

Nur etwas Pflanzliches

Illegales Nahrungsergänzungsmittel mit schwerwiegender Leberschädigung

Szilárd György^a; Sandra Müller^b; Marlene Zippl^c; Thorsten Meuthen^d; Stephan Brand^b; David Semela^b^a Klinik für Allgemeine Innere Medizin/Hausarztmedizin und Notfallmedizin, Kantonsspital St. Gallen; ^b Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Kantonsspital St. Gallen;^c Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen; ^d Klinik für Innere Medizin, Spital Altstätten

Fallbericht

Eine 29-jährige Frau wurde von ihrem Hausarzt zur weiteren Untersuchung bei erhöhten Transaminasen überwiesen (Tag 1). Sie klagte über zunehmende Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Übelkeit, die seit einem Monat bestanden. Zusätzlich berichtete sie über acholischen Stuhlgang, dunklen Urin und nächtliches Fieber bis zu 39 °C seit zwei Wochen, ohne abdominale Schmerzen oder Durchfall. Fünf Tage zuvor traten zusätzlich Ikterus und Pruritus auf. Zwei Monate vor Beginn dieser Symptome hatte sie einen gewollten Gewichtsverlust von 8 kg bei Adipositas (BMI 35 kg/m²) verzeichnet, nachdem sie zwei Monate lang mit Liraglutid behandelt worden war. Die Behandlung musste jedoch aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall abgebrochen werden. Sie nahm weiterhin Vitamin D- und Zinkpräparate ein; andere Medikamente wurden nicht verschrieben. Alkohol- und Nikotinkonsum wurden verneint; die Familienanamnese war unauffällig. Bei der klinischen Untersuchung fiel ein Ikterus der Haut und der Skleren auf. Laboruntersuchungen ergaben erhöhte Leberwerte mit einem vorherrschenden hepatozellulären Muster (Tab. 1).

Kommentar

Labordiagnostisch zeigt sich bei der Patientin, die zuvor normale Leberwerte aufwies, eine hepatozelluläre Leberschädigung mit Hyperbilirubinämie (Tab. 1). Im Falle dieser Patientin könnten das Fieber und die erhöhten Transaminasen anfänglich auf eine infektiöse Ursache hindeuten; jedoch sprechen das normale CRP

und die normalen Leukozytenwerte gegen eine solche. Eine Hämolyse kann durch das normwertige Haptoglobin, die überwiegend direkte Hyperbilirubinämie und das normale Hämoglobin ausgeschlossen werden (Tab. 1).

Hepatopathie-Abklärung

Die Abdomensonografie offenbarte eine unauffällige Leberstruktur, lediglich mit leicht hyperechogenem Parenchym, was auf eine Lebersteatose hindeutet, sowie drei hyperechogene, scharf abgegrenzte Rundherde bis 27 mm Grösse. Diese entsprachen wahrscheinlich Hämangiomen, die bereits in einer Sonografie vor fünf Jahren identifiziert worden waren, und wurden aktuell bildmorphologisch bestätigt (MRI). Zudem waren die Tumormarker (alpha-Fetoprotein, CA19-9) und die Echinokokken-Serologie unauffällig. Es gab keine sonografischen Anzeichen einer Leberzirrhose oder eines Leberabszesses. Serologisch wurde lediglich eine frühere Infektion mit dem Hepatitis-A-Virus festgestellt (HAV-IgG positiv, IgM negativ), während die Tests für Hepatitis B, C und E (einschliesslich PCR für HCV und HEV) sowie für HIV, CMV und EBV negativ ausfielen. Normale Werte für Ferritin und Coeruloplasmin machten eine Hämochromatose oder einen Morbus Wilson unwahrscheinlich. Angesichts der bisher ergebnislosen Diagnostik wurde der Verdacht auf eine Autoimmunhepatitis geäussert und entsprechende Autoantikörper (ANA, ANCA, glatte Muskulatur IgG, LKM, SLA) untersucht. Diese waren jedoch, abgesehen von einem grenzwertig erhöhten ANA-Titer von 1:80, negativ,

was eine Autoimmunhepatitis auch angesichts der normalen Gesamt-IgG-Konzentration im Serum (10,2 g/l) als unwahrscheinlich erscheinen lässt. Bei bisher unergiebigem Diagnostik und unklarem Auslöser der akuten Hepatopathie berichtete die Patientin auf gezieltes Nachfragen hin, dass sie nach dem Absetzen von Liraglutid ein rezeptfrei erhältliches Nahrungsergänzungsmittel mit der Bezeichnung «ECA-Stack / Fat Burner Extreme» eingenommen hatte (1 Kapsel täglich über 20 Tage, Beginn etwa einen Monat vor dem Auftreten der Symptome). Diese Information lenkte den Fokus der weiteren Untersuchungen auf eine mögliche medikamentenassoziierte Hepatotoxizität durch dieses Präparat.

Kommentar

Die Diagnose einer medikamentenassoziierten Hepatotoxizität, bekannt als *drug-induced liver injury* (DILI) oder *herbal-induced liver injury* (HILI), stellt eine Herausforderung dar. Dies liegt an fehlenden spezifischen Tests, der Vielfalt klinischer Manifestationen und der grossen Anzahl potenziell hepatotoxischer Substanzen. Scores wie RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) und RECAM helfen, die Wahrscheinlichkeit einer kausalen Verbindung zwischen dem verdächtigten Medikament und der aufgetretenen Hepatopathie zu bewerten [1–3]. Bei einer maximalen Punktzahl von 14 im RUCAM-Score deutet ein Ergebnis von über 8 Punkten auf eine hohe Wahrscheinlichkeit der Kausalität hin [2].

Verdachtsdiagnose: medikamentenassozierte Hepatotoxizität

Nach dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen für die Hepatopathie und aufgrund eines hohen RUCAM-Scores von 9 Punkten, der sich auf das eingenommene Präparat «ECA-Stack / Fat Burner Extreme» bezieht, sowie nach eingehender Literaturrecherche wurde die Diagnose einer DILI in Verbindung

mit diesem Präparat gestellt. ECA-Stack, bestehend aus Ephedra, Koffein und Aspirin, ist in der Bodybuilding- und Fitnessszene für die vermeintliche Fettverbrennung, Appetithemmung und Gewichtsreduktion beliebt [4]. Ephedra, auch bekannt als Meerträubel oder Ma Huang, umfasst etwa 50 verschiedene Arten. Traditionell in der chinesischen Medizin verwendet, enthalten Ephedra-Extrakte unter anderem Ephedrin, ein ZNS-stimulierendes Alkaloid aus der Gruppe der Phenylethylamine mit sympathomimetischer Wirkung (direkter Adrenorezeptor-Agonist). Aufgrund dieser Eigenschaften wurde Ephedra früher oft in Produkten zur Gewichtsreduktion und Leistungssteigerung eingesetzt. Es ist bekannt, dass Ephedra hepatotoxische Leberschäden verursachen und zu Leberversagen führen kann [6, 7]. Daher ist die Verwendung von Ephedra in Nahrungsergänzungsmitteln in der Schweiz und vielen anderen Ländern verboten. Das von der Patientin eingenommene Präparat enthielt darüber hinaus weitere potenziell hepatotoxische Substanzen (Tab. 2) wie 1,3-Dimethylamylamin (DMAA) und Grüntee-Extrakt, die ebenfalls mit hepatotoxischen Reaktionen in Verbindung gebracht wurden [5–9]. Im Zusammenhang mit dem zwei Monate zuvor abgesetzten Tiraglutide wurden seit dessen Zulassung im Jahr 2016 extrem wenige DILI-Fälle dokumentiert, wobei der kausale Zusammenhang nicht abschliessend gesichert ist [10, 11].

innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen – und zeigt einen dosisabhängigen Schweregrad (z.B. Paracetamol). Die idiosynkratische Hepatotoxizität hingegen ist eine oft immunvermittelte Reaktion und tritt typischerweise unter therapeutischer Dosierung auf, die Latenz beträgt Tage bis Jahre. Die Risikofaktoren sind immunologisch (adaptives Immunsystem, z.B. bestimmte HLA-Konstellationen) sowie metabolisch (z.B. mitochondriale Dysfunktion) und sind in der Regel nicht bekannt, somit ist eine Idiosynkrasie unabsehbar und unerwartet. Idiosynkratische Hepatotoxizität wurde bei verschiedenen Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln beschrieben und ist in Datenbanken wie dem Schweizer Compendium und LiverTox systematisch dokumentiert. Beide Formen der DILI können ein Spektrum von asymptomatischen Leberwerterhöhungen bis hin zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen umfassen [1].

Hospitalisation

Die Patientin wurde zur dringlichen hepatologischen Beurteilung ins Zentrumsspital eingewiesen und stationär aufgenommen. Neben den bereits erwähnten Untersuchungen wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Diese zeigte ein histologisches Bild, das mit einer medikamentenassozierten Hepatotoxizität vereinbar ist (Abb. 1). Es fand sich keine Leberfibrose, was auf ein akutes Geschehen hinweist. Aufgrund der spontan rückläufigen Transaminasen und Cholestaseparameter konnte die Patientin am neunten Tag entlassen werden. Angesichts der verbesserten Laborwerte und der bereits seit über 20 Tage beendeten Exposition wurde ein positiver Krankheitsverlauf erwartet.

Tabelle 1: Laborwerte bei der Erstvorstellung (Tag 1)

	Normalwerte	Tag 1
ALT	<55 U/l	671 U/l
AST	<55 U/l	151 U/l
ALP	30–120 U/l	130 U/l
GGT	<35 U/l	126 U/l
Bilirubin gesamt	<20 µmol/l	201 µmol/l
Bilirubin direkt	<5 µmol/l	140 µmol/l
R-Ratio ¹	s. unten	11,3
CRP	<8 mg/l	2 mg/l
Leukozyten	4,0–10,0 G/l	6,1 G/l
Hämoglobin	120–160 g/l	141 g/l
Haptoglobin	0,3–2 g/l	1,74 g/l
Albumin	34–48 g/l	44,1 g/l
INR	0,9–1,1	0,9
Faktor V	0,62–1,39	3,61 (>100%)

Darstellung einer akuten Hepatitis mit signifikant erhöhten Transaminasen (ALT > AST) und Hyperbilirubinämie, jedoch bei erhaltener Lebersynthesefunktion. Die R-Ratio, ein einfacher Parameter zur Bestimmung des Schädigungsmusters der Leber, deutet hier auf eine primär hepatozelluläre Schädigung hin. (R-Ratio ≥5: hepatozelluläres Muster; R-Ratio ≤2: cholestatisches Muster; R-Ratio zwischen 2 und 5: gemischtes Muster).

¹ R-Ratio = (ALT ÷ ULN ALT) / (ALP ÷ ULN ALP); ULN = upper limit of normal

Kommentar

Die medikamentenassozierte Hepatotoxizität resultiert typischerweise aus einem von zwei Pathomechanismen: Die direkte Hepatotoxizität wird durch eine Überdosierung eines Medikaments verursacht und tritt vorhersehbar sowie rasch ein –

Tabelle 2: Herstellerangaben zur Zusammensetzung (pro Kapsel) des erworbenen Präparates «ECA Stack / Fat Burner Extreme»

Inhaltstoff	Menge
Ephedra-Extrakt	50 mg
Koffein	200 mg
Aspirin	150 mg
1,3-Dimethylamylamin (DMAA)	50 mg
Weitere Inhaltsstoffe: Synephrin, Bioperin, Higenamin, Yohimbin HCL, 11-Hydroxy-Yohimbin, B-Phenylethylamin, Hyp, Hordenine HCL, Grüntee-Extrakt, Gelatine, Maltodextrin	330 mg

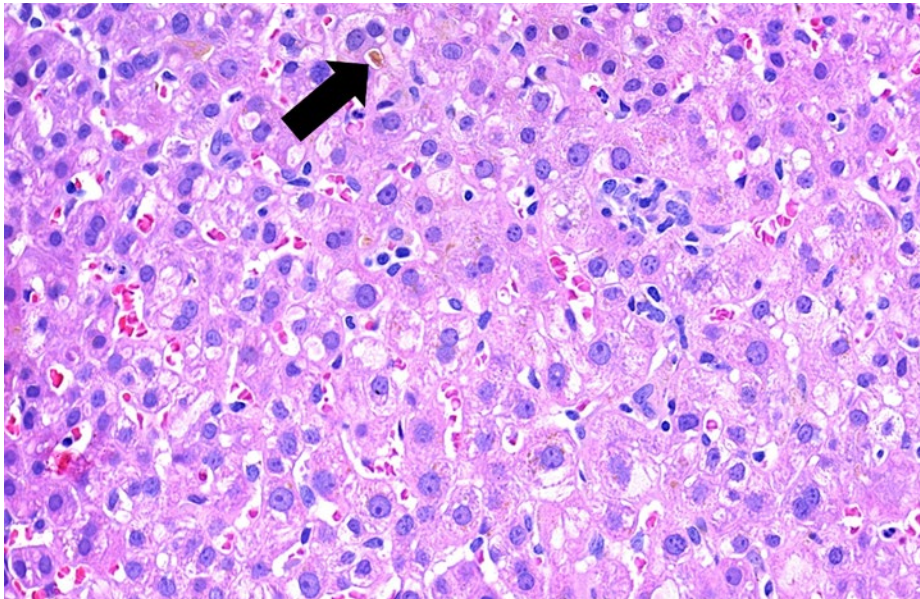


Abbildung 1: Leberhistologie am dritten Tag nach Spitaleintritt mit einer akuten, lobulär betonten Hepatitis mit hepatozellulärer und kanalikulärer Cholestase (braunes Pigment, Pfeil) (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

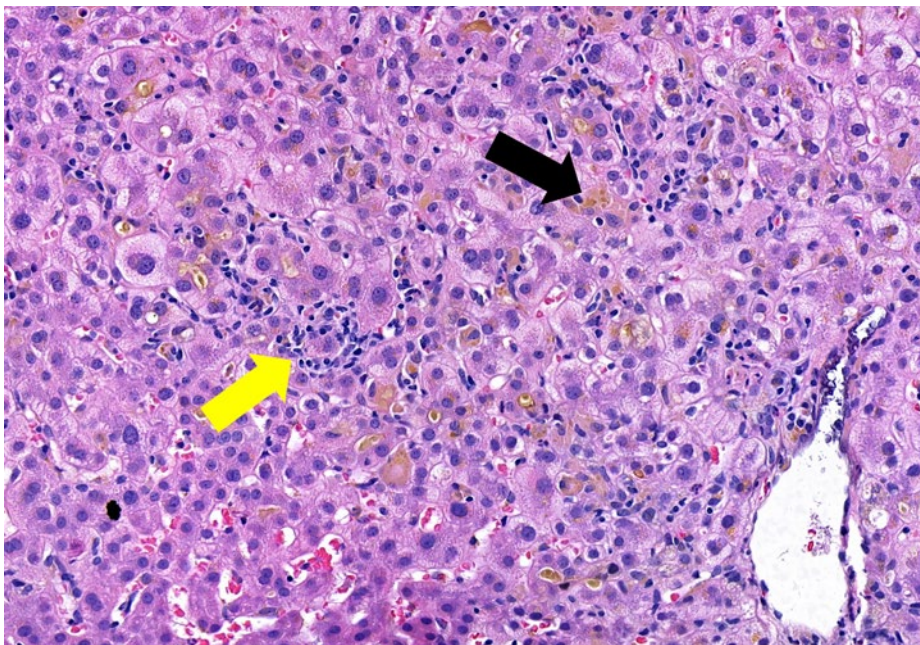


Abbildung 2: Leberhistologie am Tag 48 mit Zunahme der Cholestase (braunes Pigment, schwarzer Pfeil) und Zunahme der entzündlichen Aktivität (gelber Pfeil) im Vergleich zur Vorbiopsie 6 Wochen früher in Abbildung 1 (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Zweite Hospitalisation

Am 17. Tag kam es zu einem deutlichen Anstieg der Cholestaseparameter und aufgrund des fortschreitenden und belastenden Pruritus und bei Versagen der konservativen symptomatischen Therapie (Colestyramin, Naltrexon) musste die Patientin bei hohem Leidensdruck erneut stationär aufgenommen werden. Nach Plasmapherese über drei Tage kam es zu einer deutlichen Linderung des Pruritus und einem entsprechenden Rückgang der Gallensäuren im Serum (Surrogatparameter für Pruritogene) und die Patientin konnte entlassen werden.

Histologische Verschlechterung in der Verlaufsbiopsie und neues Therapieprinzip

Bei einem erneuten Anstieg der Transaminasen wurde am 48. Tag eine zweite Leberbiopsie vorgenommen, die eine deutliche Zunahme der entzündlichen Aktivität im Vergleich zur ersten Biopsie zeigte (Abb. 2). Daraufhin wurde probatorisch eine Steroidstherapie mit Prednisolon in einer Dosierung von 60 mg pro Tag ab dem 52. Tag begonnen. Erfreulicherweise führte dies zu einem Rückgang der Transaminasen und Cholestaseparameter, was eine Reduktion und schliesslich das Absetzen der Steroidtherapie am 94. Tag ermöglichte. Die Nachkontrollen nach 6 und 12 Monaten ergaben einen positiven Verlauf mit anhaltender Normalisierung der Laborwerte und einem guten Allgemeinzustand der Patientin.

Konklusion

Drug-induced liver injury (DILI) kann durch Medikamente oder durch Nahrungsergänzungsmittel verursacht werden [1]. Nachdem die auslösende Substanz identifiziert und abgesetzt wurde, zeigt sich die Symptomatik meist spontan rückläufig. In Fällen, in denen die Ursache unklar bleibt, die Symptome anhalten oder besonders schwerwiegend sind – insbesondere bei Vorliegen eines Ikterus –, erweist sich eine Leberbiopsie als nützlich, um das Ausmass und den Schweregrad der Hepatopathie zu ermitteln. Eine Steroidtherapie ist bei DILI nicht standardmässig etabliert, sollte jedoch in bestimmten Fällen in Betracht gezogen werden. Der hier präsentierte Fall zeigt einen prolongierten Verlauf mit Ikterus und starkem Pruritus nach der Einnahme eines illegalen Ephedra-Präparats, wobei fast 100 Tage bis zur vollständigen Erholung vergingen – dies dank des Einsatzes von Steroiden. Nach Ausschluss verschiedener anderer Hepatopathien mittels Labordiagnostik, Lebersonografie und Leberbiopsie war es letztlich die gezielte Anamnese, die zur Diagnose der DILI führte.

Kommentar

Der primäre Ansatz in der Behandlung einer DILI besteht im Absetzen der auslösenden Substanz. Eine spezifische Therapie ist nur für einige wenige Substanzen verfügbar (beispielsweise N-Acetylcystein bei Paracetamol-Intoxikation zur Vermeidung oder Milderung des Schweregrads der Hepatotoxizität). Bei Anzeichen

einer systemischen Entzündungsreaktion, wie Exanthem, Eosinophilie, Fieber oder einem ausgeprägten histologischen Infiltrat, kann der Einsatz von Steroiden in Betracht gezogen werden [1]. In schweren und therapieresistenten Fällen von Leberversagen sollte als letzte Option die Möglichkeit einer Lebertransplantation geprüft werden [1].

Take-Home Message

- Bedeutung einer gründlichen Anamnese: Der Fall unterstreicht die Wichtigkeit einer umfassenden Anamnese, einschliesslich der Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln und rezeptfreien Medikamenten. Dies ist besonders relevant, da solche Präparate oft nicht als potenzielle Ursachen für Gesundheitsprobleme erkannt werden.
- Vorsicht bei Nahrungsergänzungsmitteln: Ärztinnen und Ärzte sollten sich der potenziellen Risiken und Nebenwirkungen von Nahrungsergänzungsmitteln bewusst sein, insbesondere wenn diese Substanzen wie Ephedra enthalten, die in einigen Ländern verboten sind. Die Patientensicherheit erfordert eine kritische Bewertung auch von Präparaten, welche frei verkäuflich sind.
- Komplexität der Diagnose von DILI (*drug-induced liver injury*): Dieser Fall zeigt, wie herausfordernd die Diagnose einer medikamenteninduzierten Leberschädigung sein kann. Die Verwendung von Diagnosewerkzeugen wie dem RUCAM-Score und die Konsultation von DILI-Datenbanken (z.B. LiverTox) kann hilfreich sein, um die Wahrscheinlichkeit einer medikamentenassoziierten Hepatotoxizität zu bewerten. Daneben müssen andere Hepatopathien (z.B. virale Hepatitiden, Autoimmunhepatitis, biliäre Obstruktion) ausgeschlossen werden.

representative. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019 Jun;70(6):1222–61.

2 Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec;17(1):14.

3 Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ. RECAM: A new and improved, computerized causality assessment tool for DILI diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 2022 Sep;117(9):1387–9.

4 Daly PA, Krieger DR, Dulloo AG, Young JB, Landsberg L. Ephedrine, caffeine and aspirin: safety and efficacy for treatment of human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993 Feb;17 Suppl 1:S73–8.

5 Webseite der Händler, aus Datenschutzgründen nicht direkt referenziert.

6 García-Cortés M, Robles-Díaz M, Ortega-Alonso A, Medina-Caliz I, Andrade RJ. Hepatotoxicity by dietary supplements: a tabular listing and clinical characteristics. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr;17(4):537.

7 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ephedra. [cited 28.02.2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548711/>

8 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. OxyELITE Pro. [cited 18.07.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548935/>

9 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Green Tea. [cited 18.07.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547925/>

10 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Liraglutide. [cited 07.12.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548472/>

11 Maor Y, Ergaz D, Malnick SD, Melzer E, Neuman MG. Liraglutide-Induced Hepatotoxicity. *Biomedicines.* 2021 Jan;9(2):106.

Korrespondenz

Szilárd György
Kantonsspital St.Gallen
Allgemeine Innere Medizin, Hausarztmedizin
und Notfallmedizin
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St.Gallen
[gyorgy.szilard.1\[at\]gmail.com](mailto:gyorgy.szilard.1[at]gmail.com)

Ethics Statement

Die Einverständniserklärung der beteiligten erkrankten Person wurde eingeholt. Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Author Contributions

Konzept: SG, SM und TM; Methodologie: SG, MZ, SB und DS; Schreiben: SG und DS; Überprüfen: SG, SM, MZ, TM, SB und DS; Editieren: SG und DS; Supervision: DS. Alle Autorinnen und Autoren haben das eingereichte Manuskript gelesen und sind für alle Aspekte des Werkes mitverantwortlich.

Literatur

1 Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson E, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al.; European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board