



Medikamente und Leber

Pitfalls in der täglichen Praxis

Quadrimed, 25. - 27. Januar 2024

Fallvignette



65-jähriger Patient

Orthotope Lebertransplantation 2016

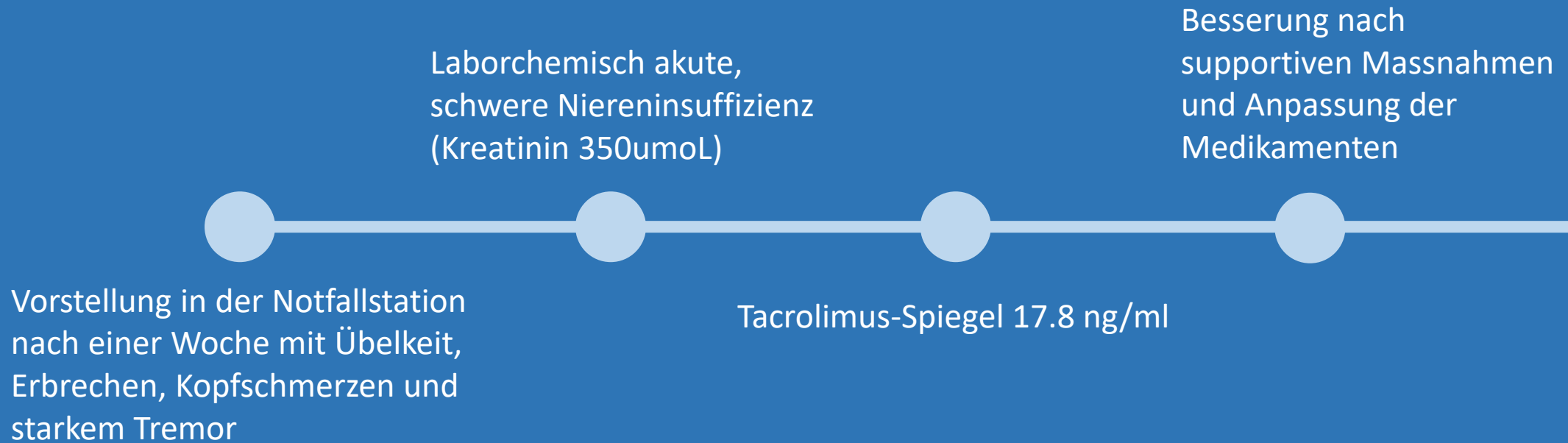
Unter Advagraf 5mg (Tacrolimus)

Bekanntes, metabolisches Syndrom

Vorstellung in der hausärztlichen Praxis
mit deutlicher Intertrigo

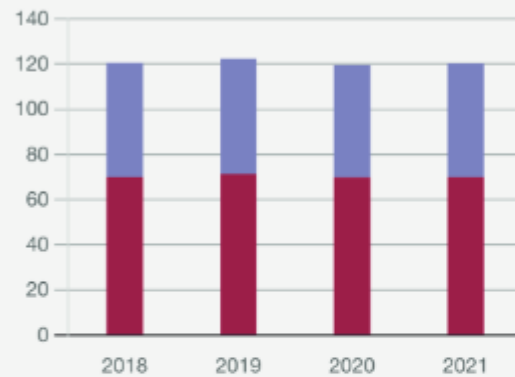
Gabe von Diflucan für 7 Tage

Fallvignette

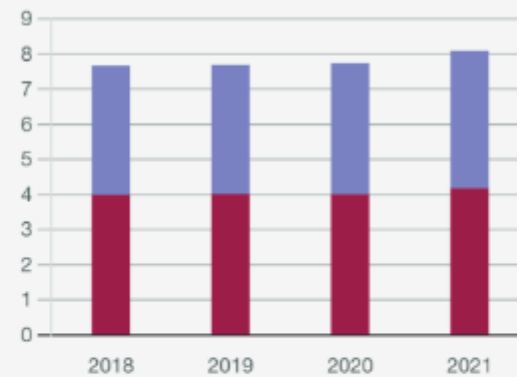


Medikamente in der Schweiz

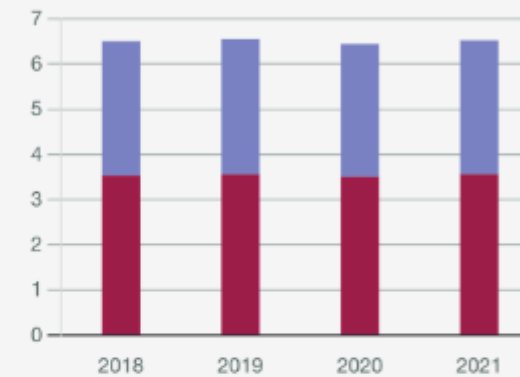
Übersicht Bezüge, Kosten und Personen mit Medikamentenbezügen



Bezüge [in Mio.]



Kosten [in Mrd. CHF]



Personen mit Medikamentenbezügen [in Mio.]

46.6% Polypharmazie >65 Jahre

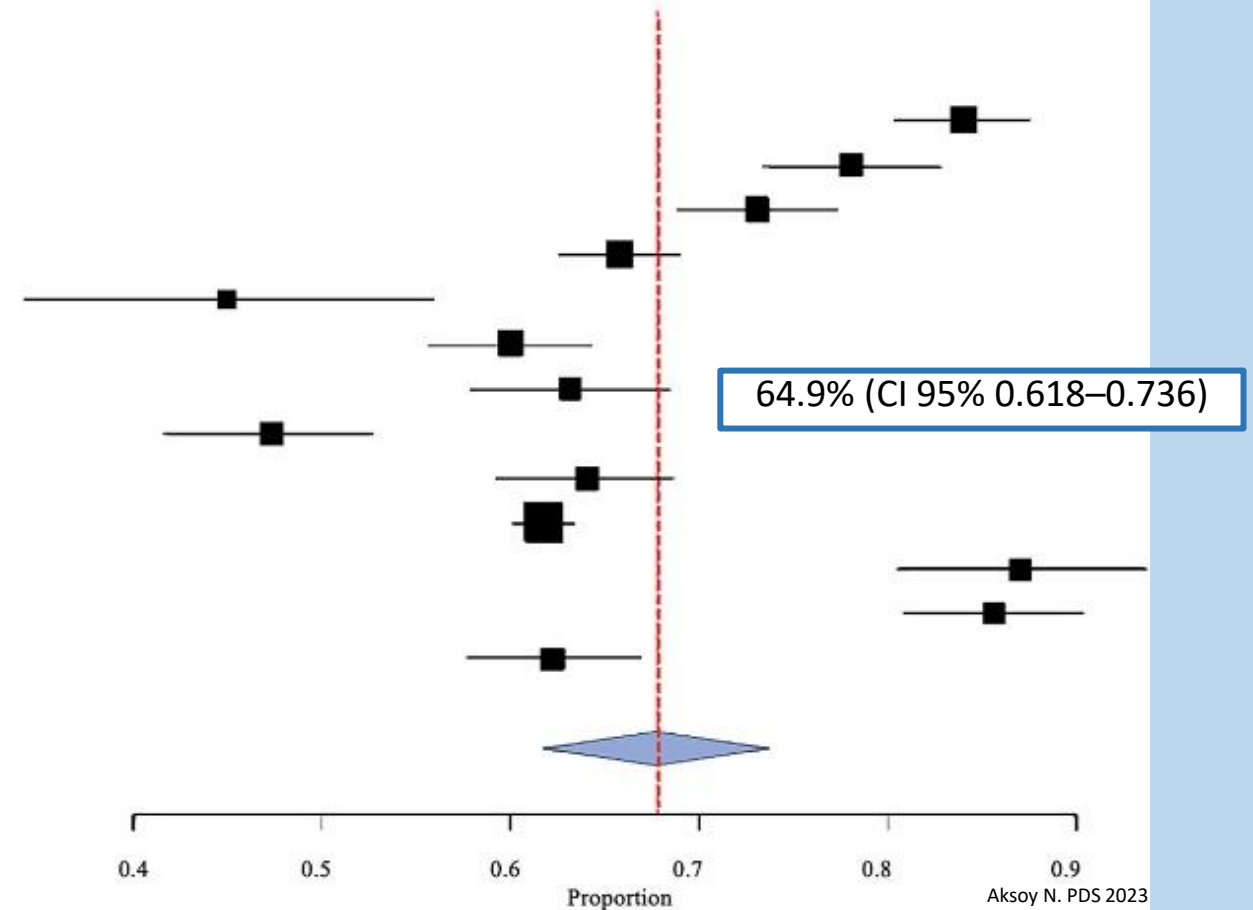
Chang TI et al. Sci Rep. 2020

Quelle: Helsana; Hochrechnung für die gesamte Schweiz (2021)

