauen. Das Gesamtbilirubin war ab Werten von mehr als 1 mg/dl erhöht. Eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase durfte nicht durch vorliegende Knochenpathologien erklärbar sein (Aithal et al., 2011). Patienten, bei denen eine chronische Hepatitis B und C oder eine HIV-Infektion bekannt waren, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

- ALT $\geq 5 \times$ ULN
- AP $\geq 2 \times$ ULN
- ALT $\geq 3 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN

Tabelle 3: Laborchemische Kriterien für eine akute Leberschädigung (ULN: Upper limit of normal, Obergrenze des Normwertes)

Die für die Studie infrage kommenden Patienten wurden zunächst ausführlich über die geplanten Analysen und Untersuchungen informiert. Von 56 aufgeklärten Patienten erklärten sich nur zwei nicht zur Teilnahme an der Studie bereit. Die restlichen Patienten stimmten der Studienteilnahme und damit der Verwendung ihrer Daten für wissenschaftliche Zwecke sowie einer Blutentnahme zur Generierung von MH-Zellen zu. 53 von 54 Patienten erklärten zusätzlich, dass ihre Blutproben gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt für genetische Analysen verwendet werden dürfen.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Basisdiagnostik: Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, Bildgebung

Anhand eines standardisierten Anamnesebogens wurde zunächst jeder Patient genauestens zu seinen Beschwerden und zur Einnahme von Medikamenten, pflanzlichen Mitteln und Nahrungsergänzungsmitteln befragt. Informationen zu Alkohol- und Nikotinkonsum sowie zu Vorerkrankungen wurden ebenfalls erfragt und letztere gegebenenfalls mit vorliegenden Arztbriefen und Befunden abgeglichen. Außerdem wurden eventuell vorhandene klinische Zeichen einer Leberschädigung dokumentiert. Die bei Anamnese und körperlicher Untersuchung erhobenen Informationen sind im

Anhang 1 detailliert aufgeführt. Daneben beinhaltete die Diagnostik bei allen Studienteilnehmern die Erhebung laborchemischer, virologischer und serologischer Parameter, sowie die Durchführung einer farbkodierten Duplexsonographie der Leber und Gallenwege. Die durchgeführten Untersuchungen sind in **Tabelle 4** aufgelistet. In einigen Fällen wurden zusätzlich bildgebende Maßnahmen wie eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie, oder eine Leberbiopsie durchgeführt, deren Ergebnisse ebenfalls dokumentiert wurden. Stand die mögliche Diagnose einer Autoimmunhepatitis im Raum, wurde der von Manns et al. 2010 veröffentlichte Autoimmunhepatitis-Score angewandt, um Argumente für oder gegen das Vorliegen einer Autoimmunhepatitis zu gewinnen.

Laborchemie	Blutbild	Virus-serologie	Autoimmun-serologie	Bildgebung
ALT	Hb	Anti-HAV-IgM	Gesamt-IgG	Abdomen-
AST	Leukozyten	Anti-HAV-IgG	ANA	sonographie
Bilirubin gesamt	Eosinophile	HBsAg	ASMA	
direktes Bilirubin	Lymphozyten	Anti-HBs	LKM1	
AP	Thrombozyten	Anti-HCV	SLA	
Gamma-GT		HCV RNA		
		Anti-HEV-IgM		
INR		Anti-HEV-IgG		
		HEV RNA		
		EBV-VCA-IgM		
		CMV-IgM		
		CMV PCR		
		HIV		

Tabelle 4: Diagnostik bei akuter Leberschädigung (ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, INR: International Normalized Ratio, Hb: Hämoglobin, HAV: Hepatitis-A-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HEV: Hepatitis-E-Virus, EBV: Epstein-Barr-Virus, CMV: Cytomegalievirus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, IgG: Immunglobulin G, ANA: Antinukleäre Antikörper, ASMA: Anti-Smooth-Muscle-Antibody, LKM1: Liver-Kidney-Microsome type 1-antibody, SLA: Soluble-Liver-Antigen-antibody)

3.2.2 Bestimmung des Musters der Leberschädigung

Mithilfe des Quotienten aus Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalischer Phosphatase (AP) im Plasma, jeweils als Vielfaches der Normwerte, wurde das Muster der Leberschädigung bestimmt. Dieser Quotient wird als R-Ratio bezeichnet. Beträgt er fünf oder mehr, wird eine vorwiegend hepatozelluläre Leberschädigung angenommen. Ist der Quotient gleich zwei oder kleiner, ist die Leberschädigung vorwiegend cholestatisch. Bei einem Wert zwischen zwei und fünf liegt eine gemischte Schädigung vor. Dieser Quotient wurde für die Identifikation eines Medikamentes als möglicher Auslöser einer Leberschädigung benötigt. Dazu wurde das vorliegende laborchemische Schädigungsmuster mit der typischen *drug signature* des verdächtigten Medikamentes verglichen und lieferte so – bei Übereinstimmung – ein Argument für den Wirkstoff als Auslöser von DILI. Weitere Bedeutung hat die Klassifizierung für die Prognose, da hepatozelluläre Schädigungen häufiger in ein akutes Leberversagen übergehen und cholestatische und gemischte Schädigungen oft länger persistieren (N. Chalasani et al.,

2015). Auch die Evaluation von Differentialdiagnosen kann je nach Schädigungsmuster fokussierter angegangen werden (N. P. Chalasani et al., 2014).

$R = \frac{ALT \times ULN}{AP \times ULN}$	
R ≥ 5	hepatozelluläres Muster
R ≤ 2	cholestatiches Muster
2 < R < 5	gemischtes Muster

Tabelle 5: R-Ratio

3.2.3 Bestimmung des Schweregrades der Leberschädigung

Mithilfe von Laborparametern und klinischen Zeichen wie dem Vorliegen einer Enzephalopathie oder von Aszites wurde außerdem der Schweregrad der Leberschädigung bei jedem Patienten klassifiziert. Der Schweregrad ist wichtig und notwendig, um die Prognose der Leberschädigung abschätzen zu können. Akute medikamenteninduzierte Leberschäden, die mit einem erhöhten Bilirubin einhergehen – also bereits als ‚moderat‘ klassifizierte medikamenteninduzierte Leberschäden – sind laut *Hy's law* mit einer hohen Mortalität verbunden. Schwere Leberschäden sind solche, die neben der Bilirubinerhöhung auch Zeichen der Funktionseinschränkung der Leber aufweisen. In Tabelle 6 sind die Kriterien für die Schweregradeinteilung der akuten Leberschädigung aufgeführt (Aithal et al., 2011).

1 mild	ALT und/oder AP erhöht <u>ohne</u> erhöhtes Gesamtbilirubin
2 moderat	ALT und/oder AP erhöht und erhöhtes Gesamtbilirubin
3 schwer	ALT und/oder AP erhöht und erhöhtes Gesamtbilirubin und einer der folgenden Befunde <ul style="list-style-type: none"> • INR>1,5 • Aszites und /oder Enzephalopathie von weniger als 26 Wochen Dauer und keine vorbestehende Zirrhose • Anderes Organversagen, das DILI zugeschrieben wird
4 Letal oder Lebertransplantation	

Tabelle 6: Schweregrad einer akuten Leberschädigung nach Aithal et al., 2011

3.2.4 Einschätzung durch Experten

In Zusammenschau der klinischen, laborchemischen, serologischen, bildgebenden und gegebenenfalls anderen Befunde wurde die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von DILI durch Experten auf dem Gebiet beurteilt, entsprechend dem aktuellen Goldstandard. Je nach Vorliegen bestimmter Kriterien wurde sie von ‚sicher‘ bis ‚unwahrscheinlich‘ eingestuft, wie von Rockey et al. 2010 für das *Drug Induced Liver Injury Network* (DILIN) beschrieben. Für die Einteilung der 54 Studienteilnehmer in eine bestimmte Wahrscheinlichkeitskategorie spielen drei Faktoren eine Rolle: der Ausschluss anderer Ursachen beziehungsweise Hinweise auf eine andere Ursache, das Vorliegen der typischen *drug signature* eines Medikamentes und die mögliche Rolle von Begleitmedikamenten als tatsächlicher Auslöser der Leberschädigung. Die genaue Abstufung dieser Kriterien und die dementsprechende Wahrscheinlichkeit von DILI sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Studienteilnehmer, bei denen DILI als ‚sicher‘, ‚sehr wahrscheinlich‘, oder ‚wahrscheinlich‘ eingestuft wurde, wurden schließlich als DILI-Fälle eingeordnet. Bei Patienten, deren Leberschädigung als ‚möglich‘ oder ‚unwahrscheinlich‘ klassifiziert wurde, konnte eine andere Diagnose als DILI gestellt werden, sie stellten also die Gruppe der nicht-DILI-Fälle dar.

DILI	DILIN-Score	andere Ursachen der Leberschädigung	durch das jeweilige Medikament ausgelöste Schädigungsmuster	Diagnose
sicher	1	sicher ausgeschlossen	typisch	
sehr wahrscheinlich	2	sicher ausgeschlossen	atypisch ODER Vorhandensein von Begleitmedikation mit typischem Schädigungsmuster	DILI
wahrscheinlich	3	unwahrscheinlich	atypisch UND Vorhandensein von Begleitmedikation mit typischem Schädigungsmuster	
möglich	4	wahrscheinlich	kompatibel	nicht DILI
unwahrscheinlich	5	sehr wahrscheinlich	atypisch	

Tabelle 7: Faktoren bei der klinischen Diagnosefindung durch Experten (modifiziert nach Hayashi, 2016; Rockett et al., 2010)

3.2.5 Roussel Uclaf Causality Assessment Method

Die *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) ist in den Studien zum Thema DILI ein weit verbreitetes Instrument zur Zuordnung eines Medikamentes als Auslöser einer Leberschädigung. Deshalb wurde diese Methode auch in der eigenen Studie als angewandt. Die Ergebnisse des RUCAM-Score im Hinblick auf das Vorliegen von DILI wurden mit denen anderer Diagnosemethoden verglichen, um Aussagen über die Validität des RUCAM-Scores als Diagnosewerkzeug treffen zu können. Der RUCAM-Score wurde pro Studienteilnehmer für bis zu fünf Medikamente berechnet. Nahm ein Patient mehr als fünf Medikamente ein, wurden unter ihnen die fünf ausgewählt, die am ehesten als DILI-Auslöser in Frage kamen.

In den RUCAM-Score gehen viele Faktoren ein, für deren Vorliegen oder Nicht-Vorliegen Punkte vergeben werden. Diese Faktoren sind in sieben Kategorien eingeteilt, welche im Folgenden dargestellt werden. Maximal kann ein Medikament im RUCAM-Score 14 Punkte erreichen; der kleinstmögliche Wert ist minus sieben. Eine Punktzahl von mehr als acht bedeutet, dass DILI durch das überprüfte Medikament sehr wahrscheinlich ist. Bei einer Punktzahl zwischen sechs und acht ist es wahrscheinlich, zwischen drei und fünf Punkten möglich. Zwei Punkte und weniger bedeuten, dass eine durch das jeweilige Medikament induzierte Leberschädigung unwahrscheinlich bzw. ausgeschlossen ist.

Punktzahl	Vorliegen von DILI
≥ 8	‚sehr wahrscheinlich‘
6 bis 8	‚wahrscheinlich‘
3 bis 5	‚möglich‘
1 bis 2	‚unwahrscheinlich‘
0 oder weniger	‚ausgeschlossen‘

Tabelle 8: Wahrscheinlichkeitszuordnung mittels RUCAM

Als erstes Element wird bei der Anwendung von RUCAM der Zeitraum ab Einnahme des Medikamentes bis zum Auftreten der Leberschädigung betrachtet (Tabelle 9). Wenn DILI unter laufender Therapie auftritt wird der Zeitraum ab der ersten Medikamenteneinnahme errechnet. Tritt DILI dagegen erst nach Absetzen des Medikamentes auf, wird der Zeitraum ab der letzten Medikamenteneinnahme errechnet. Je nach vorliegendem Schädigungsmuster und je nach dem, ob die Therapie mit dem jeweiligen Medikament erstmalig oder bereits zum wiederholten Male erfolgte, wird eine bestimmte Punktzahl – maximal zwei – vergeben. Zu beachten ist in dieser Kategorie, dass die Punkte entweder für das Auftreten während der Medikamenteneinnahme oder für das Auftreten nach Absetzen des Medikamentes und nicht für beides angerechnet werden. Tritt DILI mehr als 15 Tage beziehungsweise mehr als 30 Tage nach Absetzen des Medikamentes auf, bedeutet dies, dass die Leberschädigung nicht mit dem betrachteten Medikament zusammenhängt. Der RUCAM-Score kann in diesem Fall nicht berechnet werden (Livertox, 2016c). Die folgenden Beispiele sollen die korrekte Punktevergabe in der Kategorie der Latenzzeit erläutern. In einer ersten Konstellation erhielt ein Patient vom 1.1.2016 bis zum 10.1.2016 erstmalig ein bestimmtes Medikament. Am 20.1.2016 wurde laborchemisch eine hepatozelluläre Leberschädigung festgestellt. DILI trat also nach Absetzen des Medikamentes auf, und zwar weniger als 15 Tage danach. Somit würde im RUCAM-Score ein Punkt vergeben werden. In einem zweiten Beispiel begann ein Patient am 1.2.2016 mit der täglichen Einnahme eines für ihn neuen Medikamentes. Unter laufender Anwendung trat am 20.2.2016 ein Ikterus auf. Die Leberschädigung setzte also während der Medikamenteneinnahme ein, und zwar 20 Tage nach Beginn der Therapie. Im RUCAM-Score würden hier somit zwei Punkte vergeben werden.

Auftreten von DILI	Hepatozelluläres Muster		Gemischtes oder cholestatisches Muster		P.
	Erstmalige Behandlung	Wiederholte Behandlung	Erstmalige Behandlung	Wiederholte Behandlung	
Während Medikamenteneinnahme	5-90 Tage	1 - 15 Tage	5-90 Tage	1 - 90 Tage	+2
	<5 oder > 90 Tage	>15 Tage	<5 oder > 90 Tage	>90 Tage	+1
Nach Absetzen des Medikamentes	≤15 Tage	≤15 Tage	≤30 Tage	≤30 Tage	+1

Tabelle 9: RUCAM-Score 1, Latenzzeit bis zum Auftreten von DILI

Als nächstes Element wird der Verlauf der Laborparameter nach Absetzen des verdächtigen Medikamentes analysiert (Tabelle 10). Je nach Vorliegen einer hepatozellulären oder cholestatischen beziehungsweise gemischten Schädigung, wird der Verlauf der ALT oder der AP beobachtet. Je schneller die Werte nach Absetzen des vermutlichen Auslösers fallen, desto mehr spricht es in der Regel für das Vorliegen von DILI, wobei sich die Werte bei cholestatischer Schädigung in der Regel langsamer normalisieren als bei hepatozellulärer Schädigung. Um auf eines der oben genannten Beispiele zurückzugreifen, wird angenommen, dass der Patient, der sich am 20.2.2016 mit Ikterus vorstellte, zu diesem Zeitpunkt eine hepatozelluläre Leberschädigung mit einer ALT von 500 U/l hat. Am selben Tag wird das mutmaßlich ursächliche Medikament abgesetzt. Nach mehreren laborchemischen Kontrollen beträgt die ALT am 10.3.2016 250 U/l. Es zeigte sich also ein Abfall der ALT um 50 Prozent innerhalb von 30 Tagen, so dass hier im RUCAM-Score zwei Punkte vergeben werden. Falls das Medikament, für das der RUCAM-Score berechnet wird, nach Auftreten der Leberschädigung weiter angewandt wird, werden in dieser Kategorie stets null Punkte vergeben.

Verlauf	Hepatozelluläres Muster	Gemischtes oder cholestatisches Muster	P.
Nach Absetzen des Medikamentes	Veränderung der ALT zwischen Maximalwert und Normwert	Veränderung der AP zwischen Maximalwert und Normwert	
hoch suggestiv	Abfall $\geq 50\%$ innerhalb von 8 d	Nicht anwendbar	+3
suggestiv	Abfall $\geq 50\%$ innerhalb von 30 d	Abfall $\geq 50\%$ innerhalb von 180 d	+2
kompatibel	Nicht anwendbar	Abfall $< 50\%$ innerhalb von 180 d	+1
nicht beweiskräftig	Keine Information oder Abfall $> 50\%$ nach 30 d	Persistenz oder Zunahme oder keine Information	0
spricht gegen Medikament	Abfall $< 50\%$ nach 30 d ODER Wiederauftreten des Leberschadens	Nicht anwendbar	-2
Falls Fortführung der Einnahme	alle Situationen	alle Situationen	0

Tabelle 10: RUCAM-Score 2, Verlauf von DILI (d: Tage)

Außerdem spielen das Vorliegen von Alkoholkonsum oder ein Alter über 55 Jahre im RUCAM Score eine Rolle (Tabelle 11). Laut der LiverTox-Internetseite und einer neueren Publikation zum RUCAM-Score wird ein täglicher Alkoholkonsum von mehr als 20 g bei Frauen und mehr als 30 g bei Männern als relevanter Alkoholkonsum gewertet, für den ein Punkt vergeben wird (Danan & Teschke, 2016). Bei cholestatischer oder gemischter Leberschädigung wird neben dem Alkoholkonsum auch eine Schwangerschaft mit einem Punkt bewertet. Für ein Alter über 55 Jahre wird ebenfalls ein Punkt vergeben.

Risikofaktoren	Hepatozelluläres Muster	Gemischtes oder cholestatisches Muster	P.
Alkohol, Schwangerschaft	Alkohol	Entweder Alkohol oder Schwangerschaft	
	vorhanden	vorhanden	+1
	nicht vorhanden	nicht vorhanden	0
Alter	≥ 55 Jahre	≥ 55 Jahre	+1
	< 55 Jahre	< 55 Jahre	0

Tabelle 11: RUCAM-Score 3, Risikofaktoren für DILI

Der nächste Faktor ist die Einnahme weiterer Medikamente. Falls kein anderes Medikament eingenommen wurde, oder wenn ein anderes Medikament in einem Zeitrahmen eingenommen wurde, der nicht mit der aktuellen Leberschädigung in

Zusammenhang gebracht werden kann, hat dies keinen Einfluss auf die Punktzahl im RUCAM-Score. Je wahrscheinlicher es ist, dass ein Begleitmedikament der eigentliche Auslöser von DILI ist, desto mehr Punkte werden vom RUCAM-Score des momentan analysierten Medikamentes subtrahiert. Wurde ein Begleitmedikament in passendem zeitlichen Bezug zum Auftreten von DILI eingenommen, und sind von diesem Medikament möglicherweise auch hepatotoxische Nebenwirkungen bekannt, ist eine Leberschädigung durch jenen Wirkstoff plausibel. Daher werden ein bis zwei Punkte im RUCAM-Score abgezogen. Hatte ein Begleitmedikament bei dem Individuum in der Vergangenheit bereits eine Leberschädigung ausgelöst, so ist die Rolle dieses Begleitmedikaments als tatsächlicher DILI-Auslöser beinahe eindeutig. In diesem Fall werden von der Punktzahl des analysierten Medikamentes drei Punkte abgezogen. Die Details sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Begleitmedikation	P.
Keine oder keine Information oder Begleitmedikation mit inkompatiblen zeitlichem Bezug zu DILI	0
Begleitmedikation mit suggestivem oder kompatibelem zeitlichem Bezug zu DILI	-1
Begleitmedikation mit bekannter Hepatotoxizität und suggestivem oder kompatibelem zeitlichem Bezug zu DILI	-2
Begleitmedikation mit eindeutiger Rolle als Auslöser von DILI (Wiederverwendung nach bereits früher aufgetretenem DILI oder klarer zeitlicher Zusammenhang und typisches Schädigungsmuster)	-3

Tabelle 12: RUCAM-Score 4, Begleitmedikation

Des Weiteren beeinflusst das Vorhandensein anderer möglicher Ursachen der Leberschädigung die Punktzahl im RUCAM-Score. Es werden hier zwei Gruppen von alternativen Ursachen unterschieden, welche in Tabelle 13 ersichtlich sind. Konnten alle oder fast alle alternativen Ursachen ausgeschlossen werden, gehen ein oder zwei Punkte in den RUCAM-Score ein. Kommen jedoch einige Differentialdiagnosen weiterhin in Betracht oder ist eine nicht-medikamentöse Ursache der Leberschädigung sogar wahrscheinlich, wird entweder kein Punkt vergeben oder es werden zwei bis drei Punkte abgezogen.

Gruppe I (6 Ursachen)

- Akute virale Hepatitis auf Grund von
HAV (anti-HAV-IgM)
HBV (HBsAg und/ oder Anti-HBc-IgM)
HCV (anti-HCV und/ oder HCV-RNA mit passender Anamnese)
- Gallenwegsobstruktion in der Bildgebung
- Alkoholismus (anamnestisch exzessiver Konsum und AST/ALT ≥ 2)
- Kürzliche Episode von Hypotension, Schock oder Ischämie (bis maximal 2 Wochen nach Beginn der Leberschädigung)

Gruppe II (2 Kategorien von Ursachen)

- Komplikationen von Grunderkrankungen wie AIH, chronische Hepatitis B oder C, Primär Biliäre Cholangitis oder Sklerosierende Cholangitis
 - Klinische Zeichen oder serologische und virologische Tests, die auf eine akute CMV-, EBV-, oder HIV-Infektion hinweisen
-

Ursachen	P.
Alle Ursachen in Gruppe I und II ausgeschlossen	+2
Die 6 Ursachen in Gruppe I ausgeschlossen	+1
5 oder 4 Ursachen in Gruppe I ausgeschlossen	0
<4 Ursachen in Gruppe I ausgeschlossen	-2
Nicht-medikamentöse Ursache wahrscheinlich	-3

Tabelle 13: RUCAM-Score 5, Ausschluss anderer Ursachen einer Leberschädigung

Im 2016 publizierten Update des RUCAM-Score (Danan & Teschke, 2016) werden der Gruppe I noch die HEV-Infektion sowie die Bildgebung der Lebergefäße und Gallenwege mittels farbkodierter Dopplersonographie, Endosonographie, Computertomographie oder Magnetresonanzcholangiographie (MRC) hinzugefügt. In Gruppe II werden im Update zusätzlich Komplikationen durch ein metastasiertes Malignom, Sepsis oder genetische Lebererkrankungen angeführt, sowie Hinweise auf eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus. Da die Analyse der 54 Studienteilnehmer vor der Publikation dieses Updates erfolgte, wurden die Neuerungen bei der Erstellung und Auswertung der RUCAM-Scores noch nicht explizit berücksichtigt. Jedoch wurden ohnehin bei jedem Patienten serologische Untersuchungen zum Ausschluss von Hepatitis E sowie eine farbkodierte Dopplersonographie der Leber und Gallenwege durchgeführt.

