

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des
LMU Klinikums München**

Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Klinische und prognostische Charakterisierung
von medikamentös-toxischen Lebererkrankungen**

Habilitationsschrift aus dem Fach Medizin

vorgelegt von

Dr. med. Sabine Weber

2022

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. MED. SABINE WEBER
Klinische und prognostische Charakterisierung von medikamentös-toxischen Lebererkrankungen

Dr. med. Sabine Weber

Medizinische Klinik und Poliklinik II • Leber Centrum München • LMU Klinikum • Campus Großhadern • Marchioninstr. 15, 81377 München •
+49 (0)89-440072288 • Sabine.Weber@med.uni-muenchen.de

WIDMUNG

Für meine Eltern Petra und Bernd,
für Felix und Irg

Dr. med. Sabine Weber

INHALTSVERZEICHNIS

Dr. med. Sabine Weber

INHALTSVERZEICHNIS

I. HABILITATIONSSCHRIFT

- A. Zusammenfassung
- B. Verzeichnis der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten

II. ERGÄNZENDE UNTERLAGEN

- A. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen
- B. Erklärungen

ZUSAMMENFASSUNG

Dr. med. Sabine Weber

KLINISCHE UND PROGNOSTISCHE CHARAKTERISIERUNG VON MEDIKAMENTÖS- TOXISCHEN LEBERERKRANKUNGEN

Zusammenfassung und Einordnung der Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet

Medikamentös-toxische Leberschäden – Hintergrund und klinische Herausforderungen

Medikamentös-toxische Leberschäden (drug-induced liver injury, [DILI]) sind mit 14 bis 19 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr seltene Erkrankungen [1, 2]. Trotz der Seltenheit des Krankheitsbildes stellen DILI mit bis zu 50 % der Fälle eine der häufigsten Ursachen für ein akutes Leberversagen in den USA und Europa dar [3-5]. Ferner sind medikamentös-toxische Leberschäden eine der häufigsten Ursachen sowohl für die vorzeitige Beendigung von präklinischen und klinischen Studien als auch für die Ablehnung einer Marktzulassung durch regulatorische Behörden wie die U.S. Food and Drug Administration (FDA) beziehungsweise Marktrücknahme nach bereits erteilter Zulassung [6]. Zahlreiche vielversprechende Arzneimittel haben daher aufgrund von Leberwerterhöhungen im Rahmen der Zulassungsstudien nicht den Zugang zum Markt geschafft. Des Weiteren resultieren Leberwerterhöhungen häufig in Therapieabbrüchen, was insbesondere bei Tumortherapien gravierende Folgen für die betroffenen Patienten haben kann. So stellen medikamentös-toxische Leberschäden eine häufige Nebenwirkung insbesondere von Biologika, Proteinkinasehemmern und vor allem von Checkpoint-Inhibitoren (CPI) dar [7, 8]. Leberwerterhöhungen unter CPI-Therapie werden bei 3-16 % der Patienten beschrieben, wobei die Raten unter CPI-Kombinationstherapien mit 25-30 % noch höher sind [9-11]. Dies ist insbesondere in Anbetracht der Auswirkungen auf die weiteren Therapieoptionen für die Patienten von hoher Relevanz. Bei höhergradigen Leberwerterhöhungen wird zum Beispiel eine dauerhafte Beendigung der CPI-Therapie und eine hochdosierte Immunsuppression empfohlen [12]. Da es sich bei den CPI-Therapien um teils alternativlose Tumortherapien handelt, kann der Abbruch dieser Behandlung und auch der Einsatz von Immunsuppressiva zu einem schnelleren Tumorwachstum führen und daher weitreichende Folgen für die Patienten haben. DILI stellt somit trotz der geringen Inzidenz sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Medikamentenentwicklung ein relevantes Problem dar.

Medikamentös-toxische Leberschäden – Definition und Klassifikation

Prinzipiell unterscheidet man zwei unterschiedliche Formen von DILI. Die dosisabhängige, *intrinsische* DILI ist vorhersagbar, in Tiermodellen reproduzierbar und wird beispielsweise durch eine Überdosierung von Paracetamol hervorgerufen. Charakteristisch zeigt sich eine kurze Latenzzeit von Stunden bis zu wenigen Tagen zwischen Einnahme und Beginn des Leberschadens. Die Leberschädigung ist dabei geprägt von einer Erhöhung der Aminotransferasen und einem meist geringen Anstieg der alkalischen Phosphatase (ALP) ohne dass es zu einer Hyperbilirubinämie kommt [13], histologisch zeigt sich eine Leberzellnekrose [14]. Der Leberschaden kann sich spontan zurückbilden, wenn das Medikament abgesetzt

beziehungsweise in der Dosis reduziert wird. Es kann jedoch auch zu einem Leberversagen mit Koagulopathie und hepatischer Enzephalopathie mit möglicherweise letalem Ausgang oder Notwenigkeit zur Lebertransplantation kommen. Leichte Transaminasenerhöhungen können aber auch unter einer Fortsetzung der Medikation vollständig regredient sein, ein Phänomen, welches als Adaption bezeichnet wird und welches wahrscheinlich ebenso auf einem direkten intrinsischen Schaden beruht [15].

Abzugrenzen hiervon ist die ***idiosynkratische*** DILI, welche mit einem zeitlichen Abstand von Wochen bis Monaten von dem Beginn der Medikamenteneinnahme auftreten kann, meist nicht dosisabhängig und nicht vorhersagbar ist [16]. Es werden allerdings prädisponierende Risikofaktoren diskutiert, so scheinen Medikamente mit einer hohen Lipophilie oder Dosen von mehr als 100 mg pro Tag eher das Potential zu haben Leberschäden auszulösen [17]. Auch Patientenmerkmale können das Risiko für eine DILI durch ein spezifisches Medikament erhöhen. So zeigt sich zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen bestimmten HLA-Allelen und DILI durch Amoxicillin/Clavulansäure oder Flucloxacillin [18, 19]. Diese Beobachtungen unterstreichen die zentrale Rolle des adaptiven Immunsystems bei der Entstehung von DILI. Die derzeit gängige Hypothese zu der Pathogenese von idiosynkratischen DILI geht dabei davon aus, dass immunologische Vorgänge und insbesondere T-Zell-Aktivierungen wesentlich zu der Entwicklung eines medikamentös-induzierten Leberschadens beitragen [16, 20].

Medikamentös-toxische Leberschäden – Klinisches Erscheinungsbild und Diagnosestellung

Die Symptomatik medikamentös-toxischer Leberschäden ist variabel und unspezifisch, das Beschwerdebild kann von asymptomatischen Fällen bis hin zu Leberversagen mit Ikterus und hepatischer Enzephalopathie reichen. Das klinische Bild kann dabei zahlreiche andere Lebererkrankungen imitieren [13, 21]. Auch die histopathologischen Befunde ähneln häufig denen anderer Lebererkrankungen, insbesondere zeigen sich Überschneidungen zur Autoimmunhepatitis (AIH) und viralen Hepatitis [22]. Die Diagnose stellt deshalb meist eine Herausforderung dar. Bevor die Diagnose DILI gestellt werden kann, müssen definitionsgemäß alle anderen Ursachen für einen Leberschaden ausgeschlossen werden. Wichtige Differentialdiagnosen sind dabei vor allem akute virale Hepatitis, Morbus Wilson, AIH, chronische cholestatische Lebererkrankungen wie primär biliäre Cholangitis oder primär sklerosierende Cholangitis, ischämischer Leberschaden oder akutes Budd-Chiari-Syndrom. Auch ein Verschlussikterus kann sich initial mit dem Bild eines akuten hepatzellulären Schadens präsentieren [23].