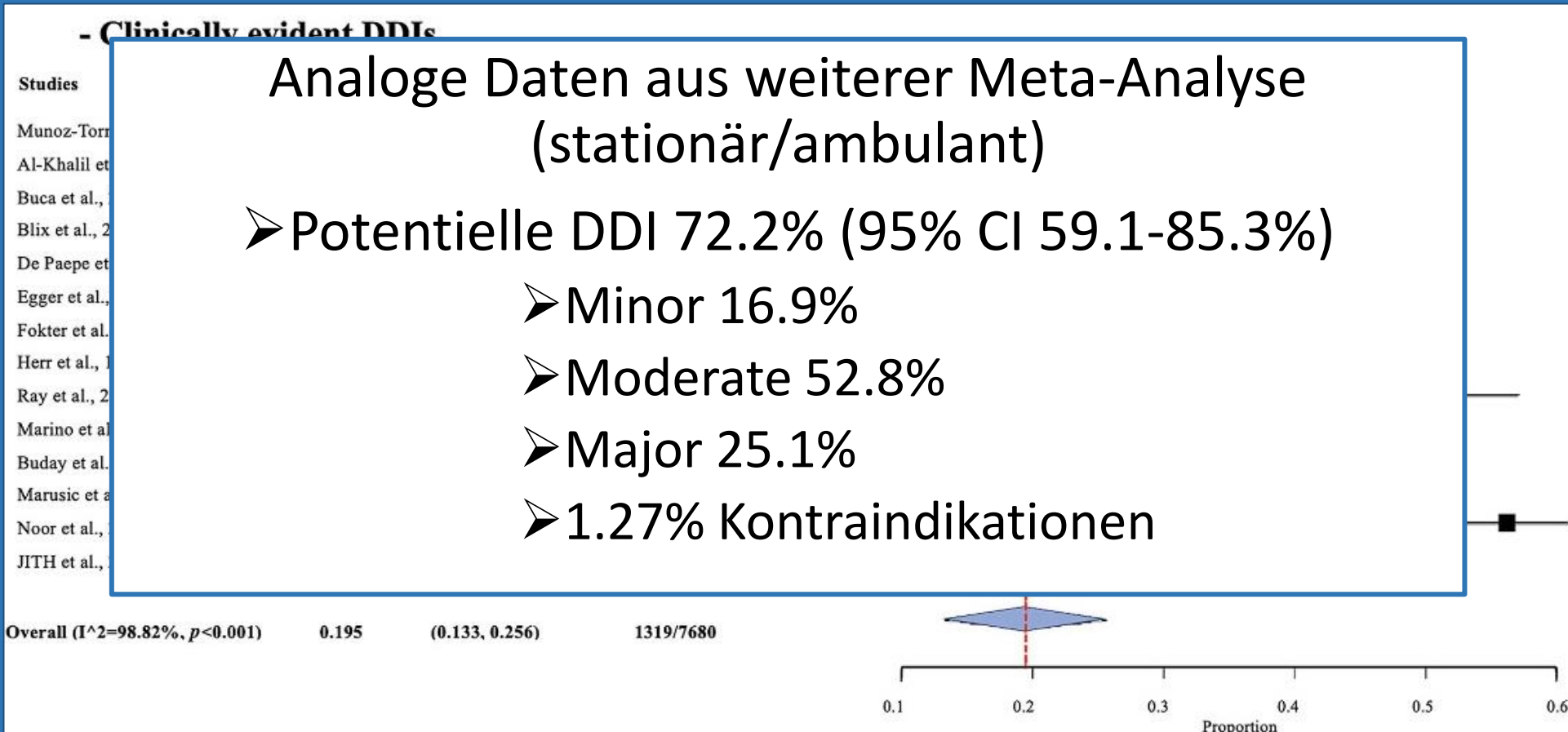
Rate an Interaktionen

- Potential DDIs

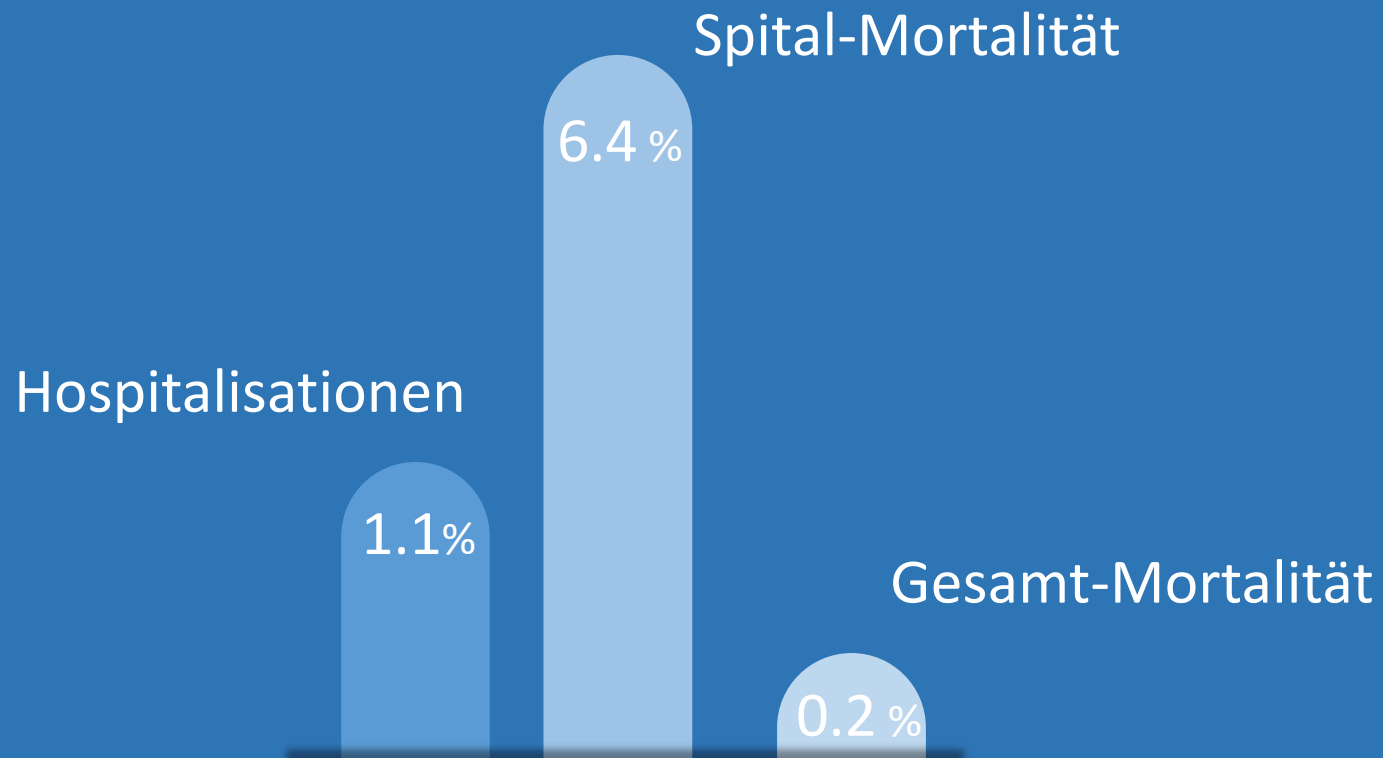
Studies	Estimate (95% C.I)	Ev/Trt
Munoz-Torrero et al., 2010	(0.804, 0.875)	340/405
Buca et al., 2012	(0.734, 0.827)	238/305
Noor et al., 2019	(0.689, 0.773)	315/431
Blix et al., 2008	(0.625, 0.690)	544/827
De Paepe et al., 2013	(0.344, 0.559)	37/82
Egger et al., 2003	(0.557, 0.643)	300/500
Fokter et al., 2009	(0.579, 0.684)	204/323
Herr et al., 1992	(0.420, 0.527)	161/340
Ray et al., 2010	(0.593, 0.687)	256/400
Marino et al., 2016	(0.602, 0.634)	2147/3473
Buday et al., 2021	(0.804, 0.936)	87/100
Marusic et al., 2013	(0.810, 0.902)	190/222
Noor et al., 2019	(0.577, 0.669)	263/422
Overall ($I^2=96.47\%$, $p<0.001$)	0.677 (0.618, 0.736)	5082/7830



17.17% (CI 95% 0.133–0.256)



Hospitalisation/Mortalität



Antihypertensiva
Diuretika
Steroide
Antithrombotika
Sedativa
Immunsuppressiva

Übersicht

01

Physiologischer
Metabolismus
der Medikamente
in der Leber

Physiologie

Medikamente sind kleine fremde Moleküle (Xenobiotika)

Ziel ist Eliminierung von endo- und exogenen Stoffen aus dem Körper

Konversion von lipo- zu hydrophil zur biliären Exkretion

Inaktivierung von Medikamenten

Aktivierung von Pro-drugs zu aktiven Stoffen (bspw. MMF, Clopidogrel, Tamoxifen)

Physiologie

Medikamente sind kleine fremde Moleküle (Xenobiotika)

Ziel ist Eliminierung von endo- und exogenen Stoffen aus dem Körper

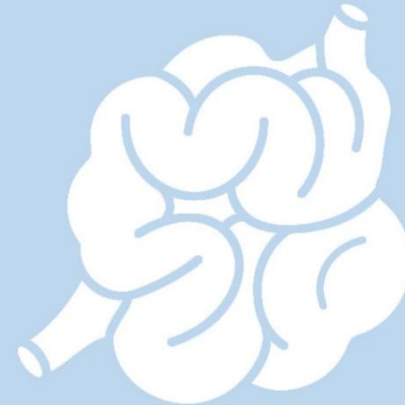
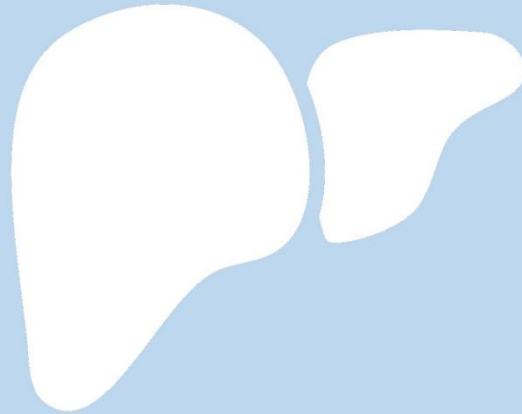
Konversion von lipo- zu hydrophil zur biliären Exkretion

Inaktivierung von Medikamenten

Aktivierung von Pro-drugs zu aktiven Stoffen (bspw. MMF, Clopidogrel, Tamoxifen)

Phase I

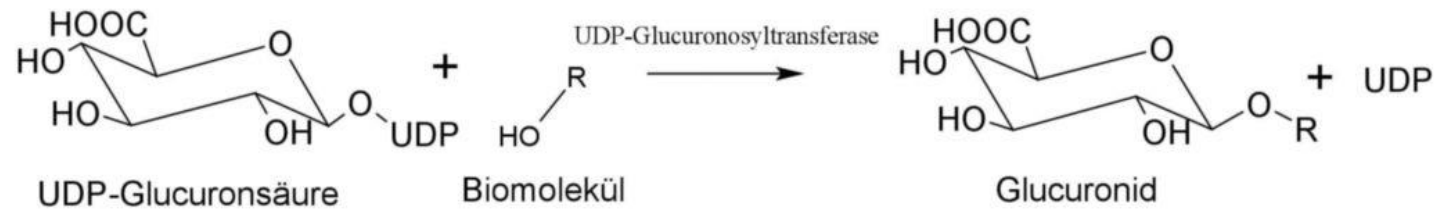
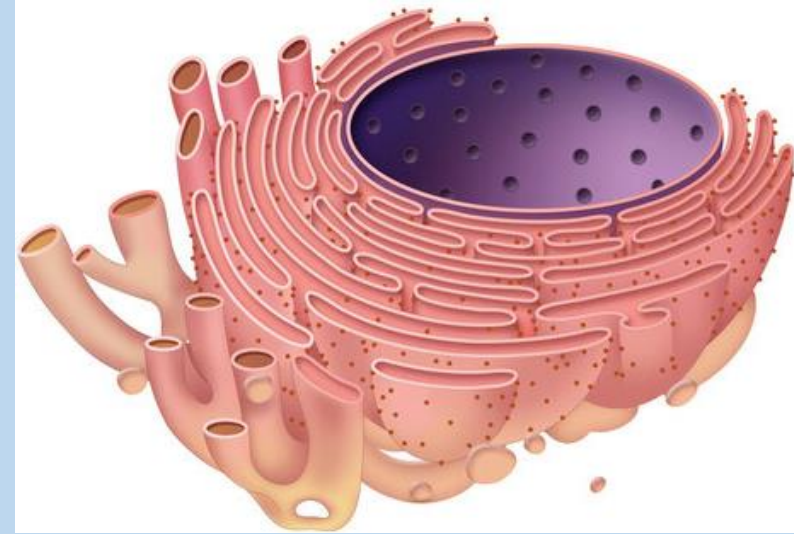
- CYP450 Enzyme (CYP1A1 bis CYP51P3) an zytoplasmatischer Seite des endoplasmatischen Retikulums



- Vor allem Oxidasen mit Entstehung von polaren, reaktiven Gruppen (OH-, NH₂-, SH- oder COOH-)
- Geringgradig Reduktasen und Hydrolasen