Als sechstes Element wird im RUCAM-Score berücksichtigt, ob die Hepatotoxizität des analysierten Medikamentes bereits bekannt ist und in der Fachinformation zum 2

Bekannte Hepatotoxizität des Medikamentes	P.
Hepatotoxizität als Nebenwirkung in der Fachinformation aufgeführt	+2
Berichte über Hepatotoxizität veröffentlicht, jedoch keine Angabe in der Fachinformation	+1
Hepatotoxizität bislang nicht bekannt	0

Tabelle 14: RUCAM-Score 6, bekannte Hepatotoxizität des Medikamentes

Die letzte Kategorie des RUCAM-Scores beinhaltet die Reaktion auf eine erneute Anwendung des Medikamentes, das in Verdacht steht, eine Leberschädigung verursacht zu haben. Wegen der Gefahr einer erneuten, schwereren Leberschädigung wird eine absichtliche erneute Gabe normalerweise nicht durchgeführt. Deshalb wurden bei den meisten DILI auslösenden Medikamenten der Studienteilnehmer hier null Punkte für „nicht durchgeführte erneute Anwendung“ vergeben (siehe Tabelle 15). In seltenen Fällen erfolgt eine erneute Anwendung des Medikamentes jedoch unabsichtlich, ohne Wissen um die zuvor stattgehabte leberschädigende Wirkung. Tritt durch die erneute und alleinige Gabe wieder eine Leberschädigung mit Verdopplung von ALT bzw. AP oder Gesamtbilirubin auf, wird dies als positive Reexposition bezeichnet. Es ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass das Medikament in der Vergangenheit Auslöser der Leberschädigung war und es auch aktuell ist. Im RUCAM-Score werden dafür drei Punkte vergeben. Erfolgt die Reexposition unter Therapie mit Begleitmedikamenten, welche auch zum Zeitpunkt des ersten medikamenteninduzierten Leberschadens eingenommen wurden, kann die Kausalität nicht ganz eindeutig zugewiesen werden und für einen Anstieg der Laborparameter wird ein Punkt vergeben. Steigen unter erneuter Anwendung eines Medikamentes, das in Verdacht steht, DILI ausgelöst zu haben, die Laborparameter nur leicht und nicht über den Normbereich hinaus an, spricht dies gegen eine Leberschädigung durch dieses Medikament. Im RUCAM-Score werden deshalb zwei Punkte abgezogen. Die Tabelle 9 bis Tabelle 15 wurden in leicht abgewandelter Form von der LiverTox - Internetseite übernommen und ins Deutsche übersetzt (Livertox, 2016c).

Reaktion auf erneute Anwendung	hepatozelluläre Schädigung	gemischte oder cholestatische Schädigung	P.
Positiv	Verdopplung der ALT bei Anwendung einzig dieses Medikamentes	Verdopplung von AP oder Gesamtbilirubin	3
Kompatibel	Verdopplung der ALT bei Anwendung mit Komedikation, welche auch zur Zeit des erstmaligen Leberschadens eingenommen wurde	Verdopplung von AP oder Gesamtbilirubin	1
Negativ	Anstieg der ALT	Anstieg von AP oder Gesamtbilirubin aber noch im Normbereich	-2
Nicht durchgeführt/ nicht interpretierbar	alle Situationen	alle Situationen	0

Tabelle 15: RUCAM-Score 7, Reaktion auf erneute Anwendung des Medikamentes

3.2.6 Messung der Hepatotoxizität eines Medikamentes mittels MH-Zellen

Zur Analyse eines weiteren Diagnoseinstrumentes neben dem RUCAM-Score wurden die sogenannten aus Monozyten gewonnenen hepatozytenähnlichen Zellen (MH-Zellen) untersucht. Zur Gewinnung der MH-Zellen wurde zunächst bei jedem der 54 Studienteilnehmer eine Blutentnahme durchgeführt. Aus den Blutproben wurden Monozyten mittels Zentrifugation isoliert und im Anschluss auf speziellen Nährmedien inkubiert. Wie bei Benesic, Rahm, Ernst und Gerbes 2012 beschrieben, nehmen die Zellen währenddessen in Größe und Anzahl zu und exprimieren nach 14 Tagen lebertypische Enzyme wie Dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie am Medikamentenabbau beteiligte Cytochrom-P-Enzyme wie CYP 3A4. Außerdem sezernieren die generierten Zellen den Gerinnungsfaktor VII und bilden einen Harnstoffzyklus aus. Die erzeugten MH-Zellen haben also viele den Leberzellen ähnliche Eigenschaften. Auch aus dem Blut anonymen Spender, das nach Thrombozytenspende im Institut für Transfusionsmedizin des Klinikums der Universität München übrig gebliebenen war, wurden auf die gleiche Art und Weise MH-Zellen erzeugt. Diese MH-Zellen mutmaßlich gesunder und nicht an DILI leidender Spender wurden zum Vergleich mit den MH-Zellen der DILI-Patienten herangezogen.

Um nun herauszufinden, ob ein bestimmtes Medikament bei einem Individuum hepatotoxisch wirkte, wurden die jeweiligen MH-Zellen nach ihrer vierzehntägigen Generierungszeit mit dem Wirkstoff inkubiert. Nach weiteren 48 Stunden wurde die LDH-Freisetzung aus den Zellen als Indikator für die Zytotoxizität des Medikamentes bestimmt

und daraus der Toxizitätswert eines Medikamentes errechnet (Benesic et al., 2012). Je Patient wurden maximal fünf seiner eingenommenen Medikamente getestet – die gleichen, für die auch der RUCAM-Score errechnet wurde.

3.2.7 Bestimmung der Dauer bis zum Erreichen der Diagnose

Um den Zeitpunkt des Erreichens einer definitiven Diagnose zu bestimmen, wurde retrospektiv die medizinische Dokumentation aller 54 Patienten durchsucht. Zur Diagnose führten in der Regel Befunde der klinischen Chemie, Mikrobiologie, bildgebender Verfahren oder histologischer Untersuchungen. Diese wurden im KAS eingesehen, ebenso wie Arztbriefe, denen anamnestische Angaben entnommen wurden. Befunde aus Bildgebung und klinischer Chemie sowie diagnostisch hinweisende anamnestische Angaben, wie etwa die Menge des Alkoholkonsums, lagen in der Regel innerhalb von Stunden nach Aufnahme vor. Durch bildgebende Verfahren, insbesondere die Sonographie, konnten vor allem die durch extrahepatische Cholestase bedingten akuten Leberschädigungen am ersten Tag der Aufnahme identifiziert werden. Wenige Tage dauerte es in der Regel, bis die Ergebnisse der virologischen und anderen mikrobiologischen Untersuchungen vollständig vorlagen. In Anbetracht positiver Virusmarker konnte die Diagnose einer viralen Hepatitis gestellt werden. Andererseits war der Ausschluss viraler Hepatitiden durch negative Serologieergebnisse oft der finale Schritt zur Bestätigung von Verdachtsdiagnosen wie der alkoholinduzierten Hepatitis oder der medikamentös-toxischen Leberschädigung. Wenige Wochen dauerte die Diagnosefindung meist, wenn auf Grund nicht eindeutiger bildgebender oder serologischer Befunde, bei Verdacht auf primär oder sekundär sklerosierende Cholangitis oder auf Autoimmunhepatitis eine Biopsie angeordnet wurde. Mit Hilfe des Biopsieergebnisses können Verdachtsdiagnosen wie SSC, Autoimmunhepatitis oder DILI bestätigt oder verworfen werden und die Diagnose gestellt werden. Die Dauer bis zum Erreichen einer Diagnose wurde vom Tag, an dem die Leberschädigung laborchemisch oder klinisch manifest wurde, bis zu dem Tag berechnet, an dem mit Hilfe oben genannter Untersuchungen eine Diagnose erreicht wurde. Das Datum des Beginns der Leberschädigung war bei Aufnahme im Anamnesebogen dokumentiert worden.

3.3 Dokumentation und Auswertung der Daten

Für jeden Studienteilnehmer wurde eine Microsoft Excel Datei erstellt, in der jeweils alle vorhandenen Daten dokumentiert wurden. Eine Datei enthielt die anamnestischen, klinischen, laborchemischen, radiologischen und gegebenenfalls histologischen Befunde, Schweregrad und Muster der Leberschädigung, sowie je maximal fünf RUCAM-Scores und Resultate der MH-Zell-Tests (siehe Anhang 2, Anhang 3, Anhang 4). Um mögliche Unterschiede zwischen den DILI- und den nicht-DILI Fällen hinsichtlich Faktoren wie Alter,

Geschlecht, BMI, Ethnizität, Schädigungsmuster, Schweregrad oder Laborparametern festzustellen, wurden die Eigenschaften der zwei Gruppen verglichen. Außerdem wurden die Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchungen mittels MH-Zellen mit den Ergebnissen der RUCAM-Scores hinsichtlich Übereinstimmung mit der durch Experten gestellten klinischen Diagnose verglichen. Aus der Anzahl der richtig negativen und richtig positiven Testergebnisse wurde die Spezifität beziehungsweise die Sensitivität beider Tests bestimmt, unter dem Vorbehalt noch relativ geringer Fallzahlen. Zur weiteren Validierung der MH-Zellen als neues Diagnostikum wurden auch die MH-Zellen anonymer Spender mit potentiell DILI auslösenden Medikamenten getestet und die Anzahl richtig negativer Ergebnisse bestimmt. Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mittels SPSS (Version 22.0.0.1, IBM). Die Daten wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA), Welch-Test und Brown-Forsythe-Test analysiert. Signifikante Unterschiede lagen vor, wenn $p < 0,05$ war.

3.4 Literaturrecherche

Die verwendete Literatur wurde hauptsächlich durch Suche in dem Onlineportal PubMed gefunden. Informationen zur Hepatotoxizität der verschiedenen Medikamente wurden ebenfalls auf PubMed, sowie auf der LiverTox-Internetseite recherchiert.

4 Ergebnisse

4.1 Diagnosen der 54 Studienteilnehmer

Die 54 Studienteilnehmer, die sich mit akuter Leberschädigung zunächst unbekannter Ursache vorstellten, wurden nach ihrer Diagnose in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patienten der einen Gruppe hatten eine medikamenteninduzierte Leberschädigung, die der anderen Gruppe eine Leberschädigung anderer Genese. Eine akute medikamenteninduzierte Leberschädigung (DILI) wurde bei 31 Personen diagnostiziert. Die Diagnosestellung erfolgte klinisch durch erfahrene Hepatologen, wie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 beschrieben. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von DILI wurde dabei nach der DILIN-Methode in fünf Abstufungen eingeteilt, von ‚sicher‘ bis ‚unwahrscheinlich‘ (siehe Tabelle 7). Unter den 31 DILI-Patienten waren elf, bei denen die Diagnose als ‚sicher‘ eingestuft wurde, sechzehn, bei denen DILI als ‚sehr wahrscheinlich‘ klassifiziert wurde und vier, bei denen DILI als ‚wahrscheinlich‘ galt. Für die Einstufung als ‚sicheres‘ DILI war bei zwei von elf Patienten, neben dem sicheren Ausschluss anderer Ursachen und dem Vorliegen eines für das jeweilige Medikament typischen Schädigungsmusters, eine positive Reexposition ausschlaggebend. Die schuldigen Medikamente waren in diesen beiden Fällen Piperacillin/Tazobactam und Pembrolizumab. Bei 23 Patienten wurde eine nicht-medikamentöse Ursache der akuten Leberschädigung festgestellt. Die Wahrscheinlichkeit, dass DILI vorliegt, wurde in diesen Fällen anhand der DILIN-Skala als ‚möglich‘ oder als ‚unwahrscheinlich‘ eingestuft. Die häufigsten Ursachen der akuten Leberschädigung waren in der nicht-DILI-Gruppe die alkoholbedingte Steatohepatitis sowie die Autoimmunhepatitis – beide wichtige Differentialdiagnosen von DILI. Eine Auflistung der DILI-auslösenden Medikamente und der Diagnosen der nicht-DILI Fälle der vorliegenden Studienpopulation ist in den Tabelle 16 und 17 zu finden. Im Anhang befinden sich Tabellen mit den wichtigsten Charakteristika der Studienteilnehmer (Anhang 5, Anhang 6).

Diagnose	Anzahl
alkoholbedingte Steatohepatitis	5
idiopathische Autoimmunhepatitis	5
extrahepatische Cholestase	3
Akute Herzinsuffizienz	2
sekundär sklerosierende Cholangitis	3
Akute Hepatitis A	2
Akute Hepatitis E	1
Morbus Still des Erwachsenen	1
Zöliakie	1
nicht-DILI	23

Tabelle 16: Diagnosen der 23 nicht-DILI Fälle

4.2 Dauer bis zum Erreichen einer Diagnose

Die mediane Dauer, bis die Diagnose einer medikamenteninduzierten Leberschädigung gestellt war, betrug in der Gruppe der 31 Patienten 12 Tage. Frühestens wurde die Diagnose nach vier Tagen erreicht, am längsten dauerte es bei einem Patienten mit 186 Tagen. Bei den Patienten mit nicht-medikamentös induzierter Leberschädigung vergingen im Median ebenfalls 12 Tage bis zum Erreichen einer definitiven Diagnose, wobei bei drei Patienten die Ursache der Leberschädigung bereits nach einem Tag eindeutig war. Am spätesten wurde bei einem Patienten die Diagnose nach 273 Tagen erreicht. Trotz sehr ähnlicher durchschnittlicher Diagnosedauer bei den DILI- und den nicht-DILI – Patienten, zeichneten sich einige Unterschiede ab. So war innerhalb der ersten fünf Tage nach Beginn der Leberschädigung bei nur 2 der DILI-Patienten (7 Prozent), aber schon bei 9 der nicht-DILI-Patienten (39 Prozent) die Diagnose sicher. Ein Großteil, nämlich 42 Prozent (n=13), der medikamentös verursachten Leberschäden wurde erst nach sechs bis zehn Tagen identifiziert. In diesem Zeitfenster wurde die Diagnose bei 9 Prozent der nicht-DILI-Fälle (n=2) gestellt. 13 Prozent der DILI-Fälle (n=4) wurden nach 11 bis 15 Tagen als solche identifiziert. Weitere 19 Prozent (n=6) erhielten ihre Diagnose nach 16 bis 30 Tagen, bei weiteren fünf (16 Prozent) dauerte es 31 bis 90 Tage bis zur Diagnose. Ein Fall einer medikamenteninduzierten Leberschädigung wurde erst nach einem halben Jahr (186 Tage) als solcher deutlich (siehe

Abbildung 3). Die prozentuale Verteilung der Diagnosedauer bei den DILI – Patienten im Vergleich mit den nicht-DILI – Patienten ist in

Abbildung 3 dargestellt. Dass bei denjenigen DILI-Patienten, die zahlreiche Begleitmedikamente einnehmen, die Dauer bis zur Identifikation des Auslösers länger ist,

und dass ein höherer DILIN-Score mit einer kürzeren Diagnosedauer einhergeht, konnte nicht festgestellt werden. Auch andere Faktoren, die möglicherweise mit einer kürzeren oder einer längeren Diagnosedauer korrelieren, wurden nicht gefunden.

Unter den elf nicht-DILI-Patienten, deren Diagnose binnen zehn Tagen fest stand, waren alle Patienten, die an einer akuten Virushepatitis litten. Alle Fälle von extrahepatischer Cholestase und kardial verursachter Leberschädigung wurden sogar binnen fünf Tagen diagnostiziert. Die Hälfte der Fälle von alkoholinduzierter Hepatitis wurde ebenfalls innerhalb der ersten fünf Tage identifiziert. Bei 30 Prozent der 23 Patienten (n=7) wurde die Ursache der Leberschädigung nach 11 bis 30 Tagen identifiziert. Diese Patienten hatten eine Autoimmunhepatitis, eine SSC und einen Morbus Still des Erwachsenen. 31 bis 90 Tage dauerte es bei 13 Prozent (n=3) der nicht-DILI-Patienten bis zum Erreichen einer Diagnose. In diesen Fällen waren die Leberschädigungen alkoholtoxisch, durch eine Autoimmunhepatitis und eine SSC verursacht. Bei zwei der 23 Patienten (9 Prozent) wurden die Ursachen der Leberschädigung erst mit einer erheblichen Verzögerung von 192 beziehungsweise 273 Tagen ausfindig gemacht. Die Patienten litten an einer Autoimmunhepatitis, die differentialdiagnostisch nicht sicher von einer primär biliären Cholangitis abzugrenzen war, beziehungsweise an einer – zunächst als DILI eingestuft – Leberschädigung im Rahmen einer Zöliakie. Auffallend war, dass die Diagnose einer Autoimmunhepatitis bei keinem der fünf Fälle innerhalb der ersten zehn Tage gestellt wurde

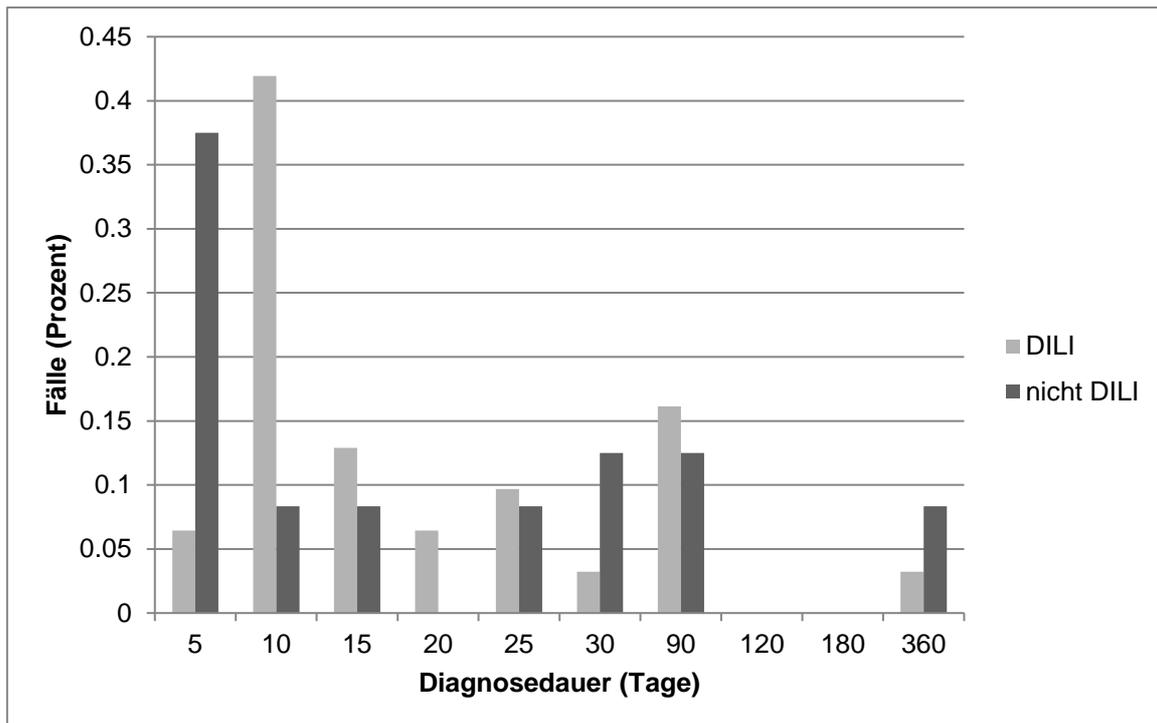


Abbildung 3: Verteilung der Diagnosedauer bei DILI - und nicht-DILI - Fällen

4.3 Charakteristika der DILI-Fälle und ihr Vergleich zu anderen Studienpopulationen

31 der Patienten hatten eine akute Leberschädigung medikamentös-toxischer Ursache. 15 der 31 DILI-Patienten (48 Prozent) waren weiblich. Auch in den meisten anderen Studien liegt der Frauenanteil bei etwa 50 Prozent. Nur in der französischen DILI-Studie sowie bei einem Patientenkollektiv aus Deutschland ist der Frauenanteil mit 64 Prozent höher (Douros et al., 2015; Sgro et al., 2002). Das durchschnittliche Alter der DILI-Patienten betrug 55 Jahre. In den meisten anderen Studien, die erwachsene DILI-Patienten einschlossen, war das Durchschnittsalter ebenfalls 54 bis 55 Jahre. Lediglich in der amerikanischen DILI-Studie waren die Patienten mit durchschnittlich 49 Jahren etwas jünger. Von den 31 DILI-Patienten waren es sechs (19 Prozent), die nur ein einziges Medikament einnahmen, 25 (81 Prozent) wandten mindestens zwei Medikamente an und 21 Studienteilnehmer (68 Prozent) nahmen mindestens drei Medikamente ein. In anderen Studienpopulationen dagegen lag der Anteil von DILI-Patienten, die nur ein einziges Medikament einnahmen bei 73 bis 85 Prozent (E. S. Bjornsson et al., 2013; N. Chalasani et al., 2008; Sgro et al., 2002).

Die Leberschädigung trat bei den DILI-Patienten der eigenen Studie mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von 36 Tagen nach Beginn der Medikamenteneinnahme auf. Bei 22 der 31 Patienten (71 Prozent) wies die Leberschädigung ein hepatozelluläres

Muster auf, bei sieben (23 Prozent) ein cholestatisches und bei zweien (7 Prozent) ein gemischtes. Auch in allen anderen betrachteten Studienpopulationen ist das vorwiegende Schädigungsmuster bei DILI hepatozellulär (siehe Tabelle 19). In der eigenen Studie war der Anteil an Patienten mit hepatozellulärer Leberschädigung mit 71 Prozent allerdings noch höher als in den meisten anderen Studien.

Bezüglich des Schweregrades hatten acht (26 Prozent) der DILI-Patienten einen leichten Leberschaden ohne Bilirubinanstieg, bei elf Patienten (36 Prozent) war die Schädigung moderat mit Bilirubinanstieg, vier (13 Prozent) erlitten eine schwere Leberschädigung, die sich spontan besserte und acht Patienten (26 Prozent) erhielten entweder eine Lebertransplantation oder starben. Die Kriterien für den jeweiligen Schweregrad der Leberschädigung sind in Tabelle 6 aufgeführt. Von den 23 Patienten, die DILI ohne Transplantation überlebten, kam es bei 22 zu einer Remission der Leberschädigung. Bei einem Patienten mit hepatozellulärer Schädigung wurde die Leberschädigung chronisch (3 Prozent). Damit kam bei 29 Prozent der DILI-Patienten zu Lebertransplantation, Tod oder Chronifizierung. Auch bei den Untersuchungen des US-amerikanischen DILI-Netzwerkes endete DILI bei fast einem Viertel der 899 Patienten mit einer Lebertransplantation, dem Tod oder einem chronischen Leberschaden (N. Chalasani et al., 2015). In den meisten anderen Studien war der Anteil an letaler oder in einer Lebertransplantation endender medikamenteninduzierter Leberschäden geringer (Tabelle 19).

Die Medikamentengruppen, die in der vorliegenden Studie am häufigsten eine Leberschädigung auslösten, waren nicht-steroidale Antiphlogistika, orale Antikoagulantien, sowie Thyreostatika, Antiinfektiva, Immunmodulatoren, Antipsychotika und Protonenpumpeninhibitoren (Tabelle 17). Auch in anderen Studien sind nicht-steroidale Antiphlogistika meist unter den häufigsten Auslösern. Im Unterschied zu den meisten anderen Studien, in denen Antibiotika in der Regel für die meisten DILI-Fälle verantwortlich sind, waren es in der eigenen Studie nur zwei Fälle (7 Prozent).

Wirkstoffgruppe	n	Wirkstoff	n
NSAID	8	Diclofenac	4
		Metamizol	3
		Indomethacin	1
OAK	4	Phencrocoumon	4
Thyreostatika	2	Carbimazol	2
Antibiotika	2	Ciprofloxacin	1
		Piperacillin + Tazobactam	1
Immunmodulatoren	2	Glatirameracetat	1
		Pembrolizumab	1
Antipsychotika	2	Olanzapin	1
		Fluspirilen	1
PPI	2	Omeprazol	1
		Pantoprazol	1
Antihistaminikum	1	Cetirizin	1
Antifibrotikum	1	Potaba	1
NMH	1	Enoxaparin	1
PDE-5-Hemmer	1	Tadalafil	1
Serotonin-Rezeptor-Antagonist	1	Sumatriptan	1
Orales Kontrazeptivum	1	Ethinylestradiol + Levonorgestrel	1
Tyrosinkinasehemmer	1	Sunitinib	1
Vitamin-A-Analogon	1	Acitretin	1
Muskelrelaxans	1	Flupirtin	1
	31		31

Tabelle 17: DILI-auslösende Medikamente der Studienteilnehmer (NSAID: Non-steroidal antiinflammatory drug, OAK: Orales Antikoagulans, PPI: Protonenpumpeninhibitor, NMH: niedermolekulares Heparin, PDE-5-Hemmer: Phosphodiesterase-5-Hemmer)

Neben dem Vergleich der demographischen Merkmale, der Verteilung von Schädigungsmuster und Schweregrad sowie der DILI-Auslöser wurde geprüft, ob weitere Zusammenhänge, die in diversen Studien beschrieben worden waren, auf die eigene Studienpopulation zutreffen. So wurde vielfach gezeigt, dass hepatozelluläre medikamenteninduzierte Schädigungen häufiger schwerwiegende Folgen haben als solche mit cholestatischem Muster (E. S. Bjornsson et al., 2013; N. Chalasani et al., 2015). Dieser Zusammenhang zeichnete sich ebenfalls in der eigenen Studie deutlich ab, wenn auch auf Grund relativ geringer Fallzahlen nicht statistisch signifikant: Während von den 22 hepatozellulären DILI-Fällen sieben transplantiert wurden oder starben (31 Prozent), endete DILI in nur einem der sieben cholestatischen Fälle in einer Transplantation (14 Prozent). Zusätzlich trat bei vier (18 Prozent) der hepatozellulären Fälle und bei keinem der cholestatischen Fälle ein Leberversagen auf, welches sich ohne Transplantation wieder besserte, entsprechend dem Schweregrad 3. Von den zwei DILI-Patienten mit gemischtem Schädigungsmuster erlitt keiner eine schwere oder gar letale

Leberschädigung (Tabelle 18). Des Weiteren trifft es auf die eigene Studienpopulation zu, dass die Erfüllung von *Hy's law* bei DILI mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Bei 19 der 31 DILI Patienten (61 Prozent) war *Hy's law* gegeben, ein Anteil, der in etwa dem der Studienpopulation des spanischen DILI-Netzwerkes entspricht, bei der *Hy's law* auf die Hälfte der DILI-Fälle zutraf (Robles-Diaz et al., 2014). Von den 19 *Hy's-law*-Fällen endeten acht Fälle letal oder in einer Lebertransplantation (42 Prozent). Dagegen hatte von den 12 DILI-Patienten, die die Kriterien nicht erfüllten, kein einziger solch schwerwiegende Folgen der Leberschädigung. Zusätzlich konnte in der eigenen Studienpopulation beobachtet werden, dass ein akutes Leberversagen, welches durch idiosynkratische Medikamententoxizität ausgelöst wurde, seltener zu Spontanremissionen führt, als ein akutes Leberversagen anderer Ursache, beispielsweise durch Minderperfusion im Rahmen einer kardialen Insuffizienz oder durch eine HAV-Infektion. Von zehn DILI-Patienten, die eine mentale Alteration und eine Koagulopathie mit einem INR von mindestens 1,5 aufwiesen, die also die Kriterien für ein akutes Leberversagen erfüllten, erholten sich nur zwei (20 Prozent) spontan. Von den sechs nicht-DILI-Patienten mit akutem Leberversagen erholten sich dagegen fünf (83 Prozent). Auch in der Literatur liegt die Rate an transplantationsfreiem Überleben bei akutem Leberversagen durch DILI bei rund 25 Prozent, während das transplantationsfreie Überleben bei allen Fällen von akutem Leberversagen bei immerhin 50 Prozent lag (William M Lee, Larson, & Stravitz, 2011; Ostapowicz et al., 2002; Reuben et al., 2010)

DILI	alle Muster	hepatozellulär	gemischt	cholestatisch
gesamt	31	22	2	7
w	15	11	1	3
m	16	11	1	4
<u>Schweregrade aller Fälle</u>				
mild	8	4	1	3
moderat	11	7	1	3
schwer	4	4	0	0
Tod oder LTx	8	7	0	1
	31			
<u>Schweregrade der weiblichen Fälle</u>				
mild	2	1	0	1
moderat	6	3	1	2
schwer	3	3	0	0
Tod oder LTx	4	4	0	0
	15			

Tabelle 18: Zusammenhänge zwischen Schweregrad von DILI und Schädigungsmuster beziehungsweise Geschlecht

Auch weitere, in anderen Studien festgestellte Zusammenhänge sind in der eigenen Studie nachvollziehbar, so zum Beispiel die Korrelation eines hepatozellulären Schädigungsmusters mit einem niedrigeren Alter, einer längeren Latenzzeit und höheren Transaminasenkonzentrationen, wie sie von Chalasani et al. 2015 beschrieben wurde. Die Patienten mit hepatozellulärer Schädigung waren in der eigenen Studie mit durchschnittlich 48 Jahren deutlich jünger als diejenigen mit einer cholestatischen Schädigung, die durchschnittlich 65 Jahre alt waren. Alle DILI-Episoden der Patienten, die älter als 70 Jahre alt waren, waren cholestatisch; es gab unter ihnen keinen Fall von hepatozellulärem DILI. Umgekehrt gab es unter den Studienteilnehmern unter 40 Jahren auch keinen cholestatischen Fall; sie alle hatten einen hepatozellulären beziehungsweise gemischten medikamenteninduzierten Leberschaden. Die Latenzzeit bis zum Auftreten von DILI betrug bei hepatozellulären Schädigungen durchschnittlich 90 Tage, während bei cholestatischem DILI nur durchschnittlich 16 Tage vergingen. Die Werte der ALT im Plasma, sowohl diejenigen zu Beginn der Leberschädigung als auch die maximalen Werte, lagen bei den hepatozellulären Fällen um ein vielfaches höher als bei den cholestatischen Leberschädigungen. Der durchschnittliche initiale Wert der ALT betrug bei den hepatozellulären DILI-Fällen das 44-fache des oberen Normwertes und bei den cholestatischen DILI-Fällen das 2,5-fache. Auch wenn die Fallzahlen der eigenen Studie

nicht für statistisch signifikante Analysen ausreichen, sind diese beschriebenen Zusammenhänge dennoch deutlich erkennbar.

Auch die Hypothese, dass Frauen ein erhöhtes Risiko für ein akutes Leberversagen durch DILI haben, kann in der eigenen Studienpopulation ansatzweise nachvollzogen werden, wenn auch an sehr geringen Fallzahlen (Robles-Diaz et al., 2014). So waren drei von vier Patienten weiblich, deren medikamenteninduzierte Leberschädigung den Schweregrad 3 hatte, was einer schweren Schädigung mit Zeichen der Leberfunktionseinschränkung entspricht (Tabelle 18). DILI-Episoden, die mit einer Lebertransplantation oder dem Tod endeten, waren dagegen in der eigenen Studie bei beiden Geschlechtern gleich häufig: jeweils vier Frauen und Männer erlitten eine solch schwere Leberschädigung.

Einige in anderen Studien beschriebene Zusammenhänge konnten in der eigenen Studie nicht nachvollzogen werden. Beispielsweise beschrieben Andrade et al. 2005, dass cholestatische Leberschädigungen häufiger mit einem Ikterus einhergehen als hepatozelluläre Schäden. Unter den DILI-Fällen der eigenen Studienpopulation war eher eine umgekehrte Tendenz zu sehen: in 68 Prozent der hepatozellulären DILI-Fälle und nur bei 57 Prozent der cholestatischen DILI-Fälle traten ein Ikterus beziehungsweise erhöhte Bilirubinwerte auf. Zu der Beobachtung, dass cholestatische DILI-Fälle häufiger chronisch verlaufen (Andrade et al., 2005; N. Chalasani et al., 2015), kann anhand der eigenen Studienpopulation keine Aussage getroffen werden, da insgesamt nur ein einziger Fall von chronischem DILI auftrat.

Quelle	n	weiblich (%)	Alter (Mittelwert, Jahre)	Hepatozell. (%)	Gemischt (%)	Chol. (%)	Ikterus (%)	Chronizität (%)	letal oder LTx (%)
Sgro et al., 2002	34	64	54	54	47		29	0	6
Andrade et al., 2005	446	49	55	58	22	20	71	10	7
Lucena et al., 2009	603	49	54	55	25	21			
Robles-Diaz et al., 2014	771	49	54	64	17	21	66		4
E. S. Bjornsson et al., 2013	96	54	55	42	26	32		4	1
Chalasani et al., 2015	899	59	49	54	23	23		17 ¹	7
Chalasani et al., 2008	300	60	48	57	20	23		13 ¹	6
Molleston et al., 2011	30	70	14	78	9	13		7 ¹	4
Douros et al., 2016	198	64	56	60	20	13	44		2
Mittelwert (Range)	375 (30-899)	58 (49-70)	49 (14-56)	58 (42-78)	20 (9-26)	21 (13-32)	53 (29-71)	5 (0-17)	5 (1-7)
eigene Studie	31	48	55	71	7	23		3	23

Tabelle 19: Demographische und klinische Charakteristika von DILI-Patienten in verschiedenen Studien (¹ nach sechs Monaten)

Quelle	Antiinfektiva	NSAID	ZNS	Immun/ Antineopl	HDS	Statine	Narkotika	PPI	OAK
Aithal, Rawlins, & Day, 1999	30%	25%	7%						
Sgro et al., 2002	19%	16%	13%						
Ibanez, Perez, Vidal, & Laporte, 2002	24%	38%	30%						
Russo, Galanko, Shrestha, Fried, & Watkins, 2004	10%		19%		5%				
De Abajo, Montero, Madurga, & Garcia Rodriguez, 2004.	27%	8%	5%						
Meier et al., 2005	33%			12%					
Andrade et al., 2005	20%	13%							
E. Bjornsson & Olsson, 2005	27%	5%	6%				2%		
De Valle, Av Klinteberg, Alem, Olsson, & Bjornsson, 2006	31%	18%		7%		5%			
E. Bjornsson & Olsson, 2006	4%	9%	4%						
Chalasanani et al., 2008	46%	5%	15%	5%	9%				
Navarro et al., 2014					16%				
Bessone, Hernandez, Lucena, & Andrade, 2016	19%	32%	4%	5%			3%		
E. S. Bjornsson et al., 2013	37%	6%	7%	10%	16%	3%			
Douros et al., 2015	34%	23%	27%	10%		3%		2%	13%
Douros et al., 2016					5%				
Mittelwert (Range)	26% (4-46)	16% (5-38)	12% (4-30)	8% (5-12)	10% (5-16)	4% (3-5)	2% (2-3)	2%	13%
Eigene Studie (n=31)	6,5%	25,8%	9,7%	9,7%				6,5%	12,9%

Tabelle 20: Häufige Auslöser von DILI in verschiedenen Studien (NSAID: *Non Steroidal Antiinflammatory Drugs*, ZNS: ZNS-wirksame Medikamente, Immun/ Antineopl: Immunmodulatoren und antineoplastische Medikamente, HDS: *Herbals and Dietary Supplements* = Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmittel, PPI: Protonenpumpeninhibitoren, OAK: Orale Antikoagulantien)

4.4 Charakteristika der nicht-DILI-Fälle im Vergleich zu den DILI-Fällen

Hinsichtlich ihrer persönlichen Merkmale waren die Patienten mit nicht-medikamentös verursachter Leberschädigung den DILI-Patienten sehr ähnlich, wie in Tabelle 21 dargestellt. Das mittlere Alter der nicht-DILI-Patienten betrug ebenfalls 55 Jahre. Der Frauenanteil war mit 39 Prozent etwas geringer als in der DILI-Gruppe, jedoch nicht signifikant. Auch bezüglich BMI und Ethnizität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Außerdem wurden DILI – und nicht-DILI – Fälle hinsichtlich der Latenzzeit bis zum Auftreten der Leberschädigung, des Musters und des Ausgangs der Leberschädigung verglichen. Hier zeigte sich unter den nicht-DILI-Patienten mit 43 Prozent ein größerer Anteil cholestatischer Leberschädigungen. Auch chronische Fälle waren unter den nicht-medikamentösen Leberschädigungen mit 17 Prozent häufiger. Dies ist nachvollziehbar, da Erkrankungen wie eine Autoimmunhepatitis, sekundär sklerosierende Cholangitis oder auch alkoholinduzierte Leberschädigungen typischerweise chronisch verlaufen. Die Unterschiede zwischen DILI- und nicht-DILI-Patienten bezüglich des Leberschädigungsmusters und des Outcomes waren jedoch auf Grund zu geringer Fallzahlen nicht signifikant. Auch die Höhe der Laborparameter ALT, AST und AP lieferte keine signifikanten Unterscheidungsmerkmale zwischen der DILI-Gruppe und der nicht-DILI-Gruppe, weder zu Beginn der Leberschädigung, noch bei Erreichen der Maximalwerte, noch zum Zeitpunkt der maximalen Bilirubinerhöhung. Dennoch besteht eine Tendenz zu höheren Transaminasenwerten im Rahmen medikamenteninduzierter Leberschäden. Dagegen waren die Bilirubinkonzentrationen eher bei den nicht-DILI-Patienten höher. Auch dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Merkmal	DILI - Gruppe	nicht - DILI Gruppe	p - Wert
Alter, Jahre, Mittelwert (Spanne)	55 (14-79)	55 (22-74)	n. s.
Frauen, n (%)	15 (48%)	9 (39%)	n. s.
Ethnie			
• Kaukasisch, n (%)	30 (97%)	23 (100%)	n. s.
• Hispanisch, n (%)	1 (3%)		
BMI (kg/m ²)	22,0 (16,8 - 34,7)	25,4 (19,2 - 40,8)	n. s.
Latenzzeit, Tage	36 (1 - 370)	22 (0-1470)	n. s.
Zeit bis zur Blutentnahme für MH-Zellen, Tage	10 (2 - 254)	11 (3 - 338)	n. s.
Muster der Leberschädigung bei Beginn			
• Hepatozellulär, n (%)	22 (71%)	13 (57%)	n. s.
• Gemischt, n (%)	2 (7%)		
• Cholestatisch, n (%)	7 (23%)	10 (43%)	
Outcome			
• Remission, n (%)	22 (71%)	18 (78%)	n. s.
• Chronifizierung, n (%)	1 (3%)	4 (17%)	
• Tod, auf Grund von Lebererkrankung, n (%)	1 (3%)	-	
• Tod, nicht auf Grund von Lebererkrankung, n (%)	1 (3%)	1 (4%)	
• Lebertransplantation, n (%)	6 (19%)	-	
ALT, als Vielfaches der oberen Normgrenze			
• bei Beginn	27,8 (0,8 - 108,2)	15,1 (0,9 - 107,5)	n. s.
• am Maximum	35,5 (1,8 - 108,2)	26,0 (1,1 - 107,5)	n. s.
• bei maximalem Gesamtbilirubin	19,3 (0,8 - 80,0)	9,3 (0,9 - 84,7)	n. s.
AST, als Vielfaches der oberen Normgrenze			
• bei Beginn	12,8 (1,0 - 202,2)	9,1 (0,9 - 139,2)	n. s.
• am Maximum	17,8 (1,7 - 202,2)	13,0 (0,9 - 139,2)	n. s.
• bei maximalem Gesamtbilirubin	6,2 (1,0 - 42,4)	5,2 (1,1 - 63,1)	n. s.
AP, als Vielfaches der oberen Normgrenze			
• bei Beginn	1,6 (0,5 - 5,3)	1,6 (0,6 - 8,6)	n. s.
• am Maximum	2,0 (1,0 - 9,0)	2,0 (1,0 - 33,8)	n. s.
• bei maximalem Gesamtbilirubin	1,7 (0,5 - 9,0)	1,9 (0,5 - 33,8)	n. s.
Gesamtbilirubin, als Vielfaches der oberen Normgrenze			
• bei Beginn	2,2 (0,0 - 48,8)	7,0 (0,3 - 27,3)	n. s.
• am Maximum	3,2 (0,5 - 50,9)	11,0 (0,7 - 41,9)	n. s.
R-Ratio			
• bei Beginn	21,8 (0,3 - 76,0)	12,7 (0,2 - 66,2)	n. s.
• bei maximalem Gesamtbilirubin	13,5 (0,3 - 76,0)	7,0 (0,1 - 47,4)	n. s.

Tabelle 21: Demographische, klinische und laborchemische Merkmale der 31 DILI- und der 23 nicht-DILI-Patienten (n: Anzahl; BMI: Body Mass Index; ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, AP: Alkalische Phosphatase, n.s.: nicht signifikant)

4.5 Analyse zweier Diagnoseinstrumente: RUCAM-Score versus MH-Zellen

4.5.1 Festlegung der Cut-Off-Werte von RUCAM-Score und MH-Zellen

Um die Aussagekraft zweier Instrumente zur Kausalitätszuordnung bei DILI zu vergleichen, wurden ihre Ergebnisse jeweils mit der klinischen Diagnose durch Experten, dem aktuellen Goldstandard, abgeglichen. Zunächst musste festgelegt werden, ab welcher Punktzahl im RUCAM-Score beziehungsweise ab welchem Toxizitätswert im MH-Zell-Test die Diagnose DILI angenommen werden kann. Der jeweils am besten geeignete Grenzwert sollte mit einer maximalen Sensitivität und Spezifität der Tests einhergehen. Letztendlich ergab sich so als Grenzwert des RUCAM-Score eine Punktzahl von sechs: sechs oder mehr Punkte, also eine Einstufung von DILI als mindestens ‚wahrscheinlich‘, werden somit gleichgesetzt mit der Diagnose DILI. Bei fünf Punkten oder weniger gilt der Fall als nicht medikamentös-toxisch bedingt. Als Grenzwert der MH-Zellen wurde ein Toxizitätswert von zwei gewählt. Analog bedeutet hier ein Wert von zwei oder mehr, dass DILI angenommen wird. Ein Wert unter zwei entspricht einem nicht-DILI-Fall.

4.5.2 Diagnose durch RUCAM-Score und MH-Zell-Test bei den sicheren DILI- und nicht-DILI Fällen

Zunächst wurden die Sensitivität und Spezifität der beiden Methoden nur bei den Fällen geprüft, deren Diagnose ohne jeden Zweifel gestellt werden konnte. Dies war bei 11 der DILI-Fälle sowie bei 12 der nicht-DILI-Fälle zutreffend. Als sichere DILI-Fälle wurden diejenigen angenommen, die in der klinischen Einschätzung nach der DILIN-Skala (Tabelle 7) als ‚sicher‘ DILI bezeichnet wurden. Die definitiven nicht-DILI-Fälle sind diejenigen, die klinisch als ‚unwahrscheinlich‘ eingestuft wurden. Bei ihnen konnte eine alternative Ursache, wie eine Autoimmunhepatitis, eine Hepatitis A oder eine Fälle mit einer unzweifelhaften Diagnose wurde zunächst nur ein Medikament getestet – bei den DILI-Fällen das die Leberschädigung verursachende und bei den nicht-DILI-Fällen dasjenige, das vor Sicherung der tatsächlichen Diagnose am ehesten als DILI-Auslöser in Betracht gekommen war. Im RUCAM-Score erzielten die elf DILI-auslösenden Medikamente allesamt sechs Punkte oder mehr. Das heißt, dass der RUCAM-Score alle elf sicheren DILI Fälle richtigerweise als solche einschätzte – es traten keine falsch negativen Ergebnisse auf. Von den zwölf sicheren nicht-DILI-auslösenden Medikamenten stufte der RUCAM-Score zwei fälschlicherweise als ‚wahrscheinliche‘ DILI-Auslöser ein, mit sechs beziehungsweise sieben Punkten. Somit lieferte der RUCAM-Score hier zwei falsch positive Ergebnisse. Die tatsächlichen Ursachen der Leberschädigung bei diesen Patienten waren eine Zöliakie beziehungsweise ein Morbus Still des Erwachsenen.

Im Vergleich dazu lieferte der MH-Zell-Test folgende Ergebnisse: unter den elf sicheren DILI-Fällen blieb der Anstieg der Toxizitätsparameter bei einem Patienten aus, es gab hier

also ein falsch negatives Ergebnis. Im Unterschied zum RUCAM-Score identifizierte die Toxizitätsuntersuchung mittels MH-Zellen alle zwölf nicht-DILI Fälle richtigerweise als solche. Das heißt, dass bei allen sicheren nicht-DILI-Fällen die Toxizitätswerte der hauptverdächtigen Medikamente unter zwei blieben und es somit keine falsch positiven Ergebnisse gab.