Voraussetzung für die DILI-Diagnose ist zunächst die Erfüllung von internationalen Konsensus-Kriterien zu Art und Schwere des Leberschadens: (a) Alanin-Aminotransferase (ALT) $\geq 5 \times$ Upper Limit of Normal (ULN), (b) ALP $\geq 2 \times$ ULN oder (c) ALT $\geq 3 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN [24]. Leberwerterhöhungen unterhalb dieser Grenzwerte werden meist als Ausdruck einer reversiblen Adaption der Leber und somit als nicht klinisch relevant angesehen [25]. In Anbetracht der Ermangelung von verlässlichen diagnostischen Tests oder Biomarkern stellt die Konsensus-Expertenmeinung weiterhin den diagnostischen Goldstandard für DILI dar [23, 25]. Unterstützend wird der RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) herangezogen, ein diagnostischer Algorithmus, der die

Wahrscheinlichkeit wiedergibt, mit welcher ein bestimmtes Medikament einen Leberschaden ausgelöst haben könnte [26]. Es kann dabei eine Punktzahl von -10 bis +14 erzielt werden, je höher die Punkte, desto wahrscheinlicher ist ein Leberschaden durch das bestimmte Medikament. Punkte werden hierbei jeweils vergeben oder abgezogen in Abhängigkeit von der Zeit der Einnahme, dem Verlauf, möglichen Risikofaktoren und alternativen Ursachen. Die errechnete Gesamtpunktzahl des RUCAM-Score wird dann eingeteilt in Grade der Wahrscheinlichkeit, wobei ein Score ≤ 0 einen Ausschluss einer DILI bedeutet, während ein Score von 1-2 einen unwahrscheinlichen, von 3-5 einen möglichen und von ≥ 6 einen wahrscheinlichen medikamenteninduzierten Leberschaden anzeigen [26]. Der RUCAM-Score unterliegt allerdings erheblichen Limitationen, insbesondere besteht eine große Interoberserver-Variabilität [27]. Ein besonderes Problem des RUCAM stellt dabei die Kausalitätsbestimmung in dem Falle einer Polymedikation dar. Der RUCAM-Score soll für alle Medikamente individuell berechnet werden. Wurden gleichzeitig mehrere Medikamente eigenommen, die vom Zeitraum der Einnahme kompatibel mit dem Leberschaden sind, dann führt dies zu einem Punktabzug bei dem RUCAM des jeweilig anderen Medikaments. Sind Leberschäden in der Literatur beziehungsweise in dem Beipackzettel für das jeweilig konkurrierende Medikament beschrieben, werden sogar zwei Punkte abgezogen. Die bisherigen Erkenntnisse hinsichtlich des hepatotoxischen Potentials fließen zudem nochmals gesondert in den Score ein. Daher erzielen Medikamente, die anerkannter Weise einen Leberschaden auslösen können, einen höheren Score und werden daher häufiger als ursächlich angenommen [16, 28].

Leberschäden bei polymedizierten Patienten – ein diagnostisches und therapeutisches Dilemma

Diese Ausführungen machen deutlich, dass sich bei der Diagnosestellung DILI häufig Herausforderungen ergeben, insbesondere im Hinblick auf die Identifikation des auslösenden Medikaments. Denn die Mehrzahl von Patienten mit Verdacht auf DILI nehmen mehrere Medikamente gleichzeitig ein. Kommt es zu einem Leberschaden, könnte jedes dieser Präparate – oder auch deren Kombination – ursächlich hierfür sein. Um den Patienten nicht weiter zu gefährden, ist die aktuelle Empfehlung gemäß internationaler Leitlinien, alle in Frage kommenden Präparate abzusetzen [25]. Ein solcher Therapieabbruch kann jedoch schwerwiegende Folgen haben, insbesondere dann, wenn es sich um eine lebensrettende Tumormedikation handelt, und sollte deswegen, wenn möglich, vermieden werden. Die Identifikation des DILI verursachenden Medikaments ist daher von großer Bedeutung. Allerdings kann das auslösende Agens mittels der bisher verfügbaren diagnostischen Methoden kaum sicher identifiziert werden. Bis dato ist das stärkste Indiz für DILI durch ein spezifisches Präparat eine positive Re-Exposition, also ein erneuter Leberschaden unter Wiederverwendung des gleichen Medikaments [16, 29]. Ein neuerlicher Leberschaden bedingt durch eine willkürliche oder unwillkürliche Re-Exposition kann jedoch deutlich schwerere Verläufe bis hin zu einem akuten Leberversagen hervorrufen [30]. Von einer geplanten Re-Exposition wird daher abgeraten [23, 30].

Nutzung eines in-vitro Testmodells zur Diagnose des medikamentös-toxischen Leberschadens und zur Identifikation des auslösenden Agens

Zur Verbesserung der diagnostischen Methoden bei DILI und der Identifikation des auslösenden Agens bei Polymedikation haben wir als Teil der an unserem Zentrum durchgeföhrten prospektiven Studie zu akuten Leberschäden mit möglicherweise medikamentös-toxischer Komponente (ClinicalTrials.gov: NCT 02353455) einen in-vitro-Test entwickelt, der zusätzlich zu dem RUCAM-Score und der Konsensus-Expertenmeinung für die Diagnosestellung einer DILI herangezogen werden kann. Bei diesem Test werden Monozyten aus dem Blut betroffener Patienten isoliert und zu Zellen mit hepatzellulären Eigenschaften modifiziert, den so genannten monocyte-derived hepatocyte-like (MH) Zellen. Diese Zellen werden im Anschluss mit den von dem Patienten eingenommenen Medikamenten inkubiert und schließlich wird anhand der Freisetzung von Laktatdehydrogenase die personenspezifische Toxizität der verwendeten Präparate gemessen [31, 32]. Die Validierung dieses MH-Testes erfolgte anhand einer Kohorte mit positiver oder negativer Re-Exposition (**[33]**, s. **Publikation 1**), welche wie oben beschrieben einen der stärksten diagnostischen Hinweise auf die Kausalität zwischen einem Medikament und dem Leberschaden darstellt [16]. So konnte gezeigt werden, dass eine Toxizität in dem MH-Zell-Test einen erneuten Leberschaden bei Re-Exposition in 12 von 13 Fällen (92 %) vorhersagte, während der MH-Zell-Test in 86 Fällen, bei welchen eine Re-Exposition problemlos verlief, keine Toxizität zeigte **[33]**.

Die Verwendung dieses MH-Zell-Testes im Rahmen des diagnostischen Work-ups kann insbesondere bei polymedizierten Patienten bei der Identifikation des auslösenden Agens helfen. So konnten wir zeigen, dass bei einem Patienten, welcher zusätzlich zu dem im Rahmen der Antitumortherapie eingesetzten CPI Pembrolizumab ein Naturheilprodukt (herbal and dietary supplement, [HDS]) verwendet hatte, der MH-Zell-Test nur bei diesem HDS positiv war, während bei den anderen Patienten mit Verdacht auf einen CPI-induzierten Leberschaden die jeweilig verabreichten CPI und nicht die Ko-Medikation positiv getestet wurden (**[34]**, s. **Publikation 2**). Eine Fortsetzung der Immuntherapie ohne erneuten Leberschaden war bei dem Patienten mit dem HDS-induzierten Leberschaden möglich, während bei allen anderen Patienten die CPI-Therapie abgesetzt werden musste und nicht erneut aufgenommen werden konnte **[34]**.