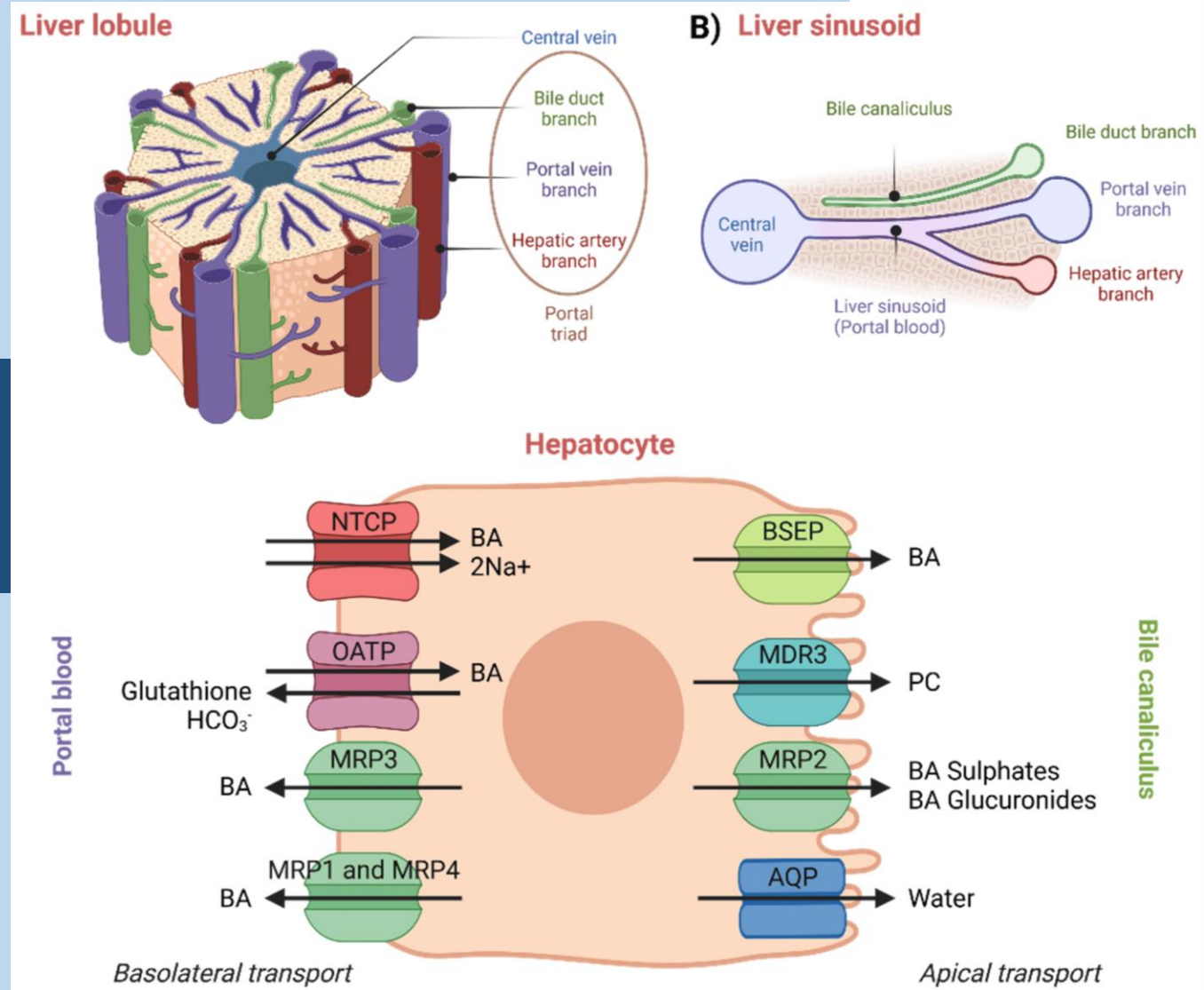
Phase II

- Konjugation der Metaboliten im ER
 - Steigerung der Wasserlöslichkeit, meist nach Phase I
- UDP-Glucuronosyltransferase 40-70%
 - Sulfotransferase (SULTs), Glutathione S-Transferase (GSTs), N-acetyltransferase (NATs), Thiopurine S-Methyltransferase (TPMTs) und Catechol O-Methyltransferase (COMTs)



Phase III

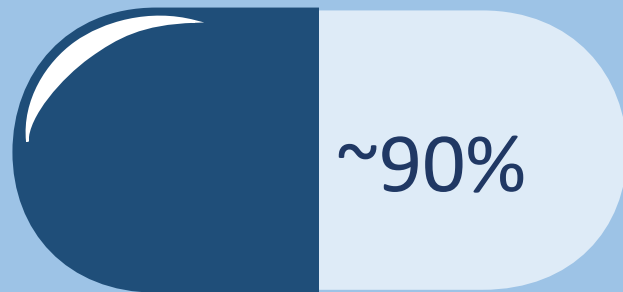
Aktiver Transport der Moleküle aus der Leber in Canaliculi



