

Prof. Dr. med. R. Teschke

Leberschäden durch Medikamente und Naturheilmittel



Deutsche Leberhilfe e. V.



Sehr geehrte Leser,

toxische Lebererkrankungen durch arzneiliche, pflanzliche und nahrungsergänzende Mittel sind selten. Sie können aber selbst dann auftreten, wenn die allgemein empfohlene Dosierung eingehalten wurde. Wann und bei wem es zu solchen Leberschäden kommt, ist nicht vorhersehbar. Meist beruht die Schädigung darauf, dass bestimmte Abbauvorgänge in der Leber durch genetische Ursachen verändert sind.

In dieser Broschüre geht es um die vielfältigen Aspekte toxischer Lebererkrankungen durch arzneiliche, pflanzliche und nahrungsergänzende Mittel. Besonderer Wert wird dabei auf die Früherkennung gelegt. Scheuen Sie sich nicht, zur Klärung offener Fragen professionelle Hilfe bei Ihrem Haus- oder Facharzt zu suchen. Auch Ihr Apotheker wird Ihnen mit Rat und Tat weiterhelfen können.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

Prof. Dr. med. Rolf Teschke

Hanau

Inhalt

Vorwort des Autors	S. 2
Inhaltsverzeichnis	S. 3
Toxische Leberschäden durch Medikamente	S. 4
Wie nimmt der Stoffwechsel ein Medikament auf?	S. 5
Symptome	S. 6
Diagnostik	S. 8
Natürlicher Verlauf	S. 9
Therapie	S. 10
Prognose	S. 11
Fazit	S. 11
Tabellen 1–7 zu Arzneimittelschäden	S. 12
Toxische Leberschäden durch pflanzliche Mittel	S. 19
Risikofaktoren	S. 19
Symptome	S. 23
Diagnose	S. 24
Natürlicher Verlauf	S. 25
Therapie	S. 25
Prognose	S. 26
Fazit	S. 26
Tabellen zu Schäden durch pflanzliche Mittel	S. 27
Nachwort der Deutschen Leberhilfe e.V.	S. 30

Stand: Juni 2007

Toxische Leberschäden durch Medikamente

Knapp 9.000 verschiedene medikamentöse Wirkstoffe sind in der Roten Liste 2006 verzeichnet, welche von der pharmazeutischen Industrie herausgegeben wird. Diese Wirkstoffe sind in insgesamt 11.171 Fertigarzneimitteln verarbeitet. Ein Teil dieser Arzneimittel ist in Apotheken frei verkäuflich, die meisten Medikamente sind jedoch nur auf ein ärztliches Rezept erhältlich. Gerade ältere Menschen mit ihren oft zahlreichen und auch chronischen Erkrankungen müssen häufig verschiedene Arzneimittel nehmen. Neben den positiven und erwünschten Wirkungen von Medikamenten können zum Teil auch erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Allergische Reaktionen sind möglich, ebenso können je nach Substanz auch Organe und ihre Funktion beeinträchtigt werden. In Beipackzetteln zu den verschiedenen Arzneimitteln wird häufig darauf hingewiesen, dass hier arzneimittelbedingte Lebererkrankungen möglich sind. Toxische Leberschäden durch Medikamente sind allerdings sehr selten, da vor einer Zulassung zahlreiche klinische Prüfungen durchgeführt werden, die mögliche Leberschäden ausschließen sollen. Zugelassen werden nur solche Medikamente, die bezüglich der Leber als relativ ungefährlich erscheinen. Wenn die einmal zugelassenen Medikamente im klinischen Alltag angewandt werden, kommt es jedoch hin und wieder zu unerwarteten toxischen Nebenwirkungen. In solchen Fällen wird das Medikament wieder vom Markt genommen. Leberschäden durch Arzneimittel können entstehen, weil diese Mittel direkt in der Leber abgebaut werden. Dadurch kann es zur Bildung von giftigen Abbauprodukten kommen.

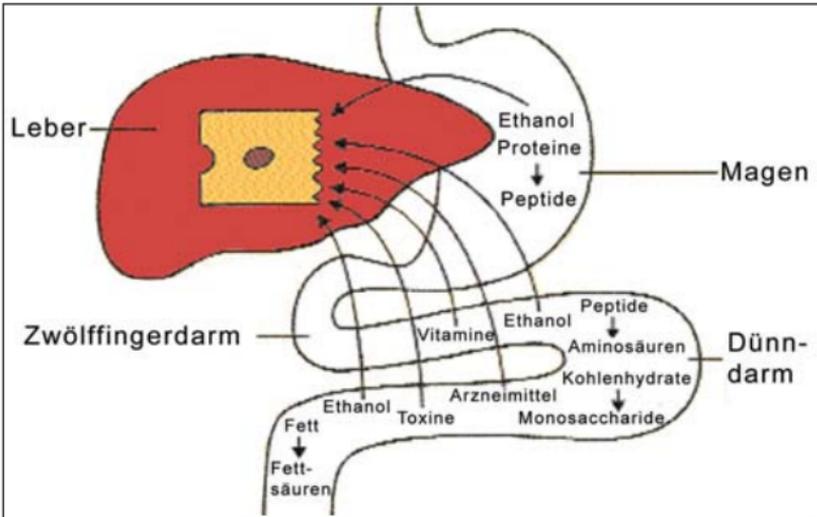


Abb.: Aus dem Magen-Darm-Trakt gelangen Arzneimittel ebenso wie Nährstoffe und andere Substanzen in die Leber, wo sie verarbeitet werden.

Wie nimmt der Stoffwechsel ein Medikament auf?

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Organismus. Sie verarbeitet Arzneimittel ebenso wie alle anderen Fremdsubstanzen und Nährstoffe, die im Magen-Darm-Trakt aufgenommen und der Leber zugeführt werden (siehe Abbildung). Die Arzneimittel werden innerhalb der Leberzellen umgebaut. Ein Teil der Medikamente wird hier zu wirksamen Abbauprodukten verstoffwechselt, ein anderer Teil wird inaktiviert und so umgebaut, dass er über Nieren oder die Galle ausgeschieden werden kann.

Wenn die Medikamente zum ersten Mal die Leber passieren, kommt es meistens noch nicht zu einer wesentlichen Umwandlung. Daher können die Medikamente die verschiedenen Organe erreichen, um dort ihre Wirkung auszuüben. Häufig werden die Arzneimittel erst bei der späteren, wiederholten Zirkulation durch die Leber entsprechend umgewandelt.

