

Schmerzlose Hepatomegalie

Ein besonders besorgniserregender Ikterus

Virgile Zimmermann^a, dipl. Arzt; Prof. Dr. med. Pierre-Alexandre Bart^a; Dr. med. Haithem Chtioui^b; Dr. med. François Fasquelle^c; Dr. med. Florent Artru^{d,e}

^aService de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^bService de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne; ^cInstitut universitaire de pathologie, CHUV, Lausanne; ^dService de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV, Lausanne; ^eInstitute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK

Fallbeschreibung

Ein 69-jähriger wird von seinem Hausarzt überwiesen, weil er seit zehn Tagen an einem Ikterus leidet und innert zweier Monate 10 kg (12% seines Körpergewichts) verloren hat. Er hat keine Bauchschmerzen und kein Fieber, berichtet aber über hellen Stuhl, dunklen Urin und Nachtschweiss.

Der Patient ist nicht kürzlich verreist, gibt in der Anamnese keine Hinweise auf Infektionen und kein Risikoverhalten an und konsumiert gelegentlich Alkohol.

Bei der Befragung erklärt er, dass er eine Woche lang Paracetamol in einer Dosierung von 2–3 g/Tag als Schmerzmittel (Gelenkschmerzen) eingenommen habe. Er habe zusätzlich keine neue Wirkstoffe, auch keine Phytotherapien oder magistrale Zubereitungen, verwendet.

Der Patient hat vor zehn Jahren einen Aortenklappenersatz erhalten, steht unter wirksamer Antikoagulation (Acenocoumarol) und leidet an Vorhofflimmern, das mit Metoprolol (50 mg/Tag) behandelt wird. Da er Amiodaron schlecht vertragen haben soll (Unwohlsein und Brustschmerzen), erhält er seit zwei Monaten Propafenon (150 mg/Tag). Der Patient leidet an Schlafstörungen, die mit Trazodon (192 mg/Tag) behandelt werden, sowie an einer Hypercholesterinämie, gegen die er Atorvastatin (40 mg/Tag) einnimmt.

Der Hausarzt hat eine Laboruntersuchung veranlasst, laut der der Wert der Transaminasen das Zweifache des Normwerts (vor allem der Aspartat-Aminotransferase [ASAT]) beträgt und eine Cholestase besteht; γ -GT und die alkalische Phosphatase (AP) sind auf das Vierfache des Normwerts erhöht. Das Gesamtbilirubin wurde nicht bestimmt. Ein Jahr zuvor waren die Leberwerte normal. Vor der Hospitalisierung wurde eine Leberultrasonographie durchgeführt, die eine Erweiterung der intra-

und extrahepatischen Gallenwege zeigte. Bei der klinischen Untersuchung sind eine Hepatomegalie ohne Bauchschmerzen und ein Ikterus an Haut und Schleimhäuten zu beobachten. Der Laborbefund bestätigt die Cholestase und ergibt eine Bilirubinämie von 321 μ mol/l, verbunden mit erhöhten Entzündungswerten (C-reaktives Protein [CRP] 81 mg/l) und einem Quick-Wert von 9% (INR 5,76).

Frage 1

Welche klinischen und labormedizinischen Faktoren müssen beachtet und gemessen werden, um zur Diagnosestellung beizutragen?

- a) Anzeichen von hepatischer Enzephalopathie
- b) Faktor V
- c) Andere Anzeichen chronischer Lebererkrankung
- d) Anzeichen von Malnutrition
- e) Alle Antwortmöglichkeiten sind richtig

Die hepatische Enzephalopathie ist ein Kriterium für den Schweregrad einer akuten Hepatitis. Daher ist auf entsprechende klinische Anzeichen zu achten, dazu gehören beispielsweise eine Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus, die psychomotorische Verlangsamung, Asterixis. In unserem Fall weist der Patient keines dieser Anzeichen auf. Die Faktor-V-Bestimmung ist wichtig, um die hepatische Synthesekapazität bei einem Patienten zu beurteilen, der mit Acenocoumarol behandelt wird, weshalb der Quick-Wert nicht interpretierbar ist. Die Faktor-V-Aktivität ist bei unserem Patienten normal (100%). Im Falle akuter Leberschädigung ist das Vorhandensein einer chronischen Lebererkrankung mit einer schlechteren Prognose verbunden, weshalb nach klinischen Anzeichen gesucht werden sollte, die darauf hindeuten. Dazu zählen ein Naevus stellatus, ein Palmarerythem, eine Gynäkomastie, ein Aszites usw. Keines dieser Anzeichen ist bei

dem Patienten festzustellen. Auch eine Protein-Energie-Malnutrition steht mit der Prognose akuter und chronischer Lebererkrankungen im Zusammenhang, weshalb es wichtig ist, darauf zu achten.