02

Interaktionen

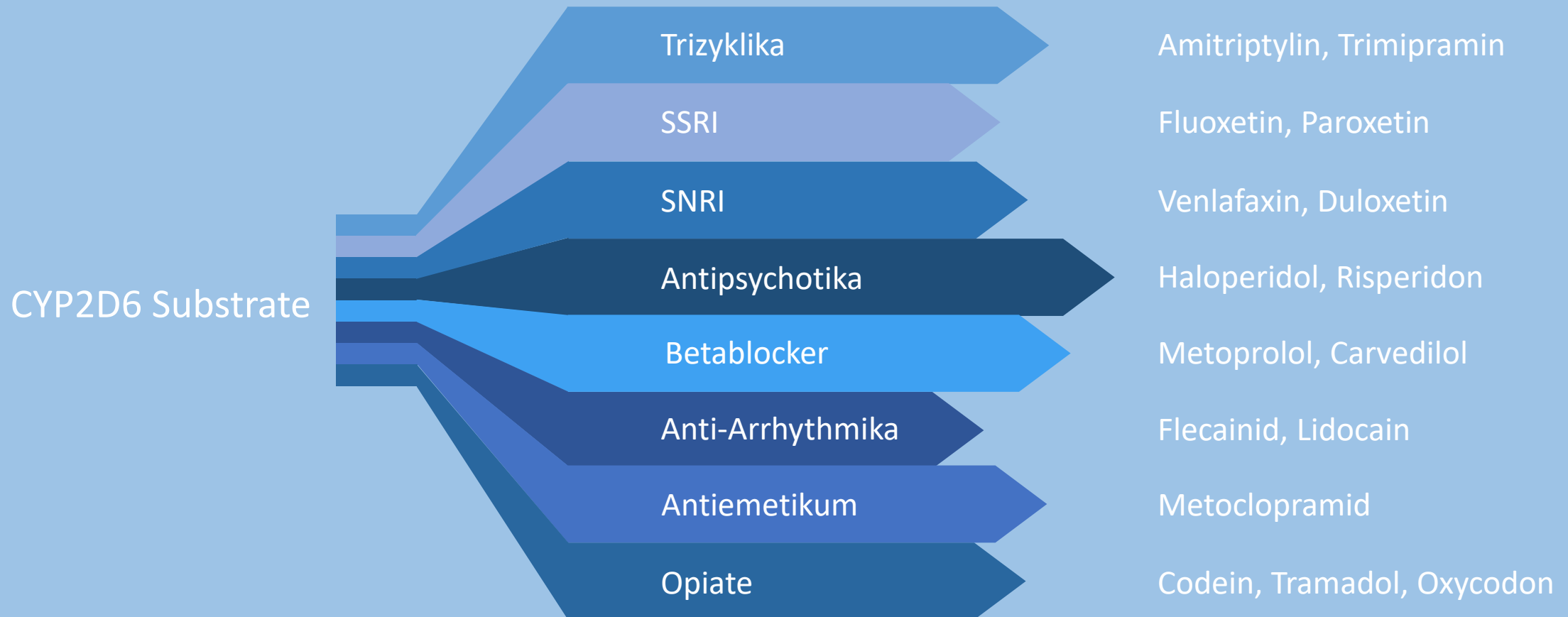
CYP450

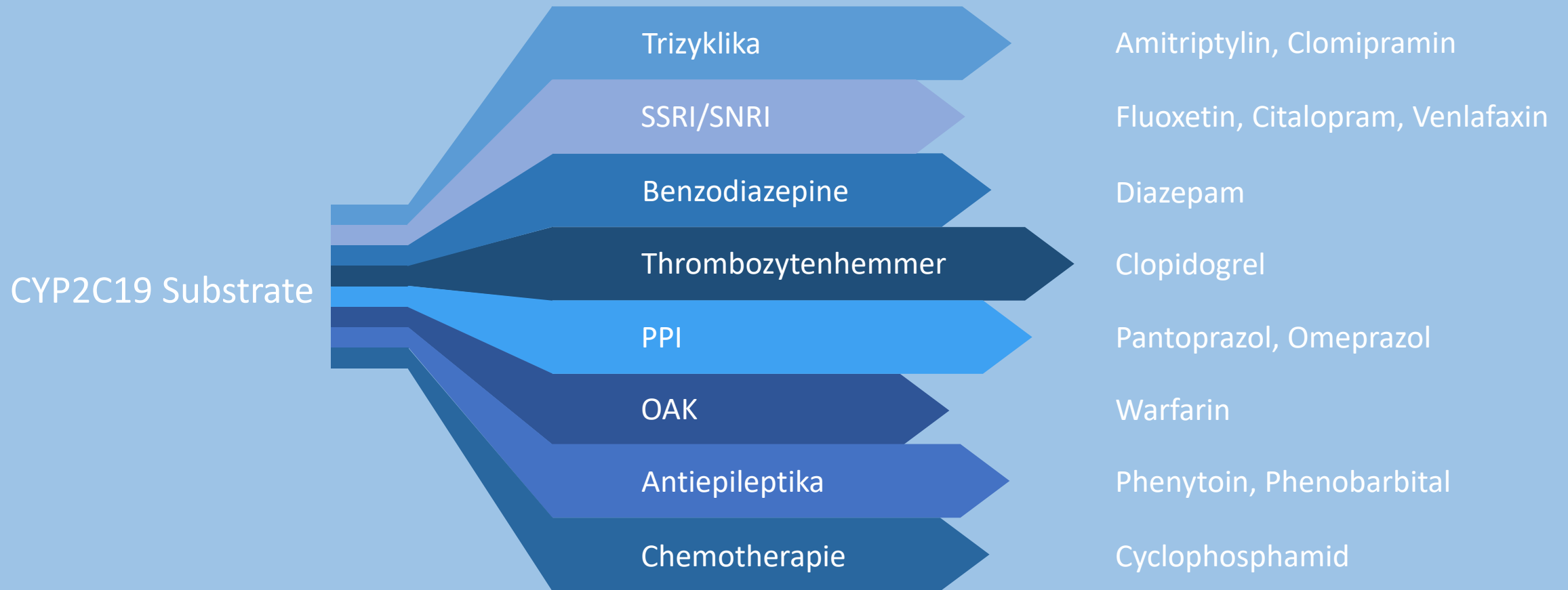


CYP1A2
CYP2C9
CYP2C19
CYP2D6
CYP3A4

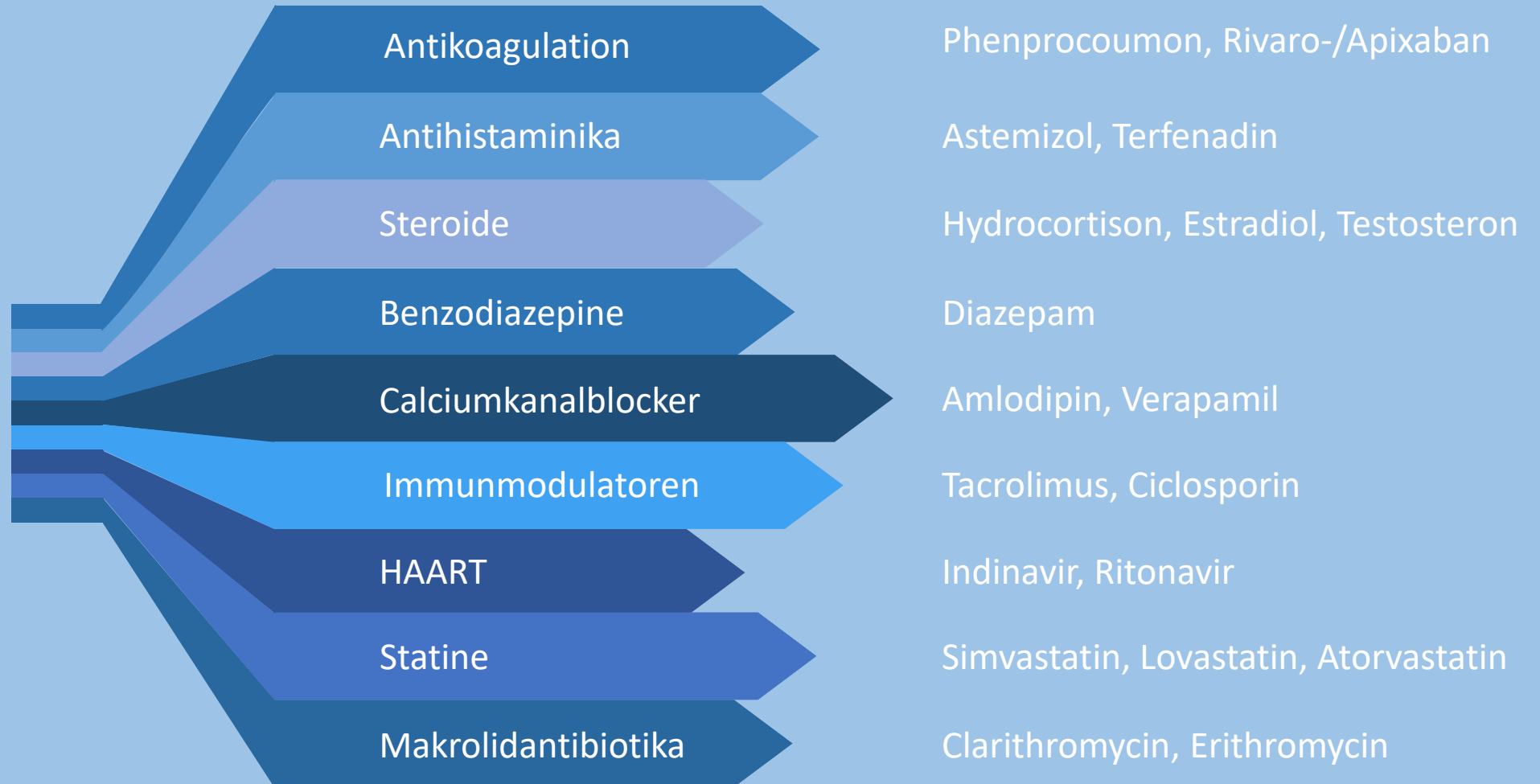
Redundanz

Wichtigster
Metabolisator





CYP3A4 Substrate



CYP1A2

Tabak

Omeprazol

Carbamazepin

Rifampicin

INDUKTOREN

CYP1A2

|+

Amiodaron

Ciprofloxacin

Cimetidin

Fluvoxamin++

INHIBITOREN

Wichtigste Hemmer



Fluconazol

Anstieg der Spiegel von

- Immunsuppressiva
- Trizyklika
- Rivaroxaban
- Phenprocoumon
- Amiodaron
- Amlodipin

Reduktion der Spiegel von

- Clopidogrel



Ritonavir

Wichtigste Induktoren



Rifampicin



Johanniskraut

Reduktion der Spiegel von

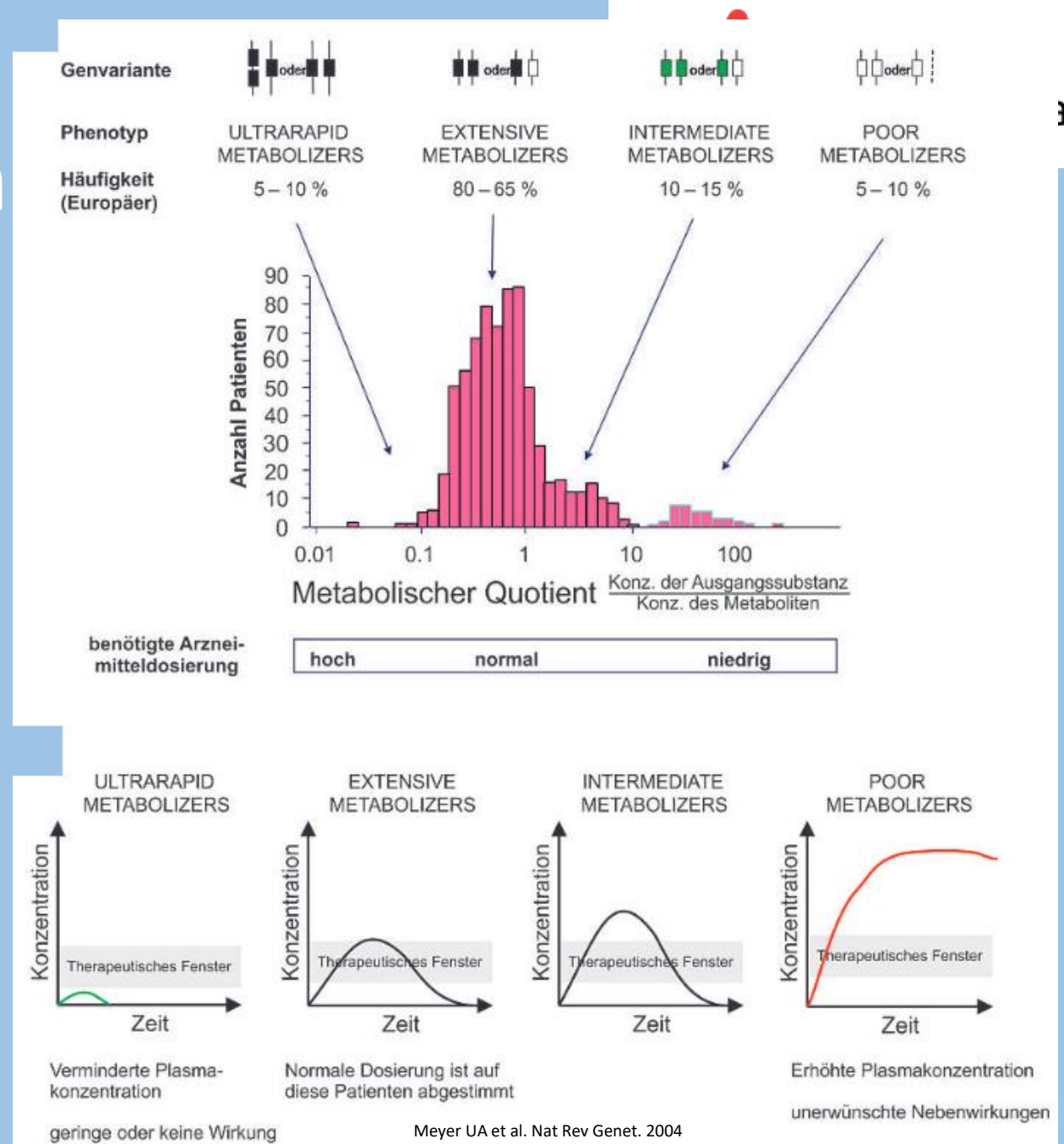
- Antibiotika
- Immunsuppression
- Pille
- Statine



Carb

Genetische Variationen

- Grosse Unterschiede bezüglich Metabolismus
- V.a. relevant für
 - CYP2D6
 - CYP2C19

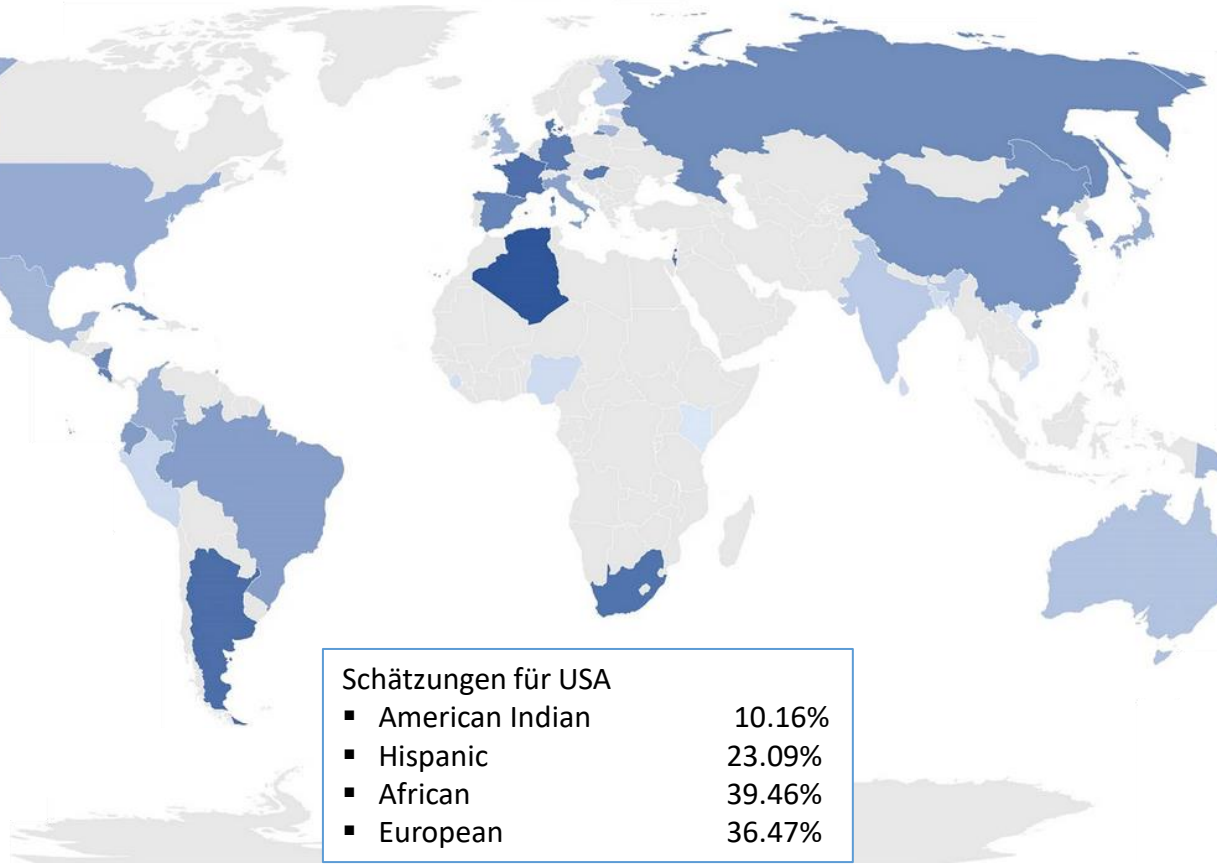


CYP2D6

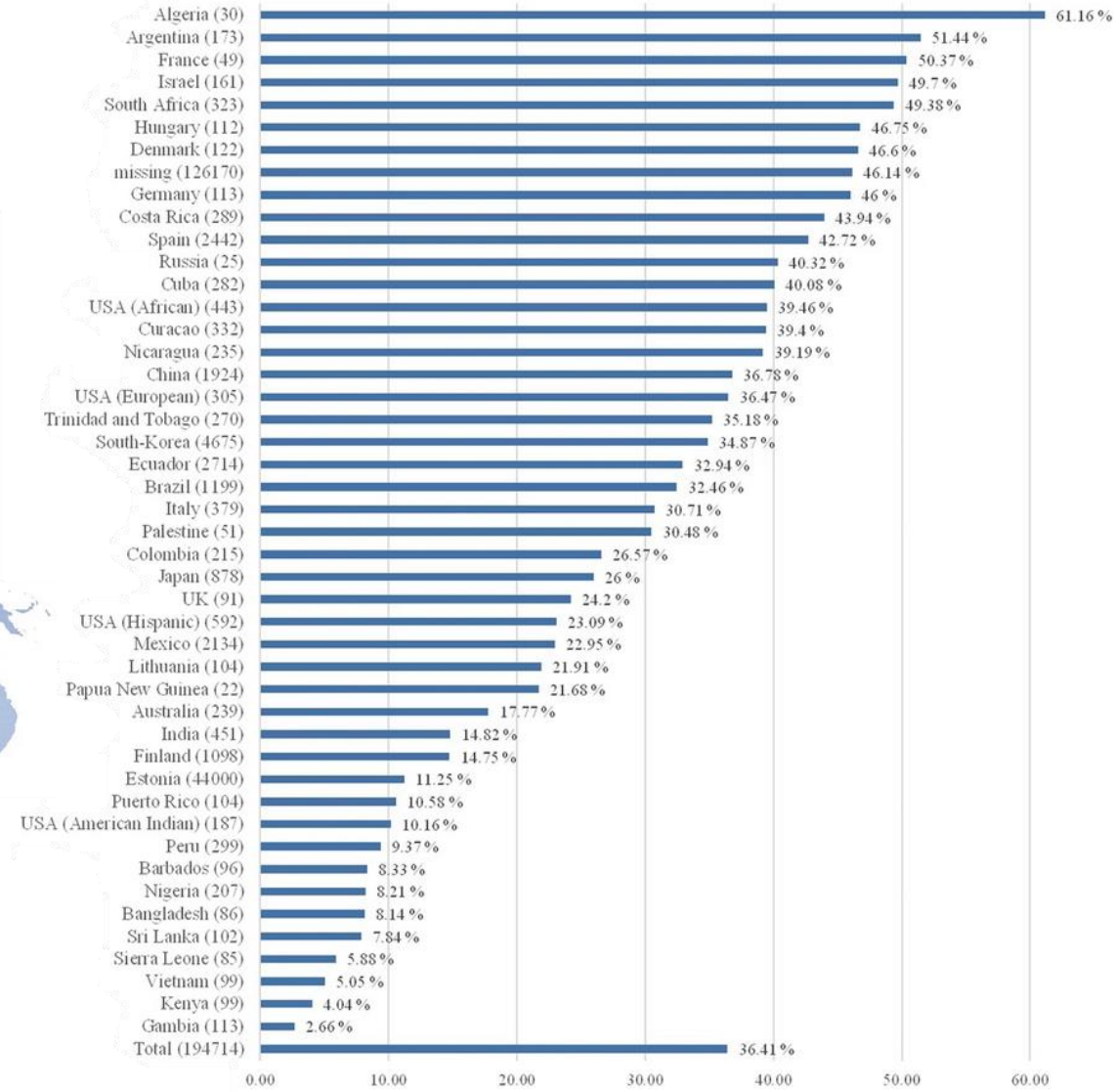
Non-Normal Metabolizer Probability Estimate in %

2.66 61.16

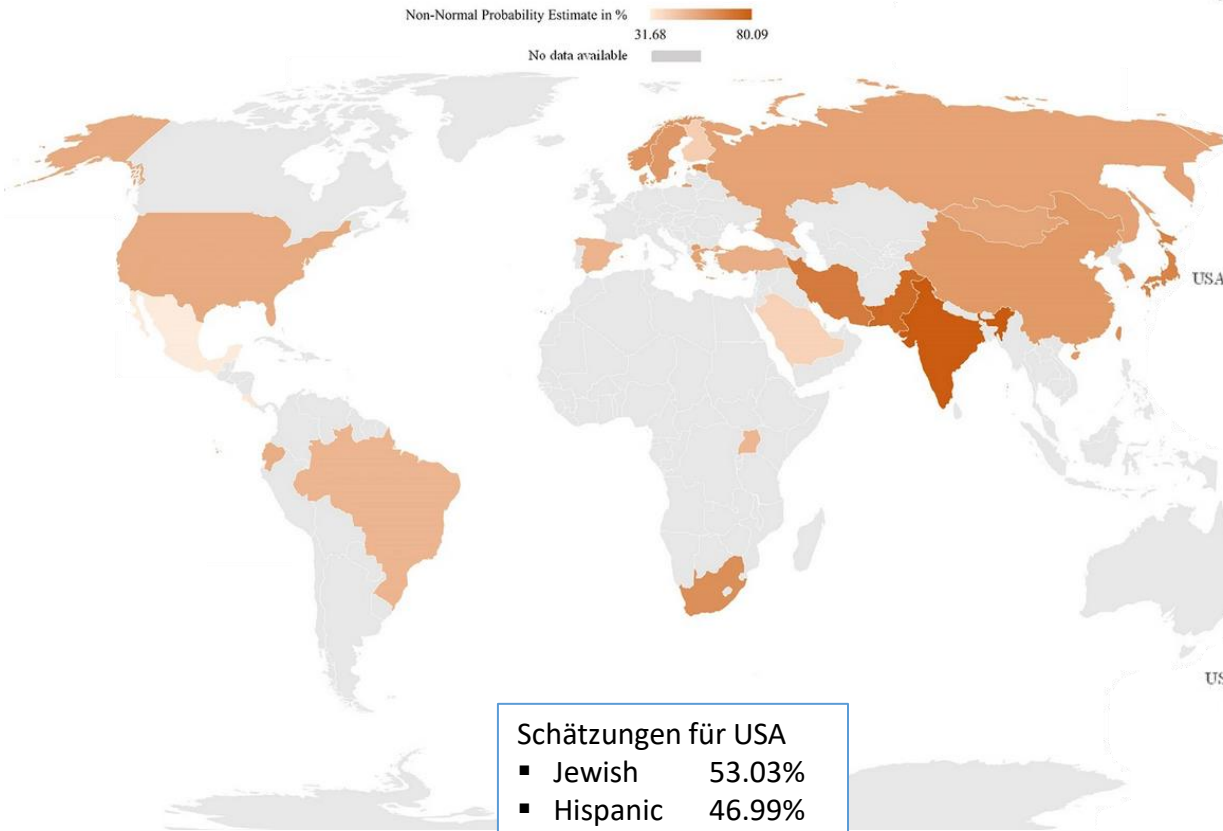
No data available



Schätzungen für USA	
▪ American Indian	10.16%
▪ Hispanic	23.09%
▪ African	39.46%
▪ European	36.47%

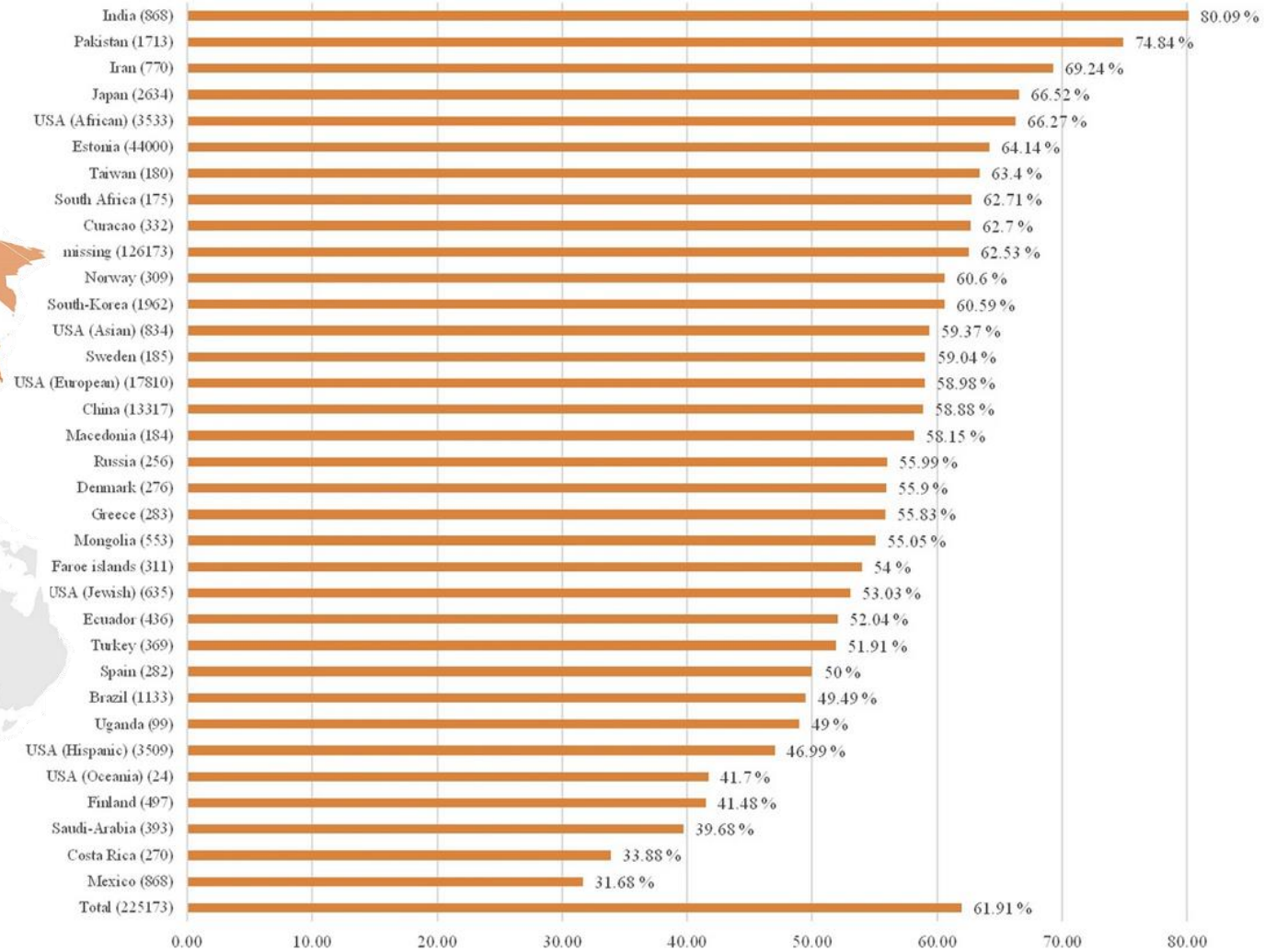


CYP2C19



Schätzungen für USA

- Jewish 53.03%
- Hispanic 46.99%
- African 66.27%
- European 58.98%
- Ozeanien 41.7%