Leberschäden durch Naturheilprodukte – ein zunehmendes Problem

Der oben beschriebene Fall zeigt auch exemplarisch ein zunehmendes Problem: Viele Patienten nehmen zusätzlich zu der ärztlich verordneten Medikation HDS ein. Parallel zu dem in den letzten Jahren ansteigenden Verbrauch von HDS wird auch eine steigende Zahl von hiermit assoziierten Leberschäden berichtet [16, 35]. Es ist davon auszugehen, dass HDS mittlerweile die zweihäufigste zu einer DILI führenden Substanzklasse in den USA darstellen [36]. Leberschäden unter Naturheilprodukten stellen den diagnostizierenden Arzt nochmals vor weitere Herausforderungen. HDS unterliegen nicht denselben strengen Regulationsmechanismen wie Medikamente, insbesondere müssen sie nicht in präklinischen und klinischen Studien auf ihre Sicherheit und Effektivität getestet werden. Naturheilprodukte werden sowohl in den USA als auch in Europa als Nahrungsergänzungsmittel und nicht als Medizinprodukt angesehen [37]. Die Zusammensetzung der HDS muss daher nicht immer klar deklariert sein,

möglicherweise enthalten sie zusätzliche Inhaltsstoffe, etwa durch Verunreinigung. Die Zusammensetzung der HDS kann auch zwischen verschiedenen Chargen variieren, bedingt zum Beispiel durch unterschiedliche Anbaubedingungen [38, 39]. Das fehlende Wissen über die eigentlichen Inhaltsstoffe kann eine Kausalitätsbewertung erheblich erschweren.

Eine weitere Herausforderung stellt das häufig begrenzte Wissen zu der Hepatotoxizität von HDS dar. Da in den RUCAM-Score das Vorwissen zu Leberschäden unter dem in Frage kommenden Präparat einfließt, ist aufgrund von häufig fehlenden Informationen zu dem hepatotoxischen Potential der HDS und dem charakteristischen Schädigungsmuster der Einsatz des RUCAM-Scores als diagnostischer Algorithmus bei vermuteten HDS-DILI nur bedingt möglich [40]. Interessanterweise konnten wir zeigen, dass zu manchen HDS mehr Informationen hinsichtlich der Lebertoxizität bei den Kundenrezensionen auf den Verkaufsplattformen im Internet als in Fachjournals beziehungsweise in den nur dem medizinisch-wissenschaftlichen Personal zugänglichen Datenbanken zu finden sind ([41], s. **Publikation 3**). In dem Falle eines vermuteten Leberschadens durch ein bestimmtes HDS-Präparat sollte der behandelnde Arzt also nicht nur nach Informationen in den medizinischen Datenbanken, sondern auch auf den Verkaufsportalen und hier vor allem bei den Anwenderrezensionen suchen.

Wir untersuchten ferner, ob der oben beschriebene MH-Zell-Test auch in einem Patientenkollektiv mit Verdacht auf einen HDS-induzierten Leberschaden Anwendung finden kann. In Zusammenarbeit mit der Chinese University of Hong Kong identifizierten wir 47 Patienten mit akutem Leberschaden und Einnahme von HDS. Von diesen wurde bei 32 die Diagnose DILI gestellt. 17 der 32 Patienten (53 %) hatte zusätzlich zu den HDS verschreibungspflichtige Medikamente eingenommen. Bei vier dieser Patienten wurde letztlich die Diagnose DILI durch konventionelle Medikation gestellt, während 28 einen HDS-induzierten Leberschaden hatten. Ein Unterschied bei den klinischen oder laborchemischen Merkmalen zeigte sich zwischen den Gruppen HDS-DILI, DILI durch konventionelle Medikamente oder Leberschäden durch alternative Ursachen nicht. Einzig der RUCAM-Score für die konventionelle Medikation war bei DILI-Patienten höher (7 [6-9] vs. 5,5 [0-7], p=0.02). Der MH-Zell-Test zeigte auch in dieser speziellen Kohorte eine gute diagnostische Wertigkeit: Mit einer Sensitivität und Spezifität von 91 % bzw. 87 % konnte mit Hilfe des Testes die Diagnose eines durch HDS ausgelösten DILI gestellt werden ([42], s. **Publikation 4**).

Differentialdiagnose medikamentös-toxischer Leberschaden und Autoimmunhepatitis – eine diagnostische Herausforderung

Neben der Identifikation des auslösenden Medikaments stellt auch die Abgrenzung zu einer AIH oft eine große klinische Herausforderung dar. So werden bei dem konventionell verwendet AIH-Score nach Alvarez et al. vier Punkte abgezogen, wenn der Patient Medikamente eingenommen hat, welche als Ursache für den Leberschaden in Frage kommen [43]. Auf der anderen Seite fließt in den RUCAM-Score ein, ob alternative Ursachen für DILI ausgeschlossen werden konnten [26]. Ferner zeigen sich häufig Überschneidungen zwischen beiden Entitäten, so können sich sowohl Patienten mit DILI als auch AIH mit erhöhten Autoantikörpern und/oder Immunglobulinen beziehungsweise ähnlichen Merkmalen in der

histopathologischen Analyse präsentieren [44, 45]. Dadurch ergibt sich, insbesondere in der Situation des akuten Leberschadens, häufig das Problem, dass weder AIH noch DILI sicher ausgeschlossen werden können. Internationale Fachgesellschaften empfehlen in diesem Fall den Einsatz von Kortikosteroiden gemäß den Leitlinien der AIH [46]. Das weitere Vorgehen nach Einleitung einer Kortikosteroidtherapie ist jedoch unklar. Im Falle einer AIH ist in den meisten Fällen eine jahrelange, teils auch lebenslange Immunsuppression notwendig [47], während bei DILI ein Absetzen der Immunsuppression nach Normalisierung der Leberwerte meist problemlos erfolgen kann [48]. Die Unterscheidung zwischen DILI und AIH ist somit nur durch die längerfristige Beobachtung des Verlaufs der Leberwerte unter Reduktion der Immunsuppression möglich. Empfehlungen, wie schnell die Kortikosteroide bei Verdacht auf DILI ausgeschlichen werden sollten, fehlen bis dato. Es vergehen daher mehrere Monate, meist sogar Jahre, bis die richtige Diagnose gestellt werden kann.

Abfall der Alanin-Aminotransferase nach Einleitung einer Kortikosteroidtherapie als Biomarker zur Unterscheidung von DILI und AIH

Die oben genannten Ausführungen machen deutlich, dass die Unterscheidung zwischen DILI und AIH insbesondere zu dem Zeitpunkt der Diagnosestellung des Leberschadens sehr schwierig sein kann. Problematisch für die Betroffenen wird somit eine unnötig lange Immunsuppression in dem Falle von DILI beziehungsweise eine zu früh reduzierte Immunsuppression im Falle einer AIH. Wir untersuchten daher eine Subgruppe von Patienten mit DILI (n=22) und AIH (n=22), welche in unsere prospektive Studie zu akuten Leberschäden eingeschlossen worden waren und bei Auftreten des akuten Leberschadens Kortikosteroide erhalten hatten, hinsichtlich möglicher früher Unterscheidungsparameter. Auffällig bei dieser Analyse war, dass weder AIH- noch RUCAM-Score sicher die Diagnose einer AIH oder DILI stellen konnten, die Sensitivität des AIH-Scores lag bei nur 59 %, die des RUCAM sogar nur bei 32 %. Auch die histologische Aufarbeitung hatte nur eine Sensitivität und Spezifität von 73 %. Interessanterweise konnten wir bei Betrachtung des kurzfristigen Verlaufs der Leberwerte beobachten, dass der Abfall der ALT in der ersten Woche nach Beginn einer Steroidtherapie bei Patienten mit DILI deutlich schneller war: Bei einem Grenzwert von 9 % Abfall der ALT pro Tag war eine Unterscheidung zwischen AIH und DILI mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 77 % möglich (**[49]**, s. **Publikation 5**). Der relative Abfall der ALT pro Tag hatte somit hinsichtlich der Unterscheidung AIH und DILI eine höhere diagnostische Wertigkeit im Vergleich zu den konventionell verwendeten RUCAM- oder AIH-Scores oder der histopathologischen Befundung **[49]**.

