

## Arzneimittelinduzierte Leberschädigung

Susanna Lehmann<sup>1)</sup>\*, Georg Damm<sup>1)</sup>

1) Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

\*Absolventin des Masterstudiengangs Toxikologie

Die Leber metabolisiert mehr als 90% der oral verabreichten Arzneimittel und ist aufgrund ihrer anatomischen Lage im Pfortadersystem gegenüber hohen Dosen oral applizierter Arzneimittel exponiert. Einige Arzneimittel, darunter Antibiotika, nichtsteroidale Schmerzmittel und Antikonvulsiva, können Leberschäden hervorrufen, welche mit einer Häufigkeit von 1:1000 – 1:100.000 auftreten. Dabei können zwei Formen unterschieden werden: die intrinsische und idiosynkratische arzneimittelinduzierte Leberschädigung (engl. *drug induced liver injury* – DILI). Erstere ist abhängig von den stoffspezifischen Eigenschaften des Pharmakons und folgt einer Dosis-Wirk-Beziehung. Die idiosynkratische Form hingegen ist ein multifaktorielles Ereignis, das als Ergebnis von der Interaktion zwischen Patient und Wirkstoff weitgehend unabhängig von der Dosis auftritt.<sup>1</sup> Mechanistisch liegt der iDILI vor allem die Bildung reaktiver Metabolite zugrunde. Diese können durch Reaktion mit Proteinen immunogene Neoantigene bilden. Weitere medikamentenbedingte Zellschädigungen, z.B. durch Induktion von oxidativem Stress oder Hemmung von hepatobiliären Transportern, führen zunächst zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems, was eine adaptive Immunantwort nach sich ziehen kann.

Das seltene Auftreten von iDILI ist auf viele patientenbezogenen Risikofaktoren zurückzuführen. Diese umfassen die genetische Prädisposition, vorhandene Infekte, sowie Faktoren, die das fremdstoffmetabolisierende System beeinflussen können, wie z. B. Lebensgewohnheiten, Alter oder Komedikation. Genetische Einflüsse, die die Entwicklung von iDILI begünstigen sind die genetische Ausprägung fremdstoffmetabolisierender Enzyme und

antigenpräsentierender Proteine. So lassen sich Zusammenhänge zwischen spezifischen Polymorphismen der HLA-Gene und dem Auftreten von iDILI bei bestimmten Medikamenten herleiten.<sup>1, 2</sup>

### **DILI in der präklinischen Entwicklung**

Allgemeine Toxizitätsstudien werden in der präklinischen Entwicklung an Tieren durchgeführt. Durch Interspeziesunterschiede in Metabolismus und physiologischen Funktionen ist die Relevanz für den Menschen jedoch fragwürdig. Substanzen, die im Tierversuch keine Hepatotoxizität zeigten, können sich in anschließenden klinischen Studien oder nach der Marktzulassung als hepatotoxisch erweisen.<sup>1</sup>

### **Humane Lebermodelle**

Um Interspeziesunterschiede zu vermeiden, werden humane *in vitro*-Lebermodelle benötigt. Dabei stellen primäre humane Hepatozyten (PHH) derzeit den Goldstandard für die Untersuchung des Metabolismus und der Hepatotoxizität dar. PHH zeichnen sich durch weitgehend intakte hepatische Funktionen und genetische Stabilität aus, die bei etablierten humanen Leberzelllinien nur noch in geringerem Umfang ausgeprägt sind. Aufgrund der Beteiligung des Immunsystems in DILI sind weder die Zytotoxizität noch die Bildung reaktiver Metabolite und nachfolgend von Proteinaddukten als alleinige Biomarker für die Abschätzung des DILI Potentials einer Substanz ausreichend. Ein neuer und innovativer Ansatz ist daher die Kokultur aus metabolisch kompetenten PHH und immunologisch relevanten leberspezifischen Makrophagen, sogenannten Kupffer Zellen. Die immunologische Reaktion der Kupffer Zellen auf gestresste und geschädigte PHH könnte in Zukunft die Abschätzung des DILI Risikos ermöglichen.<sup>1, 3</sup>

### **Fazit**

DILI ist eine seltene Erkrankung, deren Ätiologie komplex ist. Dies macht die Prüfung von Arzneimittelkandidaten auf ihr hepatotoxisches Potential in der präklinischen Entwicklung schwierig. Abhilfe könnten humane Lebermodelle schaffen, die aus Hepatozyten und nicht-parenchymalen Zellen der Leber, wie z.B. Kupffer Zellen, zusammengesetzt sind. Der Ansatz ist vielversprechend, jedoch wird es eine Herausforderung werden, die komplexen Zusammenhänge in einem einfachen Modell

nachzustellen und dabei die zahlreichen patientenbezogenen Risikofaktoren zu berücksichtigen.

1. Lehmann, S.K. Etablierung eines Lebermodells zur Untersuchung immunologischer Kommunikation nach Leberschädigung. M.Sc. thesis, Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2015.
2. Tailor, A., Faulkner, L., Naisbitt, D.J. & Park, B.K. The chemical, genetic and immunological basis of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol* 34, 1310-1317 (2015).
3. Kegel, V. et al. Subtoxic Concentrations of Hepatotoxic Drugs Lead to Kupffer Cell Activation in a Human In Vitro Liver Model: An Approach to Study DILI. *Mediators Inflamm* 2015, 640631 (2015).