Gefahren der verschiedenen Raten

Rapid metabolizers

- PPI refraktäre Fälle
- Reduzierte Wirkung Antidepressiva
- Codein -> Morphin

Slow metabolizers

- Mehr Nebenwirkung (ZNS, GI) von Antidepressiva

Gefahren der verschiedenen Raten

Rapid metabolizers

- PPI refraktäre Fälle
- Reduzierte Wirkung Antidepressiva
- Codein -> Morphin

Slow metabolizers

- Mehr Nebenwirkung (ZNS, GI) von Antidepressiva

Genetische Testung nur in Spezialfällen

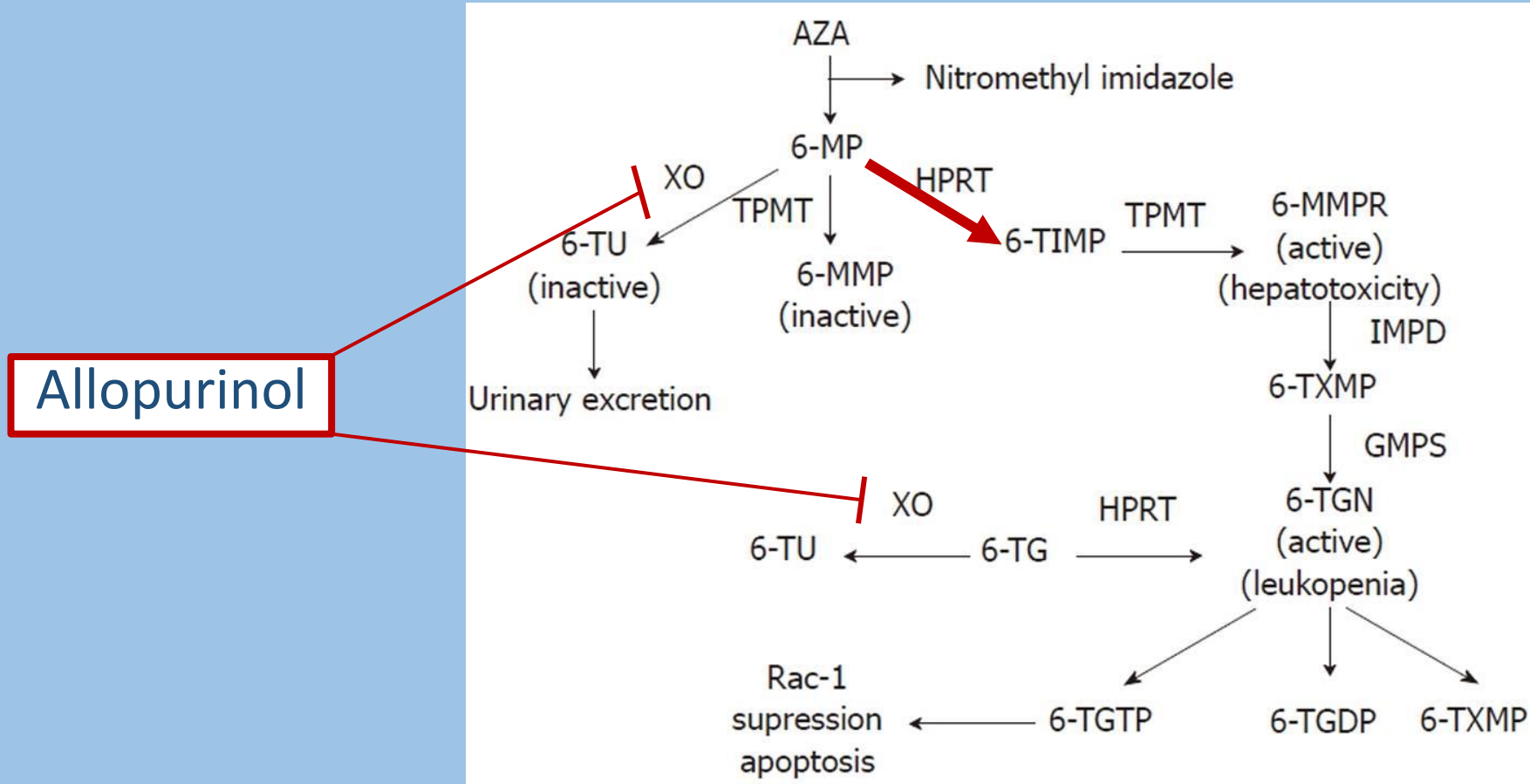
Phase II Interaktionen

- Morphin: Erhöhte Spiegel durch Inhibition (Ketoconazol)

Irinotecan: Erhöhter Spiegel bei Morbus Gilbert

Azathioprin/Allopurinol

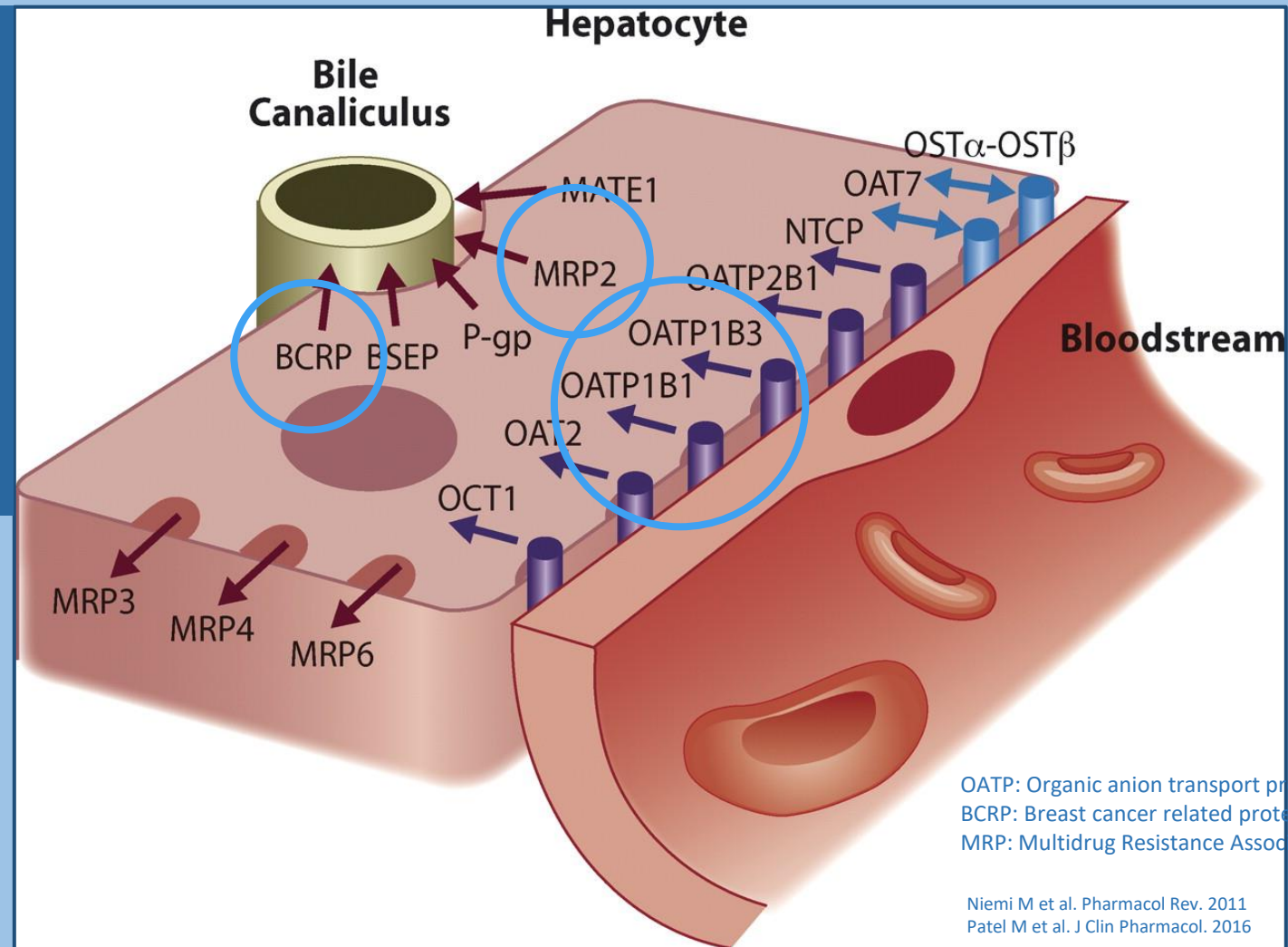
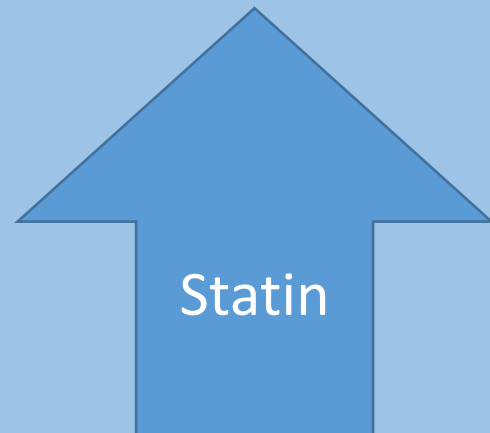
Azathioprin und Allopurinol



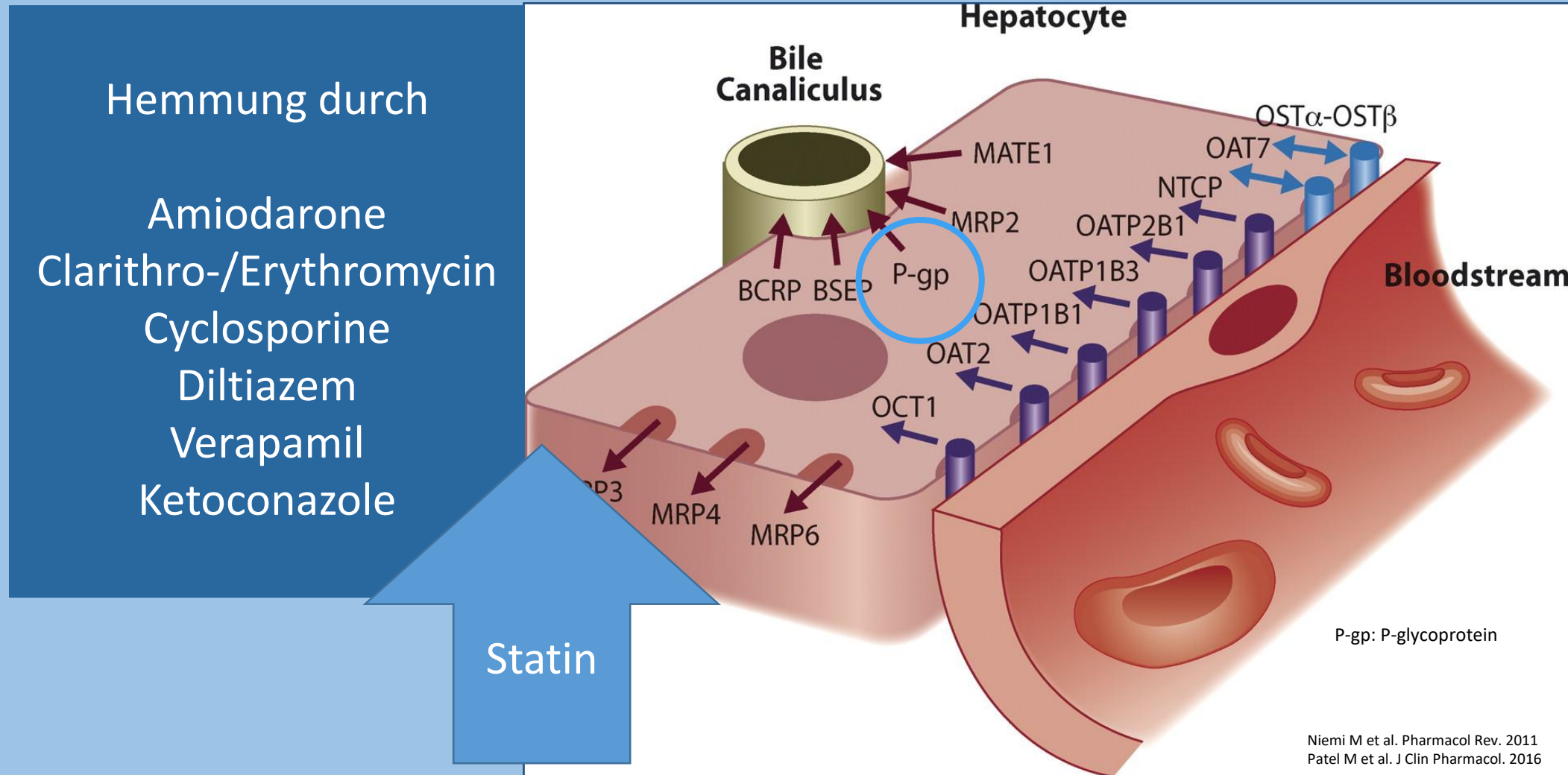
Phase III Interaktionen

Hemmung durch

Ciclosporin
Gemfibrozil
Rifampicin
Ritonavir



Phase III Interaktionen



03

Intrinsische und
idiosynkratische
Hepatotoxizität

DILI

Intrinsic	Idiosyncratic	
Acetaminophen	Allopurinol	Lapatinib
Amiodarone [§]	Amiodarone [§]	Methyldopa
Anabolic steroids	Amoxicillin-clavulanate	Minocycline
Antimetabolites	Bosentan	Nitrofurantoin
Cholestyramine	Dantrolene	Pazopanib
Cyclosporine	Diclofenac	Phenytoin
Valproic acid	Disulfiram	Pyrazinamide
HAART drugs	Felbamate	Propylthiouracil
Heparins ^{**}	Fenofibrate	Statins [§]
Nicotinic acid	Flucloxacillin	Sulfonamides
Statins [§]	Flutamide	Terbinafine
Tacrine ^{**}	Halothane	Ticlopidine
	Isoniazid	Tolvaptan
	Ketoconazole	Tolcapone
	Leflunomide	Trovafloxacin
	Lisinopril	

Andrade RJ. EASL CPG DILI 2019

Paracetamol

Häufiges
Analgetikum

Maximaldosis 4g

Toxische Grenze

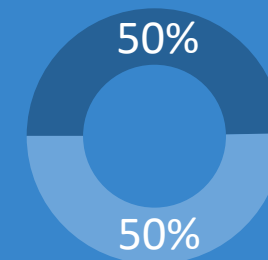


7.5-10 g



60mg/kgKG

Häufigster Grund
für Leberversagen
in USA/UK

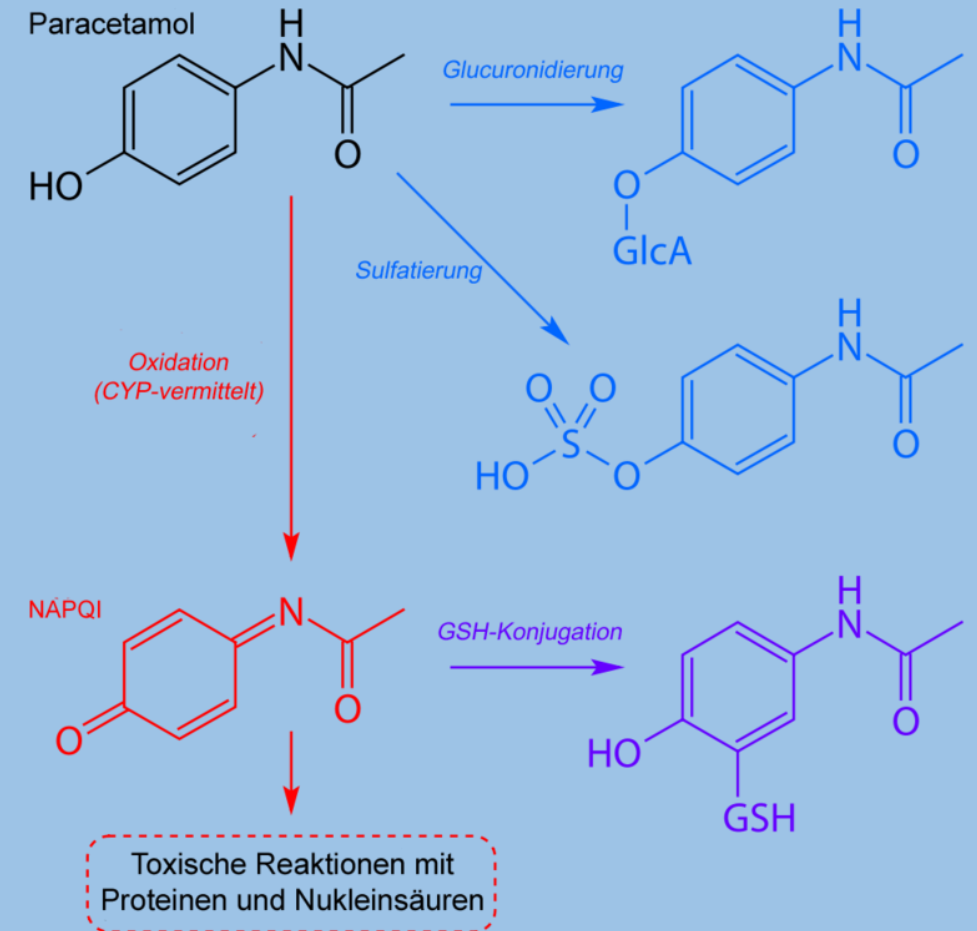
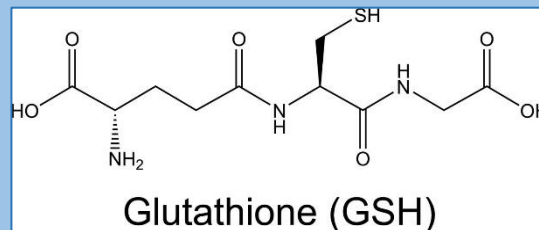


Einmalige
Überdosis

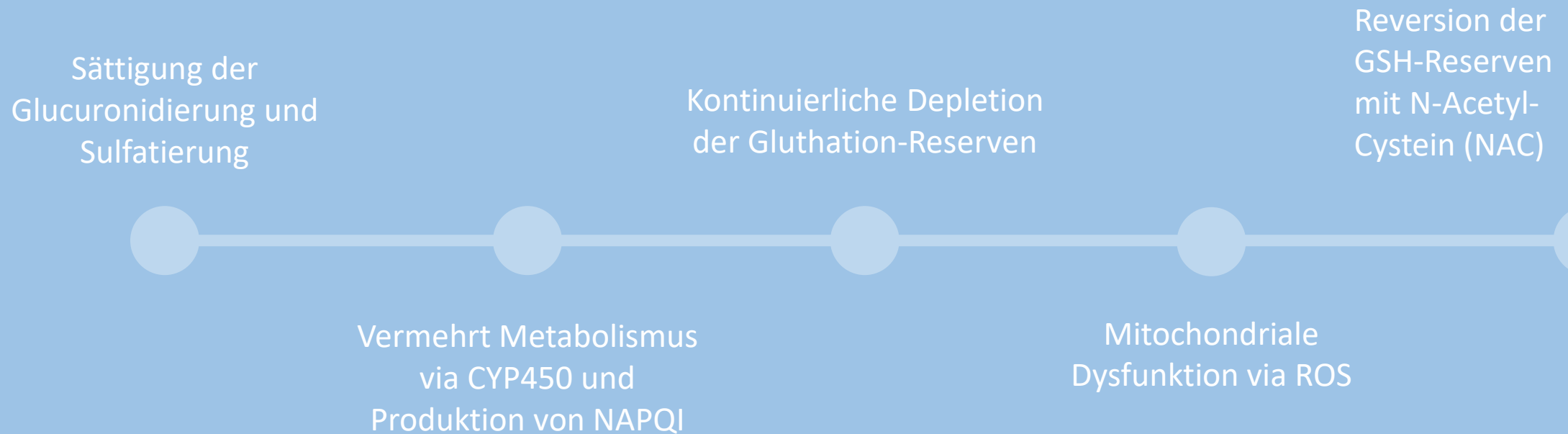
chronische Einnahme
von 4-10g/die

Paracetamol

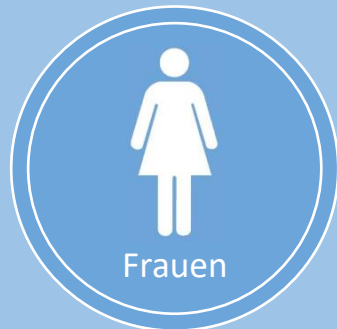
- Primäre Metabolisierung via Phase II
- 10% durch CYP2E1 und CYP3A4
 - NAPQI (N-Acetyl-p-Benzoquinonimin) als toxischer Metabolit
 - Rasche Entgiftung via Glutathion



Paracetamol, zuviel ist zuviel



Risiko für Toxizität



Frauen öfter und schwerer
betroffen von ALI und ALF

Depletierte
GST-Reserven
Erhöhte CYP450
Aktivität



Statine



Mild erhöhte
Leberwerte 1-3%

>3x ULN bei <1%

Dosis-abhängig



Monat bis Jahre

meist <6 Monaten



FDA empfiehlt kein
Monitoring

Meist selbstlimitierend
ohne Dosis Modifikation

Echte DILI selten (1:3000-5000)

Idiosynkratische DILI

Table 3. Most Frequent Causes of Idiosyncratic Prescription Drug–Induced Liver Injury.*

Rank	Agent	Year of FDA Approval	No. (%)†	Major Phenotypes
1	Amoxicillin–clavulanate	1984	91 (10.1)	Cholestatic or mixed hepatitis
2	Isoniazid	1952	48 (5.3)	Acute hepatocellular hepatitis
3	Nitrofurantoin	1953	42 (4.7)	Acute or chronic hepatocellular hepatitis
4	TMP-SMZ	1973	31 (3.4)	Mixed hepatitis
5	Minocycline	1971	28 (3.1)	Acute or chronic hepatocellular hepatitis
6	Cefazolin	1973	20 (2.2)	Cholestatic hepatitis
7	Azithromycin	1991	18 (2.0)	Hepatocellular, mixed, or cholestatic hepatitis
8	Ciprofloxacin	1987	16 (1.8)	Hepatocellular, mixed, or cholestatic hepatitis
9	Levofloxacin	1996	13 (1.4)	Hepatocellular, mixed, or cholestatic hepatitis
10	Diclofenac	1988	12 (1.3)	Acute or chronic hepatocellular hepatitis
11	Phenytoin	1946	12 (1.3)	Hepatocellular or mixed hepatitis
12	Methyldopa	1962	11 (1.2)	Hepatocellular or mixed hepatitis
13	Azathioprine	1968	10 (1.1)	Cholestatic hepatitis

* Data are from Chalasani et al.¹³ The listed agents are those most frequently implicated in a total of 1257 cases of drug-induced liver injury reported between 2004 and 2013; agents were classified as definite, highly likely, or probable causes (in 899 cases). Agents that ranked from 14th to 25th in frequency were hydralazine, lamotrigine, and mercaptopurine (9 cases each); atorvastatin and moxifloxacin (8 cases each); and allopurinol, amoxicillin, duloxetine, rosuvastatin, telithromycin, terbinafine, and valproic acid (7 cases each). FDA denotes Food and Drug Administration.

† The percentages have been calculated on the basis of a total of 899 cases of drug-induced liver injury.

Björnsson E. NEJM 2019

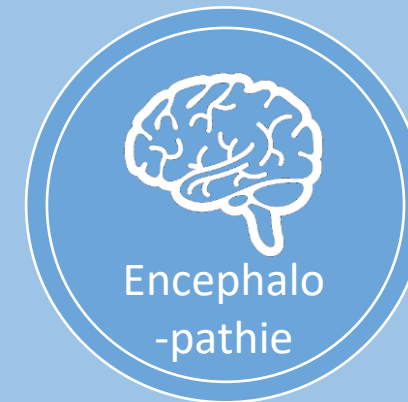
Table 2. Herbal and dietary supplements involved in hepatotoxicity.

Herbal and dietary supplements	Type of liver injury
Herbal preparations	
Pyrrolizidine alkaloids, e.g. <i>Crotalaria</i> , <i>senecio</i> , <i>heliotropium</i> , <i>Symphytum officinale</i> (comfrey)	Acute and chronic SOS
<i>Teucrium chamaedrys</i> (germander)	AHH, ACH, ALF, chronic hepatitis, cirrhosis, cholangitis
<i>Teucrium polium</i>	AHH, ACH, A LF
<i>Atractylis gummifera</i> L.	AHH, ACH, ALF
<i>Callilepis laureola</i> L.	AHH, ALF
<i>Mentha pulegium</i>	AHH, ACH, ALF
<i>Hedeoma pulegioides</i>	AHH, ACH, ALF
<i>Chelidonium majus</i> (greater celandine)	AHH, ACH, chronic hepatitis, cholangitis
<i>Piper methysticum</i> (kava-kava)	AHH, ACH, ALF, chronic hepatitis
<i>Camellia sinensis</i> (green tea extracts)	AHH, ACH, ALF
<i>Actaea racemosa</i> (black cohosh)	AHH, ACH
<i>Cimicifuga racemosa</i>	AHH, ACH
<i>Morinda citrifolia</i> (Noni juice)	AHH, ACH, ALF
<i>Serenoa</i>	ACH
<i>Azadirachta indica</i>	Microvesicular steatosis
<i>Catha edulis</i> (khat)	AHH, ACH, ALF
<i>Borago officinalis</i> (borage)	AHH, ACH
<i>Cassia angustifolia</i> (senna)	AHH, ACH
<i>Larrea tridentata</i> (chaparral)	AHH, ACH, cholangitis, chronic hepatitis/cirrhosis
Asian herbal medicine (Chinese, Japanese, ayurvedic medicines)	
<i>Lycopodium serratum</i> (Jin Bu Huan)	AHH, ACH, ALF
<i>Ephedra</i> (Ma Huang)	AHH with autoimmunity
Sho-Saiko-To (Xiao-Chai-Hu-Tang; complex preparation)	AHH/chronic hepatitis
Dai-Saiko-To (complex preparation)	AHH with autoimmunity
Chaso and Onshido	AHH, ACH, ALF
Boh-Gol-Zhee/Bu Ku Zi	ACH
<i>Polygonum multiflorum</i> (Shou-Wu-Pian)	AHH, ACH
<i>Ganoderma lucidum</i> (Linghzi)	AHH
<i>Brena officinalis</i> (Chi R Yun)	AHH
<i>Dysosma pleiantha</i> (Boh-Gol-Zhee)	AHH
Dietary supplements	
Usnic acid with other ingredients:	
LipoKinetix®	AHH, ALF
UCP-1®	AHH, ALF
Oxy ELITE®	AHH, ALF
Hydroxycut®	AHH, ACH, ALF, AHH with autoimmunity
Linoleic acid	AHH
Plethoryl® (vitamin A, thyroid hormones)	AHH, ACH, chronic hepatitis, cirrhosis
Illicit anabolic androgenic steroids	AHH, ACH, liver adenoma, HCC, SOS

AHH, acute cholestatic hepatitis; AHH, acute hepatocellular hepatitis; ALF, acute liver failure; HCC, hepatocellular carcinoma; SOS, sinusoidal obstruction syndrome.

Wann reagieren

- Pausieren der Medikation > 5x ALT /2x ALP
 - ALT: Männer >250 IU/L, Frauen 175 IU/L
 - ALP >208 IU/L



04

Diverses

Chronische Hypervitaminose A

Tagesdosis 0.8 mg

Chronische Toxizität bei $\geq 10x$ RDA

Symptome

Beginn nach 3 Monaten bis Jahre

Trockene Haut, Cheilitis, Gingivitis
Gelenk-/Muskelschmerzen, Fatigue,
Verslechterung Kognition, Depression
erhöhte Leberwerte

Lebersteatose (Sternzellen!)
bis hin zur Zirrhose



Lebersteatose (DIFLD)

Amiodaron

Aspirin/Ibuprofen

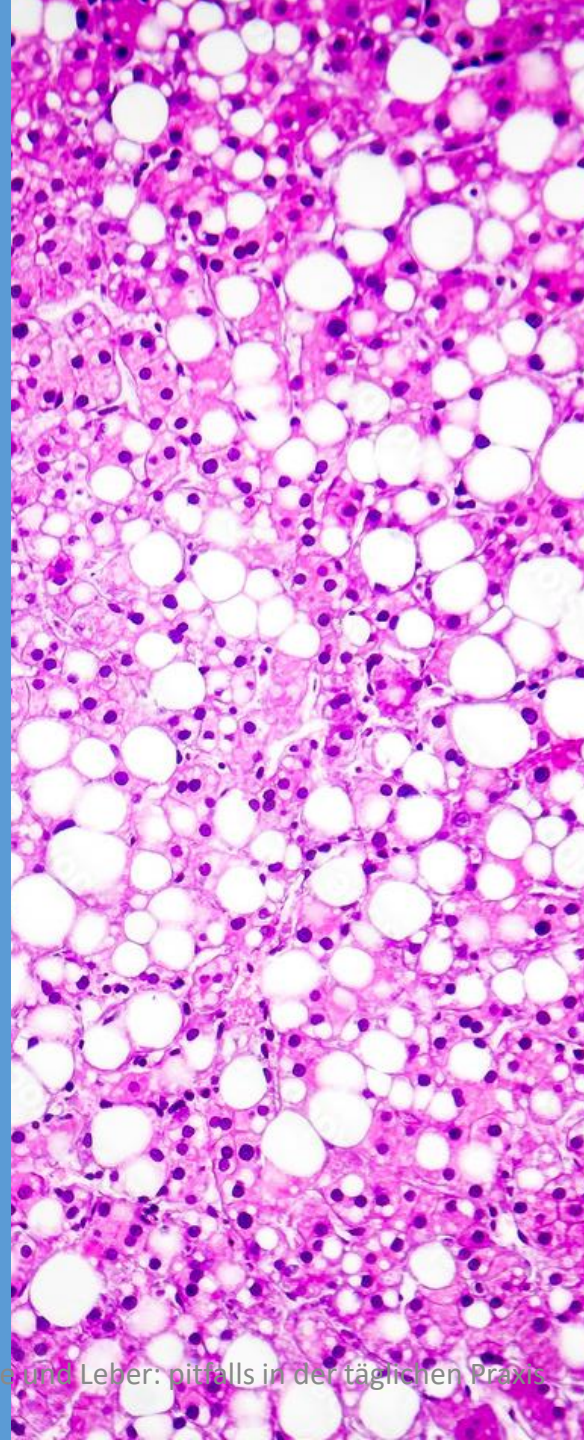
Methotrexat

Östrogene

Steroide

Tamoxifen

Valproat



Pathogenese

De novo Lipogenese

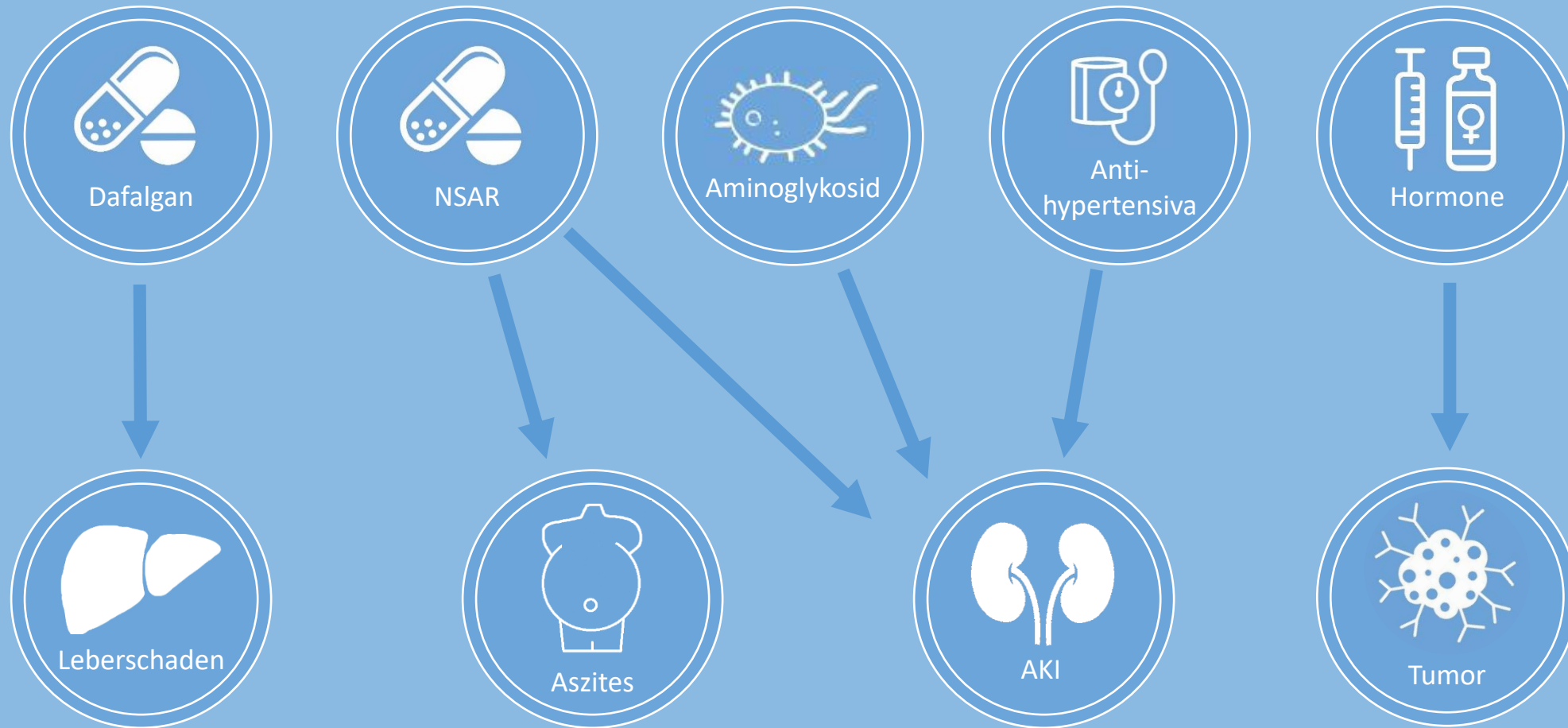
Inhibition β -Oxidation

Risiko

Metabolisches Syndrom

Potenzierung des
vorhandenen Schadens

Leberzirrhose



Take home messages

- Medikamentöse Interaktionen sind häufig und potentiell gefährlich bis sogar lebensbedrohlich
- Interaktions-Checker schaffen Klarheit (bspw. von Medscape)
- Vorsicht mit Paracetamol bei Frauen, Mangelernährung und Zirrhose
- Statine benötigen von Leberseite keine formelle Kontrolle
 - CAVE Interaktionen
- Bei DILI ist ein INR >1.5 ein Warnzeichen