Frage 2

Welche Diagnose ist angesichts der bisher bekannten Faktoren am wahrscheinlichsten?

- a) Primärer oder sekundärer maligner Lebertumor
- b) Bakterielle Cholangitis obstruktiven Ursprungs
- c) Akute cholestatische Hepatitis medikamentösen Ursprungs
- d) Akute cholestatische Hepatitis viralen Ursprungs
- e) Akute alkoholische Hepatitis

Angesichts eines Ikterus mit nicht schmerzhafter Hepatomegalie und paraneoplastischen Symptomen (Gewichtsverlust, Nachtschweiss) scheint eine primäre oder sekundäre neoplastische Lebererkrankung als Ursache am wahrscheinlichsten. Eine bakterielle Cholangitis kann nicht ausgeschlossen werden, allerdings fehlen Fieber und Schmerzen, um die Charcot-Trias zu vervollständigen.

Eine medikamentös induzierte Hepatitis ist möglich, das Fehlen einer vor allem hepatozellulären Schädigung und das hauptsächlich cholestatische Bild schliessen jedoch eine toxische Hepatitis durch Paracetamol, die typischerweise zytolytisch ist, a priori aus. Zur Erinnerung: Eine zytolytische Hepatitis ist definiert durch das Verhältnis von Alanin-Aminotransferase (ALAT) und AP, also durch einen ALAT-AP-Quotienten von >5 (wobei ALAT und AP als Anzahl der Male des Normalwerts ausgedrückt sind), während eine cholestatische Hepatitis durch einen ALAT-AP-Quotienten von <2 (idem) gekennzeichnet ist. Liegt das Verhältnis zwischen 2 und 5, wird

