

# Selten, aber potenziell tödlich

## Leberschaden bei Komplementärmedizin

Roopa J. Naidu, Gerd A. Kullak-Ublick

Leberschäden können sowohl durch Medikamente (drug-induced liver injury, DILI) als auch durch pflanzliche Präparate (herb-induced liver injury, HILI) verursacht werden. Beide Formen gehen selten mit einer akuten oder chronischen Lebererkrankung einher. Es sind jedoch Fälle bekannt, welche zu einem akuten Leberversagen und letztlich zum Tod des Patienten führten, sofern keine Lebertransplantation erfolgte. Wird das hepatotoxische Präparat erkannt und abgesetzt, erholt sich die Leberfunktion (dechallenge), wird es wieder eingenommen, kann erneut ein Leberschaden eintreten (rechallenge).

Gleichwohl sind die Exposition und die beobachteten Leberschäden nicht klar miteinander assoziiert, d. h., man kann das auslösende Agens weder auf molekularer noch auf klinischer Ebene dem eingetretenen Leberschaden eindeutig zuordnen. Deshalb sind bei der Einstufung der Kausalität für eine substanzinduzierte Leberschädigung intrinsische (zeitlicher Zusammenhang) und extrinsische (Plausibilität) Faktoren massgeblich.

Nach der aktuellen Datenlage sind mehr als 1000 Präparate bekannt, welche einen Leberschaden verursachen können (1, 2). Die DILI-Inzidenz kann trotz der aktuell spärlichen Datenlage zwischen 1,3 und 19,1 auf 100 000 Personen geschätzt werden (3–9). Nach den ersten Datenauswertungen des DILI-Netzwerks (DILIN) können ca. 15 bis 20 Prozent der Fälle von einer neu aufgetretenen Hepatotoxizität dem Gebrauch von komplementärmedizinischen und pflanzlichen Produkten zugeschrieben werden.

Ferner weisen diese Daten auf eine weltweit steigende Tendenz von Leberschädigungen von 7 Prozent im Jahr 2004 auf 20 Prozent im Jahr 2013 durch komplementärmedizinische und pflanzliche Produkte hin. Hierbei spielen auch die verbesserten klinischen und diagnostischen Massnahmen zur Erkennung von Leberschäden eine Rolle. Ausserdem können naturheilkundliche Präparate, je nach Herkunft des Präparats und auch der Rohpflanzen, neben sonstigen Inhaltsstoffen nicht deklarierte Substanzen enthalten, welche potenziell hepatotoxisch sind. Zudem kann der Anteil deklarerter Inhaltsstoffe von Charge zu Charge variieren.

### Ausschlussdiagnose

Im Allgemeinen gestaltet es sich schwierig, die Diagnose einer HILI zu stellen. Wie bei jeder unerwünschten Nebenwirkung eines Präparats müssen andere differentialdiagnostisch mögliche organische oder pathophysiologische Ursachen ausgeschlossen wer-

den. Grundsätzlich ist eine substanzbedingte Leberschädigung eine Ausschlussdiagnose. Die ersten Anzeichen einer HILI sind eher unspezifische Symptome (11). Meist berichten die Patienten über eine zunehmende Müdigkeit, Schmerzen im Oberbauch, Malaise und Übelkeit. Ist eine Leberschädigung bereits fortgeschritten, kann eine zunehmende gelbliche Verfärbung der Bindehaut (Sklerenikterus) bzw. der Haut (Ikterus) aufgrund einer Bilirubinerhöhung im Blut auftreten. Mit der Medikamentenanamnese des Patienten können potenziell leberschädigende Substanzen erkannt werden, jedoch ist die Anamnese nicht immer zielführend, da viele Patienten Alternativpräparate im Arztgespräch nicht für erwähnenswert halten (12). Nicht wenige Patienten sehen die Nutzung der Alternativpräparate als ungefährlich und ohne Risiko für unerwünschte Wirkungen (13). Jedoch können einige pflanzliche Präparate durch ihre biologische Aktivität tatsächlich zur lebensgefährlichen Hepatotoxizität führen oder gar mit anderen verschriebenen Präparaten eine Wechselwirkung und hierdurch unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen. Ebenso kann ein akuter Leberschaden bzw. ein Leberversagen einen fulminanten Verlauf aufweisen, bei welchem Blutgerinnungsstörungen (Koagulopathie) und eine Enzephalopathie auftreten. Als Endstadium einer chronischen Leberschädigung kann ein fibrotischer oder zirrhotischer Umbau des Leberparenchyms auftreten. Prinzipiell sollten Patienten in Bezug auf potenzielle unerwünschte Nebenwirkungen von pflanzlichen Substanzen aufgeklärt werden.

### Befunde im Labor

Besteht der Verdacht auf eine HILI, sollten zu der klinischen Untersuchung eine laborchemische Kontrolle der Organfunktionen, insbesondere der Leberfunktion (Transaminasen ALT und AST, Bilirubin, Gerinnungsparameter) und eine Sonografie des

Abdomens durchgeführt werden, um andere pathophysiologische Ursachen zu suchen. Zusätzlich wird eine hepatologische Abklärung durch einen Spezialisten empfohlen (14).

Wie bei DILI können sich bei HILI sehr hohe Transaminasen und eine Hyperbilirubinämie (Gesamtbilirubin > 21 µmol/l) zeigen. Mit der alleinigen Laboruntersuchung kann die Diagnose einer substanzinduzierten Leberschädigung nicht gestellt werden, da sich gegebenenfalls zuvor nicht diagnostizierte und bereits bestehende Lebererkrankungen ebenso mit einer Transaminasenerhöhung präsentieren, wie z. B. nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH), alkoholbedingte Leberfunktionsveränderungen, Leberfibrose/-zirrhose, Malignome, infektiöse und autoimmun bedingte Hepatitiden. Für die Diagnose einer DILI muss deshalb vor dem Eintritt der Leberschädigung eine normwertige Leberfunktion vorliegen.

Bis jetzt sind noch keine spezifischen Biomarker im Blut definiert (10). Derzeit werden standardisierte Verfahren und Kriterien von der Arbeitsgruppe CIOMS DILI erarbeitet, welche essenziell für die Diagnose einer DILI bzw. HILI sind. Wichtig ist das besonders bei der Medikamentenentwicklung und -zulassung. In Post-Marketingstudien war DILI mit ca. 30 Prozent die am häufigsten zitierte Ursache für eine Zulassungsrücknahme eines Medikaments (15–20).

### Intrinsisch oder idiosynkratisch

Der substanzinduzierte Leberschaden wird in zwei Kategorien unterteilt: intrinsisch und idiosynkratisch. Tritt ein Leberschaden nach der Einnahme eines Präparats auf, bei welchem ein Leberschaden vorhersagbar, dosisabhängig und reproduzierbar ist, spricht man von einem intrinsischen Leberschaden, wie z. B. Paracetamol (21). Seltener sind idiosynkratische Leberschäden, d. h., sie sind nicht vorhersehbar, dosisunabhängig und nur teilweise reproduzierbar. Idiosynkratische Leberschäden können nach Einnahme sowohl von verschreibungspflichtigen Medikamenten als auch pflanzlichen und frei verkäuflichen Präparaten auftreten. Beide Formen des Leberschadens können zu einem akuten wie zu einem chronischen Leberschaden führen (3).

Weiter unterscheidet man drei Schädigungsmuster bei DILI: hepatozellulär, cholestatisch und eine Mischform aus beiden. Prinzipiell lässt sich das Schädigungsmuster anhand des R-Werts

$$R = \frac{\left( \frac{\text{gemessene ALT}}{\text{oberer Grenzwert (ALT)}} \right)}{\left( \frac{\text{gemessene ALP}}{\text{oberer Grenzwert (ALP)}} \right)}$$

entsprechend der Enzymkonstellation aus Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalischer Phosphatase (AP) bestimmen. Ein R-Wert  $\geq 5$  ist hinweisend auf eine hepatozelluläre Schädigung, ein R-Wert  $< 2$  auf eine cholestatische Ursache (3). Die Schädigungsmuster der HILI ähneln demjenigen einer medikamentös induzierten Leberschädigung. Bei einer HILI

ist die Inzidenz der Schädigungsmuster unterschiedlich: hepatozellulär 52 Prozent, cholestatisch 25 Prozent, Mischform 23 Prozent (22).

Mögliche biologische Erklärungen für die verschiedenen Muster bei einer Leberschädigung sind einerseits der Phänotyp des Patienten, andererseits die eingesetzten Medikamente oder beides. Zum Beispiel wurde bei Patienten > 65 Jahre, welche mit Clavulansäure-Amoxicillin – einem häufig mit DILI assoziierten Präparat – als empirische, antiinfektive Therapie behandelt wurden, vermehrt ein cholestatisches Leberschädigungsmuster beobachtet (22).

### Erklärung für Schädigungsmuster

Die unterschiedlichen Schädigungsmuster können auch auf biochemischer Ebene erklärt werden. In den meisten Fällen sind die potenziell hepatotoxischen Präparate lipophil, d. h. fettlöslich, sodass ein Umbau zu einem wasserlöslichen Molekül stattfinden muss, damit diese in die Gallenflüssigkeit (biliär) oder renal ausgeschieden werden können. Diese Prozesse finden in der Leber in zwei Schritten statt: Phase 1 über Zytochrom-P450-Enzyme und Phase 2 über Konjugationsprozesse, um die Wasserlöslichkeit weiter zu steigern. Zugleich entstehen reaktive freie Radikale als Zwischenprodukte der Phase-1-Reaktionen. Diese oxidativ wirkenden Radikale können kovalente Bindungen mit zellulären Proteinen eingehen und diese in ihrer Funktion hemmen, wodurch es zur Schädigung der Leberzellen (Hepatozyten) kommt. Der Untergang von Leberzellen kann irreversible Umbauprozesse des Leberparenchyms induzieren, bis zur Zirrhose (Versteifung des Leberparenchyms). Eine besonders gefürchtete Form der Schädigung ist das sinusoidale Obstruktionssyndrom (früher auch «veno-occlusive disease» genannt), welches den Blutabfluss über die Lebervenen vermindert und zum Leberversagen führen kann. Aus diesem Grund sind DILI und HILI noch immer die häufigste Ursache für ein fulminantes Leberversagen, welches nur noch mit einer Lebertransplantation behandelt werden kann.

### Absetzen hilft meistens

In den meisten Fällen kommt es nach dem Absetzen der potenziell hepatotoxischen Substanz zu einer Erholung der Leberfunktion mit einer guten Prognose (dechallenge). Bei einem fulminanten Verlauf können allenfalls Medikamente, wie Kortikosteroide u. a. als empirische Massnahme eingesetzt werden, wobei der Vorteil von Kortison bei einem substanzbedingtem Leberschaden ungewiss ist (23). Wird die hepatotoxische Substanz wieder eingenommen, kann eine erneute Leberschädigung – auch schwerwiegender und schneller – eintreten (rechallenge) (24). Ursache hierfür ist meist eine immunologische Reaktion, entsprechend einer Reaktion, welche nach Sensibilisierung mit einer Substanz beobachtet wird. Deshalb ist die erneute Gabe bzw. Rechallenge einer potenziell hepatotoxischen Substanz nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht zu ziehen.

## Mortalität bei Leberversagen hoch

Wird das Präparat jedoch unwissentlich weiter eingenommen, setzt sich der hepatotoxische Effekt fort. Besonders gefährlich ist es bei Patienten, die anfangs keine ärztliche Abklärung der zunehmenden Beschwerden wie z. B. Malaise, Müdigkeit und Übelkeit vornehmen. Der Patient erhofft sich in diesem Fall ein verbessertes Wohlbefinden, indem er eine höhere Dosis der pflanzlichen Präparate einnimmt. Damit wird die Leberfunktion fortan beeinträchtigt. Die Morbidität nimmt gleichsam zu. Die Mortalität ist bei Eintreten eines durch pflanzliche Präparate verursachten Leberversagens mit ca. 80 Prozent sehr hoch (14). Gemäss DILIN beträgt das Mortalitätsrisiko bei schwerwiegender DILI 8 Prozent. Bei 13 Prozent der DILI-Patienten wurde eine chronische Leberschädigung nach 6 Monaten beobachtet (22). Nach den vorliegenden Daten ist die Prognose bei DILI insbesondere bei Frauen schlechter als bei Männern (25). Eine Ursache hierfür könnte die höhere Glukuronidierung und die höhere Expression von CYP3A4-Enzymen sein, jedoch können diese Aspekte in mehreren Studien nicht bestätigt werden (26, 27) Man geht eher von einer substanzspezifischen Leberschädigung bei Frauen aus (28).

## Phytotherapie als Ursache

Interessanterweise werden Vergiftungen und Organotoxizitäten durch pflanzliche Substanzen nicht nur in Ländern beobachtet, welche einen restriktiven Zugang zu Schulmedizin haben und sich als Ergänzung auf traditionelle pflanzliche Heilkunde berufen (29, 30). Die Präparate mit einem starken hepatotoxischen Potenzial stammen nicht selten aus der chinesischen Medizin in Form von Tee und Supplementen. Die hierbei erhöhten Transaminasen sind häufig transientser Natur, weshalb sich in der Literatur nur Fälle mit chronischem und akutem Leberversagen finden (13, 31–33).

Ein prominentes Beispiel für eine hepatotoxische Substanz aus der westlichen Welt ist Comfrey (Beinwell, *Symphytum officinale*), welcher in Frankreich nach mehreren Fällen eines Leberversagens vom Markt genommen worden ist (34). Gleichwohl ist es trotz FDA-Verbot in den USA als frei verkäufliches Produkt erhältlich.

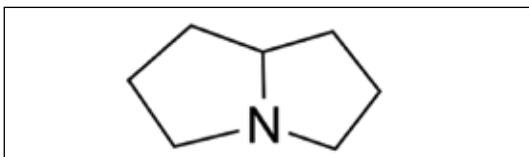


Abbildung 1: Struktur eines Pyrrolizidinalkalooids (47, 48)

Ferner sind Pyrrolizidinalkaloide (PA, *Abbildung 1*) ein wichtiger Bestandteil von Phytopharmaka. Etwa die Hälfte aller PA zeigt ein hepatotoxisches Potenzial. Die Phytopharmaka mit PA werden bei diversen Symptomen wie Übelkeit, Arthritis, Gicht und lokalen Infektionen als Therapie eingesetzt (35, 36). Die PA kommen in ca. 3 bis 5 Prozent aller blühenden Pflanzen (6000 Pflanzenarten) vor. Bereits bekannt und nachgewiesen

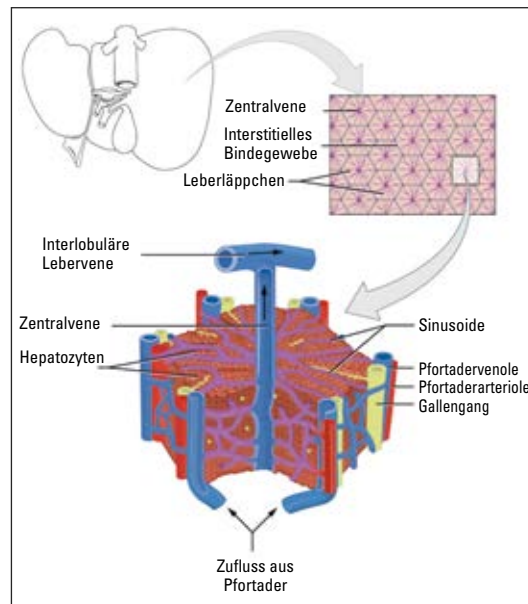


Abbildung 2: Strukturmodell eines Leberläppchens mit Zentralvene (Lobulus hepatis) (46)

wurden PA in folgenden Pflanzenarten: Boraginaceae (*Heliotropium*, *Trichodesma*, *Symphytum* (Comfrey), Compositae (*Senecio*, *Eupatorium*), Echinacea (*Echinacea purpurea*) u. v. a. m (31, 37–39). Alkaloidintoxikationen reichen von moderaten bis zu schweren Leberschäden. Die PA induzieren einen intrinsischen Leberschaden, welcher dosis- und zeitabhängig reproduzierbar ist (40). Besonders werden Schäden an den hepatischen Zentralvenen (V. centralis, *Abbildung 2*) und am sinusoidalen Endothel beobachtet (37). Patienten mit einer HILI durch PA entwickeln zu 50 Prozent hepatische Läsionen. Nach dem Absetzen von Präparaten, die PA enthalten, kommt es zu einer Erholung der Leberfunktion (41, 42). Jedoch wird ebenso über fulminante Fälle berichtet, bei denen sich im Verlauf eine Leberzirrhose und eine portale Hypertonie (erhöhter Pfortaderdruck) manifestierte (41, 43, 44). Ferner wurden Todesfälle zwei Wochen nach der ersten Episode einer HILI mit PA beschrieben (41, 42, 45).

Mit der steigenden Akzeptanz und dem vermehrten Einsatz von Phytopharmaka in der Komplementärmedizin treten im Verhältnis mehr Fälle von Leberschäden durch HILI auf als durch DILI nach der Einnahme von konventionellen Medikamenten (22). Die spärliche Datenlage zu relevanten klinischen, pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften und Interaktionen mit anderen Substanzen, erschwert aktuell die Einschätzung der Phytopharmaka in Bezug auf Verträglichkeit und Gesundheitsgefährdung, sodass Phytopharmaka grundsätzlich mit Bedacht eingesetzt werden sollten.

Korrespondenzadresse  
Dr. rer. medic. Roopa J. Naidu  
Universitätsspital Zürich  
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich

Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter  
[www.rosenfluh.ch/ernaehrungsmedizin-2021-04](http://www.rosenfluh.ch/ernaehrungsmedizin-2021-04)

## Referenzen:

- G Stirnimann et al.: Liver injury caused by drugs: an update, *Swiss medical weekly*, vol. 140, no. OCTOBER, pp. 18–24, Oct. 2010, doi: 10.4414/SMW.2010.13080.
- A Suzuki et al.: Drugs Associated with Hepatotoxicity and their Reporting Frequency of Liver Adverse Events in VigiBase™, *Drug Safety* 2010 33:6, vol. 33, no. 6, pp. 503–522, Nov. 2012, doi: 10.2165/11535340-000000000-00000.
- LN Bell et al.: Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury, *Seminars in liver disease*, vol. 29, no. 4, pp. 337–347, 2009, doi: 10.1055/S-0029-1240002.
- MA Shapiro et al.: Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls, *Clinics in liver disease*, vol. 11, no. 3, pp. 477–505, Aug. 2007, doi: 10.1016/J.CLD.2007.06.003.
- M Garcia-Cortes et al.: Drug induced liver injury: an update, *Archives of Toxicology* 2020 94:10, vol. 94, no. 10, pp. 3381–3407, Aug. 2020, doi: 10.1007/S00204-020-02885-1.
- D Larrey: Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver, *Seminars in Liver Disease*, vol. 22, no. 2, pp. 145–155, 2002, doi: 10.1055/S-2002-30101.
- C Sgro et al.: Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study, *Hepatology*, vol. 36, no. 2, pp. 451–455, 2002, doi: 10.1053/JHEP.2002.34857.
- MA Shapiro et al.: Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls, *Clinics in liver disease*, vol. 11, no. 3, pp. 477–505, Aug. 2007, doi: 10.1016/J.CLD.2007.06.003.
- M Garcia-Cortes et al.: Drug induced liver injury: an update, *Archives of Toxicology* 2020 94:10, vol. 94, no. 10, pp. 3381–3407, Aug. 2020, doi: 10.1007/S00204-020-02885-1.
- M Ghabril et al.: Drug Induced Liver Injury Caused by Intravenously Administered Medications: The Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) Experience, *Journal of clinical gastroenterology*, vol. 47, no. 6, p. 553, Jul. 2013, doi: 10.1097/MCG.0B013E318276BF00.
- VJ Navarro et al.: Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements, *Seminars in Liver Disease*, vol. 34, no. 2, pp. 172–193, May 2014, doi: 10.1055/S-0034-1375958.
- ET Kennedy et al.: Dietary Supplement Use Pattern of U.S. Adult Population in the 2007–2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), *Ecology of Food and Nutrition*, vol. 52, no. 1, pp. 76–84, Jan. 2013, doi: 10.1080/03670244.2012.706000.
- N Kaplowitz: Hepatotoxicity of herbal remedies: Insights into the intricacies of plant-animal warfare and cell death, *Gastroenterology*, vol. 113, no. 4, pp. 1408–1412, Oct. 1997, doi: 10.1053/GAST.1997.V113.AGAST971131408.
- A Reuben: Hy's law, *Hepatology*, vol. 39, no. 2, pp. 574–578, Feb. 2004, doi: 10.1002/HEP.20081.
- S Babai et al.: Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs, *Therapie*, 2018, doi: 10.1016/J.THERAP.2018.02.004.
- JL Stevens et al.: The future of drug safety testing: expanding the view and narrowing the focus, *Drug discovery today*, vol. 14, no. 3–4, pp. 162–167, Feb. 2009, doi: 10.1016/J.DRUDIS.2008.11.009.
- DK Wysocki et al.: Adverse drug event surveillance and drug withdrawal in the United States, 1969–2002: the importance of reporting suspected reactions, *Archives of internal medicine*, vol. 165, no. 12, pp. 1363–1369, Jun. 2005, doi: 10.1001/ARCHINTE.165.12.1363.
- PB Watkins: Drug safety sciences and the bottleneck in drug development, *Clinical pharmacology and therapeutics*, vol. 89, no. 6, pp. 788–790, Jun. 2011, doi: 10.1038/CLPT.2011.63.
- A Regev: How to avoid being surprised by hepatotoxicity at the final stages of drug development and approval, *Clinics in liver disease*, vol. 17, no. 4, pp. 749–767, Nov. 2013, doi: 10.1016/J.CLD.2013.07.014.
- AM Larson et al.: Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study, *Hepatology* 2005; 42: 1364. <http://www.sciencedirect.com/reference/315027> (accessed Sep. 11, 2021).
- JH Acetaminophen: Dose-Dependent Drug Hepatotoxicity and Acute Liver Failure in Patients, *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, vol. 33, no. 4, pp. 464–471, Jul. 2015, doi: 10.1159/000374090.
- N Chalasani et al.: Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study, *Gastroenterology*, vol. 148, no. 7, pp. 1340–1352.e7, Jun. 2015, doi: 10.1053/J.GASTRO.2015.03.006.
- JG O'grady et al.: Early Indicators of Prognosis in Fulminant Hepatic Failure, *Gastroenterology*, vol. 97, pp. 434–479, 1989.
- V Navarro et al.: Liver Injury from Herbal and Dietary Supplements, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, vol. 65, no. 1, p. 363, Jan. 2017, doi: 10.1002/HEP.28813.
- DE Amacher: Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury., <http://dx.doi.org/10.1177/0960327113512860>, vol. 33, no. 9, pp. 928–939, Dec. 2013, doi: 10.1177/0960327113512860.
- ET Morgan: Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection, *Drug metabolism reviews*, vol. 29, no. 4, pp. 1129–1188, 1997, doi: 10.3109/03602539709002246.
- N Chalasani et al.: Idiosyncratic Drug Induced Liver Injury in African-Americans Is Associated With Greater Morbidity and Mortality Compared to Caucasians, *The American journal of gastroenterology*, vol. 112, no. 9, pp. 1382–1388, Sep. 2017, doi: 10.1038/AJG.2017.215.
- M García-Cortés et al.: Drug-induced liver injury: a safety review, <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1505861>, vol. 17, no. 8, pp. 795–804, Aug. 2018, doi: 10.1080/14740338.2018.1505861.
- Epidemic of toxic hepatitis in India of possible mycotoxic origin - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/580871/> (accessed Sep. 11, 2021).
- v Steenkamp et al.: Clinical and analytical aspects of pyrrolizidine poisoning caused by South African traditional medicines, *Therapeutic drug monitoring*, vol. 22, no. 3, pp. 302–306, Jun. 2000, doi: 10.1097/00007691-200006000-00011.
- E Yoshida et al.: Chinese herbal medicine, fulminant hepatitis, and liver transplantation., undefined, 1996.
- PJ Gow et al.: Fatal fulminant hepatic failure induced by a natural therapy containing kava, *Medical Journal of Australia*, vol. 178, no. 9, pp. 442–443, May 2003, doi: 10.5694/J.1326-5377.2003.TB05286.X.
- D Larrey: Hepatotoxicity of herbal remedies, *Journal of Hepatology*, vol. 26, no. 1, pp. 47–51, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0168-8278(97)82333-1.
- CF Weston et al.: Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey., *BMJ*, vol. 295, no. 6591, 1987.
- LW Smith et al.: Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids, *Journal of Natural Products*, vol. 44, no. 2, pp. 129–152, 1981, doi: 10.1021/NP50014A001.
- N Li et al.: Hepatotoxicity and tumorigenicity induced by metabolic activation of pyrrolizidine alkaloids in herbs, *Current drug metabolism*, vol. 12, no. 9, pp. 823–834, Sep. 2011, doi: 10.2174/138920011797470119.
- Q Xia et al.: Pyrrolizidine Alkaloid-Protein Adducts: Potential Non-invasive Biomarkers of Pyrrolizidine Alkaloid-Induced Liver Toxicity and Exposure, *Chemical research in toxicology*, vol. 29, no. 8, pp. 1282–1292, Aug. 2016, doi: 10.1021/ACS.CHEMRESTOX.6B00120.
- N Bach et al.: Comfrey herb tea-induced hepatic veno-occlusive disease, *The American journal of medicine*, vol. 87, no. 1, pp. 97–99, 1989, doi: 10.1016/S0002-9343(89)80492-9.
- W Pearson BSc: Pyrrolizidine Alkaloids in Higher Plants, [http://dx.doi.org/10.1300/J133v03n01\\_06](http://dx.doi.org/10.1300/J133v03n01_06), vol. 3, no. 1, pp. 87–96, 2015, doi: 10.1300/J133v03n01\_06.
- TD Schiano: Liver injury from herbs and other botanicals, *Clinics in Liver Disease*, vol. 2, no. 3, pp. 607–630, Aug. 1998, doi: 10.1016/S1089-3261(05)70029-5.
- TD Schiano: Liver injury from herbs and other botanicals, *Clinics in Liver Disease*, vol. 2, no. 3, pp. 607–630, Aug. 1998, doi: 10.1016/S1089-3261(05)70029-5.
- J Conradie et al.: Case Report GC/MS identification of toxic pyrrolizidine alkaloids in traditional remedies given to two sets of twins.
- N Kaplowitz: Hepatotoxicity of herbal remedies: insights into the intricacies of plant-animal warfare and cell death, *Gastroenterology*, vol. 113, no. 4, pp. 1408–1412, 1997, doi: 10.1053/GAST.1997.V113.AGAST971131408.
- Hepatic venoocclusive disease associated with the consumption of pyrrolizidine-containing dietary supplements. <https://reference.medscape.com/medline/abstract/3972224> (accessed Sep. 11, 2021).
- The FDA and Adulterated Supplements – Dereliction of Duty | Complementary and Alternative Medicine, JAMA Network Open, JAMA Network. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2706489> (accessed Sep. 11, 2021).
- [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2423\\_Microscopic\\_Anatomy\\_of\\_Liver-fr.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2423_Microscopic_Anatomy_of_Liver-fr.jpg).
- Pyrrolizidine C7H13N - PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12558#section=Structures> (accessed Sep. 18, 2021).
- ChemDraw JS Sample Page. <https://chemdrawdirect.perkinelmer.cloud/js/sample/index.html#> (accessed Sep. 18, 2021).