4.5.3 Diagnose durch RUCAM-Score und MH-Zell-Test bei allen DILI- und nicht-DILI-Fällen

Als nächstes wurde analysiert, wie der RUCAM-Score und die MH-Zellen bei der Diagnosestellung aller 31 DILI-Fälle und aller 23 nicht-DILI-Fälle abschnitten. Je Studienteilnehmer wurde zunächst erneut nur ein Medikament getestet – bei den DILI-Fällen das die Leberschädigung verursachende und bei den nicht-DILI-Fällen wiederum dasjenige, das vor Sicherung der tatsächlichen Diagnose am ehesten als DILI-Auslöser in Betracht gekommen war. In der DILI-Gruppe erkannten sowohl der RUCAM-Score als auch der MH-Zell-Test 29 der 31 hauptverdächtigen Medikamente korrekterweise als DILI-Auslöser. Somit gab es jeweils zwei falsch negative Ergebnisse, die unter den für die Diagnose DILI benötigten sechs Punkten im RUCAM-Score und unter einem Wert von zwei im Toxizitätstest blieben. Bei der korrekten Identifizierung der nicht-DILI Patienten war der MH-Zell-Test dem RUCAM-Score jedoch deutlich überlegen. Die MH-Zellen zeigten bei keinem der 23 am ehesten verdächtigen Medikamente in der nicht-DILI Gruppe eine erhöhte Toxizität an. Unter den nicht-DILI Patienten gab es also im MH-Zell-Test keine falsch positiven Ergebnisse. Im RUCAM-Score erreichten dagegen sechs der 23 Medikamente (26 Prozent) sechs Punkte oder mehr und wurden so fälschlicherweise als DILI eingestuft. Die Ergebnisse von RUCAM-Score und MH-Zell-Test der 31 DILI-auslösenden Medikamente beziehungsweise der 23 hauptverdächtigen Medikamente der nicht-DILI-Fälle sind in Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt

4.5.4 Einstufung der Begleitmedikamente aller Studienteilnehmer durch RUCAM-Score und MH-Zell-Test

Als nächstes wurde die Aussagekraft beider Tests anhand der Begleitmedikamente der Studienteilnehmer durchgeführt. Hier sollte insbesondere in der Gruppe der DILI-Patienten überprüft werden, wie gut die beiden Tests zwischen dem tatsächlichen DILI-auslösenden Medikament und den Begleitmedikamenten als potentielle DILI-Auslöser differenzieren können. Die DILI-Patienten nahmen neben den 31 DILI auslösenden Wirkstoffen noch insgesamt 53 weitere Medikamente ein. 27 dieser 53 Begleitmedikamente (51 Prozent) erreichten im RUCAM-Score sechs oder mehr Punkte, galten also als DILI-Auslöser. Bei neun von 31 DILI-Patienten war der RUCAM-Score mindestens eines Begleitmedikamentes identisch mit der Punktzahl des hauptverdächtigen Medikamentes. Der RUCAM-Score lieferte somit keine echten

Hinweise zur Identifikation des tatsächlichen DILI-Auslösers. Nach Durchführung der MH-Zell-Tests mit den 53 Begleitmedikamenten zeigten vier davon (7,5 Prozent) eine erhöhte Toxizität, also einen falsch positiven Wert. Von diesen vier spielten allerdings wohl zwei Wirkstoffe tatsächlich eine Rolle bei DILI: Levonorgestrel wurde in Kombination mit dem DILI-Auslöser Ethinylestradiol als orales Kontrazeptivum eingenommen und ist vermutlich für die Leberschädigung mit verantwortlich. Ein weiteres der vier Medikamente, nämlich Risperidon, führte vor dem Auftreten von DILI durch Olanzapin bereits ebenfalls zu einem vorübergehenden Transaminasenanstieg. In einer Untergruppe von DILI-Patienten, die mindestens zwei Medikamente, also mindestens ein Begleitmedikament, einnahmen, wurde ebenfalls die Aussagekraft von RUCAM-Score und MH-Zellen überprüft. Diese Gruppe bestand aus 15 Patienten, die insgesamt 57 Medikamente einnahmen, also 42 Begleitmedikamente. Der RUCAM-Score schrieb 16 dieser Begleitmedikamente (38 Prozent) eine Rolle als DILI-Auslöser zu. Im MH-Zell-Test dagegen waren nur zwei falsch positive Ergebnisse vorhanden (5 Prozent).

Die Patienten der nicht-DILI-Gruppe nahmen neben den 23 primär verdächtigen Medikamenten insgesamt 39 Begleitmedikamente ein. Bei der Untersuchung dieser 39 Medikamente erreichten zwei im RUCAM-Score eine Punktzahl von acht und somit ein falsch positives Ergebnis (fünf Prozent). Bei den 23 Hauptmedikamenten in der nicht-DILI Gruppe ergab der RUCAM-Score sechs falsch positive Ergebnisse (26 Prozent), wie oben erläutert. Im MH-Zell-Test zeigte keines der 39 Begleitmedikamente der nicht-DILI-Patienten einen Anstieg der Toxizitätsparameter, es gab also kein einziges falsch positives Ergebnis – wie auch bei den 23 Hauptmedikamenten nicht.

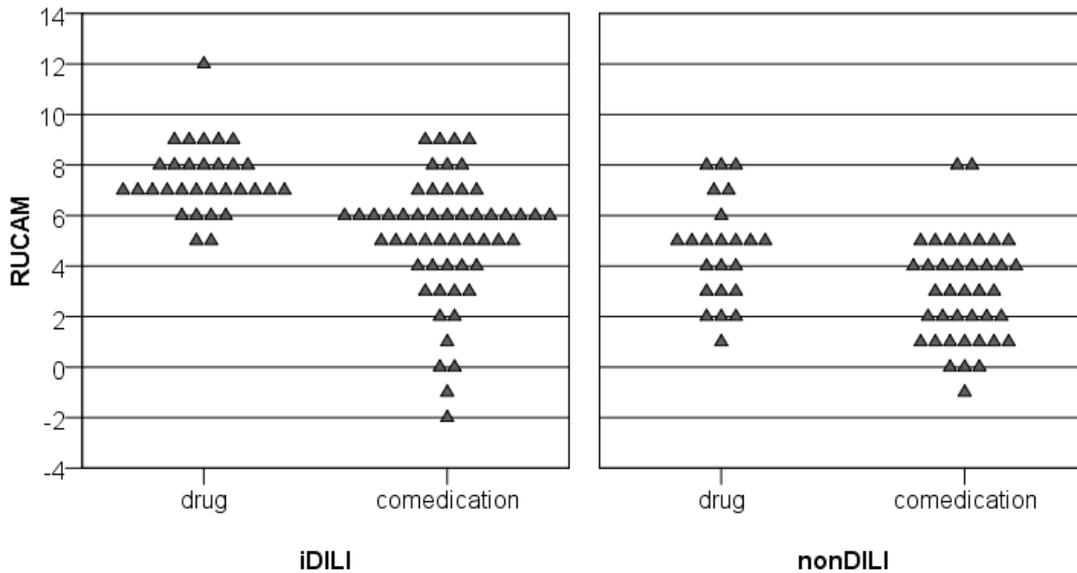


Abbildung 4: RUCAM Scores aller Medikamente der DILI- und nicht-DILI-Patienten (*drug*: 31 DILI auslösende Medikamente beziehungsweise 23 hauptverdächtige Medikamente der nicht-DILI-Patienten; *comedication*: 53 Begleitmedikamente der DILI-Patienten beziehungsweise 39 Begleitmedikamente der nicht-DILI-Patienten, RUCAM-Werte ≥ 6 stehen für die Einordnung eines Medikamentes als DILI-Auslöser)

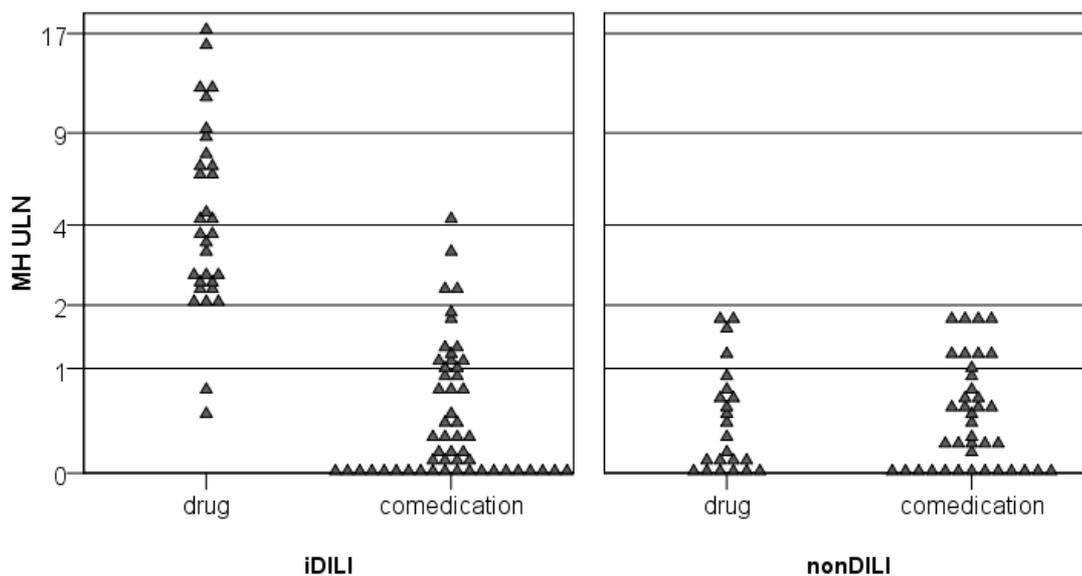


Abbildung 5 Ergebnisse des MH-Zell-Tests aller Medikamente der DILI- und nicht-DILI-Patienten (*drug*: 31 DILI auslösende Medikamente beziehungsweise 23 hauptverdächtige Medikamente der nicht-DILI-Patienten; *comedication*: 53 Begleitmedikamente der DILI-Patienten beziehungsweise 39 Begleitmedikamente der nicht-DILI-Patienten, Werte im MH-Zell-Test ≥ 2 stehen für die Einordnung eines Medikamentes als DILI-Auslöser)

4.5.5 Einstufung aller Medikamente der Studienteilnehmer durch RUCAM-Score und MH-Zellen in Abhängigkeit von der klinischen Diagnose

Schließlich wurden die Ergebnisse des RUCAM-Score und des MH-Zell-Tests von allen 146 von den Studienteilnehmern eingenommenen Medikamenten mit der klinischen Einschätzung abgeglichen, und zwar je nach klinischer Diagnosekategorie. Es sollte geprüft werden, in welchem Maße die beiden Tests, unabhängig von der klinischen Einschätzung, die Medikamente korrekterweise als DILI-Auslöser beziehungsweise als nicht hepatotoxisches Begleitmedikament identifizieren können.

Laut klinischer Einschätzung ‚sichere‘ DILI-Auslöser waren die elf Medikamente der definitiven DILI-Fälle. 19 Medikamente wurden klinisch als ‚sehr wahrscheinliche‘ DILI-Auslöser eingestuft, darunter 16, die tatsächlich DILI verursachten, und 3 Begleitmedikamente. Als ‚wahrscheinliche‘ DILI-Auslöser wurden 14 Medikamente klassifiziert, darunter 4 tatsächliche DILI-Auslöser und zehn Begleitmedikamente. 47 Wirkstoffe galten als ‚mögliche‘ DILI-Verursacher und 55 als ‚unwahrscheinliche‘ Ursache von DILI. Wie bereits erwähnt, wurden alle elf ‚sicheren‘ DILI-Auslöser von RUCAM richtigerweise als solche erkannt. Auch die laut klinischer Einschätzung ‚sehr wahrscheinlichen‘ oder ‚unwahrscheinlichen‘ DILI-Auslöser, also die Medikamente, deren Rolle klinisch relativ eindeutig zugeordnet werden konnte, stufte der RUCAM-Score zum Großteil korrekt ein: 14 von 19 (74 Prozent) beziehungsweise 46 von 55 Medikamenten (84 Prozent) bezeichnete der RUCAM-Score richtigerweise als DILI-Auslöser beziehungsweise als nicht-DILI-Auslöser. In den mittleren Kategorien, in denen die klinische Diagnose nicht so eindeutig war und DILI durch das Medikament als ‚wahrscheinlich‘ oder ‚möglich‘ eingeschätzt wurde, zeigte der RUCAM-Score jedoch viele inkorrekte Resultate: von den 14 Medikamenten, die laut klinischer Einschätzung ‚wahrscheinlich‘ Auslöser von DILI waren, bezeichnete der RUCAM nur sieben ebenfalls als wahrscheinlich – die anderen sieben wurden durch RUCAM nicht als DILI-Auslöser eingestuft. Von den insgesamt 47 Medikamenten, die klinisch als ‚möglicher‘ DILI-Auslöser eingeordnet wurden, stufte der RUCAM-Score 31 korrekt ein, 16 jedoch falsch (34 Prozent).

Insgesamt lieferte der RUCAM-Score bei 37 von 146 Medikamenten also ein inkorrektes Ergebnis (25 Prozent). Dagegen stimmten die Ergebnisse der MH-Zell-Tests stimmten nur bei sechs von 146 getesteten Medikamenten nicht mit der Experteneinschätzung überein (vier Prozent). Die wenigen inkorrekten Ergebnisse verteilten sich weitgehend gleichmäßig auf die Wahrscheinlichkeitskategorien der Experteneinschätzung. Bei den 55 Medikamenten, die als DILI-Auslöser unwahrscheinlich waren, gab es sogar kein einziges falsches Ergebnis im MH-Zell-Test.

In der Untergruppe der 11 sicheren DILI-Fälle wurden 19 Begleitmedikamente eingenommen. Diese bezeichnete der RUCAM-Score bis auf eines, das sechs Punkte erreichte, korrekterweise nicht als DILI-Auslöser. Ebenfalls ein falsch positives Ergebnis lieferte hier der MH-Zell-Test. In der Untergruppe der 16 laut klinischer Einschätzung ‚sehr wahrscheinlichen‘ DILI-Fälle, konnte der RUCAM-Score dagegen nicht ausreichend gut zwischen den hauptverdächtigen Medikamenten und den Begleitmedikamenten unterscheiden: neben den 16 hauptverdächtigen Medikamenten nahmen diese Patienten insgesamt 38 weitere Mittel ein. 22 dieser 38 Begleitmedikamente (58 Prozent) erreichten im RUCAM-Score sechs oder mehr Punkte und damit ein falsch positives Ergebnis. Dagegen zeigte die Untersuchung der Medikamente mittels MH-Zellen in dieser Untergruppe nur zwei falsch positive Ergebnisse (fünf Prozent). Von den 15 Begleitmedikamenten, die die vier DILI-Patienten einnahmen, die als ‚wahrscheinlich‘ eingestuft wurden, erreichten im RUCAM-Score 10 (67 Prozent) ein falsch positives Ergebnis, während der MH-Zell-Test nur eines von 15 Begleitmedikamenten als DILI - Auslöser einstufte. Von den 11 hauptverdächtigen Medikamenten der letztlich sicheren nicht-DILI - Fälle, welche klinisch als ‚möglicher‘ DILI-Auslöser eingeordnet worden waren, waren im RUCAM-Score vier (36 Prozent) falsch positiv.

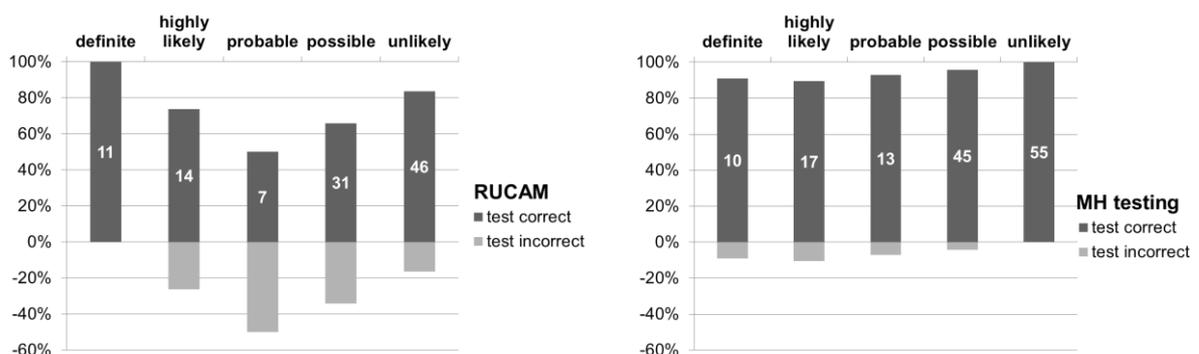


Abbildung 6: Korrekte Ergebnisse von RUCAM beziehungsweise MH-Zell-Test in Abhängigkeit vom DILIN-Score

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl der RUCAM-Score als auch der MH-Zell Test wenig falsch negative Ergebnisse aufweisen. Die Sensitivität beider Tests läge, wenn die Fallzahlen für eine solche Aussage ausreichen würden, bei 93,5 Prozent. Der RUCAM-Score lieferte jedoch viele falsch positive Resultate, vor allem in Fällen mit nicht ganz eindeutiger klinischer Einschätzung der Kausalität. Von den insgesamt 115 Medikamenten der Studienteilnehmer, die keine DILI-Auslöser waren, bewertete der RUCAM-Score 80 richtigerweise als solche, was eine hypothetische Spezifität von 69,6

Prozent bedeutet. Die gute Sensitivität des RUCAM-Scores geht also deutlich zu Lasten der Spezifität. Dagegen zeigte der MH-Zell-Test neben einer hohen Sensitivität auch eine sehr hohe Spezifität mit keinem falsch positiven Ergebnis unter den 62 Medikamenten der nicht-DILI Gruppe. Lediglich bei der Untersuchung der Begleitmedikamente der DILI-Fälle gab es vier falsch positive Ergebnisse, wobei zwei dieser vier Medikamente wahrscheinlich tatsächlich eine Rolle bei der Leberschädigung spielten. Seine aus diesen Zahlen berechnete Spezifität läge insgesamt also bei 96,5 Prozent. Die Analyse legt nahe, dass DILI zuverlässig ausgeschlossen werden kann, wenn der MH-Test negativ ist. Ein Überblick über die Resultate von RUCAM und MH-Zellen ist in Tabelle 22 dargestellt.

	RUCAM	MH-Zellen
DILI (n=31)	2/31 falsch negativ	2/31 falsch negativ
nicht-DILI (n=23)	6/23 (26%) falsch positiv	0/23 falsch positiv
Komedikationen bei DILI (n=53)	27/53 falsch positiv	4/53 falsch positiv
Komedikationen bei nicht-DILI (n= 39)	2/39 falsch positiv	0/39 falsch positiv

Tabelle 22: Überblick über die Resultate von RUCAM-Score und MH-Zellen bei den 31 DILI und 23 nicht-DILI –Fällen.

4.5.6 Weitere Überprüfungen des MH-Zell-Tests

Zur weiteren Validierung des Diagnosewerkzeugs der MH-Zellen wurden außerdem Toxizitätsmessungen mit fünf DILI-auslösenden Medikamenten (Phenprocoumon, Metamizol, Diclofenac, Indomethacin und Carbimazol) an den MH-Zellen von 22 bis 81 gesunden Spendern durchgeführt. Beispielsweise wurde Diclofenac an 81 und Indomethacin an 22 gesunden Spendern getestet. Bei keinem von ihnen zeigte sich ein Anstieg der Toxizitätsparameter, es gab also keine falsch positiven Ergebnisse. Auch bei den MH-Zellen der nicht-DILI Patienten löste Diclofenac keine Toxizität aus. Genauso verhielt es sich mit den MH-Zellen von Patienten, die DILI durch ein anderes Medikament als Diclofenac erlitten. Dies bestätigt die vorherigen Ergebnisse hinsichtlich der hohen Spezifität des MH-Zell-Tests. Bei allen nicht-DILI Fällen war der Test negativ.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden 54 Patienten mit akuter Leberschädigung untersucht. Nach ausführlicher Diagnostik wurde bei 31 von ihnen eine idiosynkratische Medikamentenreaktion als Ursache der Leberschädigung festgestellt, bei den anderen 23 Patienten wurde eine andere Ursache identifiziert. Die beiden Gruppen wurden im Hinblick auf demographische und klinische Merkmale sowie hinsichtlich der Dauer bis zum Erreichen der Diagnose verglichen. Hierbei zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen DILI- und nicht-DILI-Fällen. Des Weiteren wurden zwei Instrumente, die zur Kausalitätsklärung einer medikamenteninduzierten Leberschädigung verwendet werden können, anhand der Studienpopulation auf ihre Aussagekraft überprüft: der RUCAM-Score und der neu entwickelte MH-Zell-Test. Dabei ergab sich eine Überlegenheit des MH-Zell-Tests gegenüber dem RUCAM-Score, sowohl was die korrekte Identifikation der 31 DILI-auslösenden Medikamente betrifft als auch hinsichtlich der korrekten Zuordnung der anderen eingenommenen Medikamente als nicht DILI-auslösend. Der MH-Zell-Test lieferte – bei gleich wenigen falsch negativen Ergebnissen – deutlich weniger falsch positive Ergebnisse unter den eingenommenen Medikamenten, die bei den Patienten keine Leberschädigung auslösten. Diese eindeutig erkennbaren Tendenzen gilt es in zusätzlichen Untersuchungen mit einer größeren Patientenanzahl, die statistisch signifikante Aussagen erlaubt, zu bestätigen. Da die Charakteristika der 31 DILI-Patienten im Bezug auf Merkmale wie Alter, Geschlecht, Schädigungsmuster und Schweregrad denen anderer Studien, die mehrere hundert DILI-Patienten einschlossen, sehr ähnlich sind, kann eine gute Repräsentativität der eigenen Studienpopulation angenommen werden.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Studienaufbau

Vorrangiges Ziel der Studie war es, zwei Instrumente zu vergleichen, die die Diagnosefindung bei Verdacht auf eine medikamenteninduzierte Leberschädigung objektiver machen könnten, als es der aktuelle Goldstandard der klinischen Einschätzung durch Experten ist. Um die zwei Methoden, den RUCAM-Score und den MH-Zell-Test vergleichen zu können, wurden nur Patienten eingeschlossen, die in den Tagen bis Monaten vor Beginn der Leberschädigung mindestens ein Medikament eingenommen hatten. Es sollte überprüft werden, in welchem Maße der RUCAM-Score und der MH-Zell-Test ein Medikament – bei Patienten mit medikamenteninduzierter Leberschädigung – als DILI-Auslöser erkennen, beziehungsweise – bei Patienten mit Leberschädigung anderer

Genese – ein eingenommenes Medikament richtigerweise nicht als DILI-Auslöser einordnen. Es sollte also vor allem auch die Spezifität, also die Falsch-Positiven-Rate der beiden Tests überprüft werden. Um dies zu ermöglichen, wurden neben den DILI verursachenden Medikamenten auch die Begleitmedikamente der DILI-Patienten untersucht sowie die eingenommenen Medikamente der Patienten, deren Leberschädigung nicht medikamentös verursacht war. Um sicher zu stellen, dass die Diagnostik akuter, insbesondere medikamentös-toxischer Leberschädigungen exakt beobachtet werden konnte, wurde die Studie prospektiv durchgeführt.

Durch regelmäßige gezielte Suche nach Patienten mit akuter Leberschädigung im klinikinternen Computersystem sowie durch regelmäßige Rücksprache mit den Gastroenterologen des Klinikums der Universität München wurden potenzielle Studienteilnehmer ausfindig gemacht. Es ist unwahrscheinlich, dass hierbei eine große Zahl von Fällen akuter Leberschädigung, die sich im Klinikum vorstellten, übersehen wurde. Unter den Patienten, die alle Voraussetzungen für die Studienteilnahme erfüllten und über diese aufgeklärt wurden, lehnten nur zwei die Teilnahme ab. Somit bietet die Studie einen guten Überblick über die Fälle von relevanten akuten, medikamenteninduzierten Leberschädigungen, die es über einen Zeitraum von 24 Monaten bis Ende 2014 am Standort Großhadern des Klinikums der Universität München gab. Einen akkuraten Überblick über die Fälle von akuter Leberschädigung anderer Genese kann die vorliegende Studie nicht geben, da Patienten, die in der aktuelleren Vorgeschichte keine Medikamentenanwendung aufzuweisen haben – eine vermutlich nicht zu vernachlässigende Gruppe – von der Teilnahme ausgeschlossen wurden. Die Durchführung der Studie an nur einem Zentrum bedeutet auch, dass die teilnehmenden Patienten keine repräsentative Stichprobe aller DILI-Fälle in der Bevölkerung darstellen, wie es in den Studien von Sgro et al. (2002) und von Björnsson et al. (2013) der Fall ist. Tendenziell befinden sich unter den Patienten einer Klinik der Maximalversorgung, das wie das Klinikum Großhadern zudem ein Zentrum für Lebertransplantationen ist, gehäuft komplexere und schwerwiegendere Fälle als etwa im ambulanten Bereich oder in primärversorgenden Kliniken. Ein Grund hierfür ist, dass Patienten, bei denen ein akutes Leberversagen droht, in der Regel an eine solche Maximalversorgerklinik überwiesen werden. Andererseits werden Patienten, bei denen eine medikamenteninduzierte Leberschädigung leicht oder moderat verläuft, zum Großteil ambulant oder in kleineren Kliniken behandelt.

Bereits im Rahmen der Aufklärung der Patienten über die Studie wurde von einem Großteil die Erlaubnis eingeholt, die jeweiligen Blutproben und die daraus generierten MH-Zellen zu einem späteren Zeitpunkt für genetische Tests verwenden zu dürfen.

Dadurch könnten in Zukunft, wenn eine größere Datenbank von DILI-Patienten und deren MH-Zellen vorhanden ist, diese auf für DILI prädisponierende genetische Faktoren untersucht werden. Dies könnte auch bei der Suche nach Biomarkern zur Diagnose einer medikamenteninduzierten Leberschädigung hilfreich sein.

5.2.2 Datenerhebung und Diagnosemethoden

Um von jedem Patienten möglichst umfangreiche, einheitliche Informationen über die Medikamenteneinnahme, Symptome der Leberschädigung und Vorerkrankungen zu erhalten, wurde ein standardisierter Anamnesebogen erstellt und dieser mit jedem Patienten vervollständigt. Die Befunde relevanter Untersuchungen sowie Informationen zu Schweregrad, Muster und Verlauf der Leberschädigung wurden in einer für jeden Patienten gleich aufgebauten Datei in Microsoft Excel dokumentiert. Durch die standardisierte Datensammlung wurde eine gute Vergleichbarkeit der Patientendaten gewährleistet. Bei der Erstellung des Anamnesebogens sowie bei der Auswahl der durchzuführenden diagnostischen Untersuchungen wurden internationale Empfehlungen befolgt (Agarwal, McHutchison, & Hoofnagle, 2010; Aithal et al., 2011). Für jeden Patienten wurden damit die wichtigsten und häufigsten Ursachen einer akuten Leberschädigung evaluiert und ausgeschlossen beziehungsweise bestätigt, inklusive der Hepatitis E. Diese Differentialdiagnose zu DILI wurde in den älteren Studien zum Thema DILI noch nicht evaluiert (Andrade et al., 2005; N. Chalasani et al., 2008; Sgro et al., 2002), spielt aber durchaus eine Rolle als solche, wie inzwischen gezeigt wurde (Davern et al., 2011). Bestand bei einem Patienten der Verdacht auf eine Ätiologie der Leberschädigung, die mit den initialen Untersuchungen nicht erfasst wurde, wurde dementsprechend weitere Diagnostik angeschlossen. Zur Bestimmung des Musters und des Schweregrades der Leberschädigung wurden ebenfalls die Kriterien angewandt, die von Aithal et al. 2011 empfohlen wurden.

Dem aktuellen Goldstandard folgend, wurde die Diagnose eines medikamenteninduzierten Leberschadens klinisch von Experten gestellt. Die Meinung solcher erfahrener Hepatologen ist am Universitätsklinikum schnell verfügbar, so dass der Goldstandard zur Diagnosestellung gewahrt werden konnte. Die Experteneinschätzung, wie wahrscheinlich das Vorliegen von DILI ist, wurde nach Vorlage des US-amerikanischen DILI-Netzwerkes in eine von fünf klar definierten Kategorien eingestuft (Rockey et al., 2010). Diese Methode ist relativ gut standardisiert und nachvollziehbar, bleibt jedoch letztlich eine subjektive, da sie mit einer gewissen Variabilität zwischen den Meinungen verschiedener Experten einhergeht (Hayashi, 2016). Deshalb ist es nicht mit endgültiger Sicherheit auszuschließen, dass einzelne Diagnosen der Studienteilnehmer nicht der Wirklichkeit entsprechen. Da aber aktuell keine verlässlichere Diagnosemethode

als die Experteneinschätzung nach den bestimmten Kriterien verfügbar ist und eine mehrfache Fehleinschätzung unwahrscheinlich ist, wurden die gestellten Diagnosen als wahr angenommen.

Ein wirklich objektiver Test zur Bestätigung und zum Ausschluss von DILI wäre trotzdem dringend nötig. Um zwei solche möglicherweise objektiveren Methoden in der eigenen Studienpopulation zu untersuchen, wurden die RUCAM-Methode und der MH-Zell-Test durchgeführt und mit der Expertenmeinung verglichen. Der RUCAM-Score wurde in vielen großen Studien zur kausalen Zuordnung eines Medikamentes zur Leberschädigung verwendet, da er einigen anderen älteren Diagnosescores überlegen ist (Garcia-Cortes et al., 2011). Wenn überhaupt, ist er aber nur wenig objektiver als der aktuelle Goldstandard der Expertenmeinung – bei einigen seiner Elemente ist viel subjektiver Interpretationsspielraum gegeben. Zudem ist die korrekte Punktevergabe in einigen Kategorien so komplex, dass leicht Fehler auftreten können. Manche Fakten sind außerdem übermäßig stark gewichtet, was dazu führt, dass DILI zu Unrecht weniger wahrscheinlich erscheint. So kommen zum Beispiel Leberschäden, die länger als 15 beziehungsweise 30 Tage nach Absetzen eines Medikamentes auftreten, im RUCAM-Score nicht als DILI in Frage, obwohl solche DILI-Fälle bewiesenermaßen existieren, beispielsweise durch Amoxicillin/Clavulansäure (deLemos et al., 2016). Außerdem verringert sich die Wahrscheinlichkeit von DILI, wenn sich eine Leberschädigung nicht sofort nach Absetzen eines Medikamentes bessert oder wenn ein Begleitmedikament eingenommen wird, für das irgendwie geartete hepatotoxische Nebenwirkungen beschrieben wurden. Beide Gegebenheiten waren unter den 54 Studienteilnehmern häufig und sprechen per se nicht gegen ein Vorliegen von DILI. Außerdem erhöhen ein Alter von über 55 Jahren sowie ein höherer Alkoholkonsum die Wahrscheinlichkeit für DILI im RUCAM-Score, obwohl es keinen Anhalt dafür gibt, dass sie tatsächlich Risikofaktoren sind (Garcia-Cortes et al., 2011).

Der Test auf individuelle Hepatotoxizität eines Medikamentes mittels MH-Zellen ist neu und noch nicht in der klinischen Praxis angekommen. Vorteilhaft ist, dass zur Gewinnung individueller Zellmodelle lediglich eine Blutentnahme erforderlich ist und nicht etwa eine risikoreiche Leberbiopsie oder andere sehr invasive Maßnahmen. Klinische Merkmale und anamnestische Informationen – außer natürlich der Medikamentenanamnese – spielen für die Durchführung des MH-Zell-Tests im Gegensatz zum RUCAM-Score keine Rolle. Ein Nachteil der MH-Zellen ist, dass 14 Tage vergehen, bis sie generiert sind und für den Test bereit stehen.

5.2.3 Anwendung der Diagnosemethoden auf die eigene Studienpopulation

Um zu überprüfen, wie gut der RUCAM-Score beziehungsweise der MH-Zell-Test die Diagnose eines medikamenteninduzierten Leberschadens stellen können, musste zunächst für beide Diagnosewerkzeuge bestimmt werden, ab welcher Punktezahl, beziehungsweise ab welchem Toxizitätswert, die Diagnose DILI angenommen werden kann. Dieser Grenzwert wurde so gewählt, dass die bestmögliche Sensitivität und Spezifität in Kombination erreicht wurden. Dies war bei einem Wert von sechs Punkten im RUCAM-Score und einem Toxizitätswert von 2 im MH-Zell-Test der Fall. Wäre für den RUCAM-Score ein Grenzwert von vier Punkten gewählt worden, hätte sich eine bessere Sensitivität, jedoch auch eine deutlich schlechtere Spezifität ergeben. Die beiden Tests wurden anschließend an maximal fünf Medikamenten je Patient durchgeführt, um auch die Testergebnisse der Begleitmedikamente, die nicht als DILI-Auslöser verdächtigt wurden, überprüfen zu können. Schließlich wurden die Ergebnisse von RUCAM-Score und MH-Zell-Test im Hinblick auf ihre Übereinstimmung mit der Expertenmeinung analysiert.

Wie erwähnt ist der Goldstandard ‚Expertenmeinung‘ letztlich subjektiv, und es ist daher nicht auszuschließen, dass er in einzelnen, klinisch nicht eindeutigen Fällen nicht der Wahrheit entspricht. Der Vergleich von Ergebnissen anderer Diagnosemethoden in Bezug auf die Ergebnisse der Expertenmeinung wäre dann verfälscht. Um dies zu verhindern wurden zunächst nur die elf DILI- und die 12 nicht-DILI-Fälle betrachtet, deren klinische Diagnose sicher und eindeutig war und somit als Tatsache angenommen werden konnte. Beim Vergleich der RUCAM-Scores beziehungsweise MH-Zell-Tests dieser 23 Fälle mit ihrer klinischen Diagnose sind also keine Verfälschungen zu erwarten. Erst danach wurden die Ergebnisse von RUCAM und MH-Zell-Tests aller DILI - auslösender und nicht-DILI - auslösender Medikamente mit der klinischen Einschätzung durch Experten verglichen.

5.2.4 Analyse der Patientencharakteristika und der Diagnosedauer

Neben der Untersuchung der verschiedenen Diagnosemethoden wurde – durch vergleichende Analyse der Charakteristika der DILI-Fälle mit denen der nicht-DILI-Fälle – nach Merkmalen gesucht, die eventuell gehäuft in einer der beiden Gruppen auftreten und insbesondere mit DILI assoziiert sind. Eindeutige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten auf Grund zu geringer Fallzahlen aber nicht erwartet werden.

Um die Repräsentativität der Gruppe der 31 DILI-Patienten zu überprüfen, wurde sie mit den DILI-Kollektiven anderer Studien verglichen. Auf Grund teilweise unterschiedlicher Einschluss- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien war ein eins zu eins Vergleich

nicht möglich. So wurden beispielsweise in die Studien von Douros et al. (2015), Björnsson et al. (2013), Andrade et al. (2005) und Sgro et al. (2002) Patienten eingeschlossen, deren ALT nur auf das dreifache beziehungsweise zweifache der Norm erhöht war und nicht – wie in der eigenen Studie – auf das fünffache der Norm. Ein dadurch größerer Anteil leichter Leberschäden könnte so erklärt werden. Dennoch konnten deutliche Ähnlichkeiten der eigenen Studienpopulation mit anderen erkannt und beschrieben werden, wie etwa bezüglich des Frauenanteils, des Durchschnittsalters der Patienten, des überwiegenden Schädigungsmusters und der DILI-Medikamente. Die 31 DILI-Patienten scheinen daher – zumindest in Bezug auf die genannten Merkmale – eine relativ repräsentative Gruppe von DILI-Patienten darzustellen.

Die Analyse der Diagnosedauer bei jedem einzelnen Studienteilnehmer erfolgte retrospektiv durch die Suche nach Untersuchungsbefunden in den elektronischen Patientenakten. Der Tag, an dem die Diagnose gestellt werden konnte, war in einigen Fällen der, an dem ein positiver diagnostischer Befund vorlag, etwa eine positive Virusserologie oder der Ultraschallbefund einer Choledocholithiasis. In anderen Fällen, vorwiegend bei DILI, wurde die Ursache der Leberschädigung an dem Tag, an dem das letzte negative Ergebnis der Ausschlussdiagnostik vorlag, bestätigt. Bei einigen DILI-Fällen wurde diese Diagnose als erwiesen angesehen, wenn eine fallende Tendenz der Leberwerte nach Absetzen des Medikamentes erkennbar war. Folglich war bei einigen Ursachen der akuten Leberschädigung, wie bei den akuten Virushepatitiden oder den Fällen von extrahepatischer Cholestase, auf Grund spezifischer Tests der Zeitpunkt der Diagnose exakt zu bestimmen. Bei anderen Ursachen dagegen war der exakte Diagnosezeitpunkt schwieriger zu ermitteln, vor allem bei den medikamenteninduzierten Leberschäden. Hier konnte retrospektiv oftmals nicht auf den Tag genau gesagt werden, ob die Verdachtsdiagnose mit dem Vorliegen aller negativen Serologiebefunde gesichert wurde, oder etwa am ersten, zweiten oder dritten Tag fallender Leberwerte. Auch wenn die medizinische Dokumentation sorgfältig durchsucht wurde und die Diagnosedauer nach bestem Wissen angegeben wurde, ist es nicht auszuschließen, dass der tatsächliche Diagnosezeitpunkt, und damit die tatsächliche Diagnosedauer um einige Tage von den gemachten Angaben abweichen.

Der Aspekt der Diagnosedauer wurde in anderen Studien bisher nicht betrachtet. Um die, an einer relativ geringen Patientenzahl erhobenen Daten zu validieren, sollte in Zukunft anhand eines größeren Kollektivs geprüft werden, ob die mediane Diagnosedauer bei DILI- und nicht-DILI-Patienten sich unterscheidet oder nicht. Um möglichst exakte Angaben zum Diagnosezeitpunkt machen zu können, sollte eine solche Untersuchung am besten prospektiv erfolgen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Häufigkeiten der Ursachen akuter Leberschäden im Vergleich mit anderen Studien

Wie beschrieben litten von den 54 Studienteilnehmern 31 (57 Prozent) an einer medikamentös-toxisch verursachten akuten Leberschädigung. Weitere häufige Ätiologien waren die alkoholinduzierte Hepatitis bei fünf Patienten (9 Prozent), sowie die Autoimmunhepatitis bei fünf Patienten (9 Prozent), wobei eine davon fraglich eine primär biliäre Cholangitis darstellt. Weiterhin waren ischämische Leberschädigungen (4 Prozent), eine extrahepatisch bedingte Cholestase sowie eine sekundär sklerosierende Cholangitis (jeweils 6 Prozent) mehrfach Ursachen der akuten Leberschädigung bei den untersuchten Patienten. Virushepatitiden waren ebenfalls für 6 Prozent der akuten Leberschädigungen verantwortlich. Für einen Vergleich der Häufigkeiten verschiedener Ursachen akuter Leberschädigungen existieren nur wenige Studien. Beispielsweise untersuchten Vuppalanchi et al. 2007 die Ursachen von neu aufgetretenem Ikterus. Auch hier waren ischämische Zustände, Cholelithiasis und Alkohol unter den häufigsten Ätiologien; DILI und Autoimmunhepatitis kamen im Gegensatz zur eigenen Studienpopulation selten vor. In einer weiteren Studie kamen ausschließlich DILI, Hepatitis A, B und C als Auslöser einer akuten Leberschädigung vor, wobei DILI für ein Drittel der Fälle verantwortlich war (Galan, Potts, Silverman, & Gordon, 2005). Diese Studien sind jedoch nicht direkt mit der eigenen vergleichbar. Die Einschlusskriterien variierten stark; beispielsweise nahmen an der eigenen Studie nur Patienten teil, die mindestens ein Medikament einnahmen. Dies schließt bereits viele Patienten aus, deren akute Leberschädigung nicht-medikamentöser Genese ist. Als häufige Ursachen von nicht unter Pharmakotherapie stehenden Personen wären eine Autoimmunhepatitis oder eine Choledocholithiasis denkbar – Erkrankungen, die oft bei jüngeren Menschen ohne Begleiterkrankungen und dementsprechend ohne Pharmakotherapie auftreten. Wenn auch Patienten ohne Medikamenteneinnahme in die Studie eingeschlossen worden wären, wäre der Anteil von DILI an allen Fällen von akuter Leberschädigung vermutlich geringer gewesen. Außerdem wurden in manchen Studien nur Patienten mit Ikterus eingeschlossen, welcher zum Beispiel bei leichteren Fällen von DILI oft nicht vorliegt (Hussaini et al., 2007; Vuppalanchi, Liangpunsakul, & Chalasani, 2007). Wären hier auch Patienten mit alleiniger Transaminasenerhöhung erfasst worden, wäre der Anteil an DILI-Fällen in diesen Studien vermutlich höher gewesen.

5.3.2 Diagnosedauer bei DILI- und nicht-DILI – Patienten

Es zeigte sich, anders als zunächst vermutet, kein relevanter Unterschied in der medianen Diagnosedauer der 31 DILI- und der 23 nicht-DILI-Fälle. Bei den DILI-Fällen vergingen im Median 12 Tage, bis die Diagnose klinisch gestellt wurde; bei den nicht-DILI-

Fällen ebenso. Berechnet man den Mittelwert aller Werte für die Diagnosedauer, wird dieser sowohl bei den DILI-Fällen, als auch in noch größerem Maße bei den nicht-DILI-Fällen von den insgesamt drei Patienten mit einer Diagnosedauer von über 90 Tagen verzerrt und ist somit nicht aussagekräftig. Zum Teil ist die Ausgangshypothese, nämlich dass medikamenteninduzierte Leberschäden später als nicht-medikamentös verursachte diagnostiziert werden, dennoch zutreffend. So stand innerhalb der ersten fünf Tage nach Beginn der Leberschädigung bereits bei 39 Prozent der nicht-DILI-Fälle die Ursache fest, während erst 7 Prozent der DILI-Fälle als solche diagnostiziert waren. Dies liegt erstens an den zahlreichen Untersuchungen, die zum Ausschluss anderer Ursachen für die Diagnose DILI notwendig sind und die selten innerhalb von fünf Tagen abgeschlossen sind (Tabelle 4). Frühestens kann die Diagnose DILI in der Regel nach 7 Tagen gestellt werden - dann wenn das negative Ergebnis der Hepatitis E – Serologie als letzter Befund der notwendigen Basisdiagnostik eintrifft. Ist die Ursache der Leberschädigung nach Durchführung dieser erforderlichen Basisdiagnostik weiterhin nicht eindeutig, kann zusätzlich eine Leberbiopsie nötig sein. Die Indikation hierzu ist in der Regel nicht sofort nach Beginn der Leberschädigung gegeben und die Erstellung des Befundes nimmt weitere Tage in Anspruch, so dass die Diagnosedauer noch verlängert wird. Zweitens können von den nicht-medikamentösen Ursachen einer akuten Leberschädigung viele direkt mittels spezifischer Untersuchungen festgestellt werden – ohne dass eine aufwändige Ausschlussdiagnostik nötig ist. Eine Diagnose kann in diesen Fällen schneller erreicht werden. Beispielsweise wird eine extrahepatische Cholestase durch Choledocholithiasis in der Regel sonographisch am Tag der Vorstellung des Patienten eindeutig identifiziert. Eine bakterielle Cholangitis kann bei entsprechendem Verdacht mittels ERCP und Bakteriologie ebenfalls innerhalb eines Tages gesichert werden, genauso wie Infektionen mit dem Hepatitis A- oder B- Virus, die serologisch festgestellt werden. Eine kardiale Funktionseinschränkung oder allgemein eine Kreislaufinsuffizienz als Ursache der Leberschädigung wird in der Regel ebenfalls binnen weniger Tage erkannt. Auch akute alkoholtoxische Leberschädigungen können, vorausgesetzt es werden entsprechende Angaben in der Anamnese erhoben, innerhalb weniger Tage diagnostiziert werden.

Bei ungefähr der Hälfte sowohl der DILI-Patienten (51 Prozent) als auch der nicht-DILI-Patienten (44 Prozent) konnte die Diagnose erst in einem Zeitraum von 11 bis 90 Tagen nach Beginn der Leberschädigung gestellt werden. Unter den nicht-DILI-Patienten, bei denen die Diagnose in diesem Zeitraum gestellt wurde, waren viele mit einer sekundär sklerosierenden Cholangitis oder einer Autoimmunhepatitis. Bei diesen beiden Erkrankungen gibt es – ähnlich wie bei DILI – keine ausreichend spezifischen Tests, die

die Diagnose eindeutig stellen könnten. So ist der zeitaufwändige Ausschluss anderer Ursachen der Leberschädigung, zusätzliche Bildgebung und gegebenenfalls eine Leberbiopsie notwendig, was einige Zeit in Anspruch nimmt. Zur Diagnose der SSC sollte eine MRCP oder ERCP erfolgen (Chapman et al., 2010). Die Diagnose einer Autoimmunhepatitis kann auch nach einer Biopsie manchmal erst gestellt werden, wenn eine Glucocorticoidtherapie begonnen wird und daraufhin Besserung eintritt (Czaja & Manns, 2010). Außerdem kann die Abgrenzung zu medikamenteninduzierten Leberschädigungen bei SSC und Autoimmunhepatitis schwierig sein und den Diagnoseprozess hinauszögern. In der eigenen Studienpopulation spiegelt sich dies in einer durchschnittlichen Diagnosedauer bei den Patienten mit SSC von 26 (7 - 42) Tagen wieder; bei den Patienten mit Autoimmunhepatitis betrug die Dauer bis zur Diagnose durchschnittlich 56 (12 - 192) Tage. Die insgesamt acht Fälle von SSC und Autoimmunhepatitis, die 35 Prozent aller nicht-DILI-Patienten ausmachen, sind für die relativ hohe mediane Dauer bis zur Diagnose der nicht-DILI-Fälle verantwortlich. Zusätzlich gab es sowohl unter den Patienten mit medikamenteninduzierter Leberschädigung als auch unter den Patienten mit einer akuten Leberschädigung anderer Genese Fälle, bei denen sich das Erreichen einer Diagnose schwierig gestaltete und sich über mehrere Monate hinzog (Anhang 5, Anhang 6). Dies alles zeigt, dass nicht alle Leberschädigungen, die eine andere Ursache haben als eine idiosynkratische Medikamentenreaktion, einfach und schnell zu diagnostizieren sind. Gerade bei Fällen von Autoimmunhepatitis, sekundär sklerosierender Cholangitis und Leberschädigungen im Rahmen von Systemerkrankungen kann die Diagnosefindung einen langen Zeitraum in Anspruch nehmen.

5.3.3 Vergleich der 31 DILI – Fälle mit denen anderer Studienpopulationen

Bezüglich des Frauenanteils und des durchschnittlichen Alters liegen die DILI-Patienten der eigenen Studienpopulation im Durchschnitt anderer Studienpopulationen, wie in Tabelle 19 dargestellt. Sie stellen somit, was die demographischen Daten betrifft, eine breitgefächerte und repräsentative Stichprobe dar.

Im Vergleich zu anderen Studienpopulationen war in der eigenen Studie der Anteil an Patienten mit Polymedikation deutlich größer. 75 Prozent der 54 Studienteilnehmer nahmen zwei oder mehr Medikamente ein. Unter den 31 DILI-Patienten der eigenen Studie, waren es sogar 81 Prozent (n=25), die mehr als ein Medikament einnahmen, während es in anderen Studien nur 15 bis 27 Prozent waren (E. S. Bjornsson et al., 2013; N. Chalasani et al., 2008; Sgro et al., 2002). 68 Prozent (n=21) der DILI-Patienten nahmen mehr als zwei Medikamente ein. Ein möglicher Grund für den hohen Anteil an Patienten mit Polymedikation könnte die Patientenselektion an einem großen

Universitätsklinikum sein, wo tendenziell mehr Patienten mit komplexen Vorerkrankungen und dementsprechend zahlreichen medikamentösen Therapien behandelt werden.

Bezüglich des Schädigungsmusters war in der eigenen Studie, wie in den meisten anderen Studien auch, das hepatozelluläre Muster am häufigsten. Im Vergleich zu vielen älteren Studien ist der Anteil an DILI-Patienten mit hepatozellulärem Leberschädigungsmuster mit 71 Prozent sehr hoch und der Anteil an gemischtem oder cholestatischem DILI gering. In den neueren Studien von Robles-Diaz et al. aus dem Jahr 2014 und von Douros et al. aus dem Jahr 2015 ist die Verteilung der Schädigungsmuster aber der eigenen Studie sehr ähnlich. In diesen Studien und auch in der eigenen wurde bei allen DILI-Fällen eine lange Liste von alternativen Ursachen der Leberschädigung ausgeschlossen, inklusive der Hepatitis E, so dass die weitgehende Richtigkeit der Diagnosen angenommen werden kann. In den Studien, die vor 2010 durchgeführt wurden, waren einige dieser Untersuchungen noch nicht Standard. So wurde beispielsweise in einer retrospektiven Überprüfung der Diagnosen der Patienten aus dem US-amerikanischen DILI-Netzwerk festgestellt, dass die Leberschädigung bei einigen der vermeintlichen DILI-Patienten tatsächlich durch eine HEV-Infektion ausgelöst worden war, auf die damals noch nicht getestet worden war (Davern et al., 2011). Möglicherweise spielt auch die unterschiedliche Häufigkeit der DILI-Auslöser in der eigenen Studie im Vergleich zu anderen Studien eine kleine Rolle für den höheren Anteil hepatozellulärer Schädigungen. So lösen nicht-steroidale Antiphlogistika, die in der eigenen Studie die häufigsten DILI-Verursacher waren, vorwiegend hepatozelluläre Schädigungen aus. Viele Antibiotika dagegen, die in anderen Studien die häufigsten Auslöser sind und in der eigenen Studie nur gering vertreten sind, lösen hauptsächlich cholestatische Schädigungen aus.

Hepatozelluläre Schädigungen enden in der eigenen, wie in anderen Studien auch, öfters letal oder in einer Lebertransplantation als cholestatische oder gemischte Leberschäden. In der eigenen Studie war – wie erwähnt – der prozentuale Anteil an hepatozellulären medikamenteninduzierten Schäden, sowie der Anteil an tödlichen oder in einer Transplantation endenden Fällen, jedoch noch deutlich höher als in anderen Studien (Tabelle 19). Hier spiegelt sich die Selektion von Patienten an einem Universitätsklinikum und Transplantationszentrum wieder: da schwerwiegende Fälle gehäuft an der Universitätsklinik behandelt werden und schwerwiegende Fälle auch öfter eine hepatozelluläre Schädigungsmuster aufweisen, liegen in der eigenen Studie vermutlich mehr schwerwiegende und mehr hepatozelluläre Fälle als in den Studien vor, die auch ambulant und in kleineren Kliniken behandelte Patienten einschließen.

Bezüglich der Auslöser gab es zwischen der eigenen Studie und anderen Studien weitere Unterschiede und Gemeinsamkeiten. Wie in den meisten anderen Studien waren auch in der eigenen Studie nicht-steroidale Antiphlogistika unter den häufigsten Auslösern medikamenteninduzierter Leberschäden – in der eigenen Studie sogar die häufigsten. Neben Diclofenac und Indomethacin war in der eigenen Studie das Analgetikum Metamizol für drei DILI-Fälle ursächlich, welches sich in der französischen, isländischen, spanischen und US-amerikanischen DILI-Studie nicht wiederfindet, wahrscheinlich da es hauptsächlich im deutschsprachigen Raum verschrieben wird. Auch Phenprocoumon, das in der eigenen Studie vier Mal DILI auslöste, wird vor allem im deutschsprachigen Raum angewandt und ist deshalb in den anderen großen DILI - Studien – außer in der Berliner Studie von Douros et al. aus dem Jahr 2015 – nicht vertreten. Ein weiterer Unterschied bezüglich der DILI-Auslöser zwischen der eigenen und vielen anderen Studien zum Thema DILI war, dass in der eigenen Studie nur zwei von 31 DILI-Fällen durch Antibiotika ausgelöst wurden (7 Prozent), während diese Medikamentengruppe sonst oft die meisten DILI – Fälle verursachte. Dies ist möglicherweise ein Resultat der Patientenselektion am Universitätsklinikum. Viele Antibiotika-assoziierte DILI-Fälle verlaufen mild oder moderat, so dass sie ambulant oder in kleineren Kliniken betreut werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die DILI-Gruppe in der eigenen Studie viele grobe Übereinstimmungen mit größeren DILI-Kohorten aufweist und deshalb relativ repräsentativ ist. Jedoch bildet sie keinen zu hundert Prozent genauen Querschnitt aller DILI-Fälle in der Bevölkerung ab.

5.3.4 Ergebnisse des RUCAM-Score und des MH-Zell-Tests

Die zahlreichen Übereinstimmungen bezüglich klinischer Eigenschaften zwischen den eigenen DILI-Patienten und den DILI-Patienten von Studien mit großen Fallzahlen sprechen für eine ausreichende Repräsentativität der eigenen Studienpopulation. Dies ist für die Untersuchung der Validität der kürzlich entwickelten MH-Zellen sowie des altbekannten RUCAM-Score an dieser Studienpopulation von hoher Bedeutung.

Zur Überprüfung dieser zwei diagnostischen Tests wurde untersucht, wie weit ihre Ergebnisse mit dem Goldstandard der Expertenmeinung übereinstimmen. Der RUCAM-Score erkannte von den 31 DILI-auslösenden Medikamenten nur zwei nicht als solche, zeigte also eine relativ hohe Sensitivität. In der Untergruppe der elf sicheren DILI-Fälle stufte der RUCAM-Score alle elf als solche ein. Ging es jedoch darum, Medikamente, die DILI nicht verursachten, korrekt einzustufen, ließ der RUCAM-Score zu wünschen übrig. Von den 53 Begleitmedikamenten der DILI-Patienten erreichte knapp die Hälfte, nämlich 27 Medikamente, eine Punktzahl von sechs oder mehr und waren damit falsch positiv im

Test. Der RUCAM-Score erlaubt also keine ausreichend akkurate Unterscheidung zwischen eigentlichem DILI-Auslöser und den Begleitmedikamenten eines Patienten. Von den 62 Medikamenten, die die nicht-DILI-Patienten einnahmen, stufte der RUCAM-Score acht (13 Prozent) fälschlicherweise als DILI-Auslöser ein. Selbst von den zwölf sicheren nicht-DILI-Fällen mit ihren primär hauptverdächtigen Medikamenten, stufte der RUCAM-Score zwei als DILI-Auslöser ein.

Auffällig war, dass der RUCAM-Score vor allem unter den Medikamenten, deren Rolle auch klinisch nicht ganz eindeutig war und die deshalb in der DILIN-Skala als ‚sehr wahrscheinliche‘, ‚wahrscheinliche‘ oder ‚mögliche‘ DILI-Auslöser eingestuft wurden, viele inkorrekte Ergebnisse lieferte, wie in Abbildung 6 dargestellt. Vor allem die Abgrenzung der Begleitmedikamente von den tatsächlichen DILI-Auslösern bei denjenigen DILI-Fällen, die klinisch als ‚sehr wahrscheinlich‘ oder ‚wahrscheinlich‘ bezeichnet wurden, fiel dem RUCAM-Score schwer. Diese Abhängigkeit des RUCAM-Scores von der klinischen Einschätzung lässt sich leicht erklären, wenn man sieht, dass viele Elemente, die in den RUCAM-Score eingehen, auch für die Einstufung in die DILIN-Skala gebraucht werden. Beispielsweise sind Informationen über die bekannte Hepatotoxizität des Medikamentes, der Ausschluss alternativer Ursachen sowie die Latenzzeit zwischen Medikamenteneinnahme und Leberschädigung für beide Skalen wesentlich. Der RUCAM-Score ist auf Grund der vielen falsch positiven Ergebnisse weder zum Ausschluss einer nicht-medikamentösen Ursache der Leberschädigung noch zur Identifikation des einen DILI-auslösenden Medikamentes unter vielen Begleitmedikamenten geeignet.

Die MH-Zellen erkannten – genauso wie der RUCAM-Score – zwei der 31 DILI-Auslöser nicht als solche; darunter einen, dessen Rolle klinisch als ‚sicher‘ eingestuft wurde. Sie hatten also insgesamt die gleiche hohe Sensitivität wie der RUCAM-Score. Daneben zeigte der MH-Zell-Test in der vorliegenden Studienpopulation auch eine sehr hohe Spezifität – im Gegensatz zum RUCAM-Score mit seinen vielen falsch positiven Ergebnissen. Unter den Medikamenten, die nicht für die Leberschädigung verantwortlich waren, zeigten im MH-Zell-Test nur vier der 53 Komedikationen der DILI-Patienten sowie keines der Medikamente der nicht-DILI-Patienten einen Toxizitätswert von über zwei, also ein falsch positives Ergebnis.

Im klinischen Alltag ist es wichtig, dass ein diagnostischer Test eine medikamenteninduzierte Leberschädigung mitsamt ihres Auslösers sensitiv zu erkennen vermag und somit möglichst keine Fälle einer medikamenteninduzierten Leberschädigung mehr übersehen werden. Alle Patienten könnten dann schnell adäquaten therapeutischen Maßnahmen, nämlich dem Absetzen des auslösenden Medikamentes, zugeführt werden.

Zudem ist es auch in präklinischen Medikamentenstudien bedeutsam, dass alle durch das Medikament hervorgerufenen hepatotoxischen Nebenwirkungen sensitiv als solche erkannt werden. Löst das untersuchte Medikament tatsächlich gehäuft Leberschäden aus muss seine Verabreichung berechtigterweise abgebrochen werden, um nicht zusätzlich Patienten zu gefährden. Sowohl der RUCAM-Score als auch der MH-Zell-Test erfüllen in der durchgeführten Studie die Anforderungen an eine hohe Sensitivität.

Um die Entwicklung und Vermarktung neuer wirksamer Medikamente andererseits nicht unnötigerweise zu stoppen, sollte ein guter diagnostischer Test zusätzlich spezifisch sein und nicht Leberschädigungen anderer Ursache fälschlicherweise als medikamenteninduziert interpretieren. Gerade in präklinischen Medikamentenstudien, wäre es wichtig, die Ätiologie einer Leberschädigung zuverlässig und spezifisch diagnostizieren zu können. Dadurch, dass hier ein Medikament nur von einer geringen Personenanzahl eingenommen wird, hat das Auftreten bereits eines Falls von schwerer Leberschädigung, die mutmaßlich medikamenteninduziert ist, einen Abbruch der Medikamentenstudie zur Folge. Wird eine solche Studie auf Grund eines falsch positiven Testergebnisses abgebrochen, bedeutet dies, dass vielen Patienten eine potentiell wirksame und prinzipiell ungefährliche Therapie vorenthalten wird und für die Medikamentenentwickler große finanzielle Verluste entstehen (Benesic & Gerbes, 2015).

Um wichtige Medikamente im klinischen Alltag nicht unnötigerweise abzusetzen, sollte ein brauchbarer diagnostischer Test auch hier eine hohe Spezifität aufweisen, um das eine DILI-auslösende Medikament unter vielen eingenommenen Medikamenten zuverlässig zu identifizieren. Er sollte also keine falsch positiven Ergebnisse bei der Begleitmedikation liefern. Außerdem sollte der Test in der Lage sein, eine medikamenteninduzierte Leberschädigung von Differentialdiagnosen wie einer alkoholinduzierten Hepatitis oder einer Autoimmunhepatitis abzugrenzen.

Eine hohe Spezifität eines diagnostischen Tests für DILI ist, außer im klinischen Alltag und bei der Entwicklung von Pharmaka, auch für die Erforschung genetischer Merkmale von DILI-Patienten bedeutend. Um charakteristische Eigenschaften, zum Beispiel bestimmte Biomarker, identifizieren zu können, die möglicherweise zur Vorhersage oder zur Diagnose von DILI dienen könnten, ist es zunächst grundlegend, dass nur Patienten untersucht werden, deren Leberschädigung sicher medikamenteninduziert ist und nicht nur fälschlicherweise als solche klassifiziert wurde. Die Diagnose muss also zunächst spezifisch gestellt werden können.

Neben einer hohen Sensitivität und Spezifität sollte ein Test zur Diagnose medikamenteninduzierter Leberschäden Objektivität bei der Bestätigung oder dem

Ausschluss der Verdachtsdiagnose DILI aufweisen. Er sollte – unabhängig von anamnestischen und klinischen Begebenheiten – zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse liefern. Es sollte also mit dem Test ein Mehrwert zu der rein klinischen Diagnose durch Experten vorhanden sein und eben auch in Fällen, die klinisch nicht eindeutig sind, eine Diagnose gestellt werden können. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, in deren Rahmen der MH-Zell-Test an 54 Patienten durchgeführt wurde, legen nahe, dass dieser Test alle Anforderungen an eine hohe Sensitivität, Spezifität und Objektivität erfüllt und sich somit im klinischen Alltag zur Diagnose medikamenteninduzierter Leberschäden etablieren könnte.

5.4 Ausblick

Um die Resultate der MH-Zell-Tests weiter zu validieren, sind Untersuchungen mit größeren Fallzahlen notwendig. Weiterführende Studien sollten zusätzlich Patienten einschließen, die sich in anderen Kliniken und auch im ambulanten Bereich vorstellten, um die Selektion besonders schwerer und komplexer Fälle akuter Leberschädigungen zu verringern.

Ein Fokus bei der Erforschung von DILI liegt derzeit auf der Suche nach Biomarkern beziehungsweise Risikofaktoren, welche ein Individuum für eine Leberschädigung durch ein bestimmtes Medikament anfällig machen. Hierbei könnte der MH-Zell-Test wie folgt behilflich sein. Um solche Biomarker zu finden, wird das Genom von Patienten, die DILI durch ein bestimmtes Medikament erfahren haben, mit dem von Patienten, die unter der Medikamenteneinnahme keine hepatotoxischen Nebenwirkungen hatten, verglichen – beispielsweise im Hinblick auf prädisponierende HLA-Varianten (Daly et al., 2009; Singer et al., 2010). Um in solchen Studien korrekte Aussagen zu erzielen, muss zunächst die Diagnose stimmen: es muss sicher sein, dass DILI durch das zu untersuchende Medikament und nicht etwa durch Komedikation ausgelöst wurde. Die Diagnose DILI muss also hoch spezifisch gestellt werden können, da fälschlicherweise als DILI eingeordnete Fälle die Genotypisierungsuntersuchungen weniger aussagekräftig machen würden. Der MH-Zell-Test könnte hier als objektive, spezifische Methode zur Sicherung der Diagnose dienen. Darüber hinaus könnten die MH-Zellen als leicht verfügbares und über einen langen Zeitraum stabiles Zellmodell dazu beitragen, die Erforschung der Pathogenese medikamenteninduzierter Leberschäden voran zu bringen.

Nach einer umfangreicheren Validierung des MH-Zell-Tests könnte er – neben dem Einsatz bei der Erforschung von DILI – auch Einzug in die klinische Praxis halten und zur korrekten Diagnose der Ursache einer akuten Leberschädigung beitragen. Obwohl die Generierungsdauer der MH-Zellen aktuell relativ lang ist, könnte der Test – zumindest

retrospektiv – den klinischen Verdacht auf DILI bestätigen oder verwerfen. In komplexen Fällen, in denen sich eine rein klinische Diagnose schwierig gestaltet, ist nach zwei Wochen oft ohnehin noch keine eindeutige Ursache der Leberschädigung identifiziert, wie in der vorliegenden Studie deutlich wurde. Hier könnte der MH-Zell-Test die für eine Diagnose entscheidende Zusatzinformation liefern. Der RUCAM-Score dagegen ist in diesen Situationen meist nicht hilfreich, da er zu sehr von den Faktoren abhängt, durch die auch eine klinische Diagnose gestellt wird. In der klinischen Praxis hilfreich wäre das Erreichen einer verlässlichen Diagnose besonders bei der Frage, ob ein wichtiges Medikament, das in Verdacht steht, in der Vergangenheit DILI ausgelöst zu haben, erneut gegeben werden kann. Bei Identifikation des betreffenden Medikamentes als Auslöser des Leberschadens durch den MH-Zell-Test sollte eine Reexposition dann vermieden werden und nach alternativen Therapiemöglichkeiten gesucht werden. Umgekehrt kann ein Medikament, dessen Einnahme wichtig wäre, durch ein negatives MH-Zell-Ergebnis vom Verdacht, DILI auszulösen, freigesprochen werden und dem Patienten weiterhin zu Gute kommen.

Neben ihrem potentiellen Einsatz bei der Erforschung der Entstehung von DILI und in der klinischen Praxis könnten die MH-Zellen vor allem auch für in der Entwicklungs- und Testphase von Medikamenten von Bedeutung sein. Tritt in der präklinischen Studienphase eines neuen Medikamentes bei einem Probanden ein Leberschaden auf, gestaltet sich die Diagnosefindung im Hinblick auf DILI oft noch schwieriger als bei etablierten Medikamenten im klinischen Alltag, da noch keine klinischen Erfahrungen mit dem Medikament und damit kein Wissen um eine typische *drug signature* vorliegen. Hier wäre ein objektiver und hochspezifischer Test nötig und hilfreich (Senior, 2014). Die MH-Zellen, die die Kriterien der Objektivität und hohen Spezifität nach aktuellem Stand erfüllen, könnten in der Studienphase das neue Medikament als DILI-Auslöser identifizieren oder es eben von dem Vorwurf der Hepatotoxizität entschuldigen. Dies wäre enorm hilfreich, um das hepatotoxische Risiko eines neuen Medikamentes exakt einschätzen zu können und es gegen seinen Nutzen sorgfältig abwägen zu können. Damit könnte dann eine fundierte Entscheidung getroffen werden über eine Weiterführung oder den Abbruch von Medikamentenstudien. Das gleiche gilt analog für Medikamente, die neu auf den Markt gelangt sind und die nun, nachdem sie einer großen Anwenderzahl zugänglich gemacht wurden, im Verdacht stehen, hepatotoxische Nebenwirkungen hervorzurufen. Dieser Verdacht könnte mit Hilfe des MH-Zell-Tests objektiviert werden. Dementsprechend könnten gegebenenfalls Warnungen herausgegeben werden oder das Medikament kann mit guter Begründung wieder vom Markt genommen werden.

In weiteren Versuchen sollte geklärt werden, ob eine schnellere Generierung der MH-Zellen, die aktuell 14 Tage benötigt, in Zukunft möglich ist. Wird dies erreicht und ergeben sich in weiteren Untersuchungen konstant hohe Werte sowohl für Sensitivität als auch Spezifität des MH-Zell-Tests, könnte dieser in Zukunft vielleicht sogar eingesetzt werden, um DILI eigenständig zu diagnostizieren. Die durchgeführte Studie lässt aktuell vermuten, dass ein positiver MH-Zell-Test annähernd gleichzusetzen ist mit der Diagnose eines medikamenteninduzierten Leberschadens: alle positiv getesteten Medikamente wurden von DILI-Patienten eingenommen, während unter den nicht-DILI-Patienten kein einziger positiver MH-Zell-Test vorhanden war. Jedoch sind die Fallzahlen der Studie noch zu gering, um eine solche Aussage wirklich treffen zu können. Ob ein Einsatz des MH-Zell-Tests als selbständige diagnostische Untersuchung einmal wirklich möglich wird, ist aktuell nicht abzusehen. Ein realistischeres Ziel der Weiterentwicklung des MH-Zell-Tests liegt aktuell im Einsatz bei der Erforschung von Biomarkern und als ergänzendes Diagnostikum bei klinischem Verdacht auf DILI.

6 Zusammenfassung

Die Diagnose einer medikamentös-toxischen Genese akuter Leberschädigungen muss, mangels spezifischer diagnostischer Tests, klinisch gestellt werden. Problematisch ist, dass in vielen Fällen auch nach zeitintensiver Ausschlussdiagnostik die Abgrenzung zu Differentialdiagnosen schwierig ist. Außerdem kann das eine, tatsächlich leberschädigende Medikament bei Personen mit Polymedikation oft nicht mit absoluter Sicherheit identifiziert werden. Eine kürzlich vorgestellte Methode, die mittels sogenannter MH-Zellen die Hepatotoxizität eines Medikamentes individuell testet, könnte zur Lösung dieser Probleme beitragen.

Im Klinikum der Universität München wurden 54 Patienten, die sich mit akuter Leberschädigung vorstellten und die mindestens ein Medikament einnahmen, für die vorliegende Studie gewonnen. Bei jedem Patienten wurden zunächst das Muster und der Schweregrad der Leberschädigung bestimmt. Auf Grundlage einer ausführlichen Anamnese und mit Hilfe laborchemischer, serologischer, bildgebender und gegebenenfalls histologischer Untersuchungen wurde die Ätiologie der Leberschädigung von Experten diagnostiziert – entsprechend dem aktuellen Goldstandard. Bei 31 Patienten wurde so eine medikamenteninduzierte Leberschädigung festgestellt, bei 23 hatte die eine Leberschädigung eine andere Ursache. Die Zeit bis zum Erreichen der Diagnose war in beiden Gruppen in etwa gleich lang; bestimmte Ursachen der Leberschädigung – vor allem Virushepatitiden und eine akute Kreislaufinsuffizienz – konnten aber früher als die meisten anderen, auch medikamenteninduzierten Fälle identifiziert werden.

Um objektivere Methoden als die rein klinische Diagnose medikamentös-toxischer Leberschädigungen zu prüfen, wurden der RUCAM-Score – die bis dato beste Checkliste um die Wahrscheinlichkeit eines Medikamentes als Auslöser der Leberschädigung zu bestimmen – und der neu entwickelte MH-Zell-Test verglichen. Für jeden Studienteilnehmer wurden sowohl die RUCAM-Scores von bis zu fünf eingenommenen Medikamenten berechnet als auch individuelle MH-Zellen aus einer Blutprobe generiert. Diese wurden mit den gleichen maximal fünf Medikamenten getestet. Der Vergleich von RUCAM-Score und MH-Zell-Test hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit der Expertendiagnose zeigte bei gleich hoher Rate an richtig erkannten Diagnosen deutlich weniger falsch positive Ergebnisse im MH-Zell-Test. Nur 8 Prozent der Begleitmedikamente der Patienten mit medikamenteninduzierter Leberschädigung stufte der MH-Zell-Test als DILI-Auslöser ein, während der RUCAM-Score dies bei über der Hälfte der Begleitmedikamente tat. Außerdem lieferte der MH-Zell-Test bei den Medikamenten der Patienten mit nicht-medikamentös induzierter Leberschädigung kein

einziges falsch positives Ergebnis. Die Durchführung des MH-Zell-Tests ist im Gegensatz zum RUCAM-Score unabhängig von klinischen oder anamnestischen Angaben.

Um die Ergebnisse des MH-Zell-Tests weiter zu validieren, sind fortgeführte Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv notwendig. Aktuell verspricht er, ein Mittel zu sein, das die klinische Verdachtsdiagnose einer medikamenteninduzierten Leberschädigung zuverlässig bestätigen oder widerlegen könnte. Außerdem könnten die MH-Zellen Verwendung in der Erforschung neuer Biomarker für die Diagnose DILI finden.

7 Literaturverzeichnis

- Agarwal, V. K., McHutchison, J. G., & Hoofnagle, J. H. (2010). Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(5), 463-470. doi:10.1016/j.cgh.2010.02.008
- Aithal, G. P., Ramsay, L., Daly, A. K., Sonchit, N., Leathart, J. B., Alexander, G., . . . Day, C. P. (2004). Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology*, 39(5), 1430-1440. doi:10.1002/hep.20205
- Aithal, G. P., Rawlins, M. D., & Day, C. P. (1999). Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. *BMJ*, 319(7224), 1541.
- Aithal, G. P., Watkins, P. B., Andrade, R. J., Larrey, D., Molokhia, M., Takikawa, H., . . . Daly, A. K. (2011). Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 89(6), 806-815. doi:10.1038/clpt.2011.58
- Amacher, D. E. (2013). Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Human and Experimental Toxicology*, 33(9), 928-939. doi:10.1177/0960327113512860
- Amin, M. D., Harpavat, S., & Leung, D. H. (2015). Drug-induced liver injury in children. *Current Opinion in Pediatrics*, 27(5), 625-633. doi:10.1097/mop.0000000000000264
- Andrade, R. J., Lucena, M. I., Fernandez, M. C., Pelaez, G., Pachkoria, K., Garcia-Ruiz, E., . . . Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver, D. (2005). Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*, 129(2), 512-521. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.006
- Andrade, R. J., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., Garcia-Munoz, B., Borraz, Y., Pachkoria, K., . . . Hidalgo, R. (2006). Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*, 44(6), 1581-1588. doi:10.1002/hep.21424
- Andrade, R. J., Robles, M., Fernandez-Castaner, A., Lopez-Ortega, S., Lopez-Vega, M. C., & Lucena, M. I. (2007). Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology*, 13(3), 329-340.
- Barritt, A. S. t., Lee, J., & Hayashi, P. H. (2010). Detective work in drug-induced liver injury: sometimes it is all about interviewing the right witness. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(7), 635-637. doi:10.1016/j.cgh.2010.03.020
- Bechmann, L. P., Manka, P., Best, J., Saner, F. H., Paul, A., Canbay, A., & Gerken, G. (2014). [Drug-induced liver injury as predominant cause of acute liver failure in a monocenter study]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139(17), 878-882. doi:10.1055/s-0034-1369932
- Bell, L. N., & Chalasani, N. (2009). Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Seminars in Liver Disease*, 29(4), 337-347. doi:10.1055/s-0029-1240002
- Benesic, A., & Gerbes, A. L. (2015). Drug-Induced Liver Injury and Individual Cell Models. *Digestive Diseases*, 33(4), 486-491.
- Benesic, A., Leitl, A., & Gerbes, A. L. (2016). Monocyte-derived hepatocyte-like cells for causality assessment of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gut*, 65(9), 1555-1563. doi:10.1136/gutjnl-2015-309528
- Benesic, A., Rahm, N. L., Ernst, S., & Gerbes, A. L. (2012). Human monocyte-derived cells with individual hepatocyte characteristics: a novel tool for personalized in vitro studies. *Laboratory Investigation*, 92(6), 926-936. doi:10.1038/labinvest.2012.64

- Bessone, F., Hernandez, N., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2016). The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative. *Int J Mol Sci*, *17*(3), 313. doi:10.3390/ijms17030313
- Björnsson, E. (2014). Drug-Induced Cholestasis. In E. J. Carey & K. D. Lindor (Eds.), *Cholestatic Liver Disease* (pp. 13-31): Springer New York.
- Björnsson, E., Kalaitzakis, E., Av Klinteberg, V., Alem, N., & Olsson, R. (2007). Long-term follow-up of patients with mild to moderate drug-induced liver injury. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *26*(1), 79-85. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03355.x
- Björnsson, E., Kalaitzakis, E., & Olsson, R. (2007). The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *25*(12), 1411-1421. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03330.x
- Björnsson, E., & Olsson, R. (2005). Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*, *42*(2), 481-489. doi:10.1002/hep.20800
- Björnsson, E., & Olsson, R. (2006). Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Digestive and Liver Disease*, *38*(1), 33-38. doi:10.1016/j.dld.2005.06.004
- Björnsson, E., Talwalkar, J., Treeprasertsuk, S., Kamath, P. S., Takahashi, N., Sanderson, S., . . . Lindor, K. (2010). Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*, *51*(6), 2040-2048. doi:10.1002/hep.23588
- Björnsson, E. S. (2016). Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci*, *17*(2), 224. doi:10.3390/ijms17020224
- Björnsson, E. S., Bergmann, O. M., Björnsson, H. K., Kvaran, R. B., & Olafsson, S. (2013). Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*, *144*(7), 1419-1425, 1425 e1411-1413; quiz e1419-1420. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.006
- Björnsson, H. K., Olafsson, S., Bergmann, O. M., & Björnsson, E. S. (2016). A prospective study on the causes of notably raised alanine aminotransferase (ALT). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *51*(5), 594-600. doi:10.3109/00365521.2015.1121516
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (2016). Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe. Retrieved from http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/_functions/RI_rhb_Filtersuche_Formular.html?nn=3494892
- Chalasani, N., Bonkovsky, H. L., Fontana, R., Lee, W., Stolz, A., Talwalkar, J., . . . Serrano, J. (2015). Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*, *148*(7), 1340-1352.e1347. doi:10.1053/j.gastro.2015.03.006
- Chalasani, N., Fontana, R. J., Bonkovsky, H. L., Watkins, P. B., Davern, T., Serrano, J., . . . Drug Induced Liver Injury, N. (2008). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, *135*(6), 1924-1934, 1934 e1921-1924. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.011
- Chalasani, N. P., Hayashi, P. H., Bonkovsky, H. L., Navarro, V. J., Lee, W. M., & Fontana, R. J. (2014). ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *American Journal of Gastroenterology*, *109*(7), 950-966; quiz 967. doi:10.1038/ajg.2014.131
- Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A., Nagorney, D. M., Boberg, K. M., Shneider, B., & Gores, G. J. (2010). Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, *51*(2), 660-678. doi:10.1002/hep.23294
- Chen, M., Borlak, J., & Tong, W. (2013). High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*, *58*(1), 388-396. doi:10.1002/hep.26208

- Chun, L. J., Tong, M. J., Busuttill, R. W., & Hiatt, J. R. (2009). Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43(4), 342-349. doi:10.1097/MCG.0b013e31818a3854
- Corsini, A., Ganey, P., Ju, C., Kaplowitz, N., Pessayre, D., Roth, R., . . . Bortolini, M. (2012). Current challenges and controversies in drug-induced liver injury. *Drug Safety*, 35(12), 1099-1117. doi:10.2165/11632970-000000000-00000
- Czaja, A. J., & Manns, M. P. (2010). Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*, 139(1), 58-72.e54. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.053
- Daly, A. K., Aithal, G. P., Leathart, J. B., Swainsbury, R. A., Dang, T. S., & Day, C. P. (2007). Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology*, 132(1), 272-281. doi:10.1053/j.gastro.2006.11.023
- Daly, A. K., Donaldson, P. T., Bhatnagar, P., Shen, Y., Pe'er, I., Floratos, A., . . . Day, C. P. (2009). HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nature Genetics*, 41(7), 816-819. doi:10.1038/ng.379
- Danan, G., & Benichou, C. (1993). 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. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46(11), 1323-1330.
- Danan, G., & Teschke, R. (2016). RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*, 17(1). doi:10.3390/ijms17010014
- Dart, R. C., Erdman, A. R., Olson, K. R., Christianson, G., Manoguerra, A. S., Chyka, P. A., . . . Troutman, W. G. (2006). Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 44(1), 1-18.
- Davern, T. J., Chalasani, N., Fontana, R. J., Hayashi, P. H., Protiva, P., Kleiner, D. E., . . . Hoofnagle, J. H. (2011). Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 141(5), 1665-1672.e1661-1669. doi:10.1053/j.gastro.2011.07.051
- de Abajo, F. J., Montero, D., Madurga, M., & Garcia Rodriguez, L. A. (2004). Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58(1), 71-80. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x
- De Valle, M. B., Av Klinteberg, V., Alem, N., Olsson, R., & Bjornsson, E. (2006). Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 24(8), 1187-1195. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03117.x
- deLemos, A. S., Ghabril, M., Rockey, D. C., Gu, J., Barnhart, H. X., Fontana, R. J., . . . Bonkovsky, H. L. (2016). Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(8), 2406-2416. doi:10.1007/s10620-016-4121-6
- Devarbhavi, H. (2012). An Update on Drug-induced Liver Injury. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2(3), 247-259. doi:10.1016/j.jceh.2012.05.002
- Douros, A., Bronder, E., Andersohn, F., Klimpel, A., Kreutz, R., Garbe, E., & Bolbrinker, J. (2016). Herb-Induced Liver Injury in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Int J Mol Sci*, 17(1). doi:10.3390/ijms17010114
- Douros, A., Bronder, E., Andersohn, F., Klimpel, A., Thomae, M., Sarganas, G., . . . Garbe, E. (2015). Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(6), 988-999. doi:10.1111/bcp.12565
- Fontana, R. J. (2014). Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology*, 146(4), 914-928. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.032
- Fontana, R. J., Seeff, L. B., Andrade, R. J., Bjornsson, E., Day, C. P., Serrano, J., & Hoofnagle, J. H. (2010). Standardization of nomenclature and causality

- assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 52(2), 730-742. doi:10.1002/hep.23696
- Galan, M. V., Potts, J. A., Silverman, A. L., & Gordon, S. C. (2005). The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center [corrected]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 39(1), 64-67.
- Garcia-Cortes, M., Stephens, C., Lucena, M. I., Fernandez-Castaner, A., & Andrade, R. J. (2011). Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *Journal of Hepatology*, 55(3), 683-691. doi:10.1016/j.jhep.2011.02.007
- Ghabril, M., Chalasani, N., & Bjornsson, E. (2010). Drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Opin Gastroenterol*, 26(3), 222-226. doi:10.1097/MOG.0b013e3283383c7c
- Gomez-Lechon, M. J., & Tolosa, L. (2016). Human hepatocytes derived from pluripotent stem cells: a promising cell model for drug hepatotoxicity screening. *Archives of Toxicology*. doi:10.1007/s00204-016-1756-1
- Gupta, N. K., & Lewis, J. H. (2008). Review article: The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 28(9), 1021-1041. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03822.x
- Hautekeete, M. L., Horsmans, Y., Van Waeyenberge, C., Demanet, C., Henrion, J., Verbist, L., . . . Geubel, A. P. (1999). HLA association of amoxicillin-clavulanate--induced hepatitis. *Gastroenterology*, 117(5), 1181-1186.
- Hayashi, P. H. (2016). Drug-Induced Liver Injury Network Causality Assessment: Criteria and Experience in the United States. *Int J Mol Sci*, 17(2). doi:10.3390/ijms17020201
- Herold, G. (2012). *Innere Medizin*.
- Hillman, L., Gottfried, M., Whitsett, M., Rakela, J., Schilsky, M., Lee, W. M., & Ganger, D. (2016). Clinical Features and Outcomes of Complementary and Alternative Medicine Induced Acute Liver Failure and Injury. *American Journal of Gastroenterology*, 111(7), 958-965. doi:10.1038/ajg.2016.114
- Hunt, C. M., Yuen, N. A., Stirnadel-Farrant, H. A., & Suzuki, A. (2014). Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 70(2), 519-526. doi:10.1016/j.yrtph.2014.09.007
- Hussaini, S. H., & Farrington, E. A. (2007). Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf*, 6(6), 673-684. doi:10.1517/14740338.6.6.673
- Hussaini, S. H., O'Brien, C. S., Despott, E. J., & Dalton, H. R. (2007). Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19(1), 15-20. doi:10.1097/01.meg.0000250581.77865.68
- Ibanez, L., Perez, E., Vidal, X., & Laporte, J. R. (2002). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *Journal of Hepatology*, 37(5), 592-600.
- Isabel Lucena, M., Garcia-Cortés, M., Cueto, R., Lopez-Duran, J. L., & Andrade, R. J. (2008). Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 22(2), 141-158. doi:10.1111/j.1472-8206.2008.00566.x
- Karkhanis, J., Verna, E. C., Chang, M. S., Stravitz, R. T., Schilsky, M., Lee, W. M., . . . Acute Liver Failure Study, G. (2014). Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*, 59(2), 612-621. doi:10.1002/hep.26678
- Keays, R., Harrison, P. M., Wendon, J. A., Forbes, A., Gove, C., Alexander, G. J., & Williams, R. (1991). Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ*, 303(6809), 1026-1029.
- Kleiner, D. E., Chalasani, N. P., Lee, W. M., Fontana, R. J., Bonkovsky, H. L., Watkins, P. B., . . . Hoofnagle, J. H. (2014). Hepatic histological findings in suspected drug-

- induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*, 59(2), 661-670. doi:10.1002/hep.26709
- Lammert, C., Bjornsson, E., Niklasson, A., & Chalasani, N. (2010). Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology*, 51(2), 615-620. doi:10.1002/hep.23317
- Lammert, C., Einarsson, S., Saha, C., Niklasson, A., Bjornsson, E., & Chalasani, N. (2008). Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: Search for signals. *Hepatology*, 47(6), 2003-2009. doi:10.1002/hep.22272
- Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E., Hynan, L. S., . . . Acute Liver Failure Study, G. (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 42(6), 1364-1372. doi:10.1002/hep.20948
- Lee, W. M., Hynan, L. S., Rossaro, L., Fontana, R. J., Stravitz, R. T., Larson, A. M., . . . Robuck, P. R. (2009). Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*, 137(3), 856-864. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.006
- Lee, W. M., Larson, A. M., & Stravitz, R. T. (2011). AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011.
- Livertox. (2016a). Diclofenac. Retrieved from <http://livertox.nlm.nih.gov/Diclofenac.htm>
- Livertox. (2016b). Isoniazid. Retrieved from <http://livertox.nlm.nih.gov/Isoniazid.htm>
- Livertox. (2016c). RUCAM. Retrieved from [http://www.livertox.nih.gov/livertoxrucamv5 .pdf](http://www.livertox.nih.gov/livertoxrucamv5.pdf)
- Lucena, M. I., Andrade, R. J., Kaplowitz, N., Garcia-Cortes, M., Fernandez, M. C., Romero-Gomez, M., . . . Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver, D. (2009). Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*, 49(6), 2001-2009. doi:10.1002/hep.22895
- Lucena, M. I., Garcia-Cortes, M., Cueto, R., Lopez-Duran, J., & Andrade, R. J. (2008). Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 22(2), 141-158. doi:10.1111/j.1472-8206.2008.00566.x
- Maddrey, W. C. (2005). Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 39(4 Suppl 2), S83-89.
- Manns, M. P., Czaja, A. J., Gorham, J. D., Krawitt, E. L., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., . . . American Association for the Study of Liver, D. (2010). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 51(6), 2193-2213. doi:10.1002/hep.23584
- Medina-Caliz, I., Robles-Diaz, M., Garcia-Munoz, B., Stephens, C., Ortega-Alonso, A., Garcia-Cortes, M., . . . Andrade, R. J. (2016). Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.003
- Meier, Y., Cavallaro, M., Roos, M., Pauli-Magnus, C., Folkers, G., Meier, P. J., & Fattinger, K. (2005). Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(2), 135-143. doi:10.1007/s00228-004-0888-z
- Molleston, J. P., Fontana, R. J., Lopez, M. J., Kleiner, D. E., Gu, J., Chalasani, N., & Drug-Induced Liver Injury, N. (2011). Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 53(2), 182-189. doi:10.1097/MPG.0b013e31821d6cfd
- Navarro, V. J., Barnhart, H., Bonkovsky, H. L., Davern, T., Fontana, R. J., Grant, L., . . . Vuppalanchi, R. (2014). Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*, 60(4), 1399-1408. doi:10.1002/hep.27317
- Ostapowicz, G., Fontana, R. J., Schiødt, F. V., Larson, A., Davern, T. J., Han, S. H. B., . . . Lee, W. M. (2002). Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17

- Tertiary Care Centers in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 137(12), 947-954. doi:10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007
- Reddy, K. R., Ellerbe, C., Schilsky, M., Stravitz, R. T., Fontana, R. J., Durkalski, V., & Lee, W. M. (2016). Determinants of outcome among patients with acute liver failure listed for liver transplantation in the United States. *Liver Transplantation*, 22(4), 505-515. doi:10.1002/lt.24347
- Reuben, A., Koch, D. G., Lee, W. M., & Acute Liver Failure Study, G. (2010). Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*, 52(6), 2065-2076. doi:10.1002/hep.23937
- Robles-Diaz, M., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., Stephens, C., Medina-Caliz, I., Gonzalez-Jimenez, A., . . . Faster Evidence-based Translation, C. (2014). Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 147(1), 109-118 e105. doi:10.1053/j.gastro.2014.03.050
- Rockey, D. C., Seeff, L. B., Rochon, J., Freston, J., Chalasani, N., Bonacini, M., . . . Hayashi, P. H. (2010). Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology*, 51(6), 2117-2126. doi:10.1002/hep.23577
- Roth, R. A., & Ganey, P. E. (2010). Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity--two villains or one? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332(3), 692-697. doi:10.1124/jpet.109.162651
- Rusmann, S., Jetter, A., & Kullak-Ublick, G. A. (2010). Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology*, 52(2), 748-761. doi:10.1002/hep.23720
- Russo, M. W., Galanko, J. A., Shrestha, R., Fried, M. W., & Watkins, P. (2004). Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transplantation*, 10(8), 1018-1023. doi:10.1002/lt.20204
- Senior, J. R. (Producer). (2005, 14.01.2017). Recognizing Drug-Induced Liver Injury (DILI) in Exposed Populations. [PowerPoint slides] Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm080343.pdf>
- Senior, J. R. (2014). Evolution of the Food and Drug Administration approach to liver safety assessment for new drugs: current status and challenges. *Drug Safety*, 37 Suppl 1, S9-17. doi:10.1007/s40264-014-0182-7
- Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., Guilleminet, C., . . . Hillon, P. (2002). Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*, 36(2), 451-455. doi:10.1053/jhep.2002.34857
- Singer, J. B., Lewitzky, S., Leroy, E., Yang, F., Zhao, X., Klickstein, L., . . . Paulding, C. A. (2010). A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nature Genetics*, 42(8), 711-714. doi:10.1038/ng.632
- Stephens, C., Andrade, R. J., & Lucena, M. I. (2014). Mechanisms of drug-induced liver injury. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 14(4), 286-292. doi:10.1097/ACI.0000000000000070
- Stickel, F., & Shouval, D. (2015). Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Archives of Toxicology*, 89(6), 851-865. doi:10.1007/s00204-015-1471-3
- Stirnemann, G., Kessebohm, K., & Lauterburg, B. (2010). Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Medical Weekly*, 140, w13080. doi:10.4414/smw.2010.13080
- Tarantino, G., Conca, P., Basile, V., Gentile, A., Capone, D., Polichetti, G., & Leo, E. (2007). A prospective study of acute drug-induced liver injury in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*, 37(6), 410-415. doi:10.1111/j.1872-034X.2007.00072.x
- Verma, S., & Kaplowitz, N. (2009). Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut*, 58(11), 1555-1564. doi:10.1136/gut.2008.163675
- Vuppalanchi, R., Liangpunsakul, S., & Chalasani, N. (2007). Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the

- United States? *American Journal of Gastroenterology*, 102(3), 558-562; quiz 693.
doi:10.1111/j.1572-0241.2006.01019.x
- Watkins, P. B. (2015). How to Diagnose and Exclude Drug-Induced Liver Injury. *Digestive Diseases*, 33(4), 472-476. doi:10.1159/000374091
- Wikipedia. Idiosynkrasie. Retrieved from <https://de.wikipedia.org/wiki/Idiosynkrasie>
- Yazici, C., Mutlu, E., Bonkovsky, H. L., & Russo, M. W. (2014). Risk factors for severe or fatal drug-induced liver injury from amoxicillin-clavulanic acid. *Hepatol Res*. doi:10.1111/hepr.12410
- Yip, V. L., Alfirevic, A., & Pirmohamed, M. (2014). Genetics of Immune-Mediated Adverse Drug Reactions: a Comprehensive and Clinical Review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. doi:10.1007/s12016-014-8418-y
- Zheng, E. X., & Navarro, V. J. (2015). Liver Injury from Herbal, Dietary, and Weight Loss Supplements: a Review. *J Clin Transl Hepatol*, 3(2), 93-98. doi:10.14218/jcth.2015.00006
- Zimmerman, H. J. (1968). The spectrum of hepatotoxicity. *Perspectives in Biology and Medicine*, 12(1), 135-161.
- Zopf, Y., Rabe, C., Neubert, A., Gassmann, K. G., Rascher, W., Hahn, E. G., . . . Dormann, H. (2008). Women encounter ADRs more often than do men. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(10), 999-1004. doi:10.1007/s00228-008-0494-6

8 Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Anamnesebogen.....	81
Anhang 2: Patientenblatt, Diagnostik bei Patienten mit akuter Leberschädigung	83
Anhang 3: Patientenblatt, Muster und Schweregrad der Leberschädigung	85
Anhang 4: Patientenblatt, Zusammenfassung der gesammelten Patientendaten.....	86
Anhang 5: Merkmale der DILI-Fälle	87
Anhang 6: Merkmale der nicht-DILI-Fälle.....	89
Anhang 7: Einschlusskriterien verschiedener Studien zu DILI.....	91

9 Anhang

Anhang 1: Anamnesebogen

Fall	Name			
	Geburtsdatum			
Demographische Daten	Alter			
	Geschlecht			
	Herkunftsland			
	Wohnort			
	ethnischer Hintergrund			
	Größe (m)			
	Gewicht (kg)			
	Verdächtige Medikamente	Name		
Dosis				
von				
bis				
Datum Leberschaden				
weitere Medikamente/Phytothera peutika/etc.	Name			
	Dosis			
	von			
	bis			
Weitere Erkrankungen (Vor-)				
Alternative Ursachen		(j/n)	von	bis
	Ischämie			
	Hypotension			
	Hypoxämie			
	Akute Herzinsuffizienz			
	Sepsis			
	Schwangerschaft			
Alkohol (Standarddrinks¹) ¹ 500ml Bier: 2, 250ml Wein: 2, 2 cl Spirituose: 1 (http://drinkaware.ie/index.php?sid=11&pid=107)	pro Woche			
	von			
	bis			
	Dauer			
Nikotin	Pack years			
	von			
	bis			
	Dauer			
Klinische Zeichen		(j/n)	von	bis
	Fieber			
	Ausschlag			
	Ikterus			
	Enzephalopathie			
Symptome		(j/n)	von	bis
	Fatigue			
	Schwäche			

	Übelkeit			
	Appetitlosigkeit			
	Bauchschmerzen			
	Dunkler Urin			
	Pruritus			

m: Meter, kg: Kilogramm, j: ja, n: nein, ml: Milliliter, cl: Zentiliter,

Anhang 2: Patientenblatt, Diagnostik bei Patienten mit akuter Leberschädigung

Labor	Wert	Einheit	Normbereich	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum
Klinische Chemie	ALT	U/l	35					
	AST	U/l	35					
	Gesamtbilirubin	mg/dl	1					
	Direktes Bilirubin	mg/dl	<0,3					
	Alkalische Phosphatase	U/l	105					
	Gamma-GT	U/l	40					
Blutbild	Leukozyten	G/l	3,9-11,0					
	Hämoglobin	g/dl	13,9 – 17,5					
	Eosinophile	%	1-5					
	Lymphozyten	%	22-45					
Gerinnung	Thrombozyten	G/l	150-400					
	INR	-	0,8-1,2					
Virologie	Anti HAV-IgM	-	negativ					
	Anti HAV-IgG	-	negativ					
	HBsAg	-	negativ					
	AntiHBsAg	-	negativ					
	Anti HCV	-	negativ					
	HCV RNA	-	negativ					
	Anti HEV-IgM	-	negativ					
	Anti HEV IgG	-	negativ					
	HEV RNA	-	negativ					
	EBV VCA IgM	-	negativ					
	CMV IgM	-	negativ					
	CMV PCR	-	negativ					
	HIV	-	negativ					
Autoimmunerologie	IgG	G/l	7,0-16,0					
	ANA	-	negativ					
	ASMA	-	negativ					
	LKM1	-	negativ					
	SLA	-	negativ					
Bildgebung	Abdomensonographie			-				
	CT			-				

	MRT	-
	andere	
Histologie	Leberbiopsie	-
	Explantierte Leber	

ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, U/l: *Units* pro Liter, mg/dl: Milligramm pro Deziliter, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, INR: International Normalized Ratio, HAV: Hepatitis A Virus, IgM: Immunglobulin M, IgG: Immunglobulin G, HBsAg: Hepatitis-B-Virus *Surface* Antigen, HCV: Hepatitis C Virus, RNA: Ribonukleinsäure, HEV: Hepatitis E Virus, EBV - VCA: Epstein-Barr-Virus – Virales Capsid Antigen, CMV: Cytomegalievirus, HIV: *Human Immunodeficiency Virus*, ANA: Antinukleäre Antikörper, ASMA: Anti-Smooth Muscle Antigen-Antikörper, LKM1: Liver-Kidney-Microsome-1-Antikörper, SLA: *soluble liver antigen*, CT: Computertomographie

Anhang 3: Patientenblatt, Muster und Schweregrad der Leberschädigung

		Eines der folgenden:	
Kriterien für eine akute Leberschädigung		ALT ≥ 5xULN	
		AP ≥ 2xULN (± Gamma-GT Erhöhung)	
		ALT ≥ 3xULN und Gesamtbilirubin >2xULN	
Schädigungsmuster	R ≥ 5	hepatozellulär	
	R > 2 and < 5	gemischt	
	R ≤ 2	cholestatisch	
Schweregrad	Kategorie	j/n	
mild	1	ALT/AP erhöht ohne Gesamtbilirubin >2xULN	
moderate	2	ALT/AP erhöht und Gesamtbilirubin >2xULN oder Symptome	
severe	3	ALT/AP erhöht und Gesamtbilirubin >2xULN und eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • INR>1,5 • Aszites und/oder Enzephalopathie, Dauer <26 Wochen und keine vorbestehende Zirrhose • anderes Organversagen, das mutmaßlich von DILI verursacht wurde 	
letal oder Lebertransplantation	4	Tod oder Lebertransplantation auf Grund von DILI	

Anhang 4: Patientenblatt, Zusammenfassung der gesammelten Patientendaten

Patient		Medikament 2		ALT Beginn	
Geschlecht		Latenzzeit		ALT Maximal	
Alter (Jahre)		Dosis (mg)		ALT PTBL	
Ethnie		RUCAM		AST Beginn	
Größe (m)		MH-Zell-Toxizität		AST Maximal	
Gewicht (kg)		Medikament 3		AST PTBL	
BMI		Latenzzeit		AP Beginn	
Schweregrad		Dosis (mg)		AP Maximal	
Muster		RUCAM		AP PTBL	
Klinischer Verlauf		MH-Zell-Toxizität		Bili Beginn	
• Remission		Medikament 4		Bili Maximal	
• Tod oder LTx		Latenzzeit		INR Maximal	
• Chronizität		Dosis (mg)		R-Ratio Beginn	
		RUCAM		R-Ratio PTBL	
		MH-Zell-Toxizität		Hy's law erfüllt (j/n)	
Medikament 1		Medikament 5		AIH Score vor Th	
Latenzzeit		Latenzzeit		AIH Score nach Th	
Dosis (mg)		Dosis (mg)			
RUCAM		RUCAM			
MH-Zell-Toxizität		MH-Zell-Toxizität			

Anhang 5: Merkmale der DILI-Fälle

Fall	Auslöser, Dosis in mg/d	G	Alter	BMI	Latenzzeit (d)	Schweregrad	Muster	Verlauf	DILIN	RUCAM	MH - Toxizität (ULN)	Begleitmedikamente (DILIN/ RUCAM/ MH-Tox 1)	Hy's	Tage bis Di.
1	Omeprazol 80	w	49	19	55	2	mix	Rem	1	9	8,27	-	0	4
2	Diclofenac 150	w	50	20	87	4	hep	LTx	1	8	16,5	Östrogen (4/5)	1	10
3	Carbimazol 30	w	54	20	30	2	chol	Rem	1	8	6,76	-	0	58
4	Phenprocoumon 3	w	78	20	42	1	chol	Rem	1	12	8,79	-	0	30
5	Phenprocoumon 3	m	57	29	22	3	hep	Rem	2	9	11,97	-	0	6
6	Potaba 9000	m	66	21	42	2	hep	Rem	1	8	0,48	Tamsulosin (4/4), Vaxigrip (5/3), Methylphenidat (5/1)	1	9
7	Sumatriptan 100	w	66	23	8	2	chol	Rem	3	7	2,33	Metoprolol (3/6), Ibuprofen (5/6), Paracetamol (5/6), ASS (5/6)	1	18
8	Ciprofloxacin 1000	m	41	25	15	4	chol	LTx	2	5	3,36	UDCA (5/-2), Legalon (5/1)	1	21
9	Indomethacin 100	w	34	22	17	4	hep	LTx	2	7	7,27	Levofloxacin (2/7), Decortin (4/7)	1	14
10	Phenprocoumon 3	m	63	35	112	4	hep	LTx	2	7	2,55	Anakinra (3/5)	1	6
11	Phenprocoumon 3	w	50	21	278	3	hep	Rem	1	8	3,85	-	1	8
12	Diclofenac 150	w	27	19	79	4	hep	Tod	2	7	11,6	Omeprazol (3/7), Ethinylestradiol/Dionogestrel (4/3)	1	7
13	Tadalafil 20	m	73	22	15	2	chol	Rem	2	6	6,29	Amoxicillin/Clavulansäure (4/6)	1	49
14	Metamizol 1500	w	61	21	370	3	hep	Rem	3	7	17,85	Tetrazepam (3/7/>>2), Gabapentin (4/7), Oxycodon (5/5)	1	14
15	Sunitinib 100	m	66	28	36	4	hep	Tod	1	7	3,61	Phenprocoumon (4/6), Metformin (5/6), Sitagliptin (5/5)	1	6
16	Fluspirilen 7,4	w	46	20	35	4	hep	LTx	2	7	6,18	Lamotrigin (3/6), Citalopram (4/6), Gabapentin (5/6), Oxycodon (5/4)	1	7
17	Metamizol	w	19	22	53	3	hep	Rem	3	6	2,76	Pitofenon (3/5), Fenpiverinium (3/5), Ethinylestradiol (5/4), Dienogest (5/4)	1	14
18	Metamizol 1200	m	64	23	80	4	hep	LTx	3	8	2,18	Cefuroxim (3/6), Ibuprofen (4/9), ASS (5/6), Valsartan (5/8)	1	10

Fall	Auslöser, Dosis in mg/d	G	Alter	BMI	Latenzzeit (d)	Schweregrad	Muster	Verlauf	DILIN	RUCAM	MH - Toxizität (ULN)	Begleitmedikamente (DILIN/ RUCAM/ MH-Tox ¹)	Hy's	Tage bis Di.
19	Pantoprazol 40	w	61	32	119	2	hep	Rem	2	6	3,89	Exemestan (3/6), Zolendronat (5/5), ASS (5/1), Bisoprolol (5/6)	1	34
20	Flupirtin 100	m	70	25	197	2	hep	Rem	2	7	0,71	Roxithromycin (3/6), Rupatadin (5/9), Diclofenac (4/5), Tamsulosin (5/3)	0	12
21	Diclofenac 150	m	59	31	32	2	hep	Rem	2	9	2,51	Dexamethason (4/9), Phenprocoumon (5/8), Simvastatin + Ezetimib (5/8), Clofibrat (5/8)	0	10
22	Diclofenac 75	m	55	28	68	1	hep	Rem	2	8	2,68	Pantoprazol (2/8), Dexamethason (5/7), Paracetamol (5/8),	0	5
23	Cetirizin 10	m	22	19	1	2	hep	Rem	1	7	4,57	Loratadin (4/5), Reactine Duo (5/4), Paracetamol (5/5)	1	20
24	Ethinylestradiol	w	18	21	6	2	hep	Rem	2	9	11,71	Levonorgestrel (2/9/4,3)	1	22
25	Carbimazol 10	m	42	27	19	1	hep	Rem	2	7	6,53	Ibuprofen (4/6), Dexamethason (4/3), Pantoprazol (4/3/>2), Irenat (5/4)	0	7
26	Glatirameracetat 20	m	48	28	175	1	hep	Chron	2	7	2,45	Methylprednisolon (4/5), Alfuzosin (4/4)	0	186
27	Piperacillin/Tazobactam 4500	m	63	26	4	1	chol	Rem	1	9	2,04	Ciclosporin A (5/2), MMF (4/0)	0	7
28	Pembrolizumab 7,4	w	36	17	19	1	hep	Rem	1	8	4,47	Pantoprazol (4/2), Metamizol (4/2), Methylprednisolon (5/-2), MMF (5/-1)	0	37
29	Olanzapin	m	14	20	21	1	mix	Rem	1	6	4,38	Risperidon (4/5/>2), Methylprednisolon (4/0), Akineton (4/5)	0	23
30	Enoxaparin 140	m	79	23	1	1	chol	Rem	2	5	2,13	Apixaban (4/6), Atorvastatin (4/6), Bisoprolol (5/4), HCT (5/4)	1	8
31	Acitretin 25	w	51	21	132	2	hep	Rem	2	7	2,68	-	1	31

mg/d: Milligramm pro Tag, G: Geschlecht, w: weiblich, m: männlich, BMI: Body Mass Index, d: Tage, Einteilung des Schweregrad siehe Tabelle 6, hep: hepatozellulär, chol: cholestatisch, DILIN: Wahrscheinlichkeitsscore für DILI nach dem *Drug Induced Liver Injury Network* (siehe Tabelle 7), RUCAM: Punktezahl bei der Roussel Uclaf Causality Assessment Method, ULN: Upper Limit of Normal, MH-Tox¹ : Angabe der MH-Toxizität der Begleitmedikamente wenn falsch positiv (>2), Hy's law: 1 = trifft zu, 0 = trifft nicht zu, Tage bis Di.: Tage bis zur Diagnose

Anhang 6: Merkmale der nicht-DILI-Fälle

Fal	Diagnose	G	Alter	BMI	Schwe regrad	Muster	Verlauf	hauptverdächtiges Medikament	DIL IN	RUC AM	MH-Tox (ULN)	Begleitmedikation (DILIN/ RUCAM)	Tage bis Di
1	Zöliakie	m	40	25	2	hep	Rem	Noni	5	7	0,67	-	273
2	SSC	w	49	22	4	chol	Tod	Meropenem	5	5	0,1	Moxifloxacin (5/3), Amiodaron (5/2), Simvastatin (5/5)	30
3	Akute Hepatitis E	w	73	26	2	hep	Rem	Clindamycin	5	5	0	-	7
4	SSC	m	59	23	3	chol	Chron	Phenprocoumon	4	8	0,72	-	7
5	AIH	w	63	24	3	hep	Rem	Metamizol	5	2	0,55	-	28
6	Akute Hepatitis A	m	22	23	2	hep	Rem	Cefuroxim	5	4	0,87	-	1
7	Cholelithiasis	w	34	27	2	hep	Rem	Cefuroxim	5	3	1,61	-	1
8	Ischämische Hepatitis	m	61	26	3	hep	Rem	Simvastatin	4	3	0	Bisoprolol (4/3), Enalapril (4/3), ASS (5/1), Clopidogrel (5/1)	2
9	AIH	m	68	24	3	hep	Rem	Ciprofloxacin	4	5	0,25	Metamizol (4/3), Phenprocoumon (4/5), Simvastatin (5/1), Ramipril (5/0)	27
10	Alkoholinduzierte Hepatitis	m	57	41	3	hep	Chron	Amlodipin	4	8	0	Valsartan (4/8), HCT (4/8), Mate (5/3)	3
11	AIH / PBC	w	35	22	1	chol	Chron	Brevactid	5	5	0,39	-	192
12	M. Still	m	74	22	2	chol	Chron	Diclofenac	5	6	1,79	Ciprofloxacin (5/5)	13
13	Alkoholinduzierte Hepatitis	m	51	32	2	chol	Rem	Amoxicillin + Clavulansäure	4	4	1,21	Moxifloxacin (4/4), Zolpidem (5/2), Umckaloabo (5/3)	3
14	Ischämische Hepatitis	m	69	29	3	hep	Rem	Amoxicillin + Clavulansäure	5	2	0,5	Simvastatin (5/0), Amiodaron (5/-1)	4
15	AIH	w	45	19	2	hep	Rem	Ringana move	4	1	0	Microgynon (5/1), Ibuprofen (5/1)	21
16	Bakterielle Cholangitis bei Choledocholithiasis	m	73	28	2	chol	Rem	Metronidazol	4	8	0,62	Tacrolimus (5/1), MMF(5/1)	2

Fal	Diagnose	G	Alter	BMI	Schwe regrad	Muster	Verlauf	hauptverdächtiges Medikament	DIL IN	RUC AM	MH-Tox (ULN)	Begleitmedikation (DILIN/ RUCAM)	Tage bis Di
17	Alkoholinduzierte Hepatitis	m	61	29	1	chol	Rem	Valoron n retard	4	2	0,03	MMF (5/2), Ciclosporin A (5/2), Decortin (4/2)	63
18	AIH	w	47	27	2	hep	Rem	Perindopril	5	3	0	Indapamid (5/3), Bisoprolol (5/3)	12
19	SSC	m	48	21	2	chol	Chron	Meropenem	4	7	0,14	Cefuroxim (4/4), Nimodipin (4/3), Levetiracetam (4/1)	42
20	Alkoholinduzierte Hepatitis	w	52	31	1	chol	Chron	Amoxicillin + Clavulansäure	4	5	0,07	Johanniskraut (4/5), Ramipril (4/5), Amlodipin (5/5), Simvastatin (5/5)	23
21	Akute Hepatitis A	m	26	39	3	hep	Rem	Diclofenac	5	4	0,07	Amoxicillin + Clavulansäure (5/4), Azithromycin (5/4), Desloratadin (5/4), Fexofenadin (5/4)	1
22	Bakterielle Cholangitis	w	62	26	2	chol	Rem	Ciprofloxacin	5	5	1,72	Phenprocoumon (5/4), Rivaroxaban (5/4), Ciclosporin A (5/2), MMF (5/2)	2
23	Alkoholinduzierte Hepatitis	m	26	24	2	hep	Rem	Pentoxyverin	4	5	0,11	Roxithromycin (5/0)	45

mg/d: Milligramm pro Tag, G: Geschlecht, w: weiblich, m: männlich, BMI: Body Mass Index, Einteilung des Schweregrad siehe Tabelle 6, hep: hepatozellulär, chol: cholestatisch, DILIN: Wahrscheinlichkeitsscore für DILI nach dem *Drug Induced Liver Injury Network* (siehe Tabelle 7), RUCAM: Punktezah bei der Roussel Uclaf Causality Assessment Method, ULN: Upper Limit of Normal, Hys law: 1 = trifft zu, 0 = trifft nicht zu, Tage bis Di.: Tage bis zur Diagnose

Anhang 7: Einschlusskriterien verschiedener Studien zu DILI

Studie	n	Paracetamol	vorbestehende Lebererkrankung	Laborparameter
Sgro 2002	34	ja (n=1)	n.b.	ALT \geq 2 \times ULN ODER ALT, AP und TBL erhöht, davon mindestens eines auf \geq 2 \times ULN
Andrade 2005	446 iDILI	nein	ja	ALT oder TBL \geq 2 \times ULN ODER AST, AP und TBL erhöht, davon mindestens eines auf $>$ 2 \times ULN
Lucena 2009	603	nein	ja	
Robles-Diaz 2014	771	nein	ja	ab 2011: ALT \geq 5 \times ULN, ALP \geq 2 \times ULN oder ALT \geq 3 \times ULN und TBL \geq 2 \times ULN
Björnsson 2013	96	nein	ja	ALT \geq 3 \times ULN und/oder AP \geq 2 \times ULN
Chalasani 2015	899	nein	ja	TBL \geq 2,5mg/dl oder INR $>$ 1,5 mit Erhöhung von ALT, AST oder AP ODER (wenn TBL und INR nicht erhöht) ALT oder AST \geq 5 \times ULN ODER AP \geq 2 \times ULN
Rockey 2010	250	nein	ja	TBL \geq 2,5mg/dl oder INR $>$ 1,5 mit Erhöhung von ALT, AST oder AP ODER (wenn TBL und INR nicht erhöht) ALT oder AST \geq 5 \times ULN ODER AP \geq 2 \times ULN
Molleston 2011	30	nein	ja	TBL \geq 2,5mg/dl oder INR $>$ 1,5 mit Erhöhung von ALT, AST oder AP ODER (wenn TBL und INR nicht erhöht) ALT oder AST \geq 5 \times ULN ODER AP \geq 2 \times ULN
Douros 2015	10 HILI	nein	nein	ALT oder AST \geq 3 x ULN oder TBL \geq 2 \times ULN
Douros 2016		nein	nein	ALT oder AST \geq 3 x ULN oder TBL \geq 2 \times ULN
eigene Studie	31	nein	kein HBV, HCV, HIV	ALT \geq 5 \times ULN oder AP \geq 2 \times ULN oder ALT \geq 3 \times ULN und TBL \geq 2 \times ULN

n. b.: nicht bekannt, ALT: Alanin-Aminotransferase, ULN: *Upper Limit of Normal* (oberer Grenzwert), AP: Alkalische Phosphatase, TBL: *Total Bilirubin* (Gesamtbilirubin), AST: Aspartat-Aminotransferase, INR: *International Normalized Ratio*, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: *Human Immunodeficiency Virus*

10 Danksagung

Besonders möchte ich mich bei Andreas Benesic für die hervorragende Betreuung und seinen unermüdlichen Einsatz während des Entstehens meiner Dissertation bedanken. Ich weiß seine jederzeit wohlwollende Bereitschaft, meine Fragen zu beantworten und dafür nicht wenig an Zeit zu investieren, seine Geduld und die exzellente fachliche und menschliche Unterstützung von Herzen zu schätzen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt außerdem Herrn Professor Gerbes für die freundliche Überlassung der Dissertation.

Bei den Ärzten und Pflegern der Stationen der Medizinischen Klinik II möchte ich mich für die Unterstützung bei der Befragung der Studienteilnehmer bedanken.

Ich bedanke mich auch herzlich bei den Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben und so die Arbeit an diesem überaus interessanten und klinisch sehr relevanten Thema überhaupt erst ermöglicht haben.

Bei meinen Eltern und meiner ganzen Familie möchte ich mich für die fortwährende Unterstützung in jeder Hinsicht während des Studiums und der Entstehung dieser Dissertation bedanken.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Alexandra Leitl, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Untersuchung von Patienten mit akuter Leberschädigung medikamentös-toxischer beziehungsweise nicht-medikamentöser Genese – Diagnoseprozess, klinische Merkmale, Folgen“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Köln, 3.6.2019

Alexandra Leitl

Ort, Datum

Doktorandin