

Fragen und Antworten aus dem Praxisalltag

Frage an Prof. Hans Tillmann, Leipzig: Erhöhte Leberwerte unter Medikamenten. Wann muss man reagieren?

Prof. Tillmann: Medikamente stehen in dem Ruf häufig zu einer Erhöhung von Leberwerten zu führen und in der Tat ist Lebertoxizität die häufigste Ursache, weshalb Medikamente nach deren Zulassung vom Markt genommen werden, wie z.B. das zur oralen Thromboseprophylaxe eingesetzte Ximelagatran (Exanta®)¹. Dennoch muss man bei erhöhten Leberwerten nicht gleich mit dem schlimmsten rechnen. In mehreren Phase-I-Studien, die an Gesunden durchgeführt werden, kam es auch unter Placebo bei 18% der Probanden zu einer Erhöhung der Leberwerte. Wann ist eine Erhöhung von Leberwerten also besorgniserregend? Auf dem jüngsten Kongress der AASLD erklärte Prof. Willis C. Madrey in einer „State of the Art“ Vorlesung, dass man sich keine Sorgen machen müsse, solange kein Ikterus auftritt. Es gilt die allgemeine Regel, dass man bei Erhöhung der Transaminasen und zusätzlichen Zeichen einer Beeinträchtigung der Leberfunktion v.a. Bilirubin (s. Abb. 1), alle potentiell in Frage kommenden Präparate möglichst absetzen sollte². Eine Reexposition sollte i.d.R. unterbleiben³.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie in Frankreich wurden bei 14 von 100.000 Patienten Medikamenten – as-

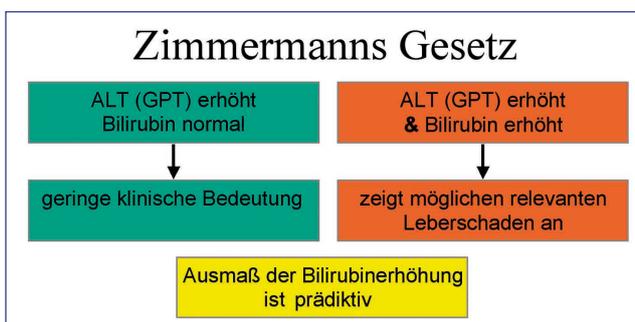


Abb. 1



Prof. Dr. Hans Tillmann

soziierte Leberschäden mit konsekutiv 1 von 100.000 Todesfällen beschrieben⁴. Dies deckt sich auch mit Erfahrungen aus Spanien, wo von 1994 bis 2004 lediglich 461 Fälle von „drugs induced liver injury“ (DILI) registriert wurden. Antinfektiva spielten dabei eine dominante Rolle, insbesondere Amoxicillin-Clavulansäure,

Hepatozellulär (erhöhte GPT)	Gemischt (Erhöhte AP und GPT)	Cholestatisch (Erhöhte AP und TBL??)
Acarbose	Amitriptylin	Amoxicillin/Clavulansäure
Acetaminophen	Azathioprin	Anabole Steroide
Allopurinol	Captopril	Chlorpromazin
Amiodaron	Carbamazepin	Clopidogrel
Baclofen	Clindamycin	Orale Kontrazeptiva
Bupropion	Cyproheptadin	Erythromycin
Fluoxetin	Enalapril	Östrogene
HAART	Flutamid	Irbesartan
Isoniazid	Nitrofurantoin	Mirtazapin
Kava Kava	Phenobarbital	Phenothiazine
Ketocozazol	Phenytoin	Terbinafin
Lisinopril	Sulfonamid	Trizyklika
Losartan	Trazodon	
Methotrexat	Cotrimoxazol	
NSAR	Verapamil	
Omeprazol		
Paroxetin		
Pyrazinamid		
Rifampicin		
Risperidon		
Sertralin		
Statine		
Tetracykline		
Trazodon		
Trovafoxacin		
Valproinsäure		

Tab. 1

das allein für 12.8% der Leberschäden verantwortlich war². Gravierende Leberschäden durch Medikamente sind somit selten. Risikofaktoren für einen schlechten Verlauf bei erhöhten Leberwerten sind weibliches Geschlecht (OR = 25; 95% CI: 4.1-151; P <.0001), hepatozelluläre Schädigung, also vor allem GPT (ALT) erhöht gegenüber nur milder Erhöhung von AP (OR = 7.9; 95% CI: 1.6-37; P <.009) und ein erhöhtes Plasma-Bilirubin (OR = 1.15; 95% CI: 1.09-1.22; P <.0001). Eine vorbestehende Verfettung der Leber insbesondere bei Übergewicht scheint ebenfalls für einen fatalen Verlauf zu prädisponieren.

Es können verschiedene Formen von Hepatotoxizität unterschieden, welche typischerweise von verschiedenen Medikamenten ausgelöst werden (s. Tab. 1). ■

Prof. Dr. med. Hans L. Tillmann
Medizinische Klinik & Poliklinik II, Universität Leipzig
Philipp Rosenthal Str. 27 · 04103 Leipzig
Literatur beim Verfasser



Prof. Reinhart Zachoval, München

Prof. Reinhart Zachoval
Klinikum Großhadern
Marchioninstraße 15 · 81377 München
Email: Reinhart.Zachoval@med.uni-muenchen.de

Frage an Prof. Reinhart Zachoval, München: Welche Bedeutung hat der Nachweis von Autoantikörpern vor einer HCV-Therapie?

Prof. Zachoval: Autoantikörper (ANA, SMA und LKM-Antikörper) sind bei etwa 20% der Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C in niedrigem Titer ($\leq 1:160$) als begleitendes „Autoimmunphänomen“ nachzuweisen. Die Gabe von Interferon ist bei dieser Patientengruppe problemlos möglich, allerdings sollten Patienten mit Autoantikörpern engmaschig überwacht werden.

Der Ausschluss einer Autoimmunhepatitis ist in dieser Situation besonders

wichtig, da Interferon bei autoimmuner Lebererkrankung zum Leberversagen führen kann.

Das gleichzeitige Vorkommen von Autoimmun- und Virushepatitis ist selten; in aller Regel sind dann die Autoimmunmarker in hohem Titer ($\geq 1:320$), bei hohem IgG-Spiegel und vereinbarter Histologie nachweisbar.

Die Bestimmung der Autoantikörper gehört ebenso wie der Ausschluss anderer Lebererkrankungen zur Standarddiagnostik vor Einleitung einer interferonbasierten antiviralen Therapie (vgl. Leitlinien der DGVS: Zeitschrift für Gastroenterologie 2004;42:714-19). ■