Autoantikörper bei einem akuten medikamentös-toxischen Leberschaden

Die klinische Relevanz einer möglichst frühen Unterscheidung zwischen DILI und AIH zeigt sich auch durch die Beobachtung, dass Autoantikörper, und hier insbesondere antinukleäre Antikörper (ANA), welche als diagnostisches Kriterium für eine AIH herangezogen werden [43, 50], bei einer relevanten Anzahl von Patienten mit DILI vorkommen können [51]. Positive Autoantikörper bei DILI-Patienten werden von einigen Autoren als Hinweis für DILI mit autoimmun-phänotypischen Eigenschaften gewertet, eine

Assoziation zu bestimmte Medikamentenklassen wird ebenfalls postuliert [44, 48, 52]. In einer Untersuchung an 143 DILI-Patienten konnten wir allerdings zeigen, dass ANA in 67 % der Fälle auftraten und dabei weder mit der auslösenden Medikamentenklasse noch mit der Schwere der Erkrankung assoziiert waren ([53], s. **Publikation 6**). Wenn DILI-Patienten mit hohen ANA-Titern ($\geq 1:400$) mit denen mit niedrigeren Titern ($< 1:400$) verglichen wurden, zeigte sich kein Unterschied bei den maximalen Leberwerten, auch die medianen Immunglobulin G (IgG)-Werte waren in beiden Gruppen innerhalb des Referenzbereiches und nicht signifikant unterschiedlich. Die histologische Befundung zeigte in nahezu allen Fällen keine typischen Muster einer AIH. Hinsichtlich der Therapie erhielten zwar mehr Patienten mit höher-titriren ANA Kortikosteroide, Auswirkungen auf das Outcome hatte dies allerdings nicht. Der Anteil der Patienten, welche eine Remission erreichten, war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Sieben der 143 Patienten aus unserer Kohorte hatten Medikamente eingenommen, für welche in früheren Analysen eine Assoziation mit DILI mit autoimmunen Eigenschaften hergestellt worden war. Ein höherer Anteil von höher-titriren ANA zeigte sich in dieser Subgruppe jedoch nicht. Ebenso fand sich kein Unterschied hinsichtlich des klinischen Bildes oder des Outcomes [53]. Somit schien zumindest in unserer Patientenkollektiv der Nachweis von ANA nur ein Epiphänomen bei DILI ohne eindeutigen prognostischen Wert zu sein, eine sichere Abgrenzung zu der AIH war durch die Bestimmung der ANA ebenso wenig möglich. Der Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern (AMA), welche häufig mit einer primär biliären Cholangitis (PBC) in Verbindung gebracht werden, war mit 10 % zwar seltener, bei Auftreten aber mit einem schwereren Verlauf des Leberschadens assoziiert. So waren sowohl die Transaminasen als auch INR (International Normalized Ratio) bei Beginn und am Maximum der Leberwerterhöhung bei Patienten mit AMA höher [53]. Interessanterweise zeigten alle Patienten mit positiven AMA einen hepatzellulären Schädigungstyp, was deutlich gegen die Differentialdiagnose einer PBC sprach. Auch histologisch fand sich kein häufigeres Auftreten einer Cholestase [53]. Unsere Beobachtungen zeigten somit, dass der Nachweis von Autoantikörpern keine sichere Abgrenzung zwischen DILI und autoimmunen Lebererkrankungen ermöglicht. ANA zeigten keine prognostische Wertigkeit bei DILI, während AMA mit schwereren DILI-Verläufen assoziiert zu sein schienen.

Metamizol-induzierte Leberschäden – ein lange ignoriertes Problem

Wie bereits ausgeführt, besteht bei Polymedikation das Problem einer möglichen Fehlentscheidung hinsichtlich des auslösenden Agens. Den betroffenen Patienten wird in der Regel empfohlen die Medikamente zu meiden, welche als wahrscheinlichste Auslöser für den Leberschaden anzunehmen sind. Dabei werden vermeintlich sichere Medikamente als Ursache für den Leberschaden außer Acht gelassen. Ein Beispiel für ein solches Medikament, dessen Potential DILI auszulösen lange missachtet wurde, stellt Metamizol dar. Dieses Analgetikum ist insbesondere im deutschsprachigen Raum bereits seit Jahrzehnten im Einsatz, bisher gab es jedoch nur wenige Berichte über Leberschäden, die mit Metamizol in Verbindung gebracht wurden [54]. Neben Publikationen von Bjornsson [55] und Sebode et al. [56] konnten auch wir nun kürzlich zeigen, dass bei einem relevanten Teil der in unserer prospektiven Studie eingeschlossenen Patienten der Leberschaden mit Metamizol assoziiert war ([57], s. **Publikation 7**).

Mittlerweile wurde daher ein Roter-Hand-Brief mit Hinweis auf mögliche Leberschäden durch dieses Medikament veröffentlicht [58]. In einer weiterführenden Analyse von 32 Patienten, die einen Leberschaden unter Einnahme von Metamizol erlitten hatten, konnten wir zudem zeigen, dass mit Metamizol assoziierte Leberschäden häufiger bei Frauen auftraten und meist ein hepatzelluläres Schädigungsmuster hatten. Die Kausalität wurde zudem bei sieben Patienten durch einen erneuten Leberschaden nach Re-Exposition gestützt. Ferner waren positive ANA mit Nachweis in 72 % der Fälle häufig, auch AMA wurden mit Nachweis bei 34 % der Patienten relativ oft beobachtet ([59], s. **Publikation 8**). Hinsichtlich histopathologischer Muster fanden sich bei allen Patienten inflammatorische Infiltrate, dominiert in unserer Kohorte vor allem durch eosinophile Granulozyten, sowie häufig moderate bis schwer ausgeprägte Nekrosen [59]. Wenn Patienten mit einem RUCAM von ≥ 6 für Metamizol, also einer wahrscheinlichen Kausalität durch Metamizol, mit denen, die einen RUCAM von < 6 hatten, verglichen wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen, laborchemischen oder histopathologische Befunde. Anhand dieser Subgruppenanalyse wird deutlich, dass der RUCAM-Score alleine keine sichere Diagnose eines Metamizol-induzierten Leberschadens zulässt. Dies wird verständlich, da in den RUCAM das vorhandene Wissen zu der Lebertoxizität des Präparates selbst und auch der Ko-Medikation einfließt, was zu einem Punkteabzug bei Medikamenten führt, für welche weniger Daten hinsichtlich des hepatotoxischen Potentials vorliegen. Ein Präparat wie Metamizol wird durch den RUCAM-Score als auslösendes Agens somit meist unterschätzt. Interessanterweise war die Rate an akuten Leberversagen in unserer Kohorte mit 22 % erstaunlich hoch [59]. Bei Patienten mit einem Leberversagen lag eine längere Latenz bis zu dem Beginn des Leberschadens vor, außerdem waren AST, ALT, INR, Bilirubin und der MELD- (Model for End-Stage Liver Disease) Score zu Beginn der Krankheit signifikant höher als bei Patienten, die kein Leberversagen entwickelten [59]. Wird ein Metamizol-induzierter Leberschaden vermutet, sollte also vor allem bei einer längeren Latenzzeit und bei bereits initial deutlich erhöhten Leberwerten an einen schwereren, ikterischen Verlauf und an die mögliche Entwicklung eines Leberversagens gedacht werden.

