

Toxische Leber- erkrankungen durch Medikamente und Naturheilmittel



Deutsche Leberhilfe e.V.



Ingo van Thiel
Redaktion



Prof. Dr. Andreas Geier
medizinische Beratung

Sehr geehrte Damen und Herren,

toxische Schäden können sowohl durch Medikamente als auch durch Naturheil- und Nahrungsergänzungsmittel entstehen. Es ist wichtig, dies möglichst früh zu erkennen, um die jeweilige Substanz schnell abzusetzen. Die Diagnose ist selbst für erfahrene Fachärzte nicht einfach: Oft gibt es keinen einzelnen, typischen Laborwert und keine einzelne Untersuchung, welche dies bereits eindeutig feststellen kann. Die Ursachensuche ist ein komplexes Puzzle aus Laborwerten, organischen Untersuchungen, Befragung der Betroffenen und dem Ausschluss anderer Ursachen.

Diese Broschüre wendet sich an mehrere Gruppen:

- Menschen mit Anzeichen einer Leberschädigung, bei denen die Diagnose noch abgeklärt werden muss,
- Menschen, bei denen bereits ein toxischer Leberschaden diagnostiziert wurde,
- chronisch Leberkranke, die befürchten, mit bestimmten Medikamenten ihre Leber weiter zu schädigen,
- Ärzte, welche sich zusätzlich informieren möchten,
- allgemein Interessierte.

Wir hoffen, dass Ihnen diese Broschüre bei der Orientierung weiterhilft. Ein Arztgespräch und eine individuelle Abklärung kann dieser Ratgeber natürlich nicht ersetzen.

Ihre Deutsche Leberhilfe e.V.

Inhalt

Vorwort	S. 2
DILI – was ist das?	S. 4
Leber und Arzneimittel: meistens Routine, manchmal ein Problem	S. 5
Überdosierungen	S. 6
Wechselwirkungen	S. 7
Qualitätsmängel	S. 8
Leberschäden trotz „normaler“ Medikamenteneinnahme	S. 8
Wie häufig ist DILI?	S. 10
Leberschäden durch alternative Mittel: Wie kann das sein?	S. 18
Wie diagnostiziert man ein DILI?	S. 24
DILI diagnostiziert, was nun?	S. 29
Akutes Leberversagen	S. 30
Chronische Schädigung durch DILI	S. 31
Ich bin chronisch leberkrank. Welche Mittel darf ich nehmen?	S. 33
Toxische Leberschäden melden!	S. 38
Fazit	S. 39
Weitere Informationen	S. 40
Nachwort	S. 41
Kurz und knapp: häufige Fragen und Irrtümer	S. 42

Stand: September 2019

DILI: Was ist das?

Wenn bei Ihnen der Verdacht auf einen Leberschaden durch Arznei- oder Naturheilmittel besteht, begegnet Ihnen vielleicht auch der Begriff „DILI“. DILI ist eine Abkürzung für den englischen Begriff „*drug-induced liver injury*“, also ein durch ein Medikament (*drug*) bedingter (*induced*) Leberschaden (*liver injury*).

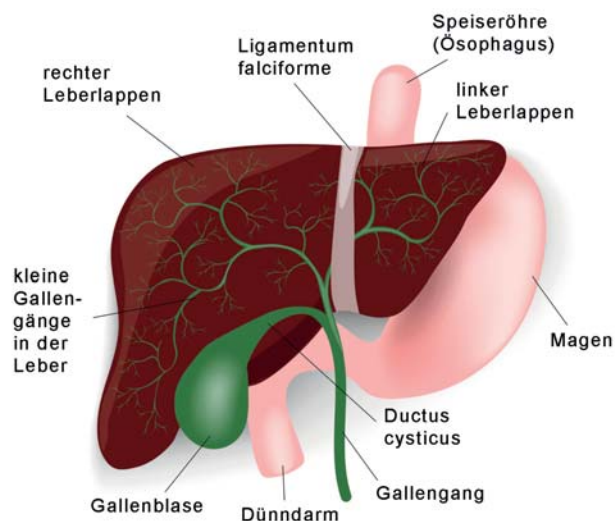
Ein DILI kann sich auf unterschiedliche Art zeigen. Bei manchen Betroffenen werden die Leberzellen (Hepatozyten) akut oder chronisch geschädigt. Bei anderen Betroffenen tritt ein akuter oder chronischer Gallestau auf. Es gibt zudem Mischformen, wo sowohl Leberzellen geschädigt werden als auch ein Gallestau auftritt. Wie ernst ein DILI für die Leber wird, ist je nach Mensch sehr unterschiedlich. Bei manchen Betroffenen sieht man nur eine leichte Erhöhung von Leberwerten im Blutbild. Bei anderen kommt es zum massiven Untergang von Leberzellen oder sogar zum lebensgefährlichen Leberversagen.

Auch eine Leberverfettung kann bei verschiedenen Medikamenten auftreten. Bei einigen HIV-Medikamenten wurde dies ebenso beobachtet wie unter Chemotherapien oder Behandlungen mit Prednisolon. Der Einfluss kann sowohl direkt vom Medikament über den Stoffwechsel erfolgen, aber auch indirekt – so kann z. B. Prednisolon zu Heißhungerattacken führen, die dann eine Gewichtszunahme und dadurch auch eine Verfettung der Leber zur Folge haben können.

Nicht jeder erhöhte Laborwert bei Medikamenteneinnahme ist dabei schon ein Grund zur Sorge: Wenn z. B. die Gamma-GT als einziger Wert erhöht ist, sollte dies zwar abgeklärt werden, beweist aber noch keinen Leberschaden. Die Gamma-GT kann auch durch andere Organe wie Herz, Nieren und Bauchspeicheldrüse beeinflusst werden. Bei DILI sind häufig mehrere Leberwerte auffällig erhöht.

Leber und Arzneimittel: meistens Routine, manchmal ein Problem

Kaum ein Organ nimmt im Körper so viele Aufgaben wahr wie die Leber. Mit 1,5 Kilogramm ist sie das größte und schwerste Organ. Jede Minute strömen anderthalb Liter Blut aus dem Magen-Darm-Trakt durch die Leber, welche Nährstoffe verarbeitet und speichert. Die Leber spielt zudem eine wichtige Rolle im Hormonstoffwechsel, der Verdauung, dem Immunsystem und der Blutgerinnung.



Zu den vielen Aufgaben der Leber gehört auch die Verarbeitung von Arzneimitteln. Diese werden im Magen-Darm-Trakt aufgenommen und über das Blut der Leber zugeführt. In den Leberzellen werden Medikamente umgebaut: Bei einigen Arzneimitteln ist dies ein notwendiger Schritt, durch den diese überhaupt erst ihre Wirksamkeit entfalten können. Andere Bestandteile werden dagegen inaktiviert und so umgewandelt, dass sie anschließend über Nieren oder die Galle ausgeschieden werden können.

Wenn Medikamente mit dem Blut zum ersten Mal durch die Leber gespült werden, werden diese oft noch nicht vollständig verarbeitet und abgebaut; dies erfolgt häufig erst, wenn sie später erneut über den Blutkreislauf die Leber erreichen. Diese verzögerte Verarbeitung ermöglicht es Arzneimitteln, auch die anderen Organe im Körper zu erreichen und dort zu wirken. Bei vielen Menschen funktioniert die Verstoffwechslung ohne Probleme. Der weit verbreitete Glaube, dass Medikamente immer leberschädlich sein müssten, stimmt so also nicht.

Allerdings kann es unter bestimmten Umständen dennoch zu toxischen Leberschäden kommen. Dies ist nicht nur durch chemisch definierte Arzneimittel möglich, sondern auch durch Naturheilmittel und andere Substanzen. Kommt es zu solchen Leberschäden durch Arznei- oder Naturheilmittel, dann meist unter folgenden Umständen:

- a) Überdosierungen,
- b) Wechselwirkungen,
- c) Qualitätsmängel und
- d) unvorhersehbare Schäden trotz „normaler“ Einnahme.

Die Grenzen sind oft fließend, so können z. B. Überdosierungen auch durch Wechselwirkungen oder Qualitätsmängel entstehen.

a) Überdosierungen

Diese können entstehen,

- wenn ein Medikament in zu hoher Menge eingenommen wird. Besonders bekannt ist z. B. akutes Leberversagen durch Paracetamol-Überdosierungen;
- wenn sich ein Medikament aus anderen Gründen in erhöhter Menge im Körper anreichert. Bei fortgeschrittener Zirrhose und gestörter Leberfunktion werden zum Beispiel viele Medikamente schlechter verstoffwechselt.

b) Wechselwirkungen

Manche Arznei- und Naturheilmittel können sich gegenseitig in ihrer Wirkung behindern oder Nebenwirkungen verstärken. Viele Medikamente steigern die Aktivität der Enzyme, welche für den Abbau zuständig sind. Dadurch wird gleichzeitig der Arzneimittelstoffwechsel angeregt. Umgekehrt kann aber der Stoffwechsel auch gehemmt werden: Dies passiert insbesondere, wenn mehrere Substanzen gleichzeitig in die Leber gelangen und sich dort die Abbauenzyme streitig machen. Dies kann in einigen Fällen dazu führen, dass auch die Wirksamkeit oder die Nebenwirkungen eines Medikaments erheblich verschlechtert werden. Naturheilmittel und insbesondere **Johanniskraut** können den Abbau vieler Arzneimittel behindern. **Alkohol** kann ebenfalls die Verstoffwechslung von Arzneimitteln verändern und toxische Nebenwirkungen auf die Leber verschlimmern. Auch **Grapefruit** kann den Medikamentenstoffwechsel beeinflussen.



Wechselwirkungen entstehen oft dadurch, dass verschiedene Arzneimittel sich in der Leber die Abbauewege streitig machen. Dies ist vergleichbar mit dem Straßenverkehr: Wenn nur ein Auto die Ausfahrt blockiert, kommen auch andere Autos nicht mehr ans Ziel und stauen sich zurück.

c) Qualitätsmängel

Qualitätsmängel treffen eher selten auf chemisch definierte Substanzen zu, deren Produktion streng kontrolliert wird. Ähnliches gilt für Generika, da es sich hier um etablierte Medikamente handelt, die in gleicher Weise und Qualität hergestellt werden wie Originalpräparate.

Häufiger wird dieses Problem bei alternativen Substanzen beobachtet, deren Produktion z.T. weniger streng kontrolliert wird. Betroffen sind insbesondere Naturheilmittel, Nahrungsergänzungsmittel und Anabolika. Die Zusammensetzung und Menge der Inhaltsstoffe kann schwanken. Oft sind Inhalts- und Zusatzstoffe gerade bei „alternativen“ Präparaten mit ungeprüfter Herkunft falsch oder unvollständig angegeben. Bei Kräutermischungen unbekannter Herkunft wurden zum Teil Verunreinigungen mit Industriegiften, Schwermetallen oder sogar Beimischungen von hochwirksamen chemischen Medikamenten gefunden.

d) Leberschäden trotz normaler Medikamenteneinnahme (idiosynkratisches DILI)

Mitunter kommt es zu toxischen Leberschäden, obwohl ein Arznei- oder Naturheilmittel so eingenommen wurde wie vorgeschrieben und keine anderen Risikofaktoren erkennbar sind. Mögliche Gründe können ein langsamerer Stoffwechsel und eine gestörte Immunreaktion durch veränderte Gene sein, aber auch ein direkter toxischer Einfluss des Medikaments auf die Leber.

Diese Form von DILI ist zwar selten, aber tückisch: In solchen Fällen können Leberschäden einen lebergesunden Menschen ohne jede Vorwarnung treffen, obwohl die Medikamente wie vorgeschrieben eingenommen wurden. Die europäische Lebergesellschaft EASL hat allein für diese

Form von DILI eine eigene Leitlinie verfasst. Eine solche Medikamentenschädigung mit unklarer Ursache wird auch als „idiosynkratisches DILI“ bezeichnet. Die Diagnose ebenso wie die Betreuung sind eine Herausforderung für Ärzte. Während Überdosierungen oft schnell innerhalb von Stunden oder weniger Tage ihre toxische Wirkung zeigen, dauert dies beim idiosynkratischen DILI viel länger: Die Latenzzeit zwischen erster Medikamenteneinnahme und den ersten Anzeichen eines Leberschadens (z. B. erhöhte Leberwerte, Gelbsucht, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Bewusstseinsintrübung) kann dort mehrere Tage oder Wochen betragen.

Ganz unbeteiligt scheint die Dosis auch beim „idiosynkratischen DILI“ nicht zu sein: 2019 erklärte die europäische Fachgesellschaft EASL, dass in vielen dieser Fälle eher hohe statt niedrige Normaldosierungen eingenommen wurden. Ein fortgeschrittenes Lebensalter und weibliches Geschlecht erhöhen wahrscheinlich ebenfalls das Risiko, durch Medikamente oder Naturheilmittel einen toxischen Leberschaden zu erleiden.

Das Immunsystem und menschliche Gene könnten bei dieser Form von Leberschaden ebenfalls mitbeteiligt sein. Bestimmte Genveränderungen machen das Immunsystem mancher Menschen weniger anpassungsfähig. Bei manchen DILIs schädigen nicht (allein) direkte toxische Effekte die Leberzellen, sondern auch autoimmune Reaktionen, bei denen das Immunsystem irrtümlicherweise körpereigene Zellen angreift. Dieses Problem kennt man auch von Autoimmunkrankheiten wie z. B. einer autoimmunen Hepatitis, deren Ursachen bis heute im Dunkeln liegen.

DILI ist nicht das Gleiche wie eine Autoimmunkrankheit, aber kann manchmal ebenfalls zu immunbedingten Schäden führen: Dies macht die Unterscheidung in einigen Fällen schwierig. Bei autoimmunen Lebererkrankungen gibt es ebenfalls eine genetische Komponente, ebenso wie eine Fehlsteuerung des Immunsystems. Manchmal kann

eine autoimmune Lebererkrankung (die möglicherweise schon vorher vorlag) erstmals nach einem toxischen Leberschaden offen ausbrechen.

Wie häufig ist DILI?

Es ist schwierig, die tatsächliche Verbreitung von Leberschäden durch Arznei- oder Naturheilmittel einzuschätzen. Viele dieser Schäden werden nicht als solche erkannt und tauchen gar nicht erst in der Statistik auf.

Bei zugelassenen Substanzen ist man auf Ärzte und Patienten angewiesen, welche solche Ereignisse den



DILI durch Arznei- und Naturheilmittel: Wir sehen wahrscheinlich nur die Spitze des Eisbergs.

Herstellerfirmen und Arzneimittelbehörden melden. Mehr zu Nebenwirkungsmeldungen finden Sie auf Seite 38.

Wenn ein Arzneimittel häufig zu lebertoxischen Schäden führt, wird dies oft schon früh in den klinischen Studien erkannt, obwohl die Teilnehmerzahlen dort begrenzt sind. In den meisten Fällen wird die Entwicklung dann bereits gestoppt oder – falls die Schädigung dosisabhängig war – das Arzneimittel nur noch in deutlich niedrigeren Dosierungen weiter untersucht.

Seltener, dadurch schwerer vorhersehbar und kaum vermeidbar sind dagegen die idiosynkratischen DILI: Diese toxischen Nebenwirkungen werden häufig erstmals beobachtet, wenn ein Arzneimittel schon zugelassen ist und bei größeren Patientengruppen angewendet wird. Wenn ein Medikament bei 1.000 Studienpatienten noch gut verträglich und sicher aussieht, ist dies zwar erst einmal erfreulich und beruhigend – aber wenn 100.000 Menschen dieses Präparat erhalten, können trotzdem noch neue Nebenwirkungen und Komplikationen auftreten. Aus diesem Grund werden gerade neu zugelassene Medikamente von den Arzneimittelbehörden besonders überwacht. Dies wird im Beipackzettel oft durch ein schwarzes Dreieck und einen Warnhinweis kenntlich gemacht.

Oft lassen sich DILI nur in rückblickenden Studien feststellen, wenn diese Leberschäden also bereits eingetreten sind. Solche Fallberichte sind nicht immer leicht einzuordnen, weil diese je nach Mensch unter unterschiedlichen Umständen eintraten (Alter, Begleiterkrankungen, Begleitmedikamente etc.). Dies macht es bislang auch schwer bis unmöglich, bei einem einzelnen Menschen vor der Einnahme eines Arzneimittels zu wissen, ob es ausgerechnet hier zu einem toxischen Leberschaden kommen könnte.

Es gibt ebenfalls keine eindeutige Antwort auf die Frage, ob chemisch definierte Arzneimittel oder Naturheilmittel häufiger zu lebertoxischen Nebenwirkungen führen:

Möglicherweise hängt dies mit davon ab, wie häufig oder selten bestimmte Arznei- oder Naturheilmittel je nach Land und Gesellschaft konsumiert werden. In Europa und den USA gelten chemisch definierte Arzneimittel nach wie vor als häufigste DILI-Ursache; in Asien sollen dagegen komplementäre und alternative Arzneien öfter der Grund sein, wie die EASL-Leitlinie erklärt.

Im DILIN-Register (Drug Induced Liver Injury Network) aus den USA, welches Fallberichte sammelt und auswertet, waren im Jahr 2014 noch 80 % der DILI-Fallberichte durch chemisch definierte Arzneimittel bedingt. Der Anteil anderer Substanzen (Naturheil- und Nahrungsergänzungsmittel sowie Anabolika) lag bei 20 %; dieser Anteil scheint zuzunehmen, da er zehn Jahre zuvor noch bei 7 % lag.

Auf den folgenden Seiten finden Sie zwei Tabellen. Die erste vergleicht vorhersehbare und unvorhersehbare Leberschäden bei zugelassenen Arzneimitteln. Die zweite gibt einen Überblick, welche Arten von Leberschäden unter bestimmten Medikamenten beobachtet wurden. Dies waren meist seltene, aber zum Teil ernste Einzelfälle. Die Tabellen sollen im Verdachtsfall bei der Ursachensuche helfen.

Wichtiger Hinweis: Dies sind *keine Verbotlisten* und bedeuten auch *nicht*, dass jeder Mensch durch diese Mittel Leberprobleme bekäme! Manchmal haben selbst Leberkranke zusätzliche Begleiterkrankungen, welche die Einnahme mancher dieser Mittel erforderlich machen können. Im Einzelfall muss die Einnahme daher ärztlich geklärt werden.

Fallberichte: Leberschäden durch zugelassene Arzneimittel

Hinweis: Dies ist *keine* Verbotliste! Die Einnahme sollte individuell ärztlich besprochen werden.

vorhersehbare Leberschäden z.B. bei Überdosierung (intrinsisches DILI):

Amiodaron*	HIV-Medikamente (HAART)
Anabolika	Heparin
Antimetabolite	Nikotinsäure
Cholestyramin**	Paracetamol
Cyclosporin	Statine*
Valproinsäure	Tacrin**

seltene, unvorhersehbare, auch in Normaldosis mögliche Schäden (idiosynkratisches DILI):

Allopurinol	Flutamid	Phenytoin
Amiodaron*	Halothan	Pyrazinamid
Amoxicillin-	Isoniazid	Propylthiouracil
Clavulansäure	Ketoconazol	Statine*
Bosentan	Leflunomid	Sulfonamid
Dantrolen	Lisinopril	Terbinafin
Diclofenac	Lapatinib	Ticlopidin
Disulfiram	Methyldopa	Tolvaptan
Felbamat	Minocyclin	Toclapon
Fenofibrat	Nitrofurantoin	Trovafoxacin
Flucloxacillin	Pazopanib	

* Diese Medikamente tauchen in beiden Kategorien auf.

** leicht erhöhter Leberwert (GPT) ohne Gelbsucht

Tabelle modifiziert nach: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>

Verschiedene Formen von toxischen Leberschäden je nach Arzneimittel (1)

Art der Schädigung	Was ist das?	Bei welchen Arzneimitteln/Substanzen beobachtet?
idiosynkratisches DILI	<p>unerwartete/untypische Leberschädigung durch ein Mittel trotz normaler Einnahme, welche Leberzellen, Gallengänge oder beides betrifft.</p> <p>Ob eher Leberzellen oder Gallengänge oder beide betroffen sind, wird anhand von zwei Laborwerten bei der ersten Untersuchung eingeschätzt: der GPT und der alkalischen Phosphatase (AP) sowie dem Verhältnis der beiden Werte zueinander (GPT/AP-Verhältnis).</p> <p><u>hepatozelluläres Muster (Leberzellen):</u></p> <ul style="list-style-type: none">- AP normal, aber GPT mindestens fünffach erhöht <i>oder</i>- GPT geteilt durch AP = größer oder gleich 5 <p><u>cholestatiches Muster (Gallestau):</u></p> <ul style="list-style-type: none">- GPT normal, aber alkalische Phosphatase mindestens zweifach erhöht <i>oder</i>- GPT geteilt durch AP = kleiner oder gleich 2 <p><u>gemischtes Muster:</u> GPT geteilt durch AP = größer als 2 und kleiner als 5</p> <p><u>chronisches DILI:</u> zunächst akutes DILI und ein Jahr später weiterhin aktive Leberschädigung</p>	<p><u>antimikrobielle Substanzen:</u> Amoxicillin-Clavulanat, Erythromycin, Flucloxacillin, Interferon alpha/Peginterferon, Isoniazid, Ketoconazol, Minocyclin, Nevirapin, Nitrofurantoin, Pyrazinamid, Rifampicin, Cotrimoxazol und Sulfonamide</p> <p><u>zentrales Nervensystem:</u> Carbamazepin, Chlorpromazin, Dantrolen, Halothan, Phenytoin und Valproate</p> <p><u>kardiovaskulär:</u> Amiodaron, Hydralazin, Methyldopa, Quinidine, Statine (Atorvastatin und Simvastatin)</p> <p><u>immunomodulatorisch:</u> Azathioprin/6-Mercaptopurin, Infliximab, Interferon beta, Methotrexat und Thioguanin</p> <p><u>antineoplastisch:</u> Busulfan, Floxuridin und Flutamid</p> <p><u>rheumatologisch:</u> Allopurinol, Auranofin/Goldverbindungen, Diclofenac, Ibuprofen, Nimesulid and Sulindac</p> <p><u>endokrin:</u> anabolisch androgene Steroide, Östrogene/Progestine und Propylthiouracil</p> <p><u>andere:</u> Disulfiram und Ticlopidin</p>
DRESS-Syndrom	<p>schwere Arzneimittelreaktion mit Fieber, Hautausschlag, hohen Leberwerten und Beteiligung mehrerer Organe (z. B. Leber, Herz, Lunge, Nieren)</p>	<p>Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital), Minocyclin, Allopurinol, Abacavir und Nevirapin</p>
autoimmune Hepatitis	<p>akutes DILI und Laborwerte und/oder Zellveränderungen in der Leberpunktion, die typisch für eine autoimmune Hepatitis sind</p>	<p>Diclofenac, Halothan, Indomethacin, Infliximab, Methyldopa, Minocycline, Nitrofurantoin und Statine</p>

Fortsetzung auf den nächsten beiden Seiten

Verschiedene Formen von toxischen Leberschäden je nach Arzneimittel (2)

Art der Schädigung	Was ist das?	Bei welchen Arzneimitteln/Substanzen beobachtet?
Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)	akutes DILI und Befund in der Biopsie und/oder Magnetresonanztomographie, der ähnlich wie bei einer Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) aussieht	Amiodaron, Atorvastatin, Amoxicillin-Clavulanat, Gabapentin, Infliximab, 6-Mercaptopurine, Sevofluran und Venlafaxin
Vanishing Bile Duct Syndrome (VBDS)	chronischer Gallestau mit Verlust der Gallengänge	Azathioprin, Androgene, Amoxicillin-Clavulanat, Carbamazepin, Chlorpromazin, Erythromycin, Estradiol, Flucloxacillin, Phenytoin, Terbinafine und Co-trimoxazol
granulomatöse Hepatitis	in der Biopsie Leberentzündung mit kleinen Zellknötchen (Granulomen) aus mononukleären Zellen in der Leber	Allopurinol, Carbamazepin, Methyldopa, Phenytoin, Quinidin und Sulphonamid
akute Fettleber	seltenes Syndrom, Gefahr von Leber- und Multiorganversagen, gleichzeitig massive mikrovesikuläre Leberverfettung. <i>Dies ist <u>nicht</u> das Gleiche wie die allgemeine Diagnose „Fettleber“!</i>	Amiodaron, Didanosin, Stavudin, Valproat und Zalcitabin
arzneimittelbedingte Fettlebererkrankung	durch Arzneimittel bedingte, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung	Methotrexat, 5-Fluorouracil, Irinotecan, Tamoxifen, Corticosteroide, Lomitapid und Mipomersen
noduläre regenerative Hyperplasie	kleine Regeneratknoten in der Leber, aber keine Zirrhose: Die Portalfeldarchitektur bleibt gewahrt.	Azathioprin, Busulphan, Bleomycin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Cystein-Arabinosid, Carmustin, Doxorubicin, 6-Thioguanin und Oxaliplatin
Lebertumoren	Leberzelladenome oder Leberzellkarzinome (HCC) in Bildgebung	anabole androgene Steroide und orale Kontrazeptiva

Hinweis: Diese Tabelle beruht auf Fallberichten, aber ist **keine** Verbotsliste. Einige der hier genannten Mittel werden – in Absprache mit ihren Ärzten – sogar von chronisch Leberkranken eingenommen.

Leberschäden durch alternative Mittel: Wie kann das sein?

Naturheil- und Nahrungsergänzungsmittel genießen bei breiten Teilen der Bevölkerung den Ruf, aufgrund ihrer natürlichen Bestandteile immer gesund und harmlos zu sein. Leider ist aber auch die Natur nicht immer unschädlich: So finden sich in der Natur nicht nur lebenswichtige Nahrungsmittel und medizinisch wirksame Kräuter, son-



dern auch einige der tödlichsten Gifte (z. B. Tollkirsche oder Knollenblätterpilz). Individuelle Unverträglichkeiten sind grundsätzlich auch bei natürlichen Substanzen möglich. Für Naturheil- und Nahrungsergänzungsmittel gibt es einen großen Markt – ähnlich wie für chemisch definierte Arzneimittel. In Deutschland wurden laut der Wirtschaftsplattform Statista im Jahr 2018 mit alternativmedizinischen Mitteln Umsätze von gut zwei Milliarden Euro gemacht. Wie groß Angebot und Nachfrage im Alternativbereich sind, zeigt der Blick in das breite Sortiment von Onlineanbietern und die vollen Regale in Apotheken und Drogeriemärkten. Naturheil- und Nahrungsergänzungs-

mittel werden ebenfalls von pharmazeutischen Unternehmen hergestellt. Manche Hersteller bieten sowohl alternative als auch chemisch definierte Arzneimittel an.

Bei toxischen Leberschäden durch alternative Substanzen gibt es viele Gemeinsamkeiten mit Leberschäden durch chemisch definierte Arzneimittel: Überdosierungen oder Wechselwirkungen sind in beiden Fällen riskant. Menschliche Gene könnten bei Naturheilmitteln ebenso wie Arzneimitteln das individuelle Risiko erhöhen, ein idiosynkratisches DILI zu erleiden – also völlig überraschend einen Leberschaden zu entwickeln, obwohl ein Mittel wie vorge-schrieben in normaler Dosis eingenommen wurde.

Es gibt jedoch auch Unterschiede; diese betreffen z.T. die Herstellungsprozesse und Informationsbeilagen alternativer Substanzen. Kommunikationsfehler und falsche Erwartungen im Alltag führen zudem dazu, dass Leberschäden durch alternative Mittel häufig erst später erkannt werden.

Der alternativmedizinische Markt ist insgesamt weniger reguliert als der Markt der chemisch definierten Arzneimittel. In der Regel wird ein neues Arzneimittel über viele Jahre in Tierexperimenten und Menschenstudien auf seine Wirksamkeit und Sicherheit geprüft, bevor die Herstellerfirma überhaupt eine Zulassung beantragen darf. Hierfür muss die Firma ihre vollständigen Studiendaten bei der zuständigen Arzneimittelbehörde einreichen. Die Behörde prüft diese Daten und entscheidet anschließend über die Marktzulassung. Nur etwa eine von 5.000 Substanzen im Labor besteht alle klinischen Prüfungen und landet als fertiges Medikament in der Apotheke. Nach der Zulassung wird die Sicherheit eines Arzneimittels weiter überwacht. Treten im Praxisalltag neue Nebenwirkungen oder Komplikationen auf, müssen Ärzte ebenso wie die Herstellerfirmen umgehend eine Verdachtsmeldung an die Arzneimittelbehörden machen. Dieses System der Arzneimittelüberwachung nennt sich „Pharmakovigilanz“ und ist in

Deutschland seit 1978 gesetzlich verankert. Wenn sich ein Verdacht auf eine neue Nebenwirkung erhärtet, hat dies Konsequenzen: Mal wird der Beipackzettel um Warnhinweise ergänzt, manchmal verschickt die Herstellerfirma auch ein Rundschreiben an Ärzte („Rote-Hand-Brief“) und weist auf die neu erkannte Neben- oder Wechselwirkung hin. In Extremfällen kann die Zulassung eines Medikaments eingeschränkt oder ganz zurückgezogen werden.

Diese Vorgaben gelten eigentlich gleichermaßen für chemische und pflanzliche Arzneimittel: Toxische Leberschäden führten im Jahr 2000 zur Marktrücknahme des Diabetesmittels Troglitazon und 2010 des Lungenarzneimittels Sitaxentan. Rezeptfreie pflanzliche Kava-Kava-Präparate gegen Angstzustände wurden 2007 vom deutschen Markt genommen, nachdem es umstrittene Verdachtsfälle von Leberschäden gab, und erst 2015 als rezeptpflichtige Mittel unter strengen Sicherheitsauflagen wieder zugelassen. Seit 2018 darf das Schöllkraut-haltige Magenmittel Iberogast® laut Beipackzettel nicht mehr eingenommen werden, wenn Patienten schwanger oder leberkrank sind bzw. andere leberbelastende Medikamente benötigen.

Einzelne Hersteller alternativer Mittel haben in der Vergangenheit versucht, die Vorgaben zu umgehen, indem sie ihre Produkte nicht als Heilmittel, sondern als „Nahrungsergänzungsmittel“ deklarierten (z.B. Nonisaft). Nahrungsergänzungsmittel unterliegen weniger strengen Regelungen, allerdings darf für diese keine medizinische Wirksamkeit versprochen oder suggeriert werden.

Ein weiteres Problem: Inhaltsstoffe werden bei Naturarzneien, Nahrungsergänzungsmitteln und auch Bodybuilding-Produkten oft ungenau oder unvollständig angegeben. Selbst vorsichtige Verbraucher, welche die Beipackzettel oder Verpackungsangaben lesen, können dann nicht erkennen, ob ihr Mittel möglicherweise noch weitere Substanzen enthält.

Besonders riskant sind Produkte unklarer Herkunft, welche über das Internet angeboten und häufig an sämtlichen Kontrollinstanzen vorbei verkauft werden. Einige Kräutermischungen werden von Hand hergestellt und die Wirkstoffmengen sind sehr unterschiedlich zusammengesetzt. Bei Laboruntersuchungen wurden in einigen Fällen Verunreinigungen mit Schwermetallen und Umweltgiften entdeckt. Mitunter wurden sogar heimliche Beimischungen von hochwirksamen, chemischen Arzneimitteln gefunden. Viele Betroffene denken zunächst nicht an die Möglichkeit, dass ausgerechnet ihr Naturheil- oder Nahrungsergänzungsmittel die Ursache ihrer Beschwerden sein könnte. Manche Patienten erhöhen sogar noch die Dosis in der Hoffnung, dass es ihnen dann schneller wieder besser gehe. Auch im Arztgespräch geben Patienten oft nicht die Einnahme alternativer Substanzen an, entweder weil sie gar nicht daran denken, oder weil sie verständnislos bzw. negative Reaktionen ihrer Ärzte befürchten. Toxische Leberschäden durch alternative Mittel werden daher oft noch später entdeckt als Arzneimittelschäden.

Im amerikanischen DILIN-Register war nur eine Minderheit (20%) der gemeldeten Leberschäden durch alternative Substanzen verursacht. Wenn es zu solchen Schäden kam, gab es im Verhältnis aber mehr schwere und tödliche Verläufe als bei chemisch definierten Arzneimitteln; dies könnte zumindest teilweise auf verspätete Diagnosen, späteres Absetzen oder Überdosierungen dieser Mittel zurückgehen.

Daher empfiehlt die europäische EASL-Leitlinie allen Fachärzten, ihre Patienten aktiv nach der Einnahme von alternativen Mitteln zu befragen. Umgekehrt sollten Patienten ihre behandelnden Ärzte über alles informieren, was sie einnehmen: rezeptfreie Arznei-, Naturheil- und Nahrungsergänzungsmittel sowie andere (ggf. auch nicht legale) Substanzen.

Fallberichte: Leberschäden durch pflanzliche Mittel und Nahrungsergänzungsmittel

Hinweis: Dies ist *keine* Verbotsliste (mit Ausnahme illegaler oder nicht zugelassener Mittel). Das Risiko-Nutzen-Verhältnis ist aber z. T. nicht eingehend untersucht, und wir raten grundsätzlich zur Vorsicht: Bevor Sie hiervon etwas nehmen, suchen Sie bitte ärztlichen Rat!

pflanzliche Mittel:	Welcher Schaden:
Pyrrrolizidinalkaloide, z.B. in <i>Crotalaria</i> , <i>Senecio</i> , <i>Heliotropium</i> , <i>Symphytum officinale</i> (Beinwell)	venöse okklusive Leberkrankheit (akut oder chronisch)
Gamander (<i>Teucrium chamaedrys</i>)	AHH, ACH, ALV, chronische Hepatitis, Zirrhose, Cholangitis
Polei-Gamander (<i>Teucrium polium</i>)	AHH, ACH, ALV
Leimdistel (<i>Atractylis gummifera</i> L.)	AHH, ACH, ALV
Südafrikanische Ox-Eye Daisy (<i>Callilepis laureola</i> L.)	AHH, ALV
Polei-Minze/Flohkraut (<i>Mentha pulegium</i>)	AHH, ACH, ALV
Frauenminze (<i>Hedeoma pulegioides</i>)	AHH, ACH, ALV
Schöllkraut*, z. B. in Iberogast® (<i>Chelidonium majus</i>)	AHH, ACH, ALV, chron. Hepatitis, Cholangitis
Kava-kava (<i>Piper methysticum</i>)	AHH, ACH, ALV, chronische Hepatitis
Grüntee-Extrakt (<i>Camellia sinensis</i>)	AHH, ACH, ALV
Traubensilberkerze (<i>Actaea racemosa</i>)	AHH, ACH
Nonisaft (<i>Morinda citrifolia</i>)	AHH, ACH, ALV
Sägepalme (<i>Serenoa</i>)	ACH
Niembaum (<i>Azadirachta indica</i>)	Mikrovesikuläre Steatose
Khat (<i>Catha edulis</i>)	AHH, ACH, ALV
Borretsch (<i>Borago officinalis</i>)	AHH, ACH
Sennes (<i>Cassia angustifolia</i>)	AHH, ACH
Kreosotbusch (<i>Larrea tridentata</i>)	AHH, ACH, Cholangitis, chronische Hepatitis, Zirrhose

pflanzliche Mittel aus Asien (chinesisch, japanisch, ayurvedisch):	Welcher Schaden:
<i>Lycopodium serratum</i> (Jin Bu Huan)	AHH, ACH, ALV
Ephedra (Ma Huang)	AHH mit Autoimmunität
Sho-Saiko-To (Xiao-Chai-Hu-Tang; komplexe Mischung)	AHH/chronische Hepatitis
Dai-Saiko-To (komplexe Mischung)	AHH mit Autoimmunität
Chaso und Onshido	AHH, ACH, ALV
Boh-Gol-Zhee/Bu Ku Zi	ACH
<i>Polygonum multiflorum</i> (Shou-Wu-Pian)	AHH, ACH
<i>Ganoderma lucidum</i> (Linghzi)	AHH
<i>Brena officinalis</i> (Chi R Yun)	AHH
<i>Dysosma pleiantha</i> (Boh-Gol-Zhee)	AHH

Nahrungsergänzungsmittel:	Welcher Schaden:
Usninsäure mit anderen Inhaltsstoffen: – LipoKinetix® – UCP-1® – Oxy ELITE®	AHH, ALV AHH, ALV AHH, ALV
Hydroxycut®	AHH, ACH, ALV, AHH mit Autoimmunität
Linolsäure	AHH
Plethoryl® (Vitamin A)	AHH, ACH, chronische Hepatitis, Zirrhose
illegale Anabolika	AHH, ACH, Leberadenom, HCC, venöse okklusive Leberkrankheit

Abkürzungen:

ACH = akute cholestatische Hepatitis, Leberentzündung mit Gallestau
AHH = akute hepatozelluläre Hepatitis, Leberentzündung der Hepatozyten --- **ALV** = akutes Leberversagen

* Schöllkraut-haltige Mittel sind bei bestehenden oder stattgehabten Lebererkrankungen, Einnahme anderer lebertoxischer Arzneimittel sowie Schwangerschaft kontraindiziert.

Tabelle modifiziert nach: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>

Wie diagnostiziert man ein DILI?

Es ist nur bei bestimmten Medikamenten wie z. B. verschiedenen Tumor-, HIV- oder Immuntherapien üblich, vorsorglich die Leberwerte zu überwachen. Daher fällt zum Teil erst durch Symptome wie z. B. eine Gelbfärbung der Haut und Augen, Übelkeit, Druckschmerzen im rechten Oberbauch oder gar Bewusstseinsstörungen auf, dass eventuell etwas mit der Leber nicht stimmt. Bei Medikamenten mit bekanntem Leberisiko sollten Ärzte ihre Patienten über mögliche Symptome informieren und anweisen, dann



schnell vorstellig zu werden, um weitere Untersuchungen zu veranlassen.

Meist gibt es keinen einzelnen Laborwert und keine einzelne organische Untersuchung, welche einen toxischen Leberschaden sofort eindeutig feststellen könnte; nur selten ist die Situation schnell so eindeutig wie nach einer Paracetamol-Überdosierung. Die Diagnose eines DILI ist anspruchsvoll und umfasst sowohl Laboruntersuchungen, organische Untersuchungen, den Ausschluss anderer Erkrankungen, eine individuelle Erhebung der Krankengeschichte und eine Recherche, inwieweit für ein Medika-

ment schon vergleichbare Fälle von Leberschäden bekannt sind.

Je mehr Aspekte zusammenpassen, desto wahrscheinlicher oder sicherer ist die Diagnose. Wichtig sind eine Befragung der Betroffenen oder ihrer Angehörigen, wie lange das Medikament in welcher Dosis eingenommen wurde, ob es Begleitmedikationen gibt und wann erste Beschwerden auftraten. Laboruntersuchungen sind dringend notwendig, je nach Art der Erkrankung auch organische Untersuchungen. Ultraschall gehört immer dazu. Ob spezifischere, invasive Untersuchungen wie eine Leberpunktion nötig sind, hängt im Einzelfall davon ab, in welche Richtung der Verdacht geht.

Laborwerte können einen ersten Hinweis liefern, ob eher die Leberzellen (Hepatozyten) betroffen sind, ob es sich um einen Gallestau handelt oder eine Mischform aus beiden Erkrankungen. Stark erhöhte GPT (ALT) und GOT (AST) finden sich eher, wenn die Leberzellen, also die Hepatozyten geschädigt werden. Eine stark erhöhte Gamma-GT (γ -GT, GGT) und alkalische Phosphatase (AP) weisen eher auf Probleme mit den Gallengängen bzw. Gallestau hin, also eine Cholestase. Endgültige Antworten liefern diese Laborwerte zwar nicht und können auch bei zahlreichen anderen, nicht toxischen Lebererkrankungen erhöht sein; sie liefern aber einen wichtigen Puzzlestein für die Diagnose. Auf der folgenden Seite finden Sie eine Übersicht, welche Art von Leberschädigung bei unterschiedlichen Substanzen eher im Laborbild beobachtet wurde.

Ein Großteil der DILI-Diagnostik besteht darin, zunächst andere Erkrankungen auszuschließen. Die Leber kann auch durch Infektionskrankheiten, Alkohol sowie durch autoimmune oder Stoffwechselerkrankungen geschädigt werden, wodurch z.T. ähnliche Symptome und Krankheitszeichen entstehen können. Die Unterscheidung ist wichtig, da andere Erkrankungen ganz anders behandelt oder beglei-

Laborwerte bei DILI: Schädigungsmuster je nach Mittel

Leberzellen (hepatozellulär)	Gallestau (cholestatisch)	Mischung aus beidem
Allopurinol	Amoxicillin- Clavulansäure	Allopurinol
Clindamycin	Anabolika	Azathioprin
Clopidogrel	Captopril	Carbamazepin
Disulfiram	Cefazolin	Chlorpromazin
Fluoxetin	Chlorpromazin	Clindamycin
Flutamid	Cyproheptadin	Cyproheptadin
Imatinib	Enalapril	Doxycyclin
Interferon alpha und beta	Griseofulvin	Methimazol
Irbesartan	Macrolide	Mycophenolat mofetil
Isoniazid	Metamizol	Phenobarbital
Ketoconazol	Orale Kontrazeptiva	Phenytoin
Lamotrigin	Östrogene	Sulfonamide
Levofloxacin	Sulfonyleurea	Trimethoprim- sulfamethoxazol
Lisinopril	Terbinafin	Verapamil
Losartan	Ticlopidin	
Methotrexat	Trimethoprim- sulfamethoxazol	
Methylidopa	Verapamil	
Minocyclin		
Mycophenolat mofetil		
Nitrofurantoin		
NSAIDs		
Omeprazol		
Paracetamol		
pflanzliche Mittel		
Pyrazinamid		
Propylthiouracil		
Rifampicin		
Valproinsäure		

*DILI sind selten, aber **wenn** es dazu kommt, sieht das Blutbild oft je nach Substanz unterschiedlich aus. Bei Leberzellschädigungen sind eher GPT und GOT stark erhöht, bei Gallestau eher die Gamma-GT und alkalische Phosphatase (vgl. S. 14).*

Tabelle nach: Marrone G et al.: Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2017; 21 (1 Suppl): 122-134

tet werden; und natürlich will man keine wichtigen Medikamente aufgrund eines falschen Verdachts absetzen.

Manche vermeintlichen Arzneimittelschäden entpuppen sich stattdessen als Infektionen mit Hepatitis-C- oder Hepatitis-E-Viren. Antikörper gegen diese Infektionen werden oft erst nach mehreren Wochen oder gar Monaten positiv. Neuinfektionen mit diesen Viren können daher zunächst übersehen werden, falls sich die Diagnostik auf die normalerweise üblichen Antikörpertests beschränkt. In den ersten Wochen lassen sich solche Infektionen nur durch einen kostenaufwendigen PCR-Test erkennen, der direkt nach diesen Viren sucht und von Krankenkassen nur unter bestimmten Umständen erstattet wird.

Zur Ausschlussdiagnose gehören auch Fettlebererkrankungen; diese betreffen etwa ein Viertel der Bevölkerung und können bei schwerer Ausprägung ebenfalls zu Symptomen und erhöhten Werten führen.

Erbliche Stoffwechselerkrankungen wie z.B. eine Eisenspeicherkrankheit (Hämochromatose), Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson) oder Alpha-1-Antitrypsinmangel müssen ebenso ausgeschlossen werden.

Besonders schwer ist es, zwischen einem DILI und einer akuten autoimmunen Hepatitis (AIH) zu unterscheiden, denn sowohl Laborwerte, Autoantikörper und sogar eine Lebergewebsprobe können bei beiden Erkrankungen gleich aussehen. Spezielle Gentests sind in der Praxis noch nicht üblich, aber könnten in Zweifelsfällen helfen, früher zwischen einem DILI und einer autoimmunen Hepatitis zu unterscheiden. Die EASL-Leitlinie von 2019 listet hier einige Genmutationen mit langen, unaussprechlichen Namen auf: Die HLA-Genmutationen DRB1*03:01 und/oder DRB1*04:01 finden sich häufiger bei einer autoimmunen Hepatitis. Andere Genmutationen lassen in solchen Situationen eher einen toxischen Leberschaden vermuten: Dazu gehören unter anderem HLA DRB1*15:01, B*57:01, A*31:01,

A*33:01, B*35:02 sowie eine Reihe von Mutationen von DRB1*16:01 bis DQB1*05:02.

Cortison kann sowohl eine toxische Leberentzündung als auch eine autoimmune Hepatitis abmildern. Mitunter zeigt erst der weitere Verlauf, welche der beiden Krankheiten vorliegt: Schleicht man Cortison bei AIH aus, flammt die Entzündung oft schnell wieder auf. Verringert man die Cortison-Dosierung bei DILI und setzt dieses schließlich ganz ab, bleibt in der Regel alles ruhig.

Bei einem DILI-Verdacht muss auch geprüft werden, ob für das jeweilige Arznei- oder Naturheilmittel schon solche Nebenwirkungen bekannt sind. Auf der englischsprachigen Internetseite livertox.nlm.nih.gov werden Informationen zu bekannten lebertoxischen Schäden verschiedener Arznei-, Naturheil- und Nahrungsergänzungsmittel gesammelt und erklärt.

Dies kann ebenfalls helfen, einen Verdacht zu erhärten oder auch zu entkräften. Wenn z.B. für ein Arzneimittel bekannt ist, dass dieses erst nach mehrmonatiger Einnahme zu Gallestau führen kann, ein Patient aber schon nach einer Woche plötzlich eine Leberentzündung bekommt – ohne Gallestau – dann passt hier etwas nicht zusammen! Entweder wird hier gerade eine neue Nebenwirkung dieses Medikaments entdeckt, was durchaus möglich ist, sehr viel häufiger stellt sich aber heraus, dass der Betroffene aus einem anderem Grund leberkrank geworden ist.

DILI diagnostiziert, was nun?

Bei fast allen toxischen Schäden muss das verantwortliche Mittel sofort und dauerhaft abgesetzt werden, um weitere Schädigungen möglichst zu vermeiden. Ausnahmen, welche jedoch im Einzelfall genau geprüft werden müssen, kann es bei bestimmten lebenswichtigen Therapien geben. In den meisten Fällen ist es brandgefährlich, wenn das gleiche Mittel absichtlich oder unabsichtlich weiter bzw. wieder eingenommen wird (Reexposition), da dies zu einer



noch rascheren und schwereren Leberschädigung führen kann als beim ersten Mal und das Risiko für Tod oder Transplantation hier erheblich steigt.

In vielen Fällen reicht es bereits, das verdächtige Medikament, Naturheil- oder Nahrungsergänzungsmittel abzusetzen: Häufig stoppen dann auch die leberschädlichen Vorgänge innerhalb weniger Tage oder Wochen und die Leber kann sich ganz oder teilweise erholen.

In seltenen Fällen kann das DILI aber chronisch werden und die Leberschädigung weiter bis zu Zirrhose und Leberversagen voranschreiten, obwohl das verantwortliche Medikament abgesetzt wurde. Bei bestimmten Schädigungen

der Gallengänge trat in Einzelfällen ein *Vanishing Bile Duct Syndrome* auf – ein Syndrom, bei dem die Gallengänge weiter zerstört werden und verschwinden.

Es gibt keine Therapie, die gegen jede Form von DILI wirkt. In manchen Fällen wurden gezielt bestimmte Mittel eingesetzt, was aber sehr von der Art des toxischen Leberschadens abhängt. Wenn Leflunomid oder Terbinafin zum Leberschaden führen, kann eine kurze, gezielte Cholestyramin-Therapie die schädlichen Einflüsse ausbremsen. Wenn Valproat zur Leberschädigung führt, kann eine intravenöse Behandlung mit Carnitin den Verlauf abmildern. Bei Paracetamol-Schädigung wird N-Acetylcystein oft erfolgreich eingesetzt; inwieweit N-Acetylcystein auch bei anderen toxischen Leberschädigungen schützt, ist bislang nicht ausreichend belegt.

Unklar ist derzeit, wie wirksam Ursodeoxycholsäure gegen cholestatische Arzneimittelschäden ist.

Bei schweren toxischen Leberschädigungen, an denen das Immunsystem beteiligt ist, kann Cortison die Entzündung stoppen. Die Entscheidung sollte idealerweise im Einzelfall von einem Ärzteteam aus verschiedenen Fachrichtungen (inklusive Hepatologen) getroffen werden.

Akutes Leberversagen

Akutes Leberversagen ist lebensgefährlich und eine Lebertransplantation häufig die aussichtsreichste Behandlung. Im frühen Stadium des akuten Leberversagens kann N-Acetylcystein verhindern, dass Begleiterscheinungen wie z. B. schwere Hirnstörungen durch Giftstoffe (hepatische Enzephalopathie) entstehen; möglicherweise hat die Substanz auch gewisse schützende Effekte für die Nieren, die bei DILI oft in Mitleidenschaft gezogen werden. Zum

Teil werden auch Corticosteroide eingesetzt, wobei unklar ist, inwieweit dies die Überlebenschancen ohne Transplantation erhöht.



Chronische Schädigung durch DILI

Derzeit gibt es keine Therapie, welche eine chronische Leberschädigung (z. B. Fibrose oder Zirrhose) durch DILI oder andere Leberkrankheiten zurückbilden kann. Solche Mittel zu finden, ist ein Ziel der Forschung.

Viele Betroffene nehmen Mariendistel- oder Artischockenpräparate in der Hoffnung ein, ihre Leber damit zu schützen. Die Wirksamkeit bei DILI ist nicht untersucht und wird von Fachärzten bezweifelt, immerhin sind bislang keine Leberschäden durch diese Substanzen bekannt.

Für Artischocken kennen wir keine brauchbaren Daten. Mariendistelpräparate wurden bei anderen Lebererkrankungen wie z. B. Hepatitis C, PBC oder Alkoholschäden in Studien über begrenzte Zeiträume untersucht: Hier wirkten Mariendistelpräparate leider nicht besser als ein Placebo.



Für Betroffene, die ihrer Leber „etwas Gutes tun“ wollen, sind dies unbefriedigende Nachrichten.

Derzeit bleibt nur der Rat, nach einem DILI-Ereignis möglichst leberschonend zu leben: An erster Stelle steht, das verantwortliche Mittel ebenso zu meiden wie Alkohol und Nikotin. Eine Impfung gegen Hepatitis A und B kann ratsam sein, da diese Infektionen bei einer vorgeschädigten Leber besonders problematisch sein können. Eine allgemein gesunde, ballaststoffhaltige Ernährung mit ausreichend Flüssigkeit, Gemüse und Obst schont die Leber, während Junkfood diese zusätzlich belastet. Der Konsum von Kaffee ist zumindest für die Leber erlaubt und könnte laut Studien in geringem Maße sogar leberschützend sein.

Der Verlauf des Leberschadens sollte zudem weiter beobachtet werden. Falls die Erkrankung zu einer fortgeschrittenen Zirrhose voranschreitet, kann eine begleitende Behandlung von Komplikationen wie z.B. Wasserbauch oder Tumoren erforderlich werden, in einigen Fällen auch eine Transplantation.

Bei vielen DILI-Betroffenen bleibt die Leber jedoch nach dem Absetzen des verantwortlichen Mittels stabil oder kann sich teilweise bzw. sogar ganz erholen.

Ich bin chronisch leberkrank. Welche Mittel darf ich nehmen?

Menschen mit chronischen Lebererkrankungen sind verständlicherweise besonders vorsichtig bei der Einnahme von Medikamenten. Besonders verunsichernd ist die vermeintliche Volksweisheit „Medikamente belasten doch alle die Leber“, welche so nicht ganz richtig ist. Viele Medikamente werden in der Tat über die Leber verarbeitet, aber: Der Leber Arbeit zu geben, ist nicht automatisch das Gleiche, wie die Leber zu schädigen!

Viele Lebererkrankungen erfordern eine gezielte medikamentöse Behandlung, die sich nach der Ursache richtet. Hierzu gehören z.B. antivirale Medikamente gegen Hepatitis-B- und -C-Infektionen, bestimmte Gallensäuren für die autoimmune Gallenwegserkrankung PBC, Immunsuppressiva bei autoimmuner Hepatitis oder Lebertransplantationen: Diese notwendigen Medikamente schützen die Leber und bewahren sie vor weiteren Schädigungen. Der Nutzen überwiegt hier bei der großen Mehrzahl der Patienten mögliche Nebenwirkungen.

Kann ein Medikament für Leberkranke dennoch leberschädlich statt schützend wirken? In seltenen Fällen ist dies leider möglich. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose, bei der die Leberfunktion schon eingeschränkt ist, dürfen daher Proteasehemmer nicht eingesetzt werden (in bestimmten Hepatitis-C-Medikamenten enthalten). Das PBC-Medikament Obeticholsäure darf bei Zirrhose mit eingeschränkter Leberfunktion nur in deutlich reduzierter Dosis gegeben werden. Das AIH-Medikament Budesonid ist schon bei anfänglicher Leberzirrhose kontraindiziert, da Nebenwirkungen hier drastisch zunehmen.

Manche Arzneimittel wie z.B. das Azathioprin (u.a. bei autoimmuner Hepatitis eingesetzt) schützen die Mehrheit

der Betroffenen vor Leberschäden, können aber in einzelnen Fällen auch den gegenteiligen Effekt haben: Wenn unter Azathioprin die Leberwerte ansteigen statt zu fallen, liegt der Verdacht auf eine lebertoxische Wirkung nahe und das Medikament wird dann in der Regel schnell abgesetzt. Ähnliches gilt für Cyclosporin, welches z.B. bei Lebertransplantierten oft sehr erfolgreich Abstoßungen verhindert, aber selten auch lebertoxisch wirken kann.

Häufig fragen Leberkranke bei uns nach einer allgemeingültigen Liste, welche Medikamente und Naturheilmittel sie einnehmen dürfen und welche tabu sind. Andere Patienten haben ein bestimmtes Arzneimittel verschrieben bekommen und wollen wissen, ob sie dieses denn überhaupt nehmen dürfen. Betroffene erhoffen sich dann eine einfache Antwort oder ein Nachschlagewerk, durch welches sie bei allen Medikamenten und Naturheilmitteln genau nachlesen können „Dies darf ich immer nehmen, das hier niemals“. Doch leider müssen wir diese Erwartungen regelmäßig enttäuschen: Die Verträglichkeit von Arznei- und Naturheilmitteln ist von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich – selbst bei Leberkranken mit der gleichen Grunddiagnose. Daher kann es keine seriöse Erlaubt-Verboten-Liste geben, die für alle gleichermaßen gilt.

Ein sehr häufiges Missverständnis entsteht für chronisch Leberkranke beim Lesen des Beipackzettels: Manchmal steht dort die Formulierung, man solle das Arzneimittel „nicht bei mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen“ einnehmen. Das Wort „Leberfunktionsstörungen“ wird häufig anders verstanden als es gemeint ist: Chronisch Leberkranke mit leicht geschädigter Leber fühlen sich ebenso vermeintlich angesprochen wie Menschen mit erhöhten Leberwerten, Fettleber oder einer harmlosen Stoffwechselstörung namens Meulengracht. Tatsächlich bezieht sich die Formulierung „Leberfunktionsstörungen“ aber nur auf schwer Leberkranke: Meist haben diese eine



fortgeschrittene Zirrhose im Stadium Child-Pugh B oder C, in welchem die Leberfunktion schon in bedenklichem Maß abnimmt. Ein genauer Blick in den Beipackzettel oder ggf. die ausführliche Fachinformation ist daher wichtig. Nur selten findet sich im Beipackzettel pauschal die Empfehlung, ein Mittel bei jeglichen und selbst leichten Formen von Lebererkrankungen gar nicht einzusetzen (z. B. bei Schöllkraut-haltigen Mitteln). Wenn Sie allerdings im Beipackzettel solche Hinweise oder die Aufforderung finden, „bei Lebererkrankungen“ vor der Einnahme mit Ihrem Arzt Rücksprache zu halten, befolgen Sie bitte unbedingt diesen Rat! Chronische Lebererkrankungen erhöhen in bestimmten Fällen tatsächlich das Risiko, dass bestimmte Medikamente



schlechter vertragen werden oder gar toxische Leberschäden (DILI) entstehen: Eine chronische Hepatitis-B- oder -C-Infektion kann z. B. bei bestimmten **HIV-Therapien** die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass diese lebertoxisch wirken. Dies bedeutet für diese Patienten aber natürlich kein Verbot für die überlebenswichtige HIV-Behandlung! Allerdings brauchen sie erfahrene Fachärzte, welche das Risiko-Nutzen-Verhältnis ihrer Therapien und Begleiterkrankungen überblicken und entsprechend überwachen.

Bestimmte neuartige Tumorthérapien, insbesondere mit sogenannten **Checkpoint-Inhibitoren**, können ebenfalls häufiger zu Leberschädigungen führen. Dieses Risiko steigt noch mehr, wenn Krebspatienten zusätzlich an einer Virushepatitis oder einer autoimmunen Hepatitis leiden. Auch hier würden viele erwarten, dass Checkpoint-Inhibitoren dann doch sicher bei chronisch Leberkranken generell verboten seien – doch auch dies ist nicht so: Wer diese Medikamente braucht, hat bereits eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, und Checkpoint-Inhibitoren kön-

nen trotz ihrer Risiken weitaus öfter Lebenszeit verlängern als diese durch toxische Nebenwirkungen verkürzen. Aufgrund der Risiken ist die Therapieentscheidung jedoch bei chronisch Leberkranken individuell zu stellen, wie die EASL-Leitlinie erklärt.

Ein besonders häufiges Missverständnis betrifft das **Paracetamol**: Dieses ist als „Leberkiller“ bekannt – allerdings bei *Überdosierungen*. Diese sind die häufigste Ursache für akutes Leberversagen in Europa. Überdosierungen können sowohl absichtlich als auch unabsichtlich entstehen, wenn z. B. Menschen verschiedene Paracetamolhaltige Erkältungsmittel gleichzeitig in hoher Dosis einnehmen und nicht auf die Inhaltsstoffe achten. Paracetamol-Überdosierungen sind zu Recht berüchtigt: Sie können auch bei Gesunden innerhalb kürzester Zeit ein lebensbedrohliches Leberversagen auslösen. Doch Paracetamol-*Normaldosierungen* werden oft so gut vertragen, dass selbst Fachärzte für Lebererkrankungen ihren Patienten diese empfehlen. Viele Patienten sind dann überrascht, weil sie glauben, Paracetamol sei generell bei Lebererkrankungen verboten.

Die gleiche Sorge vieler Leberkranken betrifft **Impfungen**: Tatsächlich werden einige Impfungen bei chronischen Lebererkrankungen sogar dringend empfohlen, wie z. B. Impfungen gegen Hepatitis A und B, Pneumokokken und Influenza; diese Impfungen schützen vor Infektionen, die für chronisch Leberkranke gefährlich werden und insbesondere bei fortgeschrittener Zirrhose lebensbedrohlich verlaufen können.

Menschen mit vorerkrankter Leber sollten auch grundsätzlich beachten, dass viele rezeptfreie Mittel wie Hustensäfte, Kräutertränke sowie Homöopathika oft mit hochprozentigen **Alkohollösungen** versetzt sind; werden diese in hohem Maß eingenommen, kann dies die bereits erkrankte Leber ebenfalls zusätzlich belasten.

Toxische Leberschäden melden!

Nebenwirkungen können Sie melden und damit auch andere schützen. Es gibt hierfür mehrere Möglichkeiten:

- über **behandelnde Ärzte** oder **Apotheken**,
- über die jeweilige **Herstellerfirma** des Präparates; teilweise bieten Hersteller im Beipackzettel oder auf ihren Webseiten eigene Hotlines für Patienten an,
- online über das Portal **nebenwirkungen.pei.de** des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM),
- **telefonisch** oder per **E-Mail** über das BfArM, Tel.: 0228/2073900, E-Mail: uaw@bfarm.de
- online über das Portal **nebenwirkungen.de** der Firma Medikura, welches auch anonyme Meldungen ermöglicht und ein anonymes Rückfragesystem anbietet.

Zugelassene Arznei- und Naturheilmittel werden durch die Arzneimittelbehörden fortlaufend und systematisch überwacht. Diese Überwachung („Pharmakovigilanz“) dient der Arzneimittelsicherheit. Werden neue Nebenwirkungen oder Komplikationen eines Mittels erkannt, kann dies zu zusätzlichen Warnhinweisen im Beipackzettel führen und in Extremfällen dazu, dass die Zulassung eingeschränkt oder sogar ganz entzogen wird.

Selbst wenn nur der *Verdacht* auf eine Nebenwirkung besteht, sind Ärzte, Apotheker sowie Herstellerfirmen gesetzlich verpflichtet, eine Verdachtsmeldung an die zuständigen Arzneimittelbehörden zu machen; diese prüfen dann den Verdachtsfall. Je mehr Details zu Dosis, Dauer, Art und Zeitpunkt der Nebenwirkung Sie angeben können, desto besser. Zudem ist es sehr hilfreich, wenn Sie für Rückfragen erreichbar sind. Eine anonyme Meldung ohne Rückfragemöglichkeit schützt Ihre Identität, kann aber auch dazu führen, dass Ihre Meldung ggf. nicht genauer überprüft und nicht weiter verarbeitet werden kann.

Fazit

Leberschäden durch Arznei-, Naturheil- oder Nahrungsergänzungsmittel (DILI) haben viele Gesichter. Überdosierungen und Wechselwirkungen sind eine häufige Ursache, ebenso Qualitätsmängel bei alternativen Mitteln aus unbekanntem Quellen. Seltener und unberechenbarer sind Leberschäden, die bei zugelassenen und geprüften Arznei- oder Naturmitteln sogar in Normaldosierung auftreten können.

Die Diagnostik ist komplex und selbst für erfahrene Fachärzte eine Herausforderung, da andere Lebererkrankungen z.T. zu ähnlichen Befunden führen können. Es ist jedoch wichtig, im Einzelfall das verantwortliche Mittel rasch zu identifizieren, um dieses schnellstmöglich abzusetzen und eine weitere Leberschädigung zu verhindern. Der Blick in den **Beipackzettel** ist im Einzelfall ebenso unverzichtbar und dringend wie eine **Rücksprache mit den behandelnden Ärzten!** Interessante Informationen liefert auch die sogenannte **Fachinformation**, eine ausführlichere und wissenschaftlichere Version des Beipackzettels. Die Fachinformationen vieler Medikamente sind über Suchmaschinen im Internet zu finden, indem man den Namen des jeweiligen Arzneimittels und den Suchbegriff „Fachinformation“ eingibt.

Die englischsprachige Webseite **livertox.nlm.nih.gov** kann zusätzliche Informationen liefern, ob ein bestimmtes Arzneimittel bereits zu Leberschäden geführt hat.

Es gibt keine seriöse Liste von Arznei-, Naturheil- oder Nahrungsergänzungsmitteln, welche für Leberkranke immer erlaubt oder immer verboten sind: Dafür ist der Stoffwechsel der Menschen zu unterschiedlich. Mitunter müssen Leberkranke für eine andere schwere Erkrankung weitere Medikamente einnehmen, obwohl diese die Leber belasten. Wichtig ist eine offene Kommunikation zwischen

Patienten und Ärzten darüber, welche Arzneimittel und alternativen Substanzen aktuell eingenommen werden.

Ärzte sollten zudem ihre Patienten informieren, **welche Symptome** auf einen toxischen Leberschaden hinweisen, damit in solchen Fällen zügig die Leberwerte überprüft werden können. Diese Früherkennungsstrategie ist möglicherweise effektiver als regelmäßige Routinekontrollen in größeren Abständen.

Ingo van Thiel **Prof. Dr. med. Andreas Geier**
Redaktion **medizinische Beratung**
Deutsche Leberhilfe e.V. **Universitätsklinikum Würzburg**

Weitere Informationen

Leitlinie der europäischen Lebergesellschaft (European Association for the Study of the Liver, EASL) zu Arzneimittelbedingten Leberschäden (2019). EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol (2019): <https://easl.eu/publication/cpg-drug-induced-liver-injury/>

Webseite LiverTox: Online-Datenbank der amerikanischen Gesundheitsbehörde National Institutes of Health (NIH) zu bekannten toxischen Leberschäden durch Arznei- und Naturheilmittel: <https://livertox.nlm.nih.gov/>

Webseite des BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte): <https://www.bfarm.de>

Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA): <https://www.ema.europa.eu/en>

Webseite der amerikanischen Zulassungsbehörde (U.S. Food and Drug Administration, FDA): <https://www.fda.gov>

Nachwort

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit dieser Broschüre einen Überblick über das komplexe Thema von toxischen Leberschäden durch Arznei- und Naturheilmittel geben konnten. Wenn Sie nach dem Lesen der Broschüre Fragen haben, können Sie sich gerne an uns wenden. Die Deutsche Leberhilfe e.V. ist Ansprechpartner und Ratgeber für Betroffene und berät Sie auch gerne anonym. Wir sprechen Deutsch und Englisch. Leider sprechen wir keine weiteren Fremdsprachen, helfen Ihnen aber gerne bei der Suche nach Ärzten, die Ihre Sprache beherrschen.

Unsere Telefon-Nr. 0221/2829980 ist zu folgenden Zeiten erreichbar:

Montag bis Donnerstag: 9–12 Uhr, 14–16 Uhr

Freitag: 9–12 Uhr

Ihre Deutsche Leberhilfe e.V.

Noch ein Wort in eigener Sache: Die Deutsche Leberhilfe e.V. ist ein gemeinnütziger Verein und auf Spenden und Mitgliedsbeiträge angewiesen. Jede noch so kleine Unterstützung durch Sie hilft uns, unsere Aufklärungs- und Beratungsarbeit durchzuführen und uns auch politisch für die Belange von Leberpatienten einzusetzen. Herzlichen Dank!

Spendenkonto Deutsche Leberhilfe e.V.:

IBAN: DE95265522860000124800

BIC: NOLADE21MEL

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

Kurz und knapp: häufige Fragen und Irrtümer bei Leber und Arznei-/Naturheilmitteln

„Ich nehme Arzneimittel X ein und habe erhöhte Leberwerte. Natürlich kommen diese vom Medikament!“

Antwort: Das ist möglich, erhöhte Leberwerte können aber auch andere Ursachen haben. Diese sollten unbedingt mit ärztlicher Hilfe abgeklärt werden. Die Diagnose eines Arzneimittelschadens ist selbst für Fachärzte eine Herausforderung. Also bitte keine Selbstdiagnose – aber gehen Sie der Sache nach!

„Mein Arzt will mir Medikamente für meine Virushepatitis/PBC/Autoimmunhepatitis etc. geben. Darf ich das überhaupt? Die gehen doch auch alle auf die Leber!“

Antwort: Medikamente für Lebererkrankungen *schützen* die Leber vor weiteren Schädigungen. Leberschädlich sind solche Arzneimittel nur im Falle seltener und unerwarteter Nebenwirkungen oder bei falscher Anwendung (z.B. Überdosierung oder Wechselwirkungen).

„Naturheil- und Nahrungsergänzungsmittel sind immer harmlos.“

Antwort: Auch Naturheil- und Nahrungsergänzungsmittel können Neben- und Wechselwirkungen haben. Oft sind diese Mittel sogar noch weniger reguliert und überprüft als chemisch definierte

Arzneimittel, und nicht immer sind alle Inhaltsstoffe richtig angegeben.

„Paracetamol ist bei Leberkrankheiten immer verboten.“

Antwort: In niedriger, vom Arzt festgelegter Dosis wird Paracetamol oft selbst von Leberkranken gut vertragen. Anders bei Überdosierungen: Diese sind selbst für Gesunde leber- und lebensgefährlich!

„Mein Arzt hat mir Medikament X verschrieben. Wie kann er nur? Im Beipackzettel steht, ich soll dieses nicht bei Leberfunktionsstörungen einnehmen, und ich habe eine chronische Lebererkrankung/erhöhte Leberwerte. Da darf ich dieses Medikament doch gar nicht nehmen!“

Antwort: Im Zweifelsfall sprechen Sie bitte immer Ihren Arzt an, ob ein Medikament sich mit Ihren Leberproblemen verträgt. Die Formulierung „Leberfunktionsstörungen“ in Beipackzetteln wird auch oft missverstanden. Von „Leberfunktionsstörungen“ spricht man erst bei fortgeschrittener Zirrhose, bei der die Funktion der Leber riskant eingeschränkt ist.

„Ich bin leberkrank. Bitte schicken Sie mir *die* Liste, welche Medikamente ich nehmen darf und welche nicht.“

Antwort: Eine solche seriöse Liste wird es leider nie geben, dafür sind Menschen und ihr Stoffwechsel zu unterschiedlich. Hier hilft nur eine individuelle Beratung durch Ihre Ärzte und/oder Apotheker, die alle Ihre Medikamente kennen und überschauen können.



Deutsche Leberhilfe e.V.

Krieler Str. 100 – 50935 Köln

Tel 0221/2829980

Fax 0221/2829981

www.leberhilfe.org

info@leberhilfe.org



Wir danken der KNAPPSCHAFT für die finanzielle Förderung dieser Broschüre.