Viele Medikamente können auch die Aktivität von Enzymen steigern, die für den Abbau der Arzneimittel zuständig sind; hierdurch wird also die Verstoffwechslung mit angeregt. Andererseits ist aber auch ein gegenteiliger Effekt möglich, besonders wenn mehr als ein Medikament in die Leber gelangt und mehrere Arzneimittel um die abbauenden Enzyme konkurrieren. Hier kann der Arzneimittelstoffwechsel auch gehemmt werden. Somit wird der Arzneimittelstoffwechsel unter verschiedenen Bedingungen recht unterschiedlich beeinflusst. Dies kann unter Umständen die Wirkungen und Nebenwirkungen der unterschiedlichen Arzneimittel verändern.

Symptome

Die Symptomatik arzneimittelbedingter Lebererkrankungen ist facettenreich und uncharakteristisch zugleich. Sie lässt sich zunächst nicht von einer akuten oder chronischen Lebererkrankung anderer Ursache abgrenzen. Die von Patienten angegebenen Beschwerden umfassen im allgemeinen Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schmerzen im rechten Oberbauch, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Juckreiz, Hautrötung, Stuhlfärbung sowie Urin-Dunkelfärbung. Meist sind nur wenige Symptome nachweisbar, was die Diagnosesicherung zunächst erschwert. Das auffälligste Symptom ist jedoch häufig eine Gelbsucht, die Diagnose einer Lebererkrankung liegt dann nahe. Hilfreich für die Diagnose ist, wenn die Symptomatik sich nach Absetzen der verdächtigen Medikamente bessert oder ganz zurückgeht. Patienten setzen bei Beschwerden ihre Medikamente oft bereits ab, bevor sie einen Arzt aufsuchen. Zunächst ist eine genaue Anamnese der eingenommenen Medikamente notwendig: Dabei ist besonders auf Dauer

und Dosierung der eingenommenen Medikamente zu achten. Dies schließt auch pflanzliche Mittel ein (Phytotherapeutika). Toxische Leberschäden wurden auch bei der kombinierten Einnahme chemischer und pflanzlicher Mittel beobachtet; außerdem können pflanzliche Mittel wie z.B. chinesische Kräutermixturen selbst mit chemisch definierten Arzneimitteln versetzt sein, die potenziell leberschädigend sind. Wichtig sind zudem Angaben zum Alkoholkonsum, da dieser eine Leberschädigung durch chemische Arzneimittel begünstigen kann. Auch sollte nach der Einnahme von Johanniskraut gefragt werden, da dessen Inhaltsstoff Hypericin ebenso wie Alkohol die Aktivität von arzneimittelabbauenden Enzymen in der Leber steigert.

Die Zeitdauer bis zur Entstehung von arzneimittelbedingten Lebererkrankungen (Latenzzeit) ist recht unterschiedlich und kann beispielsweise einige wenige Tage, aber auch mehrere Wochen und letztendlich auch Monate betragen. Andererseits kann ein Leberschaden durch Arzneimittel selbst dann noch auftreten, wenn das Medikament bereits seit mehreren Wochen nicht mehr genommen wurde. Sehr kurze Latenzzeiten von wenigen Tagen werden oft beobachtet, wenn die Patienten ungewollt erneut den belastenden Wirkstoffen ausgesetzt sind (Reexposition); solche Latenzzeiten sind auch diagnostisch sehr bedeutsam.

Diagnostik

Folgende Laborwerte sind bei arzneimittelbedingten Lebererkrankungen oft erhöht: GOT, GPT, Gamma-GT, AP, Bilirubin und auch absolute Eosinophile. Zeichen einer Nierenfunktionsstörung oder Knochenmarksschädigung können ebenfalls vorhanden sein. Bei einer Leberschädigung mit intrahepatischer Cholestase (Galleabflussstörung) zeigt sich vorwiegend eine Erhöhung der Gamma-GT und AP, während die Transaminasen GOT und GPT normal oder nur wenig erhöht sind. Mitunter ist auch das direkte Bilirubin im Serum erhöht. Wenn hingegen die Leberzellschädigung im Vordergrund steht, also eher eine toxische Hepatitis oder Leberzellnekrose vorliegt, sind vor allem GOT und GPT deutlich erhöht, während Gamma-GT nur mäßig und die AP nur leicht erhöht sind.

Früher wurden Patienten bei einer unklaren Diagnose den belastenden Medikamenten nochmals ausgesetzt (Reexpositionstest). Da hier erhebliche Nebenwirkungen drohen, sind solche Tests ethisch heute nicht mehr vertretbar. Bei einigen wenigen Medikamenten sind immunologische Tests zur Diagnosesicherung von Arzneimittelschäden sinnvoll.

Die Befunde der Ultraschalluntersuchung sind im akuten Stadium der arzneimittelbedingten Leberschädigung insgesamt meist uncharakteristisch. Dennoch ist eine solche Untersuchung unabdingbar: Denn nur so lässt sich ausschließen, dass andere Lebererkrankungen mit Raumforderungen oder ein extrahepatischer Gallengangsverschluss vorliegen. Bei den chronischen Stadien der arzneimitteltoxischen Lebererkrankungen finden sich die hierfür typischen Ultraschallbefunde. Eine Sonographie mit Farbdoppler ist auch deshalb empfehlenswert, weil man hier ein durch Arzneimittel bedingtes, seltenes Budd-Chiari-Syndrom ausschließen oder feststellen kann.

Wenn eine arzneimittelbedingte Lebererkrankung vorliegt, ergeben die feingeweblichen Untersuchungen oft unterschiedliche Bilder. Diese Untersuchungen sind insbesondere dann wichtig, wenn ein langfristiger Krankheitsverlauf vorliegt und die Leberwerte nicht innerhalb kurzer Zeit nach dem Absetzen der verdächtigen Medikamente zurückgehen.

Trotz der verschiedenen diagnostischen Kriterien gilt: Die Diagnose einer arzneimittelbedingten Leberschädigung ist eine Ausschlussdiagnose. Sie darf erst dann gestellt werden, wenn Lebererkrankungen anderer Ursache sicher ausgeschlossen sind. Ein Ausschluss anderer, nicht medikamentös bedingter Lebererkrankungen ist auch deshalb wichtig, da hier oft eine gezielte Therapie möglich ist.

Sinnvoll ist eine Bewertungsskala, mit deren Hilfe man die Wahrscheinlichkeit einschätzen kann, dass das entsprechende Medikament die Krankheit verursacht hat (*R. Teschke, A. Schwarzenböck, K.-H. Hennermann: Toxische Leberschäden durch arzneiliche, pflanzliche und Nahrungsergänzungsmittel: Diagnostische Möglichkeiten. Z. Gastroenterologie 2007; 45:195–208, vgl. auch Lebenszeichen 3/05, S. 9–18*).

Natürlicher Verlauf

Leichte Formen der arzneimittelbedingten Leberschäden heilen nach Absetzen der Medikation meist rasch und vollständig aus. Bei schweren Verläufen geht die arzneimittelbedingte Gelbsucht entweder gar nicht oder nur sehr langsam zurück. Bei Leberschäden durch manche Arzneimittel sind auch Todesfälle beschrieben worden, wenn es zu einem akuten Leberversagen kam.

Therapie

Sobald der Verdacht auf eine arzneimittelbedingte Lebererkrankung besteht, muss das angeschuldigte Medikament sofort abgesetzt werden.

Wenn dies nicht hilft, kann in Einzelfällen eine Cortison-Behandlung sinnvoll sein, vor allem bei Patienten mit einer allergisch-immunologischen Reaktion (Exanthem, Fieber, Erhöhung der Eosinophilen). Bei dauerhafter arzneimittelbedingter Cholestase (Galleabflussstörung) kommen unterstützende Maßnahmen wie Cholestyramin und Phenobarbital infrage, um den Juckreiz zu lindern. Wenn die Nährstoffaufnahme gestört ist, ist die Substitution der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K zu empfehlen. Positive Effekte durch die Gabe von Ursodeoxycholsäure sind bei zahlreichen toxischen Lebererkrankungen beschrieben worden, die durch folgende Medikamente hervorgerufen wurden: Amidaron, Amoxicillin plus Clavulansäure, anabole Steroide, Cetrizin, Ciclosporin, Chlorpromazin, Flucloxacillin, Flutamid, Pravastatin, Prochlorperazin und Testosteron. Spezifische Therapiemöglichkeiten gibt es auch bei der akuten Leberschädigung durch Überdosierung von Paracetamol: Hier kann eine Infusionsbehandlung mit N-Acetylcystein gegeben werden. Bei verschiedenen arzneimittelbedingten Leberschäden droht ein akutes Leberversagen; hier besteht die Therapie der Wahl in einer Lebertransplantation.

Üblicherweise sind zusätzliche Maßnahmen – mit Ausnahme eines strikten Alkoholverzichts – weder sinnvoll noch notwendig. Die Ernährung sollte ausgewogen sein, auf zusätzliche Medikamente sollte möglichst verzichtet werden. Regelmäßiger Schlafrythmus und leichte körperliche Tätigkeit sind gut, intensiver Sport sollte aber erst vier Wochen nach Normalisierung der Leberwerte betrieben werden. Erst dann sind auch Impfungen möglich.

Insgesamt ist Geduld gefragt, da die Erholung der Leber anderweitig nicht beschleunigt werden kann.

Prognose

Die Prognose arzneimittelbedingter Lebererkrankungen ist relativ gut, wenn sie frühzeitig erkannt werden und die angeschuldigte Medikation rasch abgesetzt wird. Problematisch mit entsprechend schlechter Prognose sind vor allem diejenigen Verläufe, bei denen eine arzneimittelbedingte Lebererkrankung nicht rechtzeitig erkannt oder falsch interpretiert und die Medikamenteneinnahme daher fortgesetzt wurde.

Fazit

In sehr seltenen Fällen können viele Medikamente eine unvorhersehbare toxische Leberschädigung auslösen, obwohl sie in normaler Dosis verabreicht wurden. Daher sollte bei jeder Arzneimitteltherapie an diese Möglichkeit gedacht werden. Die Prognose der arzneimittelbedingten Lebererkrankung ist nur dann günstig, wenn das angeschuldigte Medikament sofort abgesetzt wird.

Histologische Befunde der Leberschäden durch Arzneimittel

Tab. 1

	Nekrose	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	Granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Peliosis hepatis	Budd-Chiari-Syndrom	Chronisch nicht-eitrige destruierende Cholangitis	Zirrhose	Fokale noduläre Hyperplasie	Hepatozelluläres Adenom	Hepatozelluläres Karzinom	Cholangiokarzinom	Angiosarkom
Acarbose		●													
Acetylsalicylsäure	●	●	●	●	●	●									
Aciclovir		●	●												
Acipimox					●										
Aethionamid		●			●										
Ajmalin		●			●					●					
Allopurinol	●	●		●											
Amiodaron	●		●			●				●					
Amitriptylin	●	●	●		●										
Amoxicillin	●	●		●											
Amphotericin B	●	●	●												
Antikonzeptiva	●	●			●		●	●		●	●	●	●	●	●
Aprindin		●	●												
Asparaginase						●									
Aurothiopropanol/- malat	●	●			●	●									
Azathioprin	●	●			●		●	●		●	●				
Barbiturate	●	●	●		●										
Bendazac			●												
Benosilat	●														
Benoxaprofen	●		●												
Busulfan					●										
Captopril	●	●			●										
Carbamazepin	●	●	●	●	●										
Carbenicillin			●												
Carbenoxolon			●												
Carbimazol	●	●	●	●		●									
Carbromal	●														
Carbutamid			●												
Carisoprodol		●													
Carmustin								●							
Cephalosporine		●		●	●										
Chinidin	●		●	●	●										

Histologische Befunde der Leberschäden durch Arzneimittel

Tab. 2

	Nekrose	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	Granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Peliosis hepatis	Budd-Chiari-Syndrom	Chronisch nicht-eitrige destruierende Cholangitis	Zirrhose	Fokale noduläre Hyperplasie	Hepatozelluläres Adenom	Hepatozelluläres Karzinom	Cholangiokarzinom	Angiosarkom
Chlorambucil	●	●			●			●		●					
Chloramphenicol	●		●		●										
Chlordiazepoxid	●	●	●												
Chlormezanon		●			●										
Chloroquin		●													
Chlorpromazin	●	●	●	●	●					●					
Chlorpropamid		●		●	●										
Chlortalidon		●			●										
Chlortetracyclin		●	●		●	●									
Chlorthiazid	●	●	●	●	●					●					
Ciclosporin		●													
Cimetidin	●	●	●												
Ciprofloxacin	●	●	●		●										
Cisplatin		●				●									
Clavulansäure		●		●	●										
Clofibrat				●							●				
Clomethiazol	●		●							●					
Cloxacillin		●													
Clozapin	●	●	●	●											
Co-Trimoxazol		●			●										
Cromoglicinsäure								●							
Cyclophosphamid			●					●							
Cyproteron	●		●												
Cytarabin								●				●			
Dacarbazin	●	●						●				●			
Dactinomycin	●		●		●										
Dantrolen	●	●	●			●				●					
Dapson		●													
Daunorubicin							●	●				●			
Desipramin	●		●												
Destropropoxyphen					●										
Diazepam	●	●	●	●											

Histologische Befunde der Leberschäden durch Arzneimittel

Tab. 3

	Nekrose	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	Granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Peliosis hepatis	Budd-Chiari-Syndrom	Chronisch nicht-eitrige destruierende Cholangitis	Zirrhose	Fokale noduläre Hyperplasie	Hepatozelluläres Adenom	Hepatozelluläres Karzinom	Cholangiokarzinom	Angiosarkom
Diclofenac	●	●	●	●	●										
Diethylstilbestrol	●		●				●						●		●
Dihydralazin	●	●	●	●	●	●									
Diltiazem	●		●	●											
Disopyramid		●	●												
Disulfiram	●	●	●												
Doxorubicin	●	●	●		●			●							
Eisensulfat	●		●							●					
Enalapril	●	●	●		●										
Enfluran	●		●												
Erythromycin		●	●												
Etacrynsäure	●	●	●												
Ethambutol		●													
Ethinylestradiol	●	●	●												
Etretinat	●		●			●				●					
Famotidin			●												
Fenbufen	●		●												
Fenofibrat	●		●							●					
Flucloxacillin		●													
Fluconazol	●		●												
Fluoxymesteron		●	●		●		●						●		●
Fluphenazin		●			●				●						
Flurazepam		●	●			●									
Flutamid	●		●		●										
Furadantin	●	●	●	●			●								
Glafenin	●		●												
Glibenclamid		●			●										
Glucocorticosteroide				●				●							
Griseofulvin		●			●										
Haloperidol		●			●				●	●					
Halothan	●	●	●	●		●				●					
Heparin	●			●	●										

Histologische Befunde der Leberschäden durch Arzneimittel

Tab. 4

	Nekrose	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	Granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Peliosis hepatis	Budd-Chiari-Syndrom	Chronisch nicht-eitrige destruierende Cholangitis	Zirrhose	Fokale noduläre Hyperplasie	Hepatozelluläres Adenom	Hepatozelluläres Karzinom	Cholangiokarzinom	Angiosarkom
Hydrochlorothiazid	●	●	●	●											
Ibuprofen						●									
Idoxuridin					●										
Imipramin	●	●	●		●			●							
Indometacin	●	●	●			●									
Iprocolzid	●		●												
Iproniazid	●	●	●		●										
Isocarboxazid	●		●												
Isoniazid	●	●	●	●	●	●				●					
Itriconazol	●		●												
Ketoconazol	●	●	●												
Ketoprofen	●	●													
Lisinoprol	●	●	●	●	●										
Lovastatin		●													
Megestrolacetat					●										
Mepacrin		●													
Meprobamat		●			●										
Mercaptopurin	●	●	●		●					●					
Mesalazin					●										
Mesantoin	●		●												
Mestranol		●													
Methandienon					●										
Methandrostenolon		●			●	●						●		●	
Methotrexat		●	●			●				●		●	●		
Methoxyfluran	●	●	●		●										
Methyldopa	●	●	●	●		●				●				●	
Methyltestosteron	●		●		●		●	●	●	●		●	●		
Metolazon				●			●								
Metronidazol		●													
Minocyclin			●												
Mithramycin	●		●			●									
Naproxen			●			●									

Histologische Befunde der Leberschäden durch Arzneimittel

Tab. 5

	Nekrose	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	Granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Peliosis hepatis	Budd-Chiari-Syndrom	Chronisch nicht-eitrige destruierende Cholangitis	Zirrhose	Fokale noduläre Hyperplasie	Hepatozelluläres Adenom	Hepatozelluläres Karzinom	Cholangiokarzinom	Angiosarkom
Natriumperchlorat	●		●												
Nicotinsäure	●	●	●					●							
Nifedipin		●			●										
Nitrofurantoin	●	●	●	●	●					●	●				
Nizatidin			●												
Nomifensin				●			●								
Norethandrolon		●					●								
Norethynodril	●		●		●					●					
Nortriptylin	●		●		●										
Novobiocin		●									●				
Nystatin		●			●										
Obidoximchlorid					●										
Oleandomycin					●										
Omeprazol	●														
Oxacillin		●	●	●	●	●									
Oxymetholon		●			●		●					●	●		
Oxyphenbutazon			●	●											
Oxyphenisatin				●	●					●					
Pamaquin			●												
Papaverin		●		●	●										
Paracetamol	●	●	●			●			●	●					
Paramethadion		●													
Paroxetin	●														
PAS		●	●	●	●										
Pemolin			●												
Penicillamin		●													
Penicillin	●	●	●	●						●					
Peracin		●													
Perhexilin		●				●				●					
Perphenazin	●	●	●												
Phenacetin		●			●										
Phenazopyridin			●												

Histologische Befunde der Leberschäden durch Arzneimittel

Tab. 6

	Nekrose	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	Granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Peliosis hepatis	Budd-Chiari-Syndrom	Chronisch nicht-eitrige destruierende Cholangitis	Zirrhose	Fokale noduläre Hyperplasie	Hepatozelluläres Adenom	Hepatozelluläres Karzinom	Cholangiokarzinom	Angiosarkom
Phenformin					●										
Phenobarbital	●	●	●	●											
Phenazon		●													
Phenprocoum	●	●	●												
Phenylbutazon	●	●	●	●				●		●					
Phenytoin	●	●	●	●											
Piperazin		●													
Piroxicam		●													
Polythiazid	●	●	●							●					
Prajmaliumbitartrat		●		●	●										
Probenecid	●		●												
Procainamid		●		●											
Procarbazin		●		●	●										
Prochlorperazin	●	●	●		●										
Promazin		●			●										
Promethazin		●													
Propafenon		●													
Propylthiouracil	●		●	●	●	●									
Propoxyphen		●													
Protionamid			●		●										
Pyrazinamid	●		●			●									
Pyridylmethanol		●													
Pyrimethamin	●		●												
Quinethazon		●			●										
Ranitidin		●	●												
Reserpin					●										
Rifampicin	●	●	●		●	●									
Roxatidin			●												
Roxithromycin		●	●		●										
Spiro nolacton		●	●			●									
Stanozolol	●														●
Sulfadiazin	●														

Histologische Befunde der Leberschäden durch Arzneimittel

Tab. 7

	Nekrose	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	Granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Peliosis hepatis	Budd-Chiari-Syndrom	Chronisch nicht-eitrige destruierende Cholangitis	Zirrhose	Fokale noduläre Hyperplasie	Hepatozelluläres Adenom	Hepatozelluläres Karzinom	Cholangiokarzinom	Angiosarkom
Sulfamethiazol			●												
Sulfamethoxazol	●	●		●											
Sulfasalazin		●	●	●		●				●					
Sulfonamide	●	●	●	●	●					●					
Sulindac	●	●	●			●									
Suloctidil	●	●	●												
Tamoxifen					●		●								
Terbinafin					●										
Testosteron	●		●		●						●				●
Tetrabamat	●		●												●
Tetracyclin	●	●	●		●	●									
Thiamazol			●		●	●									
Thioguanin		●						●							
Thiopental		●													
Thioridazin					●										
Tiabendazol	●	●	●												
Ticlopidin		●			●										
Tolazamid		●	●	●	●										
Tolbutamid		●		●	●			●		●					
Tranlycypromin	●					●									
Triaziguon		●													
Triazolam	●	●	●												
Trichlormethiazid				●											
Trifluoperazin		●			●										
Trimethadion	●	●	●		●										
Trimethoprim		●													
Valproinsäure	●	●	●	●	●	●		●	●						
Verapamil	●	●	●	●	●										
Vinblastin								●							
Warfarin					●										
Zidovudin	●		●												
Zoxazolamin	●		●												

Toxische Leberschäden durch pflanzliche Mittel

Zahlreiche tierische, bakterielle und pflanzliche Produkte der Natur können potenziell eine toxische Leberschädigung hervorrufen. Zu den tierischen Produkten gehört das Gift der orientalischen Wespe, den bakteriellen leberschädigenden Substanzen sind die Mikrocytine als Produkte der Cyanobakterien und das Cereulid als die von dem *Bacillus cereus* erzeugte Substanz zuzuordnen. Besonders wichtig sind Aflatoxin B1 als Produkt von bestimmten Schimmelpilzen, Kokain, Vergiftungen durch Knollenblätterpilze und Lorchel sowie Vitamin A und Niacin bei Überdosierung.

Die Einnahme von pflanzlichen Mitteln erfreut sich zunehmender Beliebtheit, da sie als wirksam und harmlos zugleich angesehen werden. Allerdings gibt es nur einige wenige pflanzliche Mittel, die sich als wirksam erwiesen haben. Andererseits ist die Liste der potenziellen Nebenwirkungen von pflanzlichen Mitteln lang und umfasst allergische Reaktionen und Schädigungen zahlreicher Organe einschließlich der Leber. Unter der Einnahme von pflanzlichen Mitteln sind seltene, schwere Verlaufsformen der Lebererkrankung beschrieben worden, die teilweise eine Lebertransplantation notwendig machten, teilweise aber auch rasch zum Tode führten.

Risikofaktoren

Für die Entstehung von toxischen Leberschädigungen durch pflanzliche Mittel ist die Kenntnis von bestimmten Risikofaktoren von Bedeutung (Tab. 8, S. 20). Bei einem Teil der in der alternativen Heilkunde zur Anwendung kom-

Risikofaktoren für toxische Leberschäden durch pflanzliche Mittel

1. überhöhte Dosierungen
2. lange Therapiedauer
3. Reexposition bei prädisponierten Patienten
4. Kräutermixturen
5. Verunreinigungen (Schwermetalle)
6. Verwechslungen
7. Zusatz von chemisch definierten Arzneimitteln
8. Kombination mit Arzneimitteln mit potenzieller Leberschädigung
9. Wechselwirkung von Arzneimitteln mit Johanniskraut (arzneimittelabbauendes Enzym: Cytochrom P450 1A2/3A4)
10. Enzyminduktion durch Johanniskraut
11. genetische Veranlagung des Patienten (z.B. Enzymmangel)

Tab. 8: Bestimmte Faktoren erhöhen das Risiko, dass durch ein pflanzliches Mittel ein Leberschaden entsteht.

menden Pflanzen und Kräuter ist eine dosisabhängige und damit vorhersehbare toxische Lebererkrankung anzunehmen, da die Latenzzeit bis zum Auftreten der klinischen Symptomatik einer Lebererkrankung oft mehrere Monate beträgt und manchmal erst nach Dosiserhöhung apparent wird. Leider werden bei der Behandlung pflanzliche Mittel häufig in einer erhöhten Dosierung eingenommen, sodass dadurch toxische Leberschäden und andere Nebenwirkungen auftreten. Die jüngsten Beispiele betreffen Kava-Kava-Extrakte, die bei Überdosierung allein und in Kombination mit anderen potenziell leberschädigenden chemischen Arzneimitteln zu schweren, vermeidbaren Lebererkrankun-

gen geführt haben. Auch ist die wichtige Frage der optimalen Dosierung von pflanzlichen Mitteln aus verschiedenen Gründen nicht wissenschaftlich fundiert geklärt, und somit sind auch aus diesen Gründen Überdosierungen mit Anreicherung toxischer Abbauprodukte bei Langzeitbehandlung sehr wohl möglich.

Neben den Risikofaktoren von überhöhten Dosierungen und einer langen Therapiedauer kann eine toxische Leberschädigung jedoch auch dann auftreten, wenn Pflanzen und Kräuter nur kurz und in geringer Menge aufgenommen werden. Diese Art der Leberschädigung ist daher prinzipiell nicht vorhersehbar und dosisunabhängig. Häufig spielt hier eine allergisch-immunologische Ursache eine wichtige Rolle. Besonders gefährdet sind bei allen Formen der toxischen Lebererkrankung durch pflanzliche Mittel diejenigen Patienten, die bereits eine entsprechende Leberschädigung durchgemacht haben und dann mit der gleichen Substanz konfrontiert werden. Diese Reexposition bei vorbelasteten Patienten führt häufig zu einem erneuten raschen Auftreten der Lebererkrankung mit besonders schwerem Verlauf.

Die Aufnahme von Kräutermixturen ausländischer Herkunft ist sehr riskant, weil die Inhaltsstoffe oft nicht bekannt sind, die Zusammensetzungen wechseln und die jeweilige Menge der verwandten Mittel unterschiedlich sein kann. Kräutermixturen können darüber hinaus erhebliche Kontaminationen aufweisen. So sind einige indische Pflanzenpräparate mit speziell vorbehandelten Schwermetallen wie Arsen, Blei, Quecksilber, Zink und Zinn versetzt, die ihrerseits allein schon leberschädigend sein können. Auch einige chinesische Pflanzenpräparate sind durch Zusatz von Schwermetallen wie Arsen, Blei, Cadmium, Quecksilber und Thallium sowie mit potenten, chemisch definierten Arzneimitteln versetzt, die in der Schulmedizin angewandt werden und sich bei den verschiedenen Indika-

