

Leberschäden durch pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel

Felix Stickel

Was ist neu?

- ▶ **Absatz und Regulierung:** Pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel werden zunehmend häufig und weitgehend unkontrolliert konsumiert. Derzeit wird eine europaweite Regelung zur Registrierung pflanzlicher Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel erarbeitet.
- ▶ **Steigende Inzidenz:** Leberschäden durch pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel werden zunehmend häufiger beobachtet.
- ▶ **Diagnosestellung:** Die Diagnosestellung beruht in hohem Maße auf klinischem Verdacht und dem Ausschluss anderer Ursachen. Dabei können Kausalitäts-Scores hilfreich sein.
- ▶ **Wissenschaftlich dokumentiertes Potenzial für Leberschäden:** Prominente Beispiele für Leberschäden durch pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel sind manche chinesische Kräutergemische, Produkte aus Kava, Schöllkraut und Grüntee.
- ▶ **Nahrungsergänzungspräparate zur Gewichtsreduktion:** In letzter Zeit werden besonders häufig Leberschäden bei Präparaten zur Gewichtsreduktion und zur Steigerung der sportlichen Fitness beobachtet.

Regelung zur Registrierung pflanzlicher Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel gearbeitet, bei der die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA Richtlinien der Good Agricultural Practice (GAP) und Good Manufacturing Practice (GMP) überwachen und Verstöße dagegen sanktionieren soll [3].

Klinische Relevanz

Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten pflanzliche Medikamente bzw. Nahrungsergänzungsmittel einnehmen ist relativ hoch, sodass gezielt und wiederholt nachgefragt werden sollte, wenn es um die Ursachensuche bei unerklärten Leberschäden geht. Die Tatsache, dass pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel verkäuflich sind, belegt nicht ihre Unbedenklichkeit.

Absatz steigt und Regulierung fehlt

Leberschäden durch Medikamente sind gut dokumentiert und gehören zu Differenzialdiagnose bei der Abklärung von ursächlich unklaren Leberstörungen. Weniger gut im Bewusstsein verankert sind hingegen Leberschäden durch pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel. Diese Leberstörungen unterscheiden sich in der klinischen Präsentation nicht von jenen durch synthetische Arzneimittel und können von harmlosen Leberwerterhöhungen bis hin zu schwersten akuten und chronischen Leberschäden reichen.

Die Popularität pflanzlicher Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel ist in den letzten Jahrzehnten stetig gestiegen, obwohl deren gesundheitlicher Nutzen nicht oder kaum belegt ist. Der Konsum variiert zwischen 0,3–86% innerhalb der EU je nach Studie und geografischer Region [1]. In den USA verzeichnete eine zwischen 1990 und 1997 durchgeführte longitudinale Erhebung einen Anstieg von 2,5 auf 12,1% [2].

Die meisten Krankenversicherungen erstatten die anfallenden Kosten durch pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel nicht. Die Produktion und der Vertrieb derartiger Produkte erfolgt weitgehend unreguliert. Die Mittel können recht einfach über anonyme Quellen im Internet bezogen werden, weswegen ihr Einsatz meist in Selbstmedikation und nur ausnahmsweise unter ärztlicher Überwachung erfolgt. Derzeit wird an einer europaweiten

Steigende Inzidenz

Während die tatsächliche Inzidenz von Leberschäden durch pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel nicht sicher zu erfassen ist, deuten mehrere Studien auf eine zunehmende Häufigkeit derartiger „medikamentös-bedingte Leberschäden (drug-induced liver injury – DILI)“ hin. Dabei sei betont, dass in einem erheblichen Prozentsatz auch schwerwiegende Zwischenfälle mit Todesfolge und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation registriert wurden [4].

Klinische Relevanz

Leberschäden durch pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel können erheblich sein und neben maximalen Therapiemaßnahmen wie Lebertransplantation auch tödliche Verläufe zur Folge haben.

Diagnosestellung

Die Zuordnung eines festgestellten Leberschadens zur Einnahme von pflanzlichen Medikamenten bzw. Nahrungsergänzungsmitteln ist nicht immer einfach. Sie erfordert zuerst einmal den klinischen Verdacht, dass dies die Ursache sein könnte. Häufig berichten Patienten nicht spontan über die Einnahme von pflanzlichen Medikamenten bzw. Nahrungsergänzungsmitteln, da sie diese nicht für wichtig halten, oder die Kritik des Arztes fürchten.

Daher muss gezielt und manchmal wiederholt nachgefragt werden. Affirmative diagnostische Tests existieren nicht, wie bei den meisten synthetischen Medikamenten auch, sodass der Ausschluss anderer, durch Tests erfassbarer Ursachen ein zentraler Baustein der Diagnostik ist. Dabei können sogenannte Kausalitäts-Scores hilfreich sein, die jedoch nicht für DILI durch pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel validiert sind [5, 6]. Unumgänglich aber ist eine sorgfältige Literaturrecherche nach entsprechenden Beschreibungen ähnlicher Fälle in entsprechenden Datenbanken.

Klinische Relevanz

Schlüssel zur Diagnosestellung ist der klinische Verdacht, eine sorgfältige Ausschlussdiagnose und Literaturrecherche sowie die Anwendung von Kausalitäts-Scores.

Wissenschaftlich dokumentiertes Potenzial für Leberschäden

Vielfach beschrieben sind Leberschäden im Zusammenhang mit dem Konsum von Pflanzen und deren Extrakten, die Pyrrolizidinalkaloide (PA) enthalten. Diese sind streng reguliert und dürfen in Deutschland z.B. nur noch zur äußerlichen Anwendung eingesetzt werden (► Tab. 1). Ein bekannter Vertreter ist Beinwell (*Symphytum officinale*), das nur noch als Salbe oder Creme gegen Muskel- und Gelenkschmerzen verwendet werden darf, da es bei oraler Einnahme ein sinusoidales Obstruktionssyndrom (früher: venookklusive Erkrankung) auslösen kann [7]. Zahlreiche andere Pflanzen in Europa enthalten ebenfalls PA, sodass die Möglichkeit einer Intoxikation damit nicht ausgeschlossen werden kann.

Tab. 1 Übersicht von pflanzlichen Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln, die mit Leberschäden in Verbindung gebracht werden.

Produkt / Wirkstoff	Anwendungsbereich	Leberschaden	Schädigungsmechanismus
Pyrrolizidinalkaloide-haltige Präparate (<i>Symphytum</i>, <i>Heliotropium</i>, <i>Crotalaria</i>, <i>Senecio</i>)	Keine klare Indikation. Kontamination von Getreide, Salat oder Kräutermischungen; Wundheilung (Beinwell)	Sinusoidales Obstruktionssyndrom (venookklusive Erkrankung)	Dosis-bedingte Schädigung von Gefäßendothelien mit Okklusion der Sinusoide; Toxin: Pyrrolverbindungen
Jin Bu Huan (<i>Lycodium serratum</i>)	Stimmungsaufhellung, Sedation	Akute und chronische Hepatitis	Nicht bekannt
TCM-Kombi mit Pfingstrose (<i>Paeonia officinalis</i>) und weißem Diptam (<i>Dictamnus dasycarpus</i>)	Atopische Dermatitis	Akute und fulminante Hepatitis	Nicht bekannt
„Shou-Wu Pian“ (<i>Polygonum multiflorum</i>)	u. a. Lebertonikum	Akute und fulminante Hepatitis	Nicht bekannt
<i>Breynia officinalis</i>	Zahlreiche Indikationen	Akute Hepatitis	Nicht bekannt
Chaparral (<i>Larrea tridentata</i>)	Arthralgien, Gewichtsreduktion, Antioxidans	Cholestatische Hepatitis, akutes Leberversagen	Hemmung von Cyclooxygenase und Zytochrom P-450-Enzymen durch Nordihydroguajarsäure
<i>Atractylis gummifera</i>	Zahlreiche Anwendungen (Diuretikum, Kaugummi etc.)	Akute Hepatitis	Nicht bekannt
Impila (<i>Callilepis laureola</i>)	Zahlreiche Indikationen	Akute Leberzellnekrose mit mikrovesikulärer Verfettung (ähnlich dem Reye-Syndrom)	Mitochondrienschaden durch Hemmung der oxidativen Phosphorylierung
Pennyroyal (<i>Mentha pulegium</i>)	Abtreibungsmittel	Akute Leberzellnekrose	Menthofurantoxizität
Schöllkraut (<i>Chelidonium majus</i>)	Dyspepsie	Cholestatische Hepatitis, z. T. mit Autoantikörpern	Nicht bekannt
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Angststörungen, innere Unruhe	Akute und fulminante Hepatitis	Nicht bekannt; CYP 2D6 Polymorphismus?
Traubensilberkerze (<i>Actaea / Cimifuga racemosa</i>)	Postmenopausale Beschwerden	Akute und fulminante Hepatitis, autoimmune Phänomene	Apoptose durch Mitochondrienschädigung
Senna (<i>Cassia angustifolia</i>, <i>Cascara sagrada</i>)	Laxativum	Cholestatische Hepatitis	Autoimmunität durch Anthrachinone?
Noni juice (<i>Morinda citrifolia</i>)	„Immunostimulation“, Gesundheitstonikum	Akute und fulminante Hepatitis	Nicht bekannt
Glucosamin / Chondroitinsulfat	Gelenkschmerzen	Akute autoimmune Hepatitis	Nicht bekannt
Gotu Kola (<i>Centella asiatica</i>)	Gesundheitstonikum	Akute und chronische Hepatitis	Nicht bekannt

In der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) werden über 13 000 chinesische Kräuterkombinationen eingesetzt, viele davon seit mehreren Tausend Jahren. Daher hält man ihren Einsatz für unbedenklich. Allerdings sind zahlreiche Kombinationen mit z.T. schweren Leberschäden in Verbindung gebracht worden. Eine systematische Ursachensuche gestaltet sich oft sehr schwierig, da die Präparate aus Gemischen bestehen, unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen enthalten und manchmal durch Toxine oder absichtlich zugemischte synthetische Arzneimittel kontaminiert sind (ausführlicher Überblick in [8]).

Gamander wurde in den frühen 90er-Jahren in Frankreich zur Unterstützung von Gewichtsreduktion zugelassen. In der Folge kam es zu einer großen Serie akuter, chronischer und auch fulminanter Leberschäden, die zum Zulassungsentzug führten. Ursächlich war die toxische Wirkung von darin enthaltenen Neo-Clerodan-Diterpenoiden, die durch eine Mitochondrienschädigung Leberzellapoptose auslösen [9].

Produkte mit Schöllkraut-Extrakt wurden zur Behandlung von dyspeptischen Beschwerden eingesetzt, ohne dass die Wirksamkeit durch klinische Evidenz belegt war. In den letzten Jahren sind über 100 Berichte von akuten Leberschäden an die Vigisearch Database der WHO in Uppsala gemeldet worden, sodass die WHO das Nutzen-Risiko-Verhältnis als negativ beurteilt [10]. In Deutschland dürfen nach dieser Bewertung Präparate mit > 2,5 mg Chelidonin, einem Schöllkrautalkaloid, nicht mehr vertrieben werden. Der eigentliche Toxizitätsmechanismus ist jedoch nicht bekannt.

Zahlreiche Ereignisse mit z.T. schweren Leberschäden im Zusammenhang mit der Einnahme pflanzlicher Anxiolytika und Antidepressiva aus Extrakten des Rauschpfeffers (Kava; *Piper methysticum rhizoma*) führten 2003 zum Zulassungsentzug aller Kava-haltiger Präparate in Deutschland, der EU und Nordamerika. Meist kam es nach unterschiedlicher Einnahmedauer zu cholestatischen Hepatitiden, aber bei einigen Patienten auch zum fulminanten Leberversagen mit Lebertransplantation [11]. Auch bei Kava ist der Schädigungsmechanismus nicht abschließend geklärt.

