

Giftiger Dienstag

Wenn Medikamente die Leber schädigen

Hepatotoxizität ist eine Nebenwirkung, die bei zahlreichen Medikamenten, darunter auch bei fast allen Antibiotika, auftreten kann. Ob es zu hepatotoxischen Nebenwirkungen kommt, liegt nicht nur an den eingesetzten Medikamenten, sondern auch an patientenspezifischen Faktoren. Die Folgen können schwerwiegend sein.

„Vor der Niere fürchtet sich jeder, vor der Leber hat sich bislang noch kaum jemand gefürchtet.“ So umschreibt Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer den nicht selten sorglosen Umgang mit der Hepatotoxizität von Medikamenten. Allerdings habe die EMA kürzlich beschlossen, dem Thema Hepatotoxizität mehr Aufmerksamkeit zu schenken und bei Medikamentenzulassungen auch mehr Studien zu dieser Frage zu fordern.

Leberkiller Paracetamol

Während heute nur noch selten neue Medikamente wegen mangelnder Wirksamkeit oder schlechter Bioverfügbarkeit wieder vom Markt genommen werden, geschieht dies häufiger aus ökonomischen oder toxikologischen Gründen. Doch es sind keineswegs nur neue Präparate, die im Hinblick auf die Leber problematisch sein können.

Prof. Thalhammer: „Laut amerikanischen Daten ist das Medikament, das mit Abstand am häufigsten zum akuten Leberversagen führt, das Paracetamol, das für rund 50 Prozent der Fälle verantwortlich ist. Dahinter kommen mit zehn Prozent alle anderen Medikamente, während Hepatitiden hier kaum noch eine Rolle spielen. Die amerikanischen Daten zeigen auch, dass die Leberintoxikationen durch Paracetamol häufiger geworden sind, seit Paracetamol frei verkauft wird.“

Das zentrale Problem im Hinblick auf die Lebertoxizität von Medikamenten stellt die sogenannte idiosynkratische Lebertoxizität dar. Dabei handelt es sich um eine angeborene Überempfindlichkeit schon beim ersten Kontakt mit einem bestimmten Medikament. Diese wird nicht durch eine Reaktion des Immunsystems hervorgerufen, da keine Immunisierung vorausgegangen ist, sondern hat ihre Ursache in einer Fehlfunktion von Enzymen. Prof. Thalhammer: „Das Problem ist, dass sich die idiosynkratische Hepatotoxizität nicht vorhersagen lässt. In leichten Fällen können Sie einen kurzen Anstieg der Leberwerte beobachten, wenn Sie sehr schnell mit dem Untersuchen sind. Danach hat sich die Leber angepasst und alles ist wieder normal. In schweren Fällen kann es allerdings sehr schnell zum Leberversagen und damit zum Tod oder zur Transplantation kommen. Zum Glück sind solche Fälle sehr selten. Deshalb treten sie auch so gut wie nie in Zulassungsstudien auf.“

Kombinationen erhöhen das Risiko

Erschwert wird die Situation, wenn mehrere Medikamente zusammenkommen. Bezogen auf die Antibiotika ist dies zum Beispiel in der Tuberkulose-

therapie von Bedeutung. „Rund 10 bis 20 Prozent der Patienten reagieren auf Isoniazid mit einer asymptomatischen Erhöhung der Leberwerte. Diese ist meist vorübergehend, die Leber passt sich an, der Patient kann weiter Isoniazid bekommen. Bei einem kleinen Teil dieser Patienten kommt es jedoch zu einer akuten, fulminanten Hepatitis. Wenn noch ein zweites Antibiotikum wie Rifampicin hinzugefügt wird, steigt das Risiko entsprechend an“, sagt Prof. Thalhammer. Welcher Prozentsatz der durch Medikamente verursachten Leberschädigungen auf das Konto von Antibiotika geht, ist nicht geklärt. Prof. Thalhammer: „Die Angaben in der Literatur schwanken, aber



F. Thalhammer, Wien

es dürften so um die 30 bis 40 Prozent sein. Interessanterweise ist das Antibiotikum, das am häufigsten in diesem Zusammenhang genannt wird, Ciprofloxacin. Und bei Ciprofloxacin denkt man ja üblicherweise nicht daran, dass da Gefahr für die Leber bestehen könnte.“ Alles in allem gäbe es kein Antibiotikum, von dem nicht Fälle von aufgetretener Lebertoxizität bekannt sind. Dasselbe gilt für Virostatika oder Antimykotika, und selbst von Phytopharmaka werden Fälle akuter Leberschädigung berichtet.

Hinsichtlich des Risikos einer Leberschädigung sind zahlreiche Faktoren von Bedeutung. Zu nennen wären, so Prof. Thalhammer, zunächst das Medikament selbst, darüber hinaus unter Umständen Therapiedauer und Dosierung, andere Medikamente oder Gifte (Alkohol!) sowie patientenbezogene Faktoren wie Ernährungszustand, Alter, Geschlecht, genetische Polymorphismen und selbstverständlich auch Erkrankungen. Hinsichtlich der Kombinationen und möglichen Interaktionen müsse insbesondere an Statine gedacht werden.