tionen als wirksam erwiesen haben. Zu den zugefügten chemisch definierten Arzneimitteln gehören vor allem Coffein, Acetaminophen und Indomethacin, aber auch Substanzen wie Hydrochlorothiazid, Prednisolon, Chlorzoxazon, Betamethason, Dexamethason, Theophyllin, Diazepam, Bucetin, Oxyphenbutazon, Diclofenac, Ibuprofen, Cortison, Ketoprofen, Phenobarbital, Hydrokortisonacetat, Triamcinolon, Diethylpropion, Mefenaminsäure, Piroxicam, Salicylamid und viele andere. Es ist daher gut verständlich, dass die Einnahme von chinesischen Kräutermixturen zu toxischen Lebererkrankungen führen kann, zumal viele der beigefügten Arzneimittel potenziell leberschädigende Wirkungen aufweisen. Interessanterweise sind in einzelnen chinesischen Kräutermixturen bis zu sechs verschiedene chemische Arzneimittel zugegeben worden. Andererseits sei aber auch darauf hingewiesen, dass bei immerhin 76% aller untersuchten Mixturen keine zugesetzten chemischen Arzneimittel gefunden wurden. Eine besonders große Gefahr stellen pflanzliche Mittel und Kräutermixturen dar, bei denen die zugefügten Pflanzen verwechselt worden sind. Hierdurch entsteht ein nicht kalkulierbares Risiko.

Ein weiteres Risiko besteht auch darin, dass ein Arzt ein chemisch definiertes Arzneimittel bei einem Patienten verschreibt, der zusätzlich ohne Wissen des Arztes pflanzliche Mittel einnimmt. Unter diesen Bedingungen erhöht sich das Risiko einer toxischen Leberschädigung. Besonders hinzuweisen sei auf das Johanniskraut, das eine erhebliche Steigerung der arzneimittelabbauenden Enzyme in der Leber hervorruft und dadurch die Entstehung von arzneimittelbedingten Lebererkrankungen begünstigen kann.

Symptome

Die Aufnahme von pflanzlichen Mitteln kann zu unterschiedlichen Formen von toxischen Leberschäden führen (Tab. 2), die Symptome können relativ uncharakteristisch sein oder auch als typisch für eine akute oder chronische Lebererkrankung angegeben werden. Im Allgemeinen bemerken die Patienten eine Gelbverfärbung der Augen und Haut, außerdem eine Stuhlfärbung und eine Dunkelverfärbung des Urins. Üblicherweise besteht eine allgemeine Schwäche mit Übelkeit und gelegentlichem Erbrechen. Schmerzen im rechten Oberbauch werden häufig angegeben, bei Leberzirrhose auch eine Umfangsvermehrung des Bauches infolge einer Bauchwassersucht. Selten treten Verwirrheitszustände als Zeichen des beginnenden Leberversagens auf. Auch allgemeine Blutungsneigung und Bluterbrechen bei einer Blutung aus erweiterten Venen im Bereich der Speiseröhre sind möglich. Ein sehr schweres, rasch progredientes Krankheitsbild findet man beim Budd-Chiari-Syndrom nach Einnahme von pflanzlichen Mitteln, Kräutern und Tees, die Pyrrolizidin-Alkaloide enthalten. Vorherrschende Symptome sind starke Oberbauchschmerzen, Erbrechen und Gelbsucht.

Bei der toxischen Lebererkrankung durch pflanzliche Mittel und Kräuter ist zu beachten, dass die Latenzzeit bis zum Auftreten der Symptome wenige Tage bis mehrere Monate betragen kann. Gelegentlich wird die toxische Lebererkrankung erst bei gesteigerter Dosierung klinisch auffällig. Wichtig ist auch die klinische Beobachtung, dass Patienten aus Unkenntnis nach einem Intervall oft erneut die gleichen Kräuter und pflanzlichen Mitteln einnehmen und dann nach einer jetzt relativ kurzen Latenzzeit von manchmal nur wenigen Tagen erneut die klinischen Symptome aufweisen, die häufig erst dann zur Diagnose führen.

Diagnose

Bei der körperlichen Untersuchung finden sich häufig Gelbsucht und Hautblutungen, außerdem eine Vergrößerung und Druckschmerzhaftigkeit der Leber und bei Leberzirrhose die entsprechenden typischen Befunde. Unterschiede ergeben sich durch die jeweilige Art der aufgenommenen pflanzlichen Mittel. Eine erhebliche Lebervergrößerung ist ein wichtiger Befund für ein Budd-Chiari-Syndrom nach Einnahme von Pyrrolizidin-Alkaloiden als Inhaltstoffe zahlreicher Pflanzen, Kräuter und Tees. Die Labordiagnostik sollte die GOT, GPT, Gamma-GT, AP, CHE und Eosinophile sowie das Bilirubin und den Quick-Wert umfassen, ein größeres Laborprogramm kann in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Erkrankung notwendig werden. Bei einzelnen pflanzlichen Substanzen können entsprechende Spiegelbestimmungen im Blut sinnvoll sein. Zum Ausschluss anderer Lebererkrankungen sind die entsprechenden serologischen und immunologischen Untersuchungen unabdingbar.

Mit Ultraschalluntersuchungen kann eine weitere Abklärung von Lebererkrankungen erfolgen und eine Veränderung im Bereich der Gallenwege differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Die Diagnose eines Budd-Chiari-Syndroms ist mit Hilfe der Farbdoppler-Sonographie zu stellen oder auch auszuschließen. Eine Leberpunktion kann bei längeren Krankheitsverläufen oder auch unklarem Krankheitsbild angezeigt sein. Die feingeweblichen Bilder sind vielfältig und hängen ab von dem jeweiligen pflanzlichen Mittel und der Dauer der Einnahme. Häufige feingewebliche Befunde sind eine akute oder chronische toxische Hepatitis, Leberfibrose sowie Leberzirrhose. In Einzelfällen ist auch eine Leberspiegelung durchgeführt worden. Aus diagnostischen Gründen sollte auch hier eine Bewertungsskala angewandt werden (vgl. Seite 9).

Die Häufigkeit toxischer Lebererkrankungen durch pflanzliche Mittel ist nicht genau anzugeben, da es sich meist nur um Einzelbeobachtungen handelt. Zunehmende Zahlen sind aber zu erwarten, wenn auf entsprechende Nebenwirkungen mehr geachtet wird.

Natürlicher Verlauf

Wenn ein pflanzliches Mittel eine toxische Lebererkrankung auslöst und man dieses absetzt, ist der natürliche Krankheitsverlauf uneinheitlich und von vielen Faktoren abhängig: Dazu gehören die Art des Toxins, Menge und Dauer der vorangegangenen Aufnahme und eventuelle Therapiemöglichkeiten. Häufig normalisieren sich die pathologisch erhöhten Leberwerte im Serum rasch, wie dies für Chaparral, chinesische Kräutermixturen, Ma-huang, Kavapyrone, Schöllkraut, Gamander, Comfrey und Scullap gezeigt werden konnte. Für toxische Lebererkrankungen durch Schöllkraut wurden aber auch protrahierte Verläufe und für solche durch Kava-Kava-Präparate, chinesische Kräuter, Pennyroyal, Gamander, Chaparral, Minzöl, Vogelleimdistel und Callilepis laureola schwere Krankheitsbilder mit teilweise tödlichem Ausgang beschrieben.

Therapie

Für alle Arten der toxischen Lebererkrankungen durch pflanzliche Mittel ist das sofortige Absetzen der angeschuldigten Mittel und die Vermeidung der weiteren Aufnahme erforderlich. Spezifische Therapiemöglichkeiten sind die Ausnahme, meist ist die Behandlung lediglich symptomatisch, falls überhaupt nötig. Chronische Lebererkrankungen können trotz Absetzen des Mittels zur

Leberzirrhose fortschreiten, während cholestatische Verlaufsformen vereinzelt gut auf Kortikoide ansprechen. In Einzelfällen hat sich auch die Gabe von Ursodeoxycholsäure als sinnvoll erwiesen, insbesondere bei cholestatischem Verlauf. Lebertransplantationen waren notwendig bei akutem Leberversagen durch verschiedene leberschädigende pflanzliche Mittel wie Chaparral, Kava-Kava-Präparate und Pyrrolizidin-Alkaloide.

Prognose

Bei den toxischen Lebererkrankungen durch pflanzliche Mittel ist die Prognose davon abhängig, ob die Leberschädigung nur gering oder ausgeprägter Natur ist. Außerdem spielt hier eine wichtige Rolle, ob die Schädigung reversibel, persistierend oder fortschreitend ist. Seltene lebensbedrohliche Verlaufsformen mit notwendiger Lebertransplantation oder tödlichem Ausgang sind für toxische Lebererkrankungen durch Pyrrolizidin-Alkaloide und nach Behandlung mit Kava-Kava-Präparaten, Minzöl, Vogelweid, Callilepis laureola, Gamander und Pennyroyal beschrieben worden.

Fazit

In zunehmenden Maße werden toxische und zum Teil lebensbedrohliche Lebererkrankungen unter der Einnahme von pflanzlichen Mitteln, Kräutern und Tees beobachtet, sodass eine entsprechende ärztliche Überwachung bei auffälliger Beschwerdesymptomatik dringend angezeigt ist. Um das Risiko zu minimieren, sind vor allem Überdosierungen, lange Therapiedauer, Kräutermixturen ausländischer Herkunft und zusätzliche Behandlungen mit chemischen und weiteren pflanzlichen Mitteln zu vermeiden.

Gesicherte und mögliche toxische Leberschäden durch pflanzliche Mittel (Auswahl, Tabelle 9a)

Baldrian (*Valeriana officinalis*)

Vertriebsname: zahlreiche

tox. Leberschäden (selten/fraglich): akute Hepatitis, chronische Hepatitis und Leberzirrhose

Bärlapp (*Lycopodium serratum*)

Vertriebsname: Jin Bu Huan

tox. Leberschäden: akute Hepatitis, Leberzirrhose

Beinwell (syn. *Komfrey/Schwarzwurz*) (*Symphytum officinale*)

tox. Leberschäden: Budd-Chiari-Syndrom

Borretsch (*Borago officinalis*)

Vertriebsname: Borretsch

tox. Leberschäden: Budd-Chiari-Syndrom

Chaparral (syn. *Creosot-Busch/immergrüne Zwergeiche*)
(*Larrea tridentata*)

Vertriebsname: Chaparral

tox. Leberschäden: akute Hepatitis, chronische Hepatitis

Fenchelholzbaum (*Sassafras albidum*)

Vertriebsname: Safrol-Öl

tox. Leberschäden (selten/fraglich): akute Hepatitis

Gamander (*Teucrium chamaedrys*)

Vertriebsname: Gamander

tox. Leberschäden: akute Hepatitis, chronische Hepatitis, Leberzirrhose

Gummidistel (*Atractylis gummifera*)

tox. Leberschäden: akute Hepatitis

Tab. 9a: Bei den hier und den nächsten Seiten aufgeführten toxischen Leberschäden handelt es sich bislang meist um Einzelbeobachtungen; die genaue Häufigkeit ist unklar.

Gesicherte und mögliche toxische Leberschäden durch pflanzliche Mittel (Tabelle 9b)

Heliotrop (syn. Vanilleblume/Sonnenwende) (*Heliotropum* species)

tox. Leberschäden: Budd-Chiari-Syndrom

Helmkraut (*Scutellaria* species)

Vertriebsname: Scullap

tox. Leberschäden (selten/fraglich): akute Hepatitis
chronische Hepatitis

Kreuzkraut (syn. Greiskraut) (*Senecio* species)

tox. Leberschäden: Budd-Chiari-Syndrom

Maulbeerbaum (*Morus* species)

tox. Leberschäden: akute Hepatitis, Cholestase

Meerträubchen (*Ephedra californica*)

Vertriebsname: Ma-huang

tox. Leberschäden: akute Hepatitis

Minze (*Mentha* species)

Vertriebsname: Minzöl

tox. Leberschäden: akute Hepatitis

Mistel (*Viscum album*)

Vertriebsname: Mistel

tox. Leberschäden (selten/fraglich): akute Hepatitis, chronische Hepatitis

Ox Eye Daisy (*Callilepis laureola*)

tox. Leberschäden: akute Hepatitis

Tab. 9b

Gesicherte und mögliche toxische Leberschäden durch pflanzliche Mittel (Tabelle 9c)

Poleiminze (*Mentha pulegium*)

Vertriebsname: Polei-Minzöl

tox. Leberschäden: akute Hepatitis

Rhamnus (syn. *Frangula*/Kreuzdorn/Faulbaum) (*Cascara sagrada*)

Vertriebsname: Cascara sagrada

tox. Leberschäden: akute Hepatitis, Cholestase

Rasseldose (*Crotalaria* species)

tox. Leberschäden: Budd-Chiari-Syndrom

Rauschpfeffer syn. Kawapfeffer (*Piper methysticum*)

Vertriebsnamen: Kava-Kava-Extrakte

tox. Leberschäden: akute Hepatitis

Schöllkraut (lat. *Chelidonium majus*)

Vertriebsnamen: zahlreiche

tox. Leberschäden: akute Hepatitis

Senna (*Cassia angustifolia*)

Vertriebsname: Senna

tox. Leberschäden (selten/fraglich): akute Hepatitis

Süßholzwurzel (*Glycyrrhiza glabra*)

Vertriebsname: chinesische Kräutermixtur

tox. Leberschäden: Cholestase

Vogelleimdistel

Vertriebsname: Extrakt

tox. Leberschäden: akute Hepatitis

Tab. 9c

Sehr geehrte Leser,

wir hoffen, dass wir Ihnen mit dieser Broschüre einen Überblick über Leberschäden geben konnten, die durch Arznei- oder Naturheilmittel entstehen können.

Es ist wichtig, solche Schäden frühzeitig zu erkennen. Allerdings muss auch sichergestellt sein, dass Ihr gesundheitliches Problem tatsächlich vom Medikament stammt. Mitunter werden erhöhte Leberwerte voreilig auf Medikamente geschoben und andere, behandlungsbedürftige Gesundheitsprobleme bleiben unentdeckt.

Was Sie tun können, wenn Sie eine lebertoxische Wirkung Ihres Arzneimittels befürchten:

- ◆ Lesen Sie den Beipackzettel Ihres Medikamentes, ob dort etwas von Auswirkungen auf die Leber steht (z. B. „erhöhte Transaminasen“)
- ◆ Klären Sie ab, ob Ihre Leberwerte erhöht sind. Wenn nur Ihre Gamma-GT erhöht ist, ist dies allein nicht sehr aussagekräftig und muss nicht heißen, dass Ihre Leber geschädigt wird. (Trotzdem bitte abklären.) Wenn dagegen Ihre Leberwerte GOT und GPT mehr als zwei- oder dreifach erhöht sind, kann dies auf eine Schädigung hinweisen. Hier sollte schnell reagiert werden.
- ◆ Bevor Sie selbst ein Medikament eigenständig absetzen, setzen Sie sich bitte **unbedingt** mit Ihrem Arzt in Verbindung. Wenn dieser nicht erreichbar ist, fragen Sie seine Vertretung.
- ◆ Wenn Sie zusätzlich noch andere Medikamente, pflanzliche Mittel oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen (Selbstmedikation), informieren Sie Ihren Arzt darüber.
- ◆ Stellen Sie zusammen mit dem Arzt sicher, dass auch andere, eventuell unbekannte Leberkrankheiten ausgeschlossen werden (z. B. Virushepatitis oder Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis NASH).
- ◆ Manchmal kann auch die Grunderkrankung, für die Sie

das Medikament einnehmen, zu erhöhten Leberwerten führen (z. B. bei Herzkrankheiten). Fragen Sie also bitte nicht nur isoliert einen Leberspezialisten, sondern setzen Sie sich auch mit Ihrem behandelnden Facharzt in Verbindung.

- ♦ Sprechen Sie mit Ihrem Arzt und mit Ihrer Apotheke, ob es besser verträgliche Präparate gibt. Falls nicht, klären Sie ab, was wichtiger ist: die Schonung Ihrer Leber oder die Behandlung Ihrer Grundkrankheit.

Mit freundlichen Grüßen,

Ihre

Deutsche Leberhilfe e.V.

Noch ein Wort in eigener Sache:

Die Deutsche Leberhilfe e.V. ist ein gemeinnütziger Verein und finanziert sich über Spenden und Mitgliedsbeiträge. Mit Spenden oder Ihrer Mitgliedschaft helfen Sie mit, dass wir unsere Beratung auch weiterhin anbieten können. Unsere Mitglieder erhalten viermal jährlich unsere Zeitschrift „Lebenszeichen“, die über den Stand der Therapie und Forschung bei Lebererkrankungen berichtet. Falls Sie an einer Mitgliedschaft interessiert sind, können Sie bei uns gerne ein kostenloses Ansichtsexemplar der „Lebenszeichen“ anfordern.

Deutsche Leberhilfe e.V.

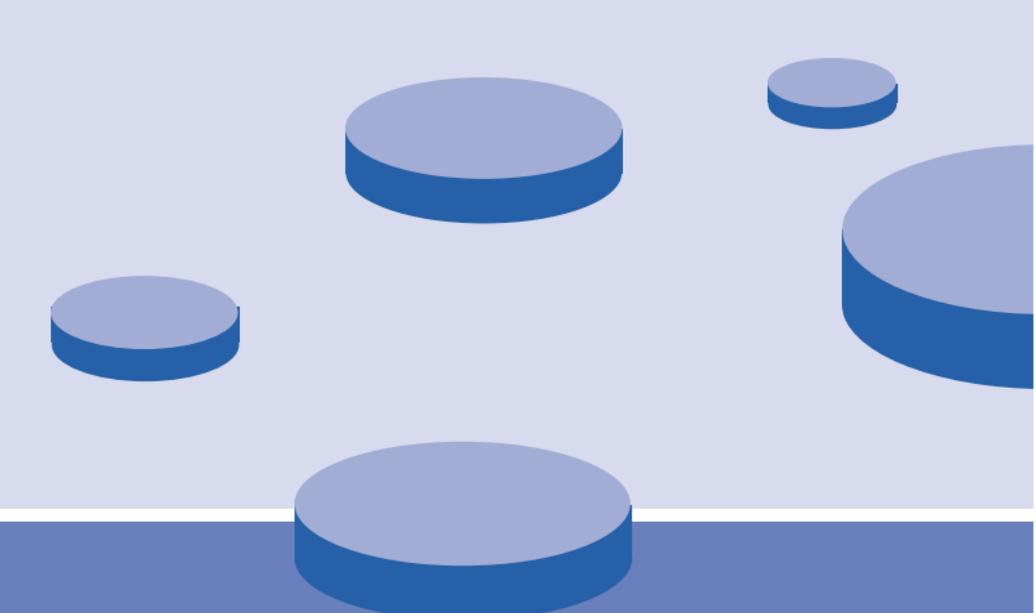
Spendenkonto: Sparkasse Melle

Konto-Nr.: 124 800, BLZ: 265 522 86

IBAN: DE95265522860000124800

BIC: NOLADE21MEL

Die Deutsche Leberhilfe e.V. ist Gründungstifter der Deutschen Leberstiftung: www.deutsche-leberstiftung.de



Wenn Sie zu Lebererkrankungen weitere Fragen haben, in Ihrer Nähe einen Leberspezialisten oder eine Selbsthilfegruppe suchen, können Sie sich gerne an uns wenden.

Deutsche Leberhilfe e.V.

Krieler Str. 100 – 50935 Köln

Tel 02 21/28 29 980 – Fax 02 21/28 29 981

www.leberhilfe.org – info@leberhilfe.org

Wir danken der Falk Foundation e.V., Freiburg,
für die Förderung dieser Broschüre.