Leberschäden unter Methylprednisolon – eine unterschätzte Herausforderung

Neben Metamizol wurde auch Methylprednisolon lange nicht als hepatotoxisch angesehen, insbesondere auch in Anbetracht der beschriebenen Wirksamkeit von Prednisolon bei DILI [49, 60-62]. Dennoch liegen einzelne Fallbeschreibungen zu DILI unter Methylprednisolon vor [63, 64]. Zur besseren Charakterisierung solcher Fälle analysierten wir daher die Daten von 13 Patienten mit mutmaßlichem Leberschaden durch Methylprednisolon hinsichtlich klinischer, laborchemischer und histologischer Muster ([65], s. **Publikation 9**). Dabei stellten wir fest, dass nahezu alle Patienten weiblich waren und es zu einer deutlichen Erhöhung der ALT (im Median $> 45 \times$ ULN) kam. Ein Großteil der Patienten präsentierte sich zudem mit einer Hyperbilirubinämie (62 %). Während alle Patienten positive ANA aufwiesen, waren erhöhte IgG-Werte oder andere leberspezifische Autoantikörper in keinem Fall zu detektieren. Interessanterweise ergab eine detaillierte Fallanalyse, dass in zehn der 13 Fälle bereits mindestens eine vorherige Exposition mit konsekutiver Leberwerterhöhung stattgefunden hatte. Bei sechs der 13 Fälle kam es zu einem

Leberversagen, wobei die am schwersten betroffenen Patienten schon mehrere Methylprednisolon-Stoßtherapien erhalten hatten [65]. Ebenfalls als bemerkenswert zu werten war, dass acht Patienten eine Therapie mit Prednisolon erhielten, wobei alle einen schnellen Abfall der ALT von über 9 % pro Tag in der ersten Woche boten [65], was als guter diskriminatorischen Marker zu Abgrenzung gegenüber einer AIH gewertet werden kann [49]. Histopathologisch zeigten sich in den meisten Fällen eine Grenzonenhepatitis mit Infiltraten durch verschiedene Immunzellen, leichter bis moderater Nekrose und teils auch Emperipolesis und Rosettenbildung [65]. Die histomorphologischen Befunde waren somit weder für AIH noch für DILI spezifisch [45, 66]. Vielmehr waren der rasche Abfall unter Prednisolon zusammen mit den positiven Re-Expositionen und dem Fehlen des für AIH typischen Wiederauftretens der Leberentzündung nach Absetzen der Immunsuppression als deutliche Indizien zu werten, dass es sich bei den dargestellten Fällen tatsächlich um DILI- und nicht um AIH-Fälle handelte [65].

Medikamentös-induziertes akutes Leberversagen – Identifikation von neuen Prognosemarkern

Wie bereits beschrieben ist DILI eine der häufigsten Ursachen für ein akutes Leberversagen. Während eine Paracetamol-Intoxikation relativ schnell zu einem Leberversagen führen kann, zeigt sich bei idiosynkratischen DILI meist eine längere Latenzzeit von Tagen bis Wochen. Schon vor Jahrzehnten, noch bevor Lebertransplantationen möglich waren, hat Hyman Zimmermann beschrieben, dass die Mortalität durch akute Leberversagen bei DILI-Patienten mit einem akuten hepatzellulären Schaden und gleichzeitig bestehender Hyperbilirubinämie bei etwa 10 % liegt [67]. Diese Hypothese wurde später von der FDA als „Hy's Law“ neu definiert, wobei die Hy's Law-Kriterien erfüllt sind, wenn ALT und/oder AST größer oder gleich dem dreifachen der Norm entsprechen, Bilirubin über dem zweifachen der Norm liegt und ein Verschlussikterus ausgeschlossen wurde [68]. Die prognostische Wertigkeit des Hy's Law konnte wiederholt durch prospektive Registerstudien bestätigt werden [69-71]. In den letzten Jahren sind neue prädiktive Scores vorgeschlagen worden, wie zum Beispiel „new Hy's Law“, der prognostische Algorithmus von Robles et al. [72] oder der Drug-Induced Liver Toxicity (DrILT) Acute Liver Failure Score, letzterer basierend auf Thrombozyten und Bilirubin [73]. Im Vergleich zu dem konventionellen Hy's Law zeigten diese Scores eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines schweren DILI-Verlaufes [74]. Allerdings wurde die diagnostische Wertigkeit dieser Scores nur hinsichtlich der Entstehung eines Leberversagens und/oder eines tödlichen Ausgangs bei DILI-Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden untersucht [72, 73, 75-78], prognostische Marker für einen schweren Verlauf bei Patienten mit einem medikamentös-induzierten Leberversagen gibt es keine [79, 80]. Jedoch ist auch in diesen Fällen eine Abschätzung der Prognose von hoher Bedeutung. Kommt es zu einem medikamentös-induzierten Leberversagen, stellt sich die Frage, welche Patienten ohne Transplantation überleben können beziehungsweise welche Patienten ein höheres Risiko für einen tödlichen Verlauf haben und daher schneller einer Lebertransplantationsevaluation zugeführt werden sollten. Um diese Fragestellung zu klären, untersuchten wir klinische und labormedizinische Parameter von 33 Patienten mit einem medikamentös-induziertem Leberversagen hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit für einen tödlichen Verlauf beziehungsweise für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Bei Beginn des

Leberschadens waren dabei vor allem Cholinesterase (CHE), Thrombozyten, INR-Wert und MELD-Score mit einem schlechten Outcome assoziiert, während Transaminasen und Bilirubin bei Patienten mit gutem und schlechtem Outcome vergleichbar waren ([81], s. **Publikation 10**). CHE, Thrombozytenwerte, INR-Wert und MELD-Score zeigten mit einer Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (area under the receiver operating characteristic curve, [AUROC]) von 0,7 bis 0,75 eine gute Diskriminierung zwischen Überleben und Transplantation/Tod. Mit 77 % beziehungsweise 73 % war mit der CHE die beste Sensitivität und Spezifität zu erzielen, während der in der klinischen Praxis häufig eingesetzte MELD-Score bei einem cut-off von 23 oder höher eine Sensitivität von 79 % zeigte bei einer allerdings geringeren Spezifität von nur 65 %. Durch Kombinationen der genannten Marker konnte das diskriminatorische Potential deutlich gesteigert werden: Mittels der Kombinationen aus INR/(CHE*Thrombozyten) beziehungsweise MELD/(CHE*Thrombozyten) war eine Unterscheidung zwischen Überleben und Transplantation/Tod mit einer Sensitivität und Spezifität von 92 % beziehungsweise 93 % möglich [81].

Relevante Erhöhung der gamma-Glutamyltransferase als neuer Marker für medikamentös-toxische Leberschäden

Ein medikamentös-toxischer Leberschaden wird anhand internationaler Konsensuskriterien definiert [24, 82]. Leberwerterhöhungen unterhalb dieser Grenzwerte werden als nicht klinisch relevant betrachtet, da sie entweder Ausdruck einer zum Beispiel zu Grunde liegenden Fettlebererkrankung sein könnten oder als nur transient bewertet werden, also lediglich eine Adaption der Leber an das jeweilige Medikament widerspiegeln [13, 24, 25]. Dennoch werden gelegentlich Fälle eines potentiellen medikamentös-toxischen Leberschadens beobachtet, bei welchen diese Grenzwerte nicht erreicht werden. Wir analysierten daher die in unsere prospektive Studie zu akuten Leberschäden eingeschlossenen Fälle hinsichtlich der Erfüllung der Diagnosekriterien. Dabei konnten wir von 385 eingeschlossenen Patienten 15 Fälle identifizieren, bei welchen die in den Diagnosekriterien enthaltenen Erhöhungen der Leberwerte nicht erreicht waren ([83], s. **Publikation 11**). Bei diesen Patienten wurde die DILI-Diagnose anhand von Konsensus-Experteneinigung und dem RUCAM-Score getroffen. Die Mehrzahl der Fälle hatte einen cholestatischen (40 %) oder gemischt hepatozellulär/cholestatischen Schaden (60 %). Interessanterweise fand sich bei dem Großteil der Patienten ein relevanter Anstieg der gamma-Glutamyltransferase (gGT), über die Hälfte der Patienten wies eine gGT-Erhöhung über dem fünffachen der Norm auf. Ferner kam es bei diesen Patienten mit markantem gGT-Anstieg signifikant häufiger zu persistierenden gGT-Erhöhungen auch über den akuten Schaden hinaus [83]. Unsere Daten legen somit nahe, dass auch bei Patienten mit dominierender Veränderung der gGT an eine klinische relevante DILI gedacht werden sollte.

Zusammenfassend hat diese Analyse und in die Tiefe gehende Charakterisierung unserer Kohorte von Patienten mit medikamentös-toxischen Leberschäden neue Erkenntnisse zu klinischen Merkmalen, Verlauf und prognostischen Faktoren bei DILI beigetragen. Hierdurch könnte die Diagnostik und Therapie

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. MED. SABINE WEBER

Klinische und prognostische Charakterisierung von medikamentös-toxischen Lebererkrankungen

von Patienten mit diesem zwar seltenen, jedoch äußerst relevanten Krankheitsbild verbessert und beschleunigt werden.

Dr. med. Sabine Weber

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25, 25 e1-3; quiz e19-20.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002;36(2):451-5.
3. Goldberg DS, Forde KA, Carbonari DM, Lewis JD, Leidl KB, Reddy KR, et al. Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1353-61 e3.
4. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*. 2004;10(8):1018-23.
5. Wei G, Bergquist A, Broome U, Lindgren S, Wallerstedt S, Almer S, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med*. 2007;262(3):393-401.
6. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354(7):731-9.
7. Lee KW, Chan SL. Hepatotoxicity of targeted therapy for cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(7):789-802.
8. Shah P, Sundaram V, Bjornsson E. Biologic and checkpoint inhibitor-induced liver injury: a systematic literature review. *Hepatol Commun*. 2020;4(2):172-84.
9. Dougan M. Gastrointestinal and hepatic complications of immunotherapy: current management and future perspectives. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4):15.
10. Regev A, Avigan MI, Kiazzand A, Vierling JM, Lewis JH, Omokaro SO, et al. Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development. *J Autoimmun*. 2020;114:102514.
11. Tan B, Li Y, Xu Y, Chen M, Wang M, Qian J. Recognition and management of the gastrointestinal and hepatic immune-related adverse events. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(3):95-102.
12. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68.
13. Hoofnagle JH, Bjornsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-73.
14. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42(6):1364-72.
15. Watkins PB. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicol Pathol*. 2005;33(1):1-5.

16. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*. 2017;66(6):1154-64.
17. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;58(1):388-96.
18. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009;41(7):816-9.
19. Donaldson PT, Daly AK, Henderson J, Graham J, Pirmohamed M, Bernal W, et al. Human leucocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to co-amoxiclav-induced liver injury. *J Hepatol*. 2010;53(6):1049-53.
20. Grove JI, Aithal GP. Human leukocyte antigen genetic risk factors of drug-induced liver toxicology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(3):395-409.
21. Weber S, Gerbes AL. Acute liver injury in a patient with adult-onset Still's disease-the challenge of differential diagnosis. *Oxf Med Case Reports*. 2020;2020(11):omaa102.
22. Kleiner DE. Histopathological challenges in suspected drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2018;38(2):198-209.
23. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):878-98.
24. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806-15.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-61.
26. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323-30.
27. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008;48(4):1175-83.
28. Garcia-Cortes M, Stephens C, Lucena MI, Fernandez-Castaner A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol*. 2011;55(3):683-91.
29. Senior JR. Can rechallenge be done safely after mild or moderate drug-induced liver injury? *Hepatology*. 2016;63(3):691-3.
30. Papay JI, Clines D, Rafi R, Yuen N, Britt SD, Walsh JS, et al. Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009;54(1):84-90.

31. Benesic A, Leitl A, Gerbes AL. Monocyte-derived hepatocyte-like cells for causality assessment of idiosyncratic drug-induced liver injury. Gut. 2016;65(9):1555-63.
32. Benesic A, Rahm NL, Ernst S, Gerbes AL. Human monocyte-derived cells with individual hepatocyte characteristics: a novel tool for personalized in vitro studies. Lab Invest. 2012;92(6):926-36.
33. Benesic A, Rotter I, Dragoi D, **Weber S**, Leitl A, Buchholtz ML, et al. Development and validation of a test to identify drugs that cause idiosyncratic drug-induced liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(9):1488-94 e5. (**Publikation 1 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)
34. **Weber S**, Benesic A, Ishigami M, Gerbes AL. Drug-induced liver injury by checkpoint inhibitors: benefit of a causality assessment tool. Hepatol Commun. 2020;4(10):1552-4. (**Publikation 2 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)
35. Navarro VJ, Khan I, Bjornsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. Hepatology. 2017;65(1):363-73.
36. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology. 2008;135(6):1924-34, 34 e1-4.
37. Lenssen KGM, Bast A, de Boer A. International perspectives on substantiating the efficacy of herbal dietary supplements and herbal medicines through evidence on traditional use. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2019;18(4):910-22.
38. Komes D, Beljak-Cvitanovic A, Horzic D, Rusak G, Likic S, Berendika M. Phenolic composition and antioxidant properties of some traditionally used medicinal plants affected by the extraction time and hydrolysis. Phytochem Anal. 2011;22(2):172-80.
39. Xiao WL, Motley TJ, Unachukwu UJ, Lau CB, Jiang B, Hong F, et al. Chemical and genetic assessment of variability in commercial Radix Astragali (Astragalus spp.) by ion trap LC-MS and nuclear ribosomal DNA barcoding sequence analyses. J Agric Food Chem. 2011;59(5):1548-56.
40. Roytman MM, Poerzgen P, Navarro V. Botanicals and hepatotoxicity. Clin Pharmacol Ther. 2018;104(3):458-69.
41. **Weber S**, Gerbes AL. Ashwagandha-induced liver injury: self-reports on commercial websites as useful adjunct tools for causality assessment. Am J Gastroenterol. 2021;116(10):2151-2. (**Publikation 3 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)
42. **Weber S**, Wong GLH, Wong VWS, Benesic A, Chan HLY, Gerbes AL. Monocyte-derived hepatocyte-like cell test: a novel tool for in vitro identification of drug-induced liver injury in patients with herbal or dietary supplements. Digestion. 2021;102(4):650-3. (**Publikation 4 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)

43. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929-38.
44. de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, Zhao Z, Long N, Chalasani N, et al. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(1):103-12 e2.
45. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2011;54(3):931-9.
46. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.
47. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* 2013;58(1):141-7.
48. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology.* 2010;51(6):2040-8.
49. **Weber S***, Benesic A*, Rotter I, Gerbes AL. Early ALT response to corticosteroid treatment distinguishes idiosyncratic drug-induced liver injury from autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2019;39(10):1906-17. * contributed equally to the work. (**Publikation 5 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)
50. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169-76.
51. Sebode M, Schulz L, Lohse AW. "Autoimmune(-like)" drug and herb induced liver injury: new insights into molecular pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9).
52. deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):194-204.
53. **Weber S**, Benesic A, Buchholtz ML, Rotter I, Gerbes AL. Antimitochondrial rather than antinuclear antibodies correlate with severe drug-induced liver injury. *Dig Dis.* 2021;39(3):275-82. (**Publikation 6 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)
54. Lutz M. Metamizole (dipyrone) and the liver: a review of the literature. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(11):1433-42.
55. Bjornsson ES. Liver injury associated with the analgetic drug metamizole. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(7):1248-50.
56. Sebode M, Reike-Kunze M, Weidemann S, Zenouzi R, Hartl J, Peiseler M, et al. Metamizole: an underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(7):1406-15.

57. **Weber S**, Benesic A, Gerbes AL. Further evidence for the hepatotoxic potential of metamizole. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(3):1587-8. (**Publikation 7 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)
58. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu Metamizol: Risiko für arzneimittelbedingten Leberschaden. 2020. Nachzulesen unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-metamizol.html>.
59. **Weber S**, Benesic A, Neumann J, Gerbes AL. Liver injury associated with metamizole exposure: features of an underestimated adverse event. Drug Saf. 2021;44(6):669-80. (**Publikation 8 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)
60. Hu PF, Wang PQ, Chen H, Hu XF, Xie QP, Shi J, et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. J Dig Dis. 2016;17(9):618-27.
61. Sundaram S, Vuppalanchi R, Saxena R, Chalasani N. Treatment of idiosyncratic drug-induced liver injury using steroids. ACG Case Rep J. 2020;7(2):e00319.
62. Wree A, Dechene A, Herzer K, Hilgard P, Syn WK, Gerken G, et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion. 2011;84(1):54-9.
63. Zoubek ME, Pinazo-Bandera J, Ortega-Alonso A, Hernandez N, Crespo J, Contreras F, et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: a disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review. United European Gastroenterol J. 2019;7(6):825-37.
64. Gutkowski K, Chwist A, Hartleb M. Liver injury induced by high-dose methylprednisolone therapy: a case report and brief review of the literature. Hepat Mon. 2011;11(8):656-61.
65. Allgeier J*, **Weber S***, Todorova R, Neumann J, Gerbes AL. Acute liver injury following methylprednisolone pulse therapy: 13 cases from a prospectively collected cohort. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021; doi: 10.1097/MEG.0000000000002334 [Epub ahead of print]. * contributed equally to the work. (**Publikation 9 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)
66. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. Dig Dis. 2015;33 Suppl 2:53-64.
67. Zimmermann H. The adverse affects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
68. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15(4):241-3.
69. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005;129(2):512-21.

70. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology*. 2014;147(1):96-108 e4.
71. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005;42(2):481-9.
72. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109-18 e5.
73. Lo Re V, Haynes K, Forde KA, Goldberg DS, Lewis JD, Carbonari DM, et al. Risk of acute liver failure in patients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(13):2360-8.
74. Andrade RJ, Robles-Diaz M. Diagnostic and prognostic assessment of suspected drug-induced liver injury in clinical practice. *Liver Int*. 2020;40(1):6-17.
75. Hayashi PH, Rockey DC, Fontana RJ, Tillmann HL, Kaplowitz N, Barnhart HX, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66(4):1275-85.
76. Jeong R, Lee YS, Sohn C, Jeon J, Ahn S, Lim KS. Model for end-stage liver disease score as a predictor of short-term outcome in patients with drug-induced liver injury. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(4):439-46.
77. Rathi C, Pipaliya N, Patel R, Ingle M, Phadke A, Sawant P. Drug induced liver injury at a tertiary hospital in India: etiology, clinical features and predictors of mortality. *Ann Hepatol*. 2017;16(3):442-50.
78. Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, Bonkovsky HL, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology*. 2019;69(2):760-73.
79. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Acute Liver Failure Study G. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010;52(6):2065-76.
80. Devarbhavi H, Patil M, Reddy VV, Singh R, Joseph T, Ganga D. Drug-induced acute liver failure in children and adults: Results of a single-centre study of 128 patients. *Liver Int*. 2018;38(7):1322-9.
81. **Weber S**, Wöischke C, Denk G, Gerbes AL. Novel predictors for liver transplantation or death in drug-induced acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; doi: 10.1097/MEG.0000000000002272 [Epub ahead of print]. (**Publikation 10 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)
82. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel, Wendon, J.; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047-81.

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. MED. SABINE WEBER

Klinische und prognostische Charakterisierung von medikamentös-toxischen Lebererkrankungen

83. **Weber S**, Allgeier J, Denk G, Gerbes AL. Marked increase of gamma-glutamyltransferase as an indicator of drug-induced liver injury in patients without conventional diagnostic criteria of acute liver injury. *Visc Med.* 2021; doi: 10.1159/000519752 [Epub ahead of print]. (**Publikation 11 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung**)

VERZEICHNIS DER KOMMENTIERTEN WISSENSCHAFTLICHEN ORIGINALARBEITEN

1. Benesic A, Rotter I, Dragoi D, **Weber S**, Leitl A, Buchholtz ML, et al. Development and validation of a test to identify drugs that cause idiosyncratic drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(9):1488-94 e5.
2. **Weber S**, Benesic A, Ishigami M, Gerbes AL. Drug-induced liver injury by checkpoint inhibitors: benefit of a causality assessment tool. *Hepatol Commun.* 2020;4(10):1552-4.
3. **Weber S**, Gerbes AL. Ashwagandha-induced liver injury: self-reports on commercial websites as useful adjunct tools for causality assessment. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(10):2151-2.
4. **Weber S**, Wong GLH, Wong VWS, Benesic A, Chan HLY, Gerbes AL. Monocyte-derived hepatocyte-like cell test: a novel tool for in vitro identification of drug-induced liver injury in patients with herbal or dietary supplements. *Digestion.* 2021;102(4):650-3.
5. **Weber S***, Benesic A*, Rotter I, Gerbes AL. Early ALT response to corticosteroid treatment distinguishes idiosyncratic drug-induced liver injury from autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2019;39(10):1906-17.
* contributed equally to the work.
6. **Weber S**, Benesic A, Buchholtz ML, Rotter I, Gerbes AL. Antimitochondrial rather than antinuclear antibodies correlate with severe drug-induced liver injury. *Dig Dis.* 2021;39(3):275-82.
7. **Weber S**, Benesic A, Gerbes AL. Further evidence for the hepatotoxic potential of metamizole. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(3):1587-8.
8. **Weber S**, Benesic A, Neumann J, Gerbes AL. Liver injury associated with metamizole exposure: features of an underestimated adverse event. *Drug Saf.* 2021;44(6):669-80.
9. Allgeier J*, **Weber S***, Todorova R, Neumann J, Gerbes AL. Acute liver injury following methylprednisolone pulse therapy: 13 cases from a prospectively collected cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; doi: 10.1097/MEG.0000000000002334 [accepted, in print]. * contributed equally to the work.
10. **Weber S**, Woischke C, Denk G, Gerbes AL. Novel predictors for liver transplantation or death in drug-induced acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; doi: 10.1097/MEG.0000000000002272 [Epub ahead of print].
11. **Weber S**, Allgeier J, Denk G, Gerbes AL. Marked increase of gamma-glutamyltransferase as an indicator of drug-induced liver injury in patients without conventional diagnostic criteria of acute liver injury. *Visc Med.* 2021; doi: 10.1159/000519752 [Epub ahead of print].