Grüner Tee aus *Camellia sinensis* wird auf der ganzen Welt konsumiert und gilt als sehr bekömmlich. So überraschte es sehr, dass Präparate, die Grüntee-Extrakte enthielten, mit Leberschäden in Verbindung gebracht wurden. Eine systematische Analyse bewertete den Zusammenhang in den meisten Fällen als „wahrscheinlich“ oder zumindest „möglich“ [12]. In einigen Fällen wurden aber neben Grüntee weitere pflanzliche Produkte konsumiert, die ihrerseits mit Leberschäden assoziiert sind (z.B. *Cassia angustifolia*, *Ephedra sinica*). Auch existieren experimentelle und klinische Berichte, die auf insgesamt positive Effekte von Grüntee und seinen Extrakten auf Leberschäden und Gesamtmortalität hinweisen.

Klinische Relevanz

Bei den meisten Präparaten ist der toxische Mechanismus unklar. Die Leberschäden können gravierend sein und in seltenen Fällen zum Leberversagen führen.

Tab. 2 Übersicht von pflanzlichen Präparaten zur Gewichtsreduktion, die mit Leberschäden assoziiert sind.

Produkt / Wirkstoff	Anwendungsbereich	Leberschaden	Schädigungsmechanismus
Mehrere Herbalife® Kombinationen	Gewichtsreduktion, Nahrungsergänzungsmittel	Variabel (akute und chronische Hepatitis, Cholestase, Zirrhose, Leberversagen)	Nicht bekannt; Autoimmunität? Kontamination?
Usninsäure (z. B. LipoKinetix®)	Gewichtsreduktion	Akute Hepatitis	Entkopplung der Atmungskette?
Hydroxycut®	Gewichtsreduktion, Bodybuilding	Akute und/ oder cholestatische Hepatitis, Leberversagen	Nicht bekannt
Anabolische Steroide	Bodybuilding, Doping	Cholestase, Steatose, Peliosis hepatis	Hemmung biliärer Transportsysteme
Grüner Tee (Camellia sinensis)	Gewichtsreduktion	Akute Hepatitis	Oxidativer Stress durch (-)-Epigallocatechin-Gallat?
Oxy Elite Pro	Gewichtsred., Bodybuilding	Akute und fulminante Hepatitis	Nicht bekannt
Ma-Huang (Ephedra sp.)	Gewichtsreduktion	Akute Hepatitis	Nicht bekannt; Risiko bei C282Y / H63D Heterozygotie?
„Onshidou-Genbi-Kounou“, „Chaso“ (Japanisches Kraut)	Gewichtsreduktion	Akute und fulminante Hepatitis	Hepatozelluläre Apoptose durch N-Nitroso-Fenfluramin
Gemander (Teucrium chamaedrys)	Gewichtsreduktion	Akute und fulminante Hepatitis, chronische fibrosierende Hepatitis	Hepatozelluläre Apoptose durch Neo-Clerodan-Diterpenoide

Nahrungsergänzungsmittel zur Gewichtsreduktion

Ein zunehmendes Gesundheitsbewusstsein, aber auch Gewichtsprobleme von vielen Menschen in westlichen Industrienationen haben zu einem Boom an Produkten zur Unterstützung von Gewichtsreduktion geführt. Diese werden nicht als Medikamente vermarktet, daher weniger kontrolliert und sind meist frei verkäuflich. Einige Produkte sind in jüngerer Zeit mit relevanten Leberschäden in Verbindung gebracht worden (► Tab. 2). So wurden Herbalife™-Produkte in mehreren Ländern Europas und in Israel als Ursache von Leberschäden bestätigt bzw. als wahrscheinliche oder mögliche Auslöser gemeldet [13]. Meist waren mehrere Herbalife™-Produkte eingenommen worden, sodass der eigentliche Auslöser nicht identifiziert werden konnte. In einigen Produkten wurde jedoch eine bakterielle Kontamination festgestellt, die als möglicher Mechanismus denkbar ist.