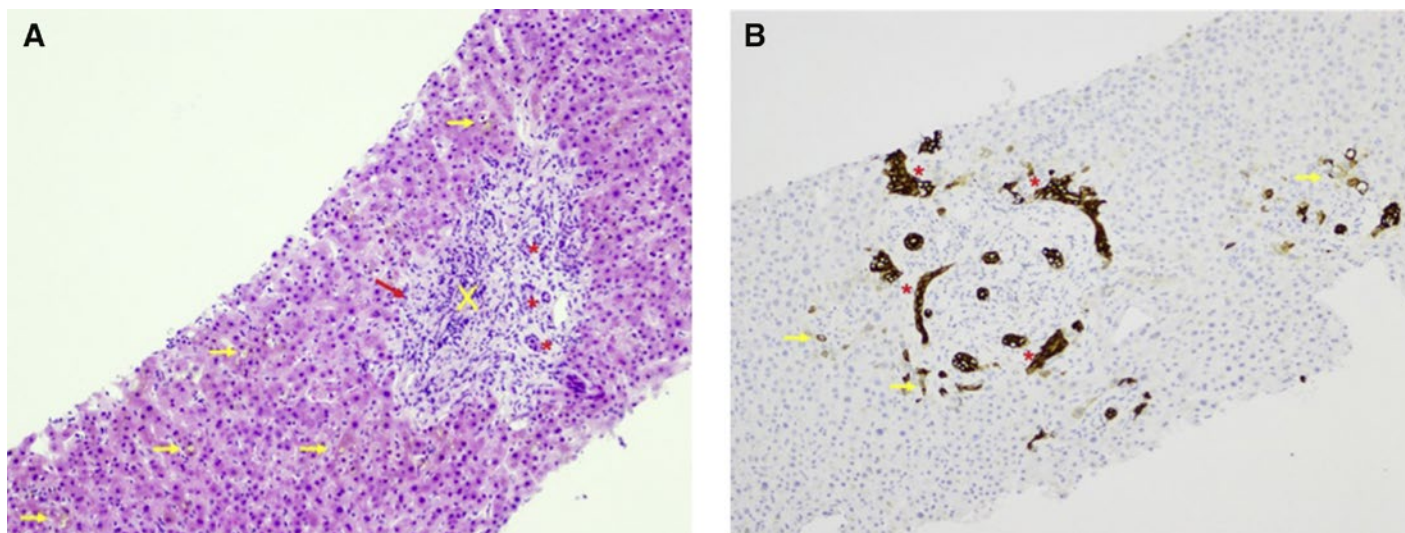


Abbildung 1: Leberbiopsie. **A)** Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE), Vergrößerung $\times 10$; gelbe Pfeile: intrakanalikuläre und intrahepatozytäre Bilirubinostase; roter Pfeil: Grenzflächenhepatitis; rote Sternchen: duktiläre Reaktion; gelbes X: entzündetes Periportalfeld. **B)** Zytokeratin-7-Immunmarkierung, Vergrößerung $\times 10$; rote Sternchen: duktiläre Reaktion; gelbe Pfeile: biliäre Metaplasie von Hepatozyten.

die Hepatitis als gemischt (zytolytisch und cholestatisch) bezeichnet.

Der andere kürzlich eingeführte Wirkstoff ist Propafenon. Laut LiverTox®-Register geht Propafenon selten (in weniger als 1%) mit einer Hepatotoxizität einher, die innert 2–8 Wochen nach Behandlungsbeginn auftritt [1]. Eine Lebertoxizität ist bei den übrigen vom Patienten angewandten Wirkstoffen (Trazodon, Atorvastatin, Acenocoumarol) zwar dokumentiert, sie wird allerdings weniger häufig beschrieben. Angesichts der guten Verträglichkeit dieser seit längerer Zeit verabreichten Arzneistoffe scheint es zunächst weniger wahrscheinlich, dass sie die Ursache sind.

Die Wahrscheinlichkeit einer viralen Hepatitis ist gering, da keine Ansteckung und kein Risikoverhalten bekannt sind, auch wenn insbesondere Hepatitis A und Hepatitis E nicht ausgeschlossen werden können. Darüber hinaus gibt der Patient keinen übermässigen Alkoholkonsum an, was die Hypothese einer akuten alkoholischen Hepatitis unwahrscheinlich macht.

Frage 3

Welche dieser weiteren Interventionen und Untersuchungen ist im vorgestellten Fall nicht gerechtfertigt?

- Absetzen aller potentiell hepatotoxischen Wirkstoffe
- Laborbefund zur ätiologischen Abklärung akuter und chronischer Lebererkrankungen
- Suche nach einem Hindernis in den Gallenwegen mittels diagnostischer endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP)
- Suche nach einem Hindernis in den Gallenwegen oder einer Leberläsion mittels Magnetresonanztomographie (MRT) der Gallenwege und Leber

e) Leberbiopsie, falls kein Hindernis in den Gallenwegen

Auch wenn eine medikamentöse Ursache weiterhin eine Ausschlussdiagnose ist, wird bei akuter Hepatitis stets das Absetzen potentiell hepatotoxischer Wirkstoffe empfohlen [2]. In unserem Fall werden Propafenon, Trazodon und Atorvastatin abgesetzt. Acenocoumarol wird auf Heparin umgestellt. Bei einer akuten ikterischen Hepatitis sollte systematisch auf akute und chronische Lebererkrankungen untersucht werden, insbesondere zum Nachweis einer viralen oder autoimmunen Ätiologie.

Die ERCP wird nicht mehr als diagnostische Massnahme empfohlen, da die Nutzen-Risiko-Abwägung bei dieser Indikation zuungunsten dieses Verfahrens ausfällt [3]. Sie sollte lediglich zu therapeutischen Zwecken nach entsprechender diagnostischer Abklärung (am besten mittels Endosonographie oder Cholangio-MRT) erfolgen. Die Cholangio-MRT ist die nichtinvasive Untersuchung der Wahl, mit der die gesamten Gallen- und Pankreasgänge mit guter Sensitivität (87%) und ausgezeichneter Spezifität (92%) dargestellt werden können [3]. Sie wird mit einer Leber-MRT kombiniert, die eine feine Untersuchung des Leberparenchyms ermöglicht. Die Alternative ist die Endosonographie, die eine höhere Sensitivität aufweist, aber invasiver ist. Eine Leberbiopsie ist bei cholestatischer Hepatitis ohne Dilatation der Gallenwege angezeigt, um den histologischen Zustand genauer zu beurteilen.

