



■ Einleitung

Hepatotoxizität von Phytopharmaka und Nahrungs- ergänzungsmitteln

Pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel (PMN) sind seit Jahrtausenden in Gebrauch und erfreuen sich in jüngerer Zeit wachsender Beliebtheit [1]. Da PMN in den meisten Fällen nicht als eigentliche Medikamente gelten, sind sie frei erhältlich und nicht den restriktiven Regulationen, welche für Arzneimittel gelten, unterworfen. Trotz der sehr limitierten Evidenz für deren Wirksamkeit sind PMN extrem populär, während deren potenzielle Nebenwirkungen ausgeklammert werden. Was natürlich ist, gilt gemeinhin auch als sicher und das leberschädigende Potenzial von »natürlichen« Stoffen wird sowohl von Patienten als auch Ärzten unterschätzt. Im Gegensatz dazu ist die Hepatotoxizität von synthetischen Medikamenten eher im Bewusstsein verankert. Die Medikamenten-induzierte Leberschädigung (drug-induced liver injury, DILI) ist die häufigste Ursache des akuten Leberversagens, welches zum Tode respektive einer Lebertransplantation führen kann [2]. Die Erfassung unerwünschter Leberschäden ist die häufigste Ursache eines Zulassungswiderrufs. Populationsbasierte Studien zeigen, dass der Anteil an idiosynkratischen medikamentösen Leberschäden durch PMN bei 2–10% liegt [3, 4], wobei dieser aufgrund der fehlenden Phar-

T. Greuter¹, B. Müllhaupt¹, F. Stickel^{1,2}

¹Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich

²Ambulatorium für Hepatologie, Clinic Beau-Site, Hirslanden Bern, Schweiz

Medikamenten-induzierter Leberschaden – akute Hepatitis – Leberversagen – Phytopharmaka

internistische praxis 57, 123–133 (2017)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

<i>ALT</i>	<i>Alanin-Amino-Transferase</i>
<i>DILI</i>	<i>drug-induced liver injury</i>
<i>INR</i>	<i>international normalized ratio</i>
<i>PA</i>	<i>Pyrrrolizidinalkaloide</i>
<i>PMN</i>	<i>Pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel</i>
<i>TCM</i>	<i>Traditionelle Chinesische Medizin</i>

makovigilanz für diese Stoffe möglicherweise unterschätzt wird. Ein Kausalitätsnachweis ist oft schwierig, kann aber mittels profunder Anamnese, Ausschluss von Differenzialdiagnosen und detaillierter Literaturrecherche erbracht werden [1]. In der folgenden Übersichtsarbeit werden die Anwendung und Verbreitung pflanzlicher Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel sowie deren mögliche Hepatotoxizität beschrieben.

■ Gesetzliche Regulierung von PMN

PMN sind eine Form der Komplementär- respektive Alternativmedizin. Die Regulierung dieser Substanzen ist je nach Land unterschiedlich, häufig sind sie gar nicht reglementiert, ansonsten deutlich weniger strikt als konventionelle Medikamente [1]. Während Erstere in den USA durch den sogenannten Dietary Supplement Health Education Act (DSHEA) reguliert werden und die Food and Drug Administration (FDA) Warnungen für einzelne Produkte herausgeben kann, werden in Europa nur die Phytopharmaka reguliert, nicht aber Nahrungsergänzungsmittel [5]. Für pflanzliche Medikamente besteht ein vereinfachtes Registrierungsverfahren, sofern sich die Sicherheit der Substanz über eine akzeptable Zeitdauer gezeigt hat (in der Regel 15 Jahre), keine parenterale Applikation erfolgt und keine ärztliche Verschreibung erforderlich ist [5]. Ein therapeutischer Wirkungsnachweis wird nicht gefordert. Für Nahrungsergänzungsmittel wie etwa Vitamine, Minerale, Heilkräuter oder Aminosäuren bedarf es keiner präklinischen Studien zu deren Sicherheit [5]. Derzeit wird an einer europaweiten Regelung zur Registrierung von PMN, sowie an Möglichkeiten einer Sanktionierung bei entsprechenden Verstößen gearbeitet [6]. Ein Verkauf erfolgt über Apotheken, Drogerien, Supermärkte oder frei im Internet. Die meisten Krankenversicherer erstatten die anfallenden Kosten nicht. PMN werden eingesetzt zur Therapie und Prävention von Krankheiten, Erhaltung und Förderung von Gesundheit sowie zur Gewichtsreduktion und Stärkung der persönlichen Fitness [1], obgleich für die meisten Präparate

keine Evidenz einer Wirksamkeit vorliegt. In den letzten Jahrzehnten erfreuen sich PMN einer zunehmenden Popularität, v. a. in den USA und Europa [7–9]. Interessanterweise ist auch unter Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen der Konsum an PMN weit verbreitet [10]. Eine Studie an den größten Leberzentren der USA fand bei zwei Dritteln (65%) die meist selbst verordnete Einnahme von PMN [11]. Die Gründe dafür sind vielfältig und reichen vom Glauben an eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs über den an eine Präventionswirkung, eine Verminderung von Nebenwirkungen anderer Medikamente bis hin zur Stärkung des Immunsystems und Verbesserung der Lebensqualität [12].

■ Medikamenten-induzierte Leberschädigung

Im angelsächsischen Raum wird der einprägsame Begriff drug-induced liver injury, kurz DILI, für die leberschädigende Auswirkung verschiedener konventioneller Medikamente, aber auch PMN, verwendet. Hepatotoxizität ist definiert als eine Leberschädigung durch Exposition gegenüber Medikamenten und anderen nicht-infektiösen Substanzen [13]. Die Häufigkeit von hepatotoxischen Ereignissen wird in der Regel deutlich unterschätzt, da diese als solche oft nicht erkannt und somit auch nicht gemeldet werden. Übersichtsarbeiten gehen von einer Inzidenz von 1/10.000 bis 1/100.000 aus [14]. Somit sind toxische Leberschäden insgesamt relativ selten, aber häufig mit schwerwiegenden Verläufen (12% Hospitalisation) oder gar Todesfällen (bei 6%) assoziiert [15]. Dies ist umso wichtiger, als in den meisten Fällen keine effektiven Therapien etabliert sind, wenn das Absetzen des Auslösers nicht zur gewünschten Besserung führt. In den USA sind Medikamenten-induzierte Leberschädigungen die häufigste Ursache für ein akutes Leberversagen mit anschließender Lebertransplantation oder sogar tödlichem Ausgang [16]. Von Medikamenten-induziertem Leberschaden spricht man ab einer Erhöhung von ALT respektive konjugiertem Bilirubin um das Doppelte der oberen

Norm oder einer kombinierten Erhöhung von AST, alkalischer Phosphatase und totalem Bilirubin, wobei ein Wert davon das Doppelte des oberen Normwertes betragen muss [17].

Es werden drei Hauptformen der Hepatotoxizität unterschieden: der hepatozelluläre Schaden zeigt sich primär durch eine Erhöhung von ALT, während sich das cholestatische Muster durch eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des totalen Bilirubin zeigt [13]. Zudem gibt es eine Mischform. Diese Unterscheidung ist von klinischer Relevanz, da Medikamente teilweise spezifisch zu einem Muster tendieren. So zeigt sich die Hepatotoxizität von Amoxicillin-Clavulansäure vorwiegend cholestatisch, während ein hepatozellulärer Schaden typisch für Paracetamol oder Valproat ist [13]. Es können aber auch unterschiedliche Enzymmuster durch das gleiche Medikament verursacht werden. Weiter kann die Medikamenten-induzierte Leberschädigung in eine toxische und eine idiosynkratische Schädigung unterteilt werden [18]. Während Erstere vorhersehbar und dosisabhängig ist – bekanntestes Beispiel ist die Paracetamolintoxikation – ist Letztere weder vorhersehbar noch abhängig von der Dosis, und dadurch relativ selten. Sie ist in Tierversuchen auch meist nicht reproduzierbar und wird in den Zulassungsstudien wegen zu kleiner Fallzahlen an Behandelten nicht detektiert. Aus diesem Grund zeigt sich das leberschädigende Potenzial von Substanzen mit einer idiosynkratischen Hepatotoxizität häufig erst nach der Markteinführung, sobald genügend Patienten damit behandelt wurden. Die Mechanismen, welche der Hepatotoxizität zugrunde liegen, sind zahlreich und reichen von Hemmung oder Stimulation bestimmter Zellsignalwege, über Apoptoseinduktion, Störung der mitochondrialen Funktion bis hin zur Bildung von Neoantigenen durch kovalente Bindung von Medikamenten mit Zellprodukten (Haptenisierung) [18].

PMN stellen neben den konventionellen Medikamenten eine wichtige Ursache eines DILI dar. Angaben zu deren Häufigkeit sind unter-

schiedlich. Studien aus Spanien zeigten, dass 2% der Medikamenten-induzierten Leberschädigungen auf solche Substanzen zurückzuführen sind [3], in den USA liegt der Anteil mit 10% höher [4]. Die Gefahr eines underreporting ist bei den pflanzlichen Heilmitteln und Nahrungsmitteln besonders hoch, da es hier im Gegensatz zu den konventionellen Medikamenten kein Pharmakovigilanzsystem gibt. Zudem scheint sowohl bei Patienten als auch den behandelnden Ärzten das Bewusstsein für deren Hepatotoxizität eher tief zu sein. Auch zögern viele Patienten, ihren Ärzten von alternativen Methoden zu berichten, da sie fürchten, nicht ernst genommen zu werden. Die genaue Inzidenz hepatotoxischer Ereignisse durch PMN ist somit unklar, eine Studie aus China mit über 24.000 Patienten zeigte jedoch, dass alternative Heilmethoden zu den zwei häufigsten Ursachen von Medikamenten-induzierten Leberschädigungen zählen [19]. Weiter berichteten Navarro et al., dass der Anteil von pflanzlichen Heilmitteln an hepatotoxischen Ereignissen zwischen 2004 und 2013 von 7% auf 20% zunahm und es in dieser Gruppe häufiger zu einem akuten Leberversagen kam als durch konventionelle Medikamente [20]. In diesen Untersuchungen zeigten die Schädigungen durch PMN häufiger ein hepatozelluläres Muster als dies bei konventionellen Medikamenten der Fall war [21], und führten häufiger zu einem schwereren Verlauf [22, 23].

■ Klinische Präsentation

Synthetische Medikamente und PMN können unterschiedliche Schädigungsmuster der Leber auslösen. Beschrieben sind akute und chronische Hepatitiden, Leberfibrose, Nekrosen, Lebersteatose, cholestatische Hepatitis, Gallengangschädigungen, sinusoidales Obstruktionsyndrom (SOS), fulminantes Leberversagen und sogar Karzinome [18]. Eine akute Hepatitis mit möglichem akutem Leberversagen durch PMN unterscheidet sich hierbei klinisch nicht von dem einer viralen Hepatitis. Die auftretenden Symptome sind sehr unspezifisch. Hierzu gehören Malaise, Nausea, Oberbauchschmerzen

oder Ikterus. Die Leberwerte zeigen sich je nach zugrundeliegendem Muster (hepatozellulär – gemischt – cholestatisch) unterschiedlich erhöht [13]. Im weiteren Verlauf kann es zu einer verminderten Leberfunktion kommen, welche sich laborchemisch an einer erniedrigten Proteinproduktion (Albumin, INR) sowie einem erhöhten Bilirubin zeigt. Beim akuten und chronischen Leberversagen zeigen sich schließlich klinische Zeichen der zusammengebrochenen Leberfunktion (Aszites, Enzephalopathie, hepatorenales Versagen, Sepsis, Blutungen).

■ Diagnostik und Kausalitätsnachweis

Aufgrund der unspezifischen Klinik sowie der breiten Differenzialdiagnose akuter Hepatitiden ist die Diagnose eines Medikamenten-induzierten Leberschadens schwierig. Ein Goldstandard fehlt, selbst eine Leberbiopsie mit Nachweis einer Leberschädigung ist nicht diagnostisch und wird nicht empfohlen. Zentral in der Diagnostik ist der Ausschluss einer nachweisbaren Lebererkrankung wie einer viralen Hepatitis (v. a. A, B, C und E), einer alkoholischen oder autoimmunen Hepatitis, Gallengangerkrankungen sowie metabolischen oder genetischen Erkrankungen (M. Wilson, Hämochromatose, α 1-Antitrypsin-Mangel). So gehört zur Abklärung einer toxischen Leberschädigung die Bestimmung der Virusserologien, Auto-Antikörpern, Ferritin, α 1-Antitrypsin sowie Ceruloplasmin. Eine Bildgebung (i. d. R. eine Abdomensonografie) erfasst eine mögliche Gallenabflussbehinderung als Ursache. Zum Ausschluss einer akuten Hepatitis E sollte neben der Virusserologie auch eine PCR-Diagnostik erfolgen. Zentrales Element in der Sicherung der Diagnose eines Medikamenten-induzierten Leberschadens ist die sorgfältige und ggf. wiederholte Anamnese. Primär muss man an die Möglichkeit einer Hepatotoxizität denken. Hierbei müssen alle möglichen Substanzen (konventionelle Medikamente wie auch PMN) detailliert exploriert werden. Insbesondere der zeitliche Zusammenhang zwischen Einnahme und Auftreten des Leberschadens

sollte berücksichtigt werden. Doch auch hier sei Vorsicht geboten: einige idiosynkratische Leberschädigungen treten erst mit einer gewissen zeitlichen Latenz auf und es besteht eine hohe interindividuelle Variabilität [13]. Weiter bedarf es einer ausgiebigen Literaturrecherche, um herauszufinden, ob Daten zur Hepatotoxizität der möglichen Auslöser vorliegen. Doch selbst dann bleibt die Hauptschwierigkeit der Nachweis der Kausalität. Hierfür existieren sogenannte Kausalitätsscores, welche jedoch nicht für PMN-assoziierte Leberschädigungen validiert sind [24, 25]. Mit einigen Scores besteht jedoch auch bei Letzteren eine gewisse Erfahrung [26, 27].

■ Beispiele hepatotoxischer PMN

Substanzen, welche mit einer Leberschädigung im Sinne eines DILI assoziiert sind, werden auf der folgenden Homepage aktualisiert aufgeführt: <http://livertox.nih.gov>. Die nachfolgende Aufzählung beinhaltet einige wichtige und/oder gut dokumentierte potenziell leberschädigende PMN (► Tab. 1, 2). Eine detailliertere Aufstellung findet sich in kürzlich erschienenen Übersichtsarbeiten [1, 28].

■ Pyrrolizidinalkaloide

Die Hepatotoxizität von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) ist gut dokumentiert [29]. Hierbei kommt es im Gegensatz zu den meisten anderen Fällen zu einer dosisabhängigen Leberschädigung aufgrund des toxischen Effektes von Pyrrol-Derivaten, welche durch P450-Enzyme generiert werden [30]. Typisch für die PA ist das sinusoidale Obstruktions-syndrom, früher auch veno-okklusive Erkrankung genannt [1], aber auch hepatozelluläre Schädigungsmuster wurden beobachtet [31]. PA wie Symphytin, Echimidin oder Seneciophyllin kommen in Extrakten verschiedener europäischer Pflanzen vor, so etwa in Sonnenwenden (*Heliotropum*), Greiskraut (*Senecio*) oder Beinwell (*Symphytum officinale*). Aufgrund der Lebertoxizität sind orale Darreichungsformen

Produkt	Indikation	Leberschädigung	Toxizitätsmechanismus
Pyrrolizidinalkaloide (Symphytum, Heliotropium, Senecio)	Häufig akzidentelle Exposition, Beinwell wird als Salbe zur Wundheilung eingesetzt	Sinusoidales Obstruktionssyndrom	Dosisabhängige Toxizität, toxischer Effekt von Pyrrol-Derivaten
»Jin-Bu-Huan« (Lycopodium serratum)	Stimmungsaufhellung, Sedation	Akute und chronische Hepatitis	Unbekannt
»Ma-Huang« (Ephedra sp.)	Gewichtsreduktion	Akute Hepatitis	Unbekannt; Genetische Prädisposition (C282Y/H63D compound heterozygot)
TCM Kombinationen aus der Gemeinen Pfingstrose (Paeonia officinalis) und/oder Escherwurzelnrinde (Dictamnus dasycarpus)	Atopische Dermatitis	Akute und fulminante Hepatitis	Unbekannt
»Shou-Wu-Pian« (Polygonum multiflorum)	Schwindel, Haarverlust, Obstipation, »liver tonic«	Akute und fulminante Hepatitis	Unbekannt
Gamander (Teucrium chamaedrys)	Gewichtsreduktion	Akute und fulminante Hepatitis, chronische Hepatitis mit Fibrose/Zirrhose	Apoptoseinduktion durch Neo-Clerodan-Diterpenoide
Chaparral (Larrea tridentata)	Erkältung, Knochen- und Muskelschmerzen	Cholestatische Hepatitis, akutes Leberversagen	Hemmung der Cyclooxygenase und der P450-Enzyme (Nordihydroguaiaretinsäure)
Schöllkraut (Chelidonium majus)	Dyspepsie, Reizdarm, Cholestase	Cholestatische Hepatitis, hepatozelluläre Schädigung, autoimmune Hepatitis	Unbekannt
Kava (Piper methysticum)	Depression, Angstzustände	Akute und fulminante Hepatitis	Unbekannt; genetische Prädisposition bei CYP2D6 slow-metabolizern?

Tab. 1 | Potenziell leberschädigende Phytopharmaka; modifiziert nach [1]

Produkt	Indikation	Leberschädigung	Toxizitätsmechanismus
Herbalife® Kombinationen	Verschiedene (Gewichtsreduktion, Nahrungsergänzung, »Wohlfühlen«)	Unterschiedlich (akute und chronische Hepatitis, Cholestase, Zirrhose, Leberversagen)	Unbekannt; Autoimmune Reaktion? Bakterielle Kontamination?
Usninsäure (z. B. LipoKinetix®)	Gewichtsreduktion	Akute Hepatitis	Mitochondriale Schädigung durch Hemmung der oxidativen Phosphorylierung
Hydroxycut®	Gewichtsreduktion	Akute und/oder cholestatische Hepatitis, Leberversagen	Unbekannt
Grüner Tee (Camellia sinensis)	Gewichtsreduktion	Akute Hepatitis	Oxidativer Stress?
Oxy Elite Pro®	Gewichtsreduktion, Verbesserung der Leistungsfähigkeit	Akute und fulminante Hepatitis	Unbekannt

Tab. 2 | Potenziell leberschädigende Nahrungsergänzungsmittel; modifiziert nach [1]

in Europa und Nordamerika nicht zugelassen, Beinwell findet jedoch weiterhin als Salbe oder Creme zur Behandlung von Knochen-, Muskel- und Gelenksaffektionen Anwendung.

■ Traditionelle Chinesische Medizin

Die traditionelle Chinesische Medizin (TCM) ist Jahrtausende alt und erfreut sich auch in Europa großer Popularität. Die Vielfalt an unterschiedlichen Inhaltsstoffen in den meist pflanzlichen Kombinationen erschwert den Kausalitätsnachweis bei unerwünschten Leberschäden. Für einige Rezepturen ist das leberschädigende Potenzial jedoch gut beschrieben. So sind für das milde Sedativum »Jin-Bu-Huan« mehrere Fälle mit akuter und chronischer Hepatitis dokumentiert [32, 33]. Für

das gewichtsreduzierende Mittel »Ma-Huang« (Ephedra sup.) sind Fälle akuter Hepatitiden beschrieben [34–36]. Und für die Rezeptur »Shou-Wu-Pian«, welche für Schwindel, Haarverlust sowie Obstipation eingesetzt und sogar als liver tonic angepriesen wird, existieren Berichte von akutem Leberversagen [37]. Für eine ausführliche Diskussion der Hepatotoxizität von TCM-Substanzen verweisen wir auf die Übersichtsarbeit von Teschke aus dem Jahre 2014 [38].

■ Schöllkraut-Extrakt

Trotz fehlender Evidenz sind Schöllkraut-Extrakte zur Therapie von Reizdarm und gestörtem Gallenfluss weit verbreitet [1]. Das zu den Mohn- gewächsen zählende Schöllkraut (Chelidonium

majus) enthält mehr als 20 verschiedene Alkaloide, darunter Berberin, Coptisin und Chelidonin. Aufgrund zahlreicher Fallberichte, welche deren Hepatotoxizität beschrieben, und dem daraus abgeleiteten negativen Nutzen-Risiko-Verhältnis, sind in Deutschland Substanzen mit einem Anteil von >2,5 mg Chelidonin mittlerweile verboten [1, 6, 39–41]. Obwohl der genaue Mechanismus der Leberschädigung unklar bleibt, konnte in den meisten Fällen eine cholestatische Hepatitis mit niedrigen Auto-Antikörpertitern nachgewiesen werden [39].

■ Gamander

Gamander (*Teucrium chamaedrys*) gehört zu den sogenannten Lippenblütlern und ist im Mittelmeerraum verbreitet. In den 1990er-Jahren wurde Gamander in Frankreich zur Gewichtsreduktion zugelassen und weitverbreitet eingesetzt. Aufgrund mehrerer Fälle mit akuter und chronischer Hepatitis sowie einzelner Fälle mit einem akuten Leberversagen wurde der Substanz die Zulassung wieder entzogen [42]. Ein eindeutiger Kausalitätsnachweis gelang durch Dokumentation einer akzidentellen Reexposition, welche zu einem Wiederauftreten der Leberschädigung führte [1]. In Gamander enthaltene Neo-Clerodan-Diterpenoide führen über eine mitochondriale Schädigung zu einer Apoptose der Hepatozyten [43, 44]. Es handelt sich somit dabei um eine direkte toxische Schädigung.

■ Chaparral

Der nordamerikanische Kreosotbusch (*Larrea tridentata*) zählt zu den Jochblattgewächsen und wurde von den Indianern zur Therapie von Erkältungen sowie Knochen- und Muskelschmerzen eingesetzt [1]. Das leberschädigende Potenzial ist gut beschrieben und reicht von einer leichten transienten Leberenzymhöhung bis zum fulminanten Leberversagen [45]. Ursächlich für dessen Toxizität scheint die Nordihydroguaiaretinsäure, welche sowohl

die Cyclooxygenase – hiervon rührt die antiinflammatorische Wirkung ähnlich der nicht-steroidalen Antirheumatika – als auch P450-Enzyme hemmen kann [46].

■ Kava

Wurzelextrakten des Rauschpfeffers (*Piper methysticum rhizoma*) wird ein anxiolytischer und antidepressiver Effekt zugeschrieben [47]. Die Inhaltsstoffe (Kavapyrone) wirken über inhibierende GABA-Rezeptoren im Bereich des limbischen Systems [48, 49]. Unter Naturvölkern ist Kava als psychotrope Substanz verbreitet. Zu einem Zulassungsstopp für Kavaextrakte kam es 2003 aufgrund des Nachweises von Kava-induzierten Leberschädigungen. In Deutschland wurden 29 Fälle beschrieben, meistens kam es zu einer akuten Hepatitis, 9 Patienten entwickelten ein akutes Leberversagen [50]. Im Gegensatz zu den PA sowie Gamander handelt es sich bei der Kava-induzierten Hepatotoxizität um eine idiosynkratische Leberschädigung.

■ Nahrungsergänzungsmittel

Für eine Reihe von Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmitteln besteht Evidenz für deren Hepatotoxizität, wobei hier der Kausalitätsnachweis noch schwieriger scheint als bei den Phytopharmaka. Grüner Tee ist in zahlreichen Fällen mit einer akuten Leberschädigung assoziiert worden [51], auch wenn teilweise neben Grünem Tee auch weitere hepatotoxische Substanzen konsumiert wurden. Dies widerspricht Daten, die einen hepatoprotektiven Effekt von Grüntee – zumindest in experimentellen Studien – zeigen [52, 53]. Verschiedene Nahrungsergänzungsmittel, welche für eine Gewichtsreduktion eingesetzt wurden, konnten mit einer akuten Leberschädigung assoziiert werden. So zum Beispiel die Usninsäure, welche aus Flechtenarten der Gattung Bartflechten stammt und im Mittel LipoKinetix® enthalten war [54, 55]. Während die Hemmung der oxidativen Phosphorylierung in Mitochondrien zur Gewichtsre-

duktion beitragen sollte, führte möglicherweise genau dieser Effekt zu einer mitochondrialen Schädigung und somit zu einem Zelltod der Hepatozyten [56]. LipoKinetix® wurde vom Markt genommen, genauso wie die hepatotoxischen Abnehmpillen Hydroxycut® und Oxyelite® [1].

■ Schlussfolgerung

PMN gelten gemeinhin als unbedenklich, sollten aber unbedingt in die Differenzialdiagnose eines akuten oder chronischen Leberschadens miteinbezogen werden. Eine detaillierte Anamnese sowie Literaturrecherche ist für den Kliniker essenziell und erhöht die Detektion potenziell leberschädigender Substanzen.

■ Zusammenfassung

Pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel erfreuen sich großer Beliebtheit und gelten aufgrund der natürlichen Herkunft gemeinhin als sicher. Häufig werden sie daher nicht in die Differenzialdiagnose von akuten Leberschädigungen mit einbezogen. Trotz des möglichen Detektionsbias machen Phytopharmaka und Nahrungsergänzungsmittel einen relevanten Anteil an Medikamenten-induzierten Leberschäden aus. Durch die wachsende Popularität alternativer Heilmethoden, aber auch höherer Vigilanz gegenüber ihrer potenziellen Nebenwirkungen, wird der Anteil diagnostizierter Fälle weiter zunehmen. Phytopharmaka und Nahrungsergänzungsmittel können ebenso wie konventionelle Medikamente Leberschäden mit unterschiedlichem Präsentationsmuster auslösen und auch schwerwiegende Verläufe nach sich ziehen. Die Diagnostik beruht, wie bei synthetischen Pharmaka, meist auf dem Ausschluss von anderen Ursachen. Die Differenzialdiagnose umfasst alkoholische Leberschäden, Virushepatitis sowie metabolische, autoimmune und genetische Erkrankungen. Eine detaillierte Anamnese mit Exploration aller konventionellen und pflanzlichen Substanzen sowie eine ausgedehnte Literaturrecherche sind für die Diagnostik entscheidend. Verschie-

dene Scores können zur Kausalitätsprüfung herangezogen werden, sind für pflanzliche Mittel jedoch nicht validiert. Zu den wichtigsten hepatotoxischen Phytopharmaka gehören u. a. Pyrrolizidinalkaloide, Chinesische Kräuter, Gamander, Schöllkraut-Extrakt und Kava.

Greuter T, Müllhaupt B, Stickel F:
Hepatotoxicity of herbal and
dietary supplements

Summary: Herbal and dietary supplements (HDS) are very popular and considered safe in general. Often, they remain unnoticed in the differential diagnosis of liver injury. Despite a substantial underreporting, HDS significantly contribute to drug-induced liver injury (DILI). With growing popularity and attention towards the possible side-effects of HDS, their burden will likely increase further. HDS more often lead to a hepatocellular pattern of liver injury and can cause severe disease courses. Diagnosis remains a challenge due to the lack of specific diagnostics tests. The differential diagnosis encompasses alcoholic liver injury, viral and autoimmune hepatitis, or metabolic and genetic diseases. A thorough drug history including the exploration of any conventional or herbal drug, combined with a thorough literature search is pivotal to reach a diagnosis. Several scores can help in assessing causality, however, those are not specifically validated for HDS. The following substances are among the most important hepatotoxic HDS: pyrrolizidine alkaloids, Chinese herbs, germander, greater chelandine and kava.

Keywords: drug-induced liver injury – acute hepatitis – liver failure – herbal and dietary supplements

Literatur

1. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol* 2015; 89: 851–865.
2. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 2525–2534.
3. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J, Diago M, et al. Liver injury induced by “natural remedies”: an analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 688–695.
4. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924–1934, 34.e1–4.
5. Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 172–193.
6. Stickel F. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 908–911.
7. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246–252.
8. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569–1575.
9. Eardley S, Bishop FL, Prescott P, Cardini F, Brinkhaus B, Santos-Rey K, et al. A systematic literature review of complementary and alternative medicine prevalence in EU. *Forsch Komplementmed* 2012; 19: 18–28.
10. Marignani M, Gallina S, Di Fonzo M, Deli I, Begini P, Gigante E, et al. Use and safety perception of herbal remedies in patients with liver/biliary tract disorders: an Italian study. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: S54–57.
11. Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, La Brecque DR, Morgan T, Wright EC, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2391–2397.
12. Ernst E, Hung SK. Great expectations: what do patients using complementary and alternative medicine hope for? *Patient* 2011; 4: 89–101.
13. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731–739.
14. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 145–155.
15. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451–455.
16. Lee WM. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 575–586, viii.
17. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272–276.
18. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474–485.
19. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 825–829.
20. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399–1408.
21. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Group ALFS. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065–2076.
22. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512–521.
23. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 481–489.
24. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000; 33: 949–952.
25. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48: 1175–1183.
26. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–245.
27. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, et al. Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf* 2008; 31: 469–484.
28. Seeff LB, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Wang G. Herbal products and the liver: a review of adverse effects and mechanisms. *Gastroenterology* 2015; 148: 517–532.e3.

29. Lin G, Wang JY, Li N, Li M, Gao H, Ji Y, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*. *J Hepatol* 2011; 54: 666–673.
30. Mei N, Guo L, Fu PP, Fuscoe JC, Luan Y, Chen T. Metabolism, genotoxicity, and carcinogenicity of comfrey. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2010; 13: 509–526.
31. Robinson O, Want E, Coen M, Kennedy R, van den Bosch C, Gebrehawaria Y, et al. Hirmi Valley liver disease: a disease associated with exposure to pyrrolizidine alkaloids and DDT. *J Hepatol* 2014; 60: 96–102.
32. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Wainwright S, Villamil FG, Katkov WN, et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product jin bu huan. *Ann Intern Med* 1994; 121: 729–735.
33. Picciotto A, Campo N, Brizzolara R, Giusto R, Guido G, Sinelli N, et al. Chronic hepatitis induced by Jin Bu Huan. *J Hepatol* 1998; 28: 165–167.
34. Nadir A, Agrawal S, King PD, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-huang. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1436–1438.
35. Neff GW, Reddy KR, Durazo FA, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *J Hepatol* 2004; 41: 1062–1064.
36. Viganó M, Lampertico P, Colombo M. Acute hepatitis following assumption of a herbal remedy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 364–365.
37. Park GJ, Mann SP, Ngu MC. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 115–117.
38. Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schulze J. Review article: Herbal hepatotoxicity--an update on traditional Chinese medicine preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 32–50.
39. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 1999; 117: 1234–1237.
40. Stickel F, Pöschl G, Seitz HK, Waldherr R, Hahn EG, Schuppan D. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 565–568.
41. Crijs AP, de Smet PA, van den Heuvel M, Schot BW, Haagsma EB. Acute hepatitis after use of a herbal preparation with greater celandine (*Chelidonium majus*). *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 124–128.
42. Larrey D, Vial T, Pauwels A, Castot A, Biour M, David M, et al. Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1992; 117: 129–132.
43. Loeper J, Descatoire V, Letteron P, Moulis C, Degott C, Dansette P, et al. Hepatotoxicity of germander in mice. *Gastroenterology* 1994; 106: 464–472.
44. Kouzi SA, McMurtry RJ, Nelson SD. Hepatotoxicity of germander (*Teucrium chamaedrys* L.) and one of its constituent neoclerodane diterpenes teucriin A in the mouse. *Chem Res Toxicol* 1994; 7: 850–856.
45. Sheikh NM, Philen RM, Love LA. Chaparral-associated hepatotoxicity. *Arch Intern Med* 1997; 157: 913–919.
46. Agarwal R, Wang ZY, Bik DP, Mukhtar H. Nordihydroguaiaretic acid, an inhibitor of lipoxygenase, also inhibits cytochrome P-450-mediated monooxygenase activity in rat epidermal and hepatic microsomes. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 620–624.
47. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 84–89.
48. Davies LP, Drew CA, Duffield P, Johnston GA, Jamieson DD. Kava pyrones and resin: studies on GABAA, GABAB and benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71: 120–126.
49. Jussofie A, Schimiz A, Hiemke C. Kavapyrone enriched extract from *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116: 469–474.
50. Stickel F, Baumüller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, et al. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum* rhizoma). *J Hepatol* 2003; 39: 62–67.
51. Stickel F, Kessebohmk K, Weimann R, Seitz HK. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int* 2011; 31: 595–605.
52. Lin BR, Yu CJ, Chen WC, Lee HS, Chang HM, Lee YC, et al. Green tea extract supplement reduces D-galactosamine-induced acute liver injury by inhibition of apoptotic and proinflammatory signaling. *J Biomed Sci* 2009; 16: 35.
53. Zhong Z, Froh M, Lehnert M, Schoonhoven R, Yang L, Lind H, et al. Polyphenols from *Camellia sinensis* attenuate experimental cholestasis-induced liver fibrosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1004–1013.
54. Favreau JT, Ryu ML, Braunstein G, Orshansky G, Park SS, Coody GL, et al. Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement LipoKinetix. *Ann Intern Med* 2002; 136: 590–595.
55. Sanchez W, Maple JT, Burgart LJ, Kamath PS. Severe hepatotoxicity associated with use of a dietary supplement containing usnic acid. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 541–544.

56. Han D, Matsumaru K, Rettori D, Kaplowitz N. Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes: inhibition of mitochondrial function and oxidative stress. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 439–451.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. Thomas Greuter
Forschungslabor
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

thomas.greuter@usz.ch