Verschiedene Mechanismen der Leberschädigung

Mittlerweile sind sechs verschiedene Mechanismen bekannt, über die Antibiotika oder ihre Metaboliten die Leber schädigen können. Es kann zu einer Störung der intrazellulären Kalzium-Homöostase und damit zum Zerplatzen von Leberzellen kommen, die Ausscheidung von Bilirubin kann unterbunden werden, was zur Cholestase führt, es kann über das Zytochrom zu einer Aktivierung der T-Zellen kommen, es kann die Apoptose von Leberzellen induziert werden oder eine Schädigung der Mitochondrien kann eine Leberverfettung nach sich ziehen. Prof. Thalhammer: „Das Schlimme ist, dass man den Patienten nicht überdosieren muss, um solche Effekte zu bekommen. Das alles kann durchaus auch im normalen therapeutischen Bereich auftreten, und man muss sehr schnell reagieren, weil der Patient das sonst mit dem Leben bezahlt.“

Die immunmedierte Hepatotoxizität ist, so Prof. Thalhammer, etwas leichter zu erkennen, weil der Patient Symptome wie Ausschlag und Fieber zeigt oder eine Eosinophilie im Blutbild aufweisen kann. Auch sei zu beachten, dass die Symptomatik bei neuerlicher Exposition gegenüber dem betreffenden Medikament schneller und schwerwiegender auftritt. Bei der nicht immunmedierten Hepatotoxizität finden sich hingegen keine Hinweise und Warnzeichen dieser Art. Handelt es sich um eine idiosynkratische Hepatotoxizität, so ist diese nicht dosisabhängig und nicht vorhersehbar. Zusätzlich wird die Situation dadurch erschwert, dass die Reaktion um Monate, sogar Jahre verzögert sein kann.

Entsprechend den Mechanismen der Toxizität kann man ihre Folgen in ein hepatisches, ein cholestatisches und ein gemischtes Krankheitsbild einteilen. In der Histologie finden wir entweder die Steatose oder sinusoidale Obstruktionen. Prof. Thalhammer: „Gefürchtet ist die Kombination von Ikterus und GPD-Erhöpfung, weil sie mit einer hohen Mortalität verbunden ist. Diese liegt zwischen fünf und fünfzig Prozent. Im Fall des Paracetamols erholen sich die meisten Patienten, vorausgesetzt, es handelt sich nicht um eine idiosynkratische Reaktion. In diesem Fall erholen sich nämlich nur rund 25 Prozent der Betroffenen. Das Problem ist, dass Sie bei einer Erhöhung der Leberwerte nicht wissen, wie es weitergeht. Die Leber kann sich anpassen, der Patient kann einen Leberschaden bekommen, oder es kann



zu einer fulminanten Hepatitis und zum Tod kommen. Es gibt derzeit keinen Test, mit dem Sie feststellen können, was sich aus einer Erhöhung der Leberwerte als Reaktion auf ein Medikament entwickeln wird.“ Von den möglichen Krankheitsbildern ist das cholestatische das günstigste. Da es häufig mit Fieber und akuten Bauchschmerzen auftritt, ist es leichter zu erkennen. Darüber hinaus ist die Mortalität beim cholestatischen Krankheitsbild gering. Anders beim hepatischen Krankheitsbild. Hier ist der Patient häufig zunächst symptomlos, danach kann es zu einem fulminanten Lebersversagen mit entsprechend hoher Mortalität kommen.

Passagere Erhöhung der Leberwerte ist häufig

Leider sind vorübergehende GPD-Erhöhungen bei Antibiotikagabe keine Seltenheit. Prof. Thalhammer: „Bei Glindamycin soll eine passagere GPD-Erhöpfung bei rund fünfzig Prozent der Patienten auftreten. Im niedergelassenen

Bereich wird das meist nicht bemerkt, da bei antibiotischer Therapie ja nicht immer die Leberwerte bestimmt werden. Das Problem ist hier das zuvor erwähnte: Wenn Sie ein erhöhtes GPD sehen, wissen Sie nicht, wie es weitergeht.“ Hepatotoxische Nebenwirkungen eines Medikaments werden im Ausschlussverfahren diagnostiziert. Andere Ursachen für erhöhte Leberwerte wie Virusinfektionen oder Alkoholabusus müssen also ausgeschlossen werden, bevor man davon ausgehen kann, dass ein Antibiotikum die Leber schädigt. Leider sind bei fast allen Antibiotika hepatotoxische Nebenwirkungen möglich. Prof. Thalhammer betont, dass davon auch seit Langem etablierte Substanzen wie die Penicilline betroffen sein können. Für Amoxicillin/Clavulansäure sind mittlerweile mehr als fünfzig Todesfälle durch Lebersversagen dokumentiert, wobei vor allem die Clavulansäure beschuldigt wird, potenziell leberschädigend zu sein. Auch von den Makroliden sind hepatotoxische Nebenwirkungen bekannt, wobei die neueren Präparate, so Prof. Thalhammer, deutlich verträglicher sind. Bei den Chinolonen kann sich die Hepatotoxizität zu den zahlreichen weiteren möglichen Nebenwirkungen hinzugesellen. Prof. Thalhammer: „Die gesamte Klasse hat da ein gewisses Potenzial. Wichtig ist auch, dass es für die idiosynkratische Hepatotoxizität vollkommen egal ist, ob die Substanz über die Niere oder die Leber ausgeschieden wird.“ Auch von Tetracyklinen sind fulminante Leberreaktionen bekannt. Unter den Tuberkulostatika ist vor allem Isoniazid zu nennen, das schon per se hepatotoxisch ist. Das gilt in geringem Maß auch für Rifampicin, das vor allem in der Kombination problematisch werden kann. Von der amerikanischen Thoraxgesellschaft wurden Guidelines erstellt, die sicherstellen sollen, dass auch Patienten, die mit erhöhten Leberwerten auf Tuberkulostatika reagieren, eine adäquate Therapie erhalten.

Bericht: Reno Barth

Quelle: „Giftiger Dienstag“,

Vortrag Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer,

Medizinische Universität Wien,

Abt. für Infektionen und Tropenmedizin

30. 9. 2008, ÄK Wien

inf080428