

# Rezidiv einer medikamentös-toxischen Hepatitis

M. Hoffmann<sup>a</sup>, U. A. Marbet<sup>a</sup>, A. Hurni<sup>a</sup>, L. Bianchi<sup>b</sup>, H. Göldi<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Kantonsspital Uri, Altdorf, <sup>b</sup> Pathologisches Institut Boss und Spichtin, Basel, <sup>c</sup> Allgemeine Medizin FMH, Schattdorf

## Fallbeschreibung

Eine 63jährige Patientin wurde uns zugewiesen, da sie seit zwei Wochen unter zunehmender Inappetenz, Übelkeit mit wiederholtem Erbrechen

**Tabelle 1. Maximal- und Minimalwerte bei der Erstexposition sowie bei der unbeabsichtigten Reexposition gegenüber dem Herbalife®-Präparat.**

Laborwerte	Normwerte	Erstexposition		Reexposition	
		Maximum	Minimum	Maximum	Minimum
ASAT [U/l]	9–36	2098	35	379	30
ALAT [U/l]	7–40	1897	35	758	39
AP [U/l]	45–122	248	93	228	75
γ-GT [U/l]	11–50	266	42	131	55
Bilirubin <sub>total</sub> [μmol/l]	3,4–17	407,6	21,5	22,1	16,9
Bilirubin <sub>direkt</sub> [μmol/l]	0–3,4	386,1	–	–	–
INR [%]		1,23	1,05	0,96	0,93



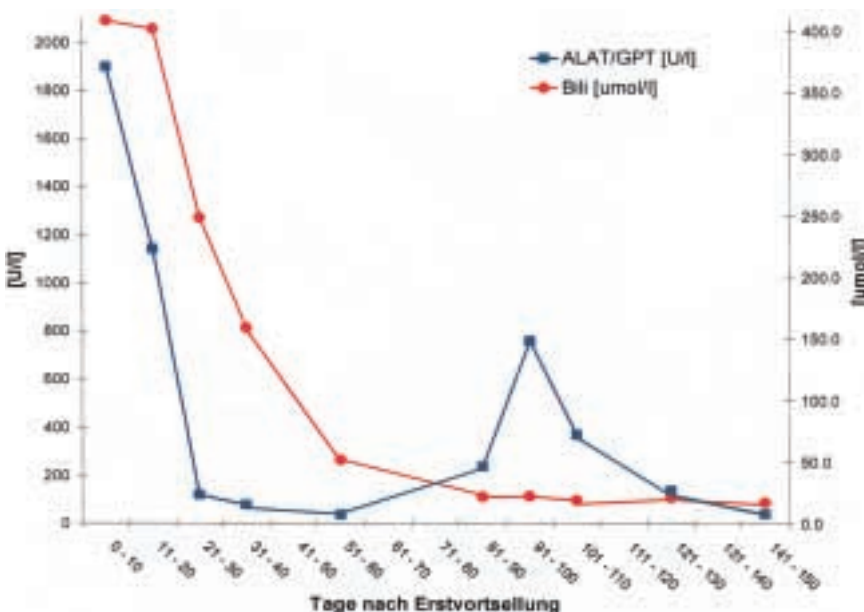
**Abbildung 1.** Schwere akute cholestatische Hepatitis mit nicht-brückenbildenden, konfluierenden Nekrosen, ausgeprägter kanalikulärer Cholestase und entzündlichen Gallengangläsionen, schweren hydropischen Zellschwellungen und zahlreichen Apoptosen, dichte lymphohistioleukozytäre portale Mischentzündung mit reichlich eosinophilen Leukozyten. Dieser Befund ist gut vereinbar mit einer medikamentös induzierten Hepatitis.

und Abdominalkrämpfen litt. Die Patientin wurde zunehmend ikterisch mit hellem Stuhlgang und dunklem Urin. Zusätzlich beobachtete sie ein flüchtiges urtikarielles Exanthem. Sie berichtete zudem über einen allerdings gewollten Gewichtsverlust von 14 kg innert der letzten drei Monate. An Medikamenten nahm sie seit zwei Jahren wegen einer arteriellen Hypertonie Ecodurex® (Amilorid-Hydrochlorothiazid), sowie zeitweise Celebrex® (Celecoxib) wegen eines wechselnden vertebrales Schmerzsyndroms ein.

Der Allgemeinzustand der übergewichtigen (BMI 29,7 kg/m<sup>2</sup>), ikterischen und afebrilen Patientin war deutlich reduziert. Die Laboruntersuchungen bei Eintritt zeigten eine Erhöhung der Transaminasen um das 40fache der oberen Norm, ein Bilirubin von 372 μmol/l und eine leichtgradige Erhöhung der γ-Glutamyl-Transpeptidase (γGT) und der alkalischen Phosphatase (AP). Die Laborwerte entsprachen einem hepatitischen Muster (Tab. 1). Das Blutbild war unauffällig. Die Hepatitis-Serologien (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV) ergaben keinen Hinweis auf eine akute virale Hepatitis. Die antimitochondrialen und antinukleären Antikörper waren diskret erhöht. Sonographisch fand sich bei schwierigen Untersuchungsbedingungen einzig eine Cholezystolithiasis.

Zur weiteren Klärung wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die eine schwere akute cholestatische Hepatitis mit konfluierenden Nekrosen und einem gemischtzelligen entzündlichen Infiltrat mit reichlich eosinophilen Leukozyten zeigte (Abb. 1). Der Befund wurde als sehr gut vereinbar mit einer medikamentös bedingten Hepatitis gewertet. In der Folge wurden bei der Patientin sämtliche Medikamente sistiert, worauf die Beschwerden innert acht Wochen vollständig verschwanden und sich das Bilirubin und die Transaminasen normalisierten (Tab. 1 und Abb. 2).

Drei Monate später kam es zu einem erneuten Anstieg der Transaminasen (Tab. 1, Abb. 2), wobei die Patientin beteuerte, keinerlei Medikamente mehr eingenommen zu haben. Erst auf intensives gezieltes Nachfragen hin gab sie an, ein «unterstützendes, hochwertiges, rein pflanzliches Nahrungsergänzungsprodukt» (Herbalife®) zur Gewichtsreduktion eingenommen zu haben. Dasselbe Produkt hatte die Patientin schon vor dem ersten Auftreten der Hepatitis während mehrerer Wochen regelmässig eingenommen. Nach Sistierung von Herbalife® waren die Transaminasen wiederum rasch regredient, ohne dass es in der Folge zu einem erneuten Rezidiv kam (Tab. 1 und Abb. 2).



**Abbildung 2.** Verlauf der Transaminasen (ALAT) [U/l] und des totalen Bilirubins [μmol/l] während der Erst- und der Reexposition der Patientin gegenüber dem pflanzlichen Präparat Herbalife®.

## Kommentar

Die Anamnese der Patientin mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Übelkeit, Ikterus, Hautexanthem und dominanter Transaminasenerhöhung machten eine medikamentöse Leberschädigung nach Ausschluss einer anderen Ursache äusserst wahrscheinlich. Arzneimittelinduzierte Hepatopathien sind häufig, ihre Symptomatik ist meist unspezifisch und lässt somit eine breite Differentialdiagnose zu. Die Diagnose stützt sich meist auf den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Symptomatik und der Medikamenteneinnahme, das Enzymmuster, den Ausschluss anderer Erkrankungen und allenfalls eine passende Leberhistologie [1, 2]. Die Diagnose gilt als bewiesen, wenn bei einer unbeabsichtigten Reexposition ein Rezidiv der Hepatopathie auftritt. So wurde bei dem beschriebenen Fall erst beim erneuten Auftreten des Transaminasenanstiegs während der Nachkontrollen realisiert, dass die Patientin zusätzlich Herbalife® als natürliches Roborans eingenommen hatte. Es wurde von ihr nicht als Medikament gewertet. Das überwiegend eosinophile Infiltrat der Portalfelder (vgl. Abb. 1) wie auch das Wiederauftreten der Hepatopathie nach Reexposition sprechen für eine immunoallergische Reaktion der Patientin auf Herbalife®.

Bei Herbalife® handelt es sich um ein Produkt aus «speziell ausgewählten Pflanzen und Kräutern, angereichert mit verschiedenen Nährstoffen, Spurenelementen, Mineralien und Vitaminen», die Mangelerscheinungen beheben, den Stoffwechsel regulieren und die Vitalität steigern sollen. Das Produkt besteht nach Angaben des Vertreibers aus einer Mischung von gegen 400 verschiedenen, angeblich synergistisch wirkenden Kräutern, die nach einem alten chinesischen Rezept gemischt werden. Speziell geeignet sei das Produkt als adjuvante Therapie bei Gewichtsabnahme. Der Vertreiber, die Firma Herbalife, ist ein weltweit tätiges Unternehmen, welches seine Produkte über das Internet und mittels Vertreter vertreibt. Unter den wenigen deklarierten Inhaltsstoffen überwiegen Kräuter, denen in der Volksmedizin eine teils objektivierbare diuretische Wirkung zugeschrieben wird (*Solidaginis giganteae herba*, *Petroselinii radix*, *Mate folium*, *Spiraeae flos*, *Humulus lupulus*). Daneben enthält Herbalife spasmolytisch wirkende Kräuter wie *Foeniculi amari fructus*, *Liquiritiae radix*, *Matricariae chamomillae flos*. Zur Gewichtsabnahme beitragen sollen zudem *Garcinia cambogia*-Extrakte mit Chrom, welche die Lipogenese hemmen und die Gluconeogenese fördern sollen.

Bei keiner dieser Substanzen ist bisher eine Hepatotoxizität beschrieben. Die genaue Zusammensetzung der Präparate wird vom Vertreiber jedoch nicht preisgegeben.

Präparate mit pflanzlichen Inhaltsstoffen werden in westlichen Ländern immer häufiger eingenommen und müssen bei der Medikamentenanamnese unbedingt beachtet werden. Gemäss einer kürzlichen Umfrage konsumieren über 12% der Amerikaner pflanzliche Medikamente. Entgegen der landläufigen Meinung, dass die Einnahme pflanzlicher Präparate unbedenklich sei, werden teils schwerwiegende Nebenwirkungen und Interaktionen mit Medikamenten beobachtet [3]. Naturprodukte mit hepatotoxischen Nebenwirkungen und teils ikterischen oder gar fatalen Verläufen wurden beschrieben [1, 3, 4]. Als hepatotoxisch gelten vor allem Kräuter, die reich an Anthranoiden, Coumarinen, Podophylotoxin, Protoberberin oder Pyrrolizidin-Alkaloiden sind, aber auch Wurzeln oder Blätter zahlreicher anderer Pflanzen wie Kava, Impila, Kombucha, Chaparral oder Germander. Die genaue Zusammensetzung dieser Naturprodukte ist aber oft wie auch in unserem Fall unbekannt. Teils kommen unbeabsichtigte Kontaminationen vor, teils werden aber auch schulmedizinische Präparate wie Steroide beigemischt [5], oder der Inhalt wechselt ohne Mitteilung von Charge zu Charge.

In der Schweiz unterstehen viele dieser Produkte einzig der Lebensmittelgesetzgebung und sind bei Swissmedic nicht registriert. Dies hat zur Folge, dass diese Präparate zwar nicht als Heilmittel angepriesen und verkauft werden dürfen, dass aber auch kein Wirkungsnachweis erbracht werden muss. Da teils schwerwiegende, teils sogar irreversible Leberschädigungen nach Einnahme von Phytotherapeutika auftreten können, fragt sich insbesondere im Zeitalter des freien Vertriebes via Internet, ob die Kontrolle dieser Präparate genügend ist. Der Durchschnittskonsument dürfte das Risiko kaum richtig einschätzen können. Selbst für den Naturheilpraktiker dürfte die Risikoeinschätzung aufgrund seiner persönlichen Erfahrung kaum möglich sein. Tritt bei einem von tausend Konsumenten eine schwere Nebenwirkung auf, so müsste der Therapeut 4800 Patienten mit dieser Medizin behandeln, um das Problem mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit ein weiteres Mal zu beobachten [3]. Uns lehrte die beschriebene Patientin, dass die Einnahme von Naturprodukten unbedingt prinzipiell erfragt werden muss, um so mehr, als Naturprodukte vom Patienten in der Regel als harmlos und nicht als Medikament gewertet werden.

### Korrespondenz:

Dr. med. M. Hoffmann  
Medizinische Klinik  
Thurgauisches  
Kantonsspital Münsterlingen  
CH-8596 Münsterlingen  
[matthias.hoffmann@stgag.ch](mailto:matthias.hoffmann@stgag.ch)

### Literatur

- 1 Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 1995; 333:1118–27.
- 2 Russmann S, Lauterburg BH. Medikamentös-toxische Leberschäden. Schweiz Med Forum 2002;2:1044–50.
- 3 De Smet P. Herbal Remedies. N Engl J Med 2002;347:2046–56.

- 4 Kane JA, Kane SP, Jain S. Hepatitis Induced by Traditional Chinese Herbs: Possible Toxic Components. Gut 1995;36:146–7.
- 5 Brem Al-Muaid B, Dick B, Scholer A, Cathomas G, Krapf R. Wundersame chinesische Kräuter: Betamethason als Wirkungsgrund der SPES-Kapseln. Schweiz Med Forum 2002;2: 955–7.