



Centrum für Therapiesicherheit in der Chinesischen Arzneitherapie

www.ctca.de Kontakt: Bundesallee 141, D-12161 Berlin info@ctca.de
1. Vorsitzender: Dr. Axel Wiebrecht

CTCAletter Mai 2016

Das **Centrum für Therapiesicherheit in der Chinesischen Arzneitherapie (CTCA)** möchte mit diesem Newsletter Ihre Aufmerksamkeit ganz besonders auf die Möglichkeit von Leberreaktionen unter Chinesischer Arzneitherapie (CA) lenken. Diese machen etwa die Hälfte aller Meldungen an das CTCA aus und reichen von moderaten Erhöhungen der Leberenzyme bis hin zu Fällen von Arzneimittelhepatitis, die Krankenhausaufenthalte zur Folge hatten. In China sind nach den Ergebnissen vieler Studien unter Einschluss hoher Fallzahlen etwa 30% aller „drug-induced liver injuries“ durch TCM-Drogen bedingt, das gilt auch für Fälle von Organversagen mit Erfordernis einer Lebertransplantation. In England sind zwei Todesfälle in den 90'er Jahren darauf zurückzuführen.

Wir sollten alles dafür tun, dass sich derartige Fälle möglichst nicht wiederholen bzw., wenn sie auftreten, so früh wie möglich aufgedeckt werden, damit der Schaden minimiert wird. Das CTCA möchte dazu beitragen, für bestimmte Arzneidrogen und/oder Risikokonstellationen zu sensibilisieren, und widmet diesen CTCAletter speziell und ausschließlich diesem Thema. Sie können den Inhalt auch auf der Website des CTCA unter <http://www.ctca.de/index.php/de/infos-fuer-fachkreise/leber> nachlesen.

Schwerpunktthema:

Lebertoxizität

Leberschäden durch Chinesische Arzneitherapie sind insgesamt ein seltenes Ereignis, dennoch wohl die wichtigste Nebenwirkung, die es zu beachten gilt. Sie machen ungefähr die Hälfte der Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an das CTCA aus. Leichte Erhöhungen der Leberenzyme bis zum Doppelten des oberen Normwertes stellen eher eine Anpassungsreaktion der Leber an erhöhte Stoffwechselleistungen als eine Schädigung dar [1]. Darüber hinaus gehende Enzymerhöhungen kommen in knapp *einem* Prozent der Behandlungen mit CA vor und normalisieren sich häufig unter Fortsetzung der Therapie bzw. nach Dosisreduktion [2, 3]. Etwa 75 Prozent der Leberwerte, die bereits vor Therapie erhöht waren, gingen unter der CA zurück oder blieben gleich [3].

In sehr seltenen Fällen kommt es jedoch zu schweren Leberreaktionen, meist handelt es sich dabei um eine sogenannte *idiosynkratische Lebertoxizität*, die nicht vorhersehbar ist. Bestimmte Mittel, die im Regelfall keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Leber erkennen lassen, können bei einigen Individuen schwere Reaktionen bis hin zu Leberversagen auslösen, und das relativ unabhängig von der Dosis. Genetische Polymorphismen, allergische Reaktionen oder andere Faktoren werden als Ursache diskutiert. Diese Art von Leberschädigung ist allgemein bei Arzneimitteln mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 10.000 bis 1 : 100.000 zu erwarten, mitunter auch häufiger [4].

Bei welchen Mitteln ist erhöhte Aufmerksamkeit geboten?

Wenn man von besonders toxischen Mitteln absieht, die in Europa nicht oder kaum angewendet werden (wie z.B. *Tripterygii wilfordii Radix*, *lei gong teng*), sind es wenige, die unter regulärer Dosierung mit toxischen Leberschäden in Verbindung gebracht werden, diese sind *Polygoni multiflori Radix* (*he shou wu*) und *Dictamni Cortex* (*bai xian pi*). Zu *Polygoni multiflori Radix* gibt es eine Reihe von Berichten in der internationalen Literatur über mitunter schwere Reaktionen [5-11], wobei die nicht präparierte Droge (*sheng he shou wu*) häufiger betroffen ist als die präparierte (*zhi he shou wu*) [12]. *Dictamni Cortex* zeigt normalerweise keine Anzeichen von Lebertoxizität, überzufällig häufig war es jedoch in Rezepturen enthalten, die zu schweren Reaktionen führten, darunter auch derjenigen zwei Fälle, die in den 90'er Jahren in England tödlich endeten [13, 14]. Danach hat sich offensichtlich die Sicherheitslage gebessert, denn es sind in westlichen Ländern keine Todesfälle durch Hepatotoxizität unter CA mehr bekannt geworden. Einige wenige Fälle von Lebertoxizität liegen auch für *Ephedrae Herba* (*ma huang*) [15-17] und *Psoraleae Fructus* (*bu gu zhi*) [18, 19] vor, für eine definitive Kausalitätsbestimmung reichen sie jedoch nicht aus.

Anders gelagert sind Fälle, an denen *Bupleuri Radix* (*chai hu*) und/oder *Scutellariae Radix* (*huang qin*) beteiligt sind, überwiegend in der Formel *xiao chai hu tang*, die gerade bei Lebererkrankungen häufig angewendet wird. Hier handelt es sich offensichtlich um Spezialfälle, die aus Japan zahlreich gemeldet wurden [20-22], aus Festlandchina jedoch sind zumindest unter *xiao chai hu tang* so gut wie keine Fälle bekannt geworden [23]. Ähnliche Diskrepanzen bestehen für das Krankheitsbild der interstitiellen Pneumonie, die unter ähnlichen Rezepturen in Japan häufig, in China aber nicht aufgetreten ist [23]. Ob es hier eine Rolle spielt, dass für *Bupleurum* in der Kampo-Medizin eine andere Pflanzenspezies eingesetzt wird als in der Chinesischen Medizin oder andere Gründe dafür verantwortlich sind, ist nicht geklärt. Nach unseren Recherchen wurden lediglich zwei weitere Fälle von Leberschäden mit Beteiligung dieser Drogen aus anderen Ländern publiziert: einer aus Taiwan [24], und einer mit unzureichenden Kausalitätskriterien aus Österreich [25]. Für die zwei genannten Drogen ist unter europäischen Verhältnissen kein relevantes Sicherheitsrisiko zu erkennen.

Bei anderen gängigen chinesischen Arzneidrogen sind nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens Leberreaktionen nur bei Überdosierung oder nicht ordnungsgemäßer Drogenvorbehandlung zu befürchten, wie z.B. bei *Toosendan Fructus* (*chuan lian zi*), *Meliae Cortex* (*ku lian pi*), *Artemisiae argyi Folium* (*ai ye*), *Gleditsiae Fructus* (*zao jiao*) oder *Xanthii Fructus* (*cang er zi*) [26]. Der vorgesehene Dosisrahmen sollte eingehalten und an die Konstitution des Patienten angepasst werden.

In einer Reihe von Fällen sind toxische Leberschäden unter chinesischen Rezepturen aufgetreten, bei denen das auslösende Agens nicht identifiziert werden konnte. In manchen Veröffentlichungen werden auch weitere Drogen oder Kombinationsmittel verantwortlich gemacht [27-28]. Diese Fälle haben mitunter nichts mit CA zu tun, wie z.B. bei US-amerikanischen Nahrungsergänzungsmitteln, die unter vielen Inhaltsstoffen auch eine chinesische Arzneipflanze enthalten, oder Mitteln, deren Identität unklar ist [29]. Da bei pflanzlichen Arzneimitteln nicht selten Verwechslungen, Kontaminationen oder gar absichtliche Verfälschungen auftreten, können Arzneidrogen oder Rezepturen, die nur *einmal* in der internationalen Literatur mit einem Leberschaden in Verbindung gebracht wurden oder mehrfach durch nur *ein* bestimmtes Fertigarzneimittel auffielen, ohne Identitätsnachweis und Ausschluss von Kontaminationen nicht als Beleg für deren Hepatotoxizität gewertet werden. Leider werden bei diesen Veröffentlichungen die Grundsätze wissenschaftlichen Arbeitens nicht selten vernachlässigt [30].

Maßnahmen zur Minimierung von Leberschäden

Leberschäden lassen sich in der Medizin nicht gänzlich verhindern. Damit aber Schäden so selten wie möglich auftreten bzw. im Frühstadium gestoppt werden, empfiehlt das CTCA sinnvolle Vorkehrungen zu treffen.

- Eine Maßnahme ist die Kontrolle der Leberwerte, insbesondere auch vor Therapiebeginn. Dafür reichen das Enzym ALAT (GPT) und ein Cholestaseenzym (GGT oder aP). Das CTCA empfiehlt, bei jeder für länger geplanten und/oder höher dosierten Therapie die Leberwerte vor Therapiebeginn und in gewissen Abständen zu kontrollieren. Das kann jedoch Leberschäden nicht ausschließen, weil sich diese relativ rasch auch zwischen den Kontrollintervallen entwickeln können, wenn vorangegangene Laborwerte unauffällig waren.
- Daher ist es wichtig, die Patienten darauf hinzuweisen, dass sie bei Symptomen wie ungewöhnlicher Müdigkeit oder länger anhaltender Übelkeit, erst recht bei dunklem Urin mit hellem Stuhlgang oder bei Gelbsucht, unmittelbar Kontakt mit dem Verordner aufnehmen oder – wenn dieses nicht möglich ist – die chinesische Medizin erst einmal aussetzen.
- Besondere Vorsicht ist in folgenden Fällen geboten:
 - ▶ bei bekanntem Leberschaden, erhöhtem Alkoholkonsum oder Lebererkrankungen in der Anamnese
 - ▶ bei Patienten über 65 Jahre
 - ▶ bei Patienten, die andere Medikamente (insbesondere mit Risiko für Lebertoxizität) einnehmen oder andere Stoffe, mit denen Wechselwirkungen auftreten können (z.B. Grapefruitsaft, Johanniskraut)

Literatur: s. Website des CTCA

Was tun bei eingetretener Leberschädigung?

- die chinesische Medizin und ggfs. auch andere Medikamente sofort absetzen
- **alle möglichen alternativ in Frage kommenden Ursachen abklären (s. Rubrik „Diagnostische Abklärung bei V.a. Leberaffektion durch Chinesische Arzneitherapie“ unter <http://www.ctca.de/index.php/de/infos-fuer-fachkreise/leber>)**
- Meldung des Falls mit allen Details an das CTCA (Meldeformular s.u.), damit ein möglicher Zusammenhang mit der chinesischen Medizin geklärt, das Wissen über leberschädigende Effekte erweitert und die allgemeine Sicherheit der CA erhöht werden können.
- die Patienten eindringlich darauf hinweisen, dass sie die Mittel, die als Ursache für die Reaktion in Frage kommen, nicht wieder einnehmen. Mancher Fall, u.a. einer der beiden Todesfälle in England, wäre dadurch zu verhindern gewesen.



- **Haben Sie Nebenwirkungen unter Chinesischer Arzneitherapie erlebt?**
→ Bitte melden Sie diese unter Verwendung unseres Meldeformulars <http://www.ctca.de/index.php/de/uaw-meldebogen>
- **Haben Sie Fragen zu Risiken, Interaktionen oder Qualitätsproblemen?**
→ Scheuen Sie sich nicht, uns unter info@ctca.de zu kontaktieren!