In unserem Fall können nach Durchführung einer Cholangio-MRT mit Leber-MRT eine Dilatation der Gallenwege, ein Hindernis in den Gallenwegen und eine maligne Leber-

läsion ausgeschlossen werden. Die Leber ist ansonsten homogen und nicht dysmorph. Wir veranlassen eine Leberbiopsie (Abb. 1). Sie zeigt ein Leberparenchym mit normaler Architektur und ohne zugrunde liegende Lebererkrankung (keine Fibrose und Steatose). Indes bestehen eine portale Entzündung mit einem Infiltrat aus Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Polynukleären sowie Cholangitis-Läsionen mit periportal duktilärer Reaktion. Die portale Entzündung geht mit einer entzündlichen Schädigung der Grenzfläche und des Lobulus sowie einer ausgeprägten intrakanalikulären und intrahepatozytären Bilirubinostase einher. Die Zytokeratin-7-Immunmarkierung unterstreicht die duktiläre Reaktion und markiert auf abnormale Weise Hepatozyten, die einen biliären Phänotyp annehmen, was auf eine anhaltende Cholestase hindeutet. Dieses morphologische und immunhistochemische Bild lässt den Schluss zu, dass es sich um eine unspezifische cholestatische Hepatitis handelt, die in dieser Situation mit einem medikamentösen Ursprung vereinbar ist.

Folglich diagnostizieren wir eine durch Propafenon induzierte cholestatische Hepatitis.

Frage 4

Welche Aussage über den Verlauf der medikamentös induzierten, cholestatischen Hepatitis ist nicht korrekt?

- Die medikamentös induzierte, cholestatische Hepatitis kann mit Pruritus einhergehen.
- Die medikamentös induzierte, cholestatische Hepatitis kann sich zu einer Duktopenie entwickeln.
- Die medikamentös induzierte, cholestatische Hepatitis kann sich zu einer sekundär biliären Zirrhose entwickeln.

Was ist Ihre Diagnose?

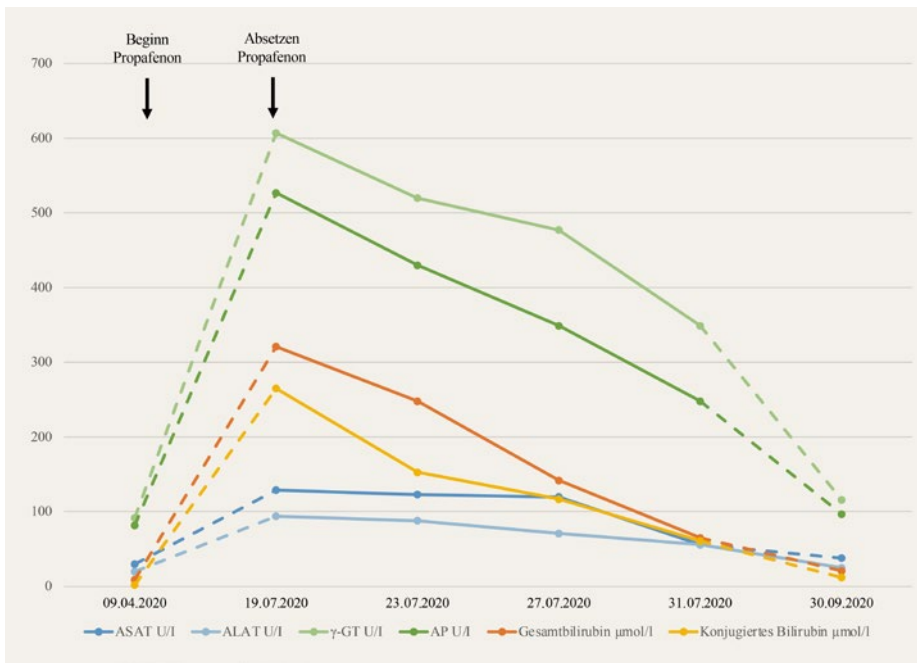


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Entwicklung der Leberwerte nach Beginn und nach Absetzung der Behandlung mit Propafenon.

ASAT: Aspartat-Aminotransferase; ALAT: Alanin-Aminotransferase; γ-GT: γ-Glutamyltransferase; AP: alkalische Phosphatase.

- d) Die medikamentös induzierte, cholestatische Hepatitis ist eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation.
- e) Die medikamentös induzierte, cholestatische Hepatitis kann bei erneuter Wirkstoffexposition rezidivieren.