Andere Nahrungsergänzungsmittel enthielten Usninsäure, die aus Flechtenarten der Gattung der Bartflechten gewonnen wird. Usninsäure hemmt die oxidative Phosphorylierung in Mitochondrien und kann somit theoretisch den Kalorienverbrauch steigern und Gewichtsreduktion fördern. In den USA löste das Nahrungsergänzungsmittel LipoKinetix®, welches u. a. Usninsäure enthielt, mehrere Fälle schwerer Leberschäden mit Leberversagen und Lebertransplantation aus. Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) entzog dem Produkt daraufhin die Zulassung [14].

Hydroxycut® und OxyELITE® waren in den USA zur Unterstützung von Gewichtsabnahme und bei Bodybuildern weit verbreitet. Hydroxycut® enthielt Garcinia cambogia, Gymnema sylvestre und Grüntee. Der Wirkstoff in OxyELITE® war 1,3-Dimethylamylamin, das auch in zahlreichen anderen Nahrungsergänzungsmitteln enthalten war. Bei Hydroxycut® kam es zu akuten oder eher subakuten cholestatischen Verläufen mit Remission bei Absetzen [15]. Im Falle von OxyELITE® kam es sogar zu einem Todesfall und 4 Lebertransplantationen [16], sodass beide Produkte und andere 1,3-Dimethylamylamin-haltige Präparate verboten wurden.

Klinische Relevanz

Nahrungsergänzungsmittel zur Gewichtsreduktion stehen momentan unter besonderer Beobachtung

Literatur

- 1 Eardley S, Bishop FL, Prescott P et al. A systematic literature review of complementary and alternative medicine prevalence in EU. *Forsch Komplementmed* 2012; 19 (Suppl. 2): 18–28
- 2 Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national study. *JAMA* 1998; 280: 1569–1575
- 3 Vlietinck A, Pieters L, Apers S. Legal requirements for the quality of herbal substances and herbal preparations for the manufacturing of herbal medicinal products in the European Union. *Planta Med* 2009; 75: 683–688
- 4 Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL et al. Liver injury from Herbs and Dietary Supplements in the US Drug Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399–1408
- 5 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
- 6 Rochon J, Protiva P, Seeff LB et al. Drug-induced Liver Injury Network (DILIN): Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48: 1175–1182
- 7 DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 27–42
- 8 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
- 9 Fau D, Lekehal M, Farrell G et al. Diterpenoids from germander, an herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1997; 113: 1334–1346
- 10 European Medicines Agency. Public statement on Chelidonium majus L., herba. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/01/WC500120714.pdf. Zugriff: 27.5.2015
- 11 Stickel F, Baumüller HM, Seitz KH et al. Hepatitis induced by Kava-Kava (Piper methysticum rhizoma). *J Hepatol* 2003; 39: 62–67
- 12 Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML et al. Safety of green tea extracts. A systematic Review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf* 2008; 31: 469–484
- 13 Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK. Review of Liver Injury Associated with Dietary Supplements. *Liver Int* 2011; 31: 595–605
- 14 U.S. Food and Drug Administration. Lipokinetix. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172824.htm. Zugriff: 13.5.2015
- 15 U.S. Food and Drug Administration. Recall – Firm Press Release. www.fda.gov/Safety/recalls/ucm145164.htm. Zugriff: 13.5.2015
- 16 Roytman MM, Pörzgen P, Lee CL et al. Outbreak of severe hepatitis linked to weight-loss supplement OxyELITE Pro. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1296–1298
- 17 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
- 18 Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol* 2015, DOI 10.1007/s00204-015-1471-3



PD Dr. med. Felix Stickel ist Leiter der Forschungsgruppe Experimentelle Hepatologie der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz und Leiter des Hepatologieambulatoriums, Klinik Beau-Site, Hirslanden Bern AG, Schweiz. Felix.stickel@hirslanden.ch

Anmerkung

Für eine detaillierte Beschreibung der Thematik wird auf zwei aktuelle Übersichtsarbeiten hingewiesen [17, 18].

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

DOI 10.1055/s-0041-102437
Dtsch Med Wochenschr
2015; 140: 908–911
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472