VERZEICHNIS DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN

Dr. med. Sabine Weber

SCHRIFTENVERZEICHNIS DR. MED. SABINE WEBER

STAND: DEZEMBER 2021

1. Originalarbeiten als Erstautorin

- Allgeier J*, Weber S*, Todorova R, Neumann J, Gerbes AL. Acute liver injury following methylprednisolone pulse therapy: 13 cases from a prospectively collected cohort. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021; doi: 10.1097/MEG.0000000000002334 [in print]; * Julian Allgeier and Sabine Weber contributed equally to the work. IF European J Gastroen Hep 2021: 2.266
- Weber S, Allgeier J, Denk G, Gerbes AL. Marked increase of gamma-glutamyltransferase as an indicator of drug-induced liver injury in patients without conventional diagnostic criteria of acute liver injury. Visc Med. 2021; doi: 10.1159/000519752 [Epub ahead of print]. IF Visc Med 2021: 1.960
- Weber S, Woischke C, Denk G, Gerbes AL. Novel predictors for liver transplantation or death in drug-induced acute liver failure. European J Gastroen Hep. 2021; doi: 10.1097/MEG.0000000000002272 [Epub ahead of print]. IF European J Gastroen Hep 2021: 2.266
- Weber S, Hellmuth JC, Scherer C, Muenchhoff M, Mayerle J, Gerbes AL. Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. Gut. 2021;70(10):1925-32. IF Gut 2020: 23.059
- Weber S, Rek S, Eser-Valeri D, Padberg F, Reiter FP, De Toni E, et al. The Psychosocial Burden on Liver Transplant Recipients during the COVID-19 Pandemic. Visc Med. 2021;382:1-8. IF Visc Med 2021: 1.960
- Weber S, Benesic A, Neumann J, Gerbes AL. Liver injury associated with metamizole exposure: features of an underestimated adverse event. Drug Saf. 2021;44(6):669-680. IF Drug Saf 2020: 5.606
- Weber S, Benesic A, Buchholtz ML, Rotter I, Gerbes AL. Antimitochondrial rather than antinuclear antibodies correlate with severe drug-induced liver injury. Dig Dis. 2021;39(3):275-282. IF Dig Dis 2021: 2.404
- Weber S, Wong GLH, Wong VWS, Benesic A, Chan HLY, Gerbes AL. Monocyte-derived hepatocyte-like cell test: a novel tool for in vitro identification of drug-induced liver injury in patients with herbal or dietary supplements. Digestion. 2021;102:650-653. IF Digestion 2021: 3.216
- Weber S*, Benesic A*, Rotter I, Gerbes AL. Early ALT response to corticosteroid treatment distinguishes idiosyncratic drug-induced liver injury from autoimmune hepatitis. Liver Int. 2019;39(10):1906-1917. * Sabine Weber and Andreas Benesic contributed equally to the work. IF Liver Int 2019: 5.175

2. Originalarbeiten als Koautorin

- Geyer T, Rübenthaler J, Alunni-Fabbroni M, Schinner R, **Weber S**, Mayerle J, et al. NMR-based lipid metabolite profiles to predict outcomes in patients undergoing interventional therapy for a hepatocellular carcinoma (HCC): a substudy of the SORAMIC Trial. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2787. IF Cancers 2021: 6.639
- Alunni-Fabbroni M, **Weber S**, Öcal Ö, Seidensticker M, Mayerle J, Malfertheiner P, Ricke R. Circulating free DNA combined to magnetic resonance imaging for early detection of HCC in patients with liver cirrhosis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):521. IF Cancers 2021: 6.639
- Benesic A, Rotter I, Dragoi D, **Weber S**, Leitl A, Buchholtz ML, Gerbes AL. development and validation of a test to identify drugs that cause idiosyncratic drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(9):1488-1494.e5. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):1008. Leitl, Alexandra [added]. IF Clin Gastroenterol Hepatol 2018: 7.958
- Schmid T, Falter L, **Weber S**, Müller N, Molitor K, Zeller D, Weber-Steffens D, Hehlsgans T, Wajant H, Mostböck S, Männel DN. Chronic inflammation increases the sensitivity of mouse Treg for TNFR2 costimulation. *Front Immunol*. 2017;8:1471. IF Front Immunol 2017: 5.511
- Polz J, Remke A, **Weber S**, Schmidt D, Weber-Steffens D, Pietryga-Krieger A, Müller N, Ritter U, Mostböck S, Männel DN. Myeloid suppressor cells require membrane TNFR2 expression for suppressive activity. *Immun Inflamm Dis*. 2014;2(2):121-30. IF Immun Inflamm Dis 2014: 0.333

3. Kasuistiken/Case reports

- **Weber S**, Gerbes AL. Acute liver injury in a patient with adult-onset Still's disease-the challenge of differential diagnosis. *Oxf Med Case Reports* 2020; 2020(11):omaa102. IF Oxf Med Case Reports 2020: 0.42

4. Sonstige Veröffentlichungen (z.B. Letters to the Editor)

- Linneweber L, Mann AB, Denk G, Kraft E, **Weber S**. Cholangiopathy in early rehabilitation after intensive care treatment of patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2021; doi: 10.14309/ajg.0000000000001511[Epub ahead of print]. IF Am J Gastroenterol 2021: 10.864
- **Weber S**, Gerbes AL. Ashwagandha-induced liver injury: self-reports on commercial websites as useful adjunct tools for causality assessment. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2151-2. IF Am J Gastroenterol 2021: 10.864
- **Weber S**, Benesic A, Bourhis H, Jalal K, Ishigami M, Gerbes AL. Drug-induced liver injury under immune checkpoint inhibitors – The challenge of causality assessment. *Z Gastroenterol*. 2021;59(06): e74-e7. IF Z Gastroenterol 2020: 2.000

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. MED. SABINE WEBER

Klinische und prognostische Charakterisierung von medikamentös-toxischen Lebererkrankungen

- **Weber S**, Benesic A, Buchholtz ML, Rotter I, Gerbes AL. Presence and high titers of antinuclear antibodies do not correlate with clinical severity nor outcome in patients with drug-induced liver injury. *Z Gastroenterol.* 2021;59(06): e62-e63. IF Z Gastroenterol 2020: 2.000
- **Weber S**, Gerbes AL. Letter to the editor: Liver involvement. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(42). IF Dtsch Arztebl Int 2020: 4.796
- **Weber S**, Benesic A, Gerbes AL. Further evidence for the hepatotoxic potential of metamizole. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(3):1587-8. IF Br J Clin Pharmacol 2020: 4.335
- **Weber S**, Mayerle J, Irlbeck M, Gerbes AL. Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020; 69(7):1365-1367. IF Gut 2020: 23.059
- **Weber S**, Benesic A, Ishigami M, Gerbes AL. Drug-induced liver injury by checkpoint inhibitors: benefit of a causality assessment tool. *Hepatol Commun.* 2020;4(10):1552-1554. IF Hepatol Commun 2020: 5.073

ERKLÄRUNGEN

Dr. med. Sabine Weber

ERKLÄRUNG ÜBER BISHER EINGEREICHTE HABILITATIONSPROJEKTE

Es wurden durch mich bisher keine weiteren Habilitationsprojekte an einer anderen Hochschule eingereicht. Ebenso wurde mir bisher kein akademischer Grad entzogen, ein entsprechendes Verfahren ist nicht anhängig.

München, den 15.12.2021

Dr. med. Sabine Weber

Dr. med. Sabine Weber

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. MED. SABINE WEBER
Klinische und prognostische Charakterisierung von medikamentös-toxischen Lebererkrankungen

VERSICHERUNG AN EIDES STAAT

Hiermit versichere ich an Eides Staat, dass die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde.

München, den 15.12.2021

Dr. med. Sabine Weber

Dr. med. Sabine Weber