Eine medikamentös induzierte, cholestatische Hepatitis kann mit einem bisweilen schwer zu behandelnden Pruritus einhergehen, dessen Mechanismus komplex ist und teilweise ungeklärt bleibt [4, 5]. Der Pruritus kann zudem im Vordergrund des klinischen Bildes stehen und der Grund für die Konsultation sein. Eine Duktopenie, die durch eine Reduktion oder das Verschwinden der Gallenwege in mehr als 50% der Periportalfelder gekennzeichnet ist, ist ein Schweregradkriterium und ein Hinweis auf die Irreversibilität der Leberschädigung. Diese kann sich zu einer sekundär biliären Zirrhose entwickeln, die bisweilen eine Lebertransplantation erforderlich macht. Eine cholestatische Hepatitis kann bei erneuter Wirkstoffexposition rezidivieren. Aufgrund des genannten potentiell schweren Verlaufs muss Propafenon daher endgültig vermieden werden.

Diskussion

Im vorgestellten Fall weist die Cholestase in Verbindung mit einer Hyperbilirubinämie angesichts von Gewichtsverlust, Nachtschweiss und fehlendem Fieber auf eine obstruktive neoplastische Ursache hin. Auch eine nicht tumorbedingte obstruktive Ursache kommt

infrage. Die Bestimmung der antimitochondrialen Antikörper zum Nachweis einer primär biliären Zirrhose ist bei der Cholestase-Befundung von Interesse, wenn kein Hindernis in den Gallenwegen vorliegt. In unserem Fall wird nach umfassender Untersuchung, die durch eine Leberbiopsie ergänzt wird, eine akute medikamentös induzierte, cholestatische Hepatitis diagnostiziert, wobei als Auslöser vor allem Propafenon, ein Antiarrhythmikum der Klasse Ic, infrage kommt.

Eine akute cholestatische Hepatitis kann sich also ungünstig zu einer sekundär biliären Zirrhose entwickeln. Es ist zu beachten, dass sich ein refraktärer Pruritus entwickeln kann, der die Lebensqualität beeinträchtigt und bereits eine Indikation für eine Lebertransplantation sein kann. Die symptomatische Behandlung von refraktärem Pruritus ist standardisiert und besteht in der Regel aus einer sequentiellen Therapie mit Colestyramin, Rifampicin, Naltrexon und Sertralin [3].

Unter den Wirkstoffen, die häufig für eine medikamentös induzierte, cholestatische Hepatitis verantwortlich sind, sollte auch die Clavulansäure genannt werden, die etwa in Augmentin® enthalten ist. Die Internistinnen und Internisten sollten auf die Existenz des hochwertigen, online verfügbaren, kostenlosen und ständig aktualisierten LiverTox®-Registers hingewiesen werden, das es ermöglicht, sich vor und nach der Exposition über das Risiko und die Mechanismen der Lebertoxizität von Arzneimitteln zu informieren. Der Mechanismus, der an der Hepatotoxizität von Propafenon beteiligt

ist, ist noch nicht geklärt, könnte aber idiosynkratisch sein. In einigen Artikeln wurde auch die Hypothese aufgestellt, dass es sich um einen toxischen Metaboliten handelt. Immunoallergische oder autoimmune Eigenschaften sind bei Propafenon nicht üblich, wurden aber selten in einigen Publikationen gemeldet [1]. Der Verlauf nach Absetzen der Behandlung wird als günstig beschrieben, wobei in einem Zeitraum von 1–3 Monaten die Hepatitis abklingt.

Nach Absetzen der Behandlung zeigt unser Patient eine günstige klinische Entwicklung, parallel normalisieren sich die Leberwerte vollständig (Abb. 2).

Es gilt zu beachten, dass die Behandlung mit Trazodon und Atorvastatin nicht wieder aufgenommen wird und die beiden Wirkstoffe darum als Ursache nicht endgültig ausgeschlossen werden können. Dies verdeutlicht die Schwierigkeit, im Falle einer Kombinationstherapie einen einzigen Wirkstoff als Ursache zu identifizieren.

Antworten

Frage 1: e. Frage 2: a. Frage 3: c. Frage 4: d.

Korrespondenz

Dr méd. Florent Artru
Service de gastroentérologie et d'hépatologie
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 44
CH-1005 Lausanne
florent.arts[at]chuv.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

HC ist Mitglied des Vorstands der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie (SGKPT). Die übrigen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Propafenone. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012.
- 2 Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019;70(6):1222–61.
- 3 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51:237–67.
- 4 Bolier R, Oude Elferink RPJ, Beuers U. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus. Clin Liver Dis. 2013;17:319–29.
- 5 Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RPJ, Pust T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. Drugs. 2008;68:2163–82.



Virgile Zimmermann, dipl. Arzt
Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne