

Gepubliceerd op: 04-02-2009

Citeer dit artikel als: Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:B146

Casuïstiek

Auto-immuunhepatitis door zilverkaars bijwerking van een kruidenextract

Hendrik W.P.C. van de Meerendonk, Florence P.A.M. van Hunsel en Hans E. van der Wiel

De wortelstok van de plant *Actaea racemosa* (voorheen *Cimicifuga racemosa*), beter bekend onder de namen 'cimicifuga' of 'zilverkaars', is een populair kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt tegen overgangsklachten.¹ Dit middel zou fyto-oestrogene eigenschappen bezitten en een veilig alternatief zijn voor hormonale therapie van menopauzale klachten.² Alhoewel zilverkaars als veilig wordt beschouwd, worden er regelmatig bijwerkingen beschreven. Wij beschrijven de ziektegeschiedenis van een 47-jarige vrouw die zich presenteerde met een auto-immuunhepatitis na het gebruik van een zilverkaarspreparaat.

Ziektegeschiedenis

Patiënt A, een 47-jarige vrouw, kwam naar onze polikliniek wegens vage buikklachten, jeuk en icterus die sinds 1 maand bestonden. Haar voorgeschiedenis was blanco en vermeldde geen alcoholmisbruik, bloedtransfusies of intraveneus drugsgebruik. Zij gebruikte geen medicatie of orale anticonceptiva en had niet gereisd naar gebieden waar hepatitis endemisch is.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een icterische vrouw met krabeffecten, maar zonder tekenen van chronische leverziekte. In het laboratoriumonderzoek waren de waarden van transaminasen, totaalbilirubine en geconjugeerd bilirubine sterk verhoogd. De synthesecapaciteit van de lever was intact (tabel). Serologisch onderzoek gaf negatieve uitslagen voor hepatitis A-, B-, C- en E-virus, epstein-barrvirus en *Cytomegalovirus*.

TABEL Waarden van laboratoriumonderzoek bij patiënt A, een patiënte met immuunhepatitis

	waarde	referentiewaarde
hemoglobine	14,8 mmol/L	7,5-10,8 mmol/L
hemokrit	39%	< 50%
gemiddeld korrelgewicht	102 pmol/L	< 95 pmol/L
globuline fractie	10,1 g/L	< 10,0 g/L
ASAT	987 U/L	< 37 U/L
ALAT	2011 U/L	< 40 U/L
LDH	1018 U/L	100-200 U/L
prothrombintijd	12,1 s	12 s
albumine	48 g/L	35-50 g/L
bilirubine	17,4 μmol/L	20-120 μmol/L
total-ig	21,7 g/L	7,0-15,5 g/L
ig	14,3 g/L	0-10 g/L
ig tegen glob-sprekzaam	positief (titre 1:80)	afwezig
C-reactive proteïne	2 mg/L	< 10 mg/L
ANA	afwezig	afwezig
anti-dsDNA	< 10 U/L	< 100 U/L
anti-mitochondriën	< 5 U/L	< 5 U/L
anti-perinucleair	< 1 U/L	< 1 U/L

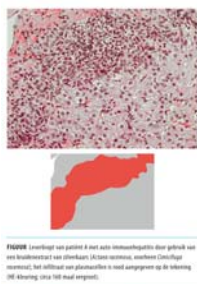
ASAT = aspartaataminotransferase; ALAT = alanineaminotransferase;
LDH = lactaatdehydrogenase; ANA = antinucleaire antilichamen; anti-dsDNA = antidiagnostische nucleïnezuur-antilichamen; anti-mitochondriën = antidiagnostische antilichamen tegen mitochondriën; anti-perinucleair = antidiagnostische antilichamen tegen perinucleair.

Echografie van de bovenbuik toonde geen afwijkingen van galwegen of leverparenchym.

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan auto-immuunhepatitis of toxische hepatitis.

Serologisch onderzoek ondersteunde de diagnose 'auto-immuunhepatitis' met een positieve

titer van antinucleaire antilichamen, een verhoogde concentratie anti-DNA-antilichamen en een verhoogde concentratie IgG-antilichamen tegen glad spierweefsel (zie tabel). Een leverbiopt toonde een lobaire hepatitis met infiltratie van plasmacellen en eosinofiele granulocyten, passend bij auto-immuunhepatitis (figuur). De ijzerkleuring was negatief.



Later bleek dat patiënte al een jaar menopauzale klachten had met invaliderende ‘flushes’ en veel ziekteverzuim. Om deze klachten te verminderen gebruikte zij sinds 6 maanden dagelijks een kruidenpreparaat dat zilverkaars oftewel *A. racemosa* bevatte (merknaam Ymea). De dosering bedroeg dagelijks 2 tabletten van 40 mg (www.ymea.nl/meest_gestelde_vragen.html). De wortelstok van de plant waaruit dit extract bereid wordt, bevat alkaloiden en salicylaten die potentieel hepatotoxisch zijn.³ Patiënte staakte het gebruik van het kruidenpreparaat op basis van deze informatie. Vanwege de aanwijzingen voor auto-immuniteit werd begonnen met immunosuppressiva (azathioprine 100 mg 1 dd) en corticosteroïden (prednison 60 mg 1 dd). Zij reageerde goed op deze therapie, zoals bleek uit verbeterende leverenzymwaarden en klinisch herstel. Patiënte werd uit de kliniek ontslagen. Zes maanden na ontslag maakte patiënte het uitstekend; haar leverenzymwaarden waren niet langer afwijkend en zij gebruikte geen prednison meer.

Beschouwing

In deze casusbeschrijving tonen wij het verband tussen leverschade en het gebruik van zilverkaars. Bij ons weten is dit de zesde casus over dit verband die in de internationale literatuur beschreven wordt.^{2,4-7}

Aannemelijk verband

In 1989 stelde de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) criteria op om op een gestandaardiseerde wijze verbanden tussen medicijnen en leverschade te evalueren.⁸ Gebaseerd op deze consensus zijn klinische meetmethoden ontwikkeld voor de klinische praktijk.^{9,10} Volgens deze methoden is de relatie tussen de symptomen van onze patiënte en het gebruik van zilverkaars een ‘aannemelijk verband’. De tijdsrelatie tussen het begin van de zilverkaarsinname en het eerste optreden van de symptomen is suggestief, evenals de afname van de waarde van alkalische fosfatase na het stoppen ermee (ruim 50% in twee weken). Echter, ook de behandeling met corticosteroïden en immunosuppressiva kan aan het herstel hebben bijgedragen.

Overige oorzaken van hepatitis, zoals virale infectie, hemochromatose en structurele afwijkingen, werden uitgesloten. Opnieuw toedienen van zilverkaars zou extra bewijs geleverd kunnen hebben, maar wij vonden dit onethisch omdat het leverfalen zou kunnen veroorzaken.¹¹ In de dagelijkse praktijk zal deze bewijsvoering niet uitvoerbaar zijn.

Andere casussen

Een soortgelijke casus uit de Verenigde Staten werd beschreven in 2004. Volgens die ziektegeschiedenis kreeg een 57-jarige vrouw een auto-immuunhepatitis 3 weken na het starten van het gebruik van 'black cohosh', de Amerikaanse benaming voor zilverkaars.² Na het staken van het gebruik van het fytotherapeuticum en behandeling met steroïden en immunosuppressiva herstelde zij. Het verband werd later betwist aangezien patiënte ook alcohol bleek te nuttigen en aan polymyositis leed.¹² Onze patiënte had echter geen voorgeschiedenis die in verband kan worden gebracht met haar symptomen.

Het ziektebeloop bij onze patiënt was niet ernstig vergeleken met dat bij twee Amerikaanse patiënten bij wie levertransplantatie noodzakelijk was vanwege necrose van de aangedane lever.^{5,7} Het leverbiopt van onze patiënte liet geen necrose zien. Een verklaring voor dit verschil kan zijn dat onze patiënte een veel lagere dosering gebruikte dan de Amerikaanse patiënten, namelijk 40 mg 2 dd tegenover respectievelijk 500 mg 1 dd en 1000 mg 1 dd.

Mechanisme

Het is onbekend welk mechanisme precies de hepatotoxiciteit veroorzaakt. Mogelijk veroorzaken alkaloïden directe toxiciteit door interferentie van reactieve metabolieten, geproduceerd in levermicrosomen, met de nucleïnezuursynthese. Covalente binding van farmaca aan cellulaire eiwitten kan de integriteit van de celmembraan aantasten en immunogene complexen vormen. Deze kunnen een immunologische respons induceren en zo een auto-immuunhepatitis uitlokken. Ook idiosyncrasie (individuele overgevoeligheid) wordt als mechanisme genoemd.¹³⁻¹⁵ Op grond van deze theorieën en de bevindingen bij aanvullend onderzoek van patiënte hebben wij de behandeling met immunosuppressiva en corticosteroïden ingesteld.

Plant en gebruik

Zilverkaars is inheems in Noord-Amerika en werd lang geleden door de indianen gebruikt voor allerlei klachten, zoals menstruatieproblemen en reumatische klachten.¹⁶ In de moderne westerse wereld is het middel populair bij de bestrijding van overgangsklachten door vrouwen die geen reguliere hormonale therapie willen gebruiken. De werkzaamheid van zilverkaars is in verschillende studies onderzocht.^{1,17-19} Afgezien van een lichte afname van opvliegers werden geen significante voordelen gerapporteerd. Literatuur over bijwerkingen is schaars. Ernstige bijwerkingen zijn niet in klinische studies beschreven, maar slechts in patiëntbeschrijvingen.

Officiële standpunten

De European Medicines Agency (EMA) nam op 18 juli 2006 een officieel standpunt in over het verband tussen fytotherapeutica die zilverkaars bevatten en ernstige leverreacties (EMA public statement on herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae rhizoma* (black cohosh, root) – serious hepatic reactions. Te vinden op:

www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/26925906en.pdf). EMA onderkende de mogelijke bijwerking van leverschade, maar achtte deze nog niet duidelijk bewezen. Het agentschap adviseert het gebruik van het middel te staken wanneer symptomen optreden die op leverschade kunnen wijzen.

Tegelijkertijd waarschuwde het Medicines and Healthcare products Regulatory Agency in het Verenigd Koninkrijk voor de potentiële schadelijke bijwerkingen van zilverkaars

(www.mhra.gov.uk/home/groups/es-herbal/documents/websiteresources/con2024279.pdf).

Sindsdien is vermelding van deze bijwerking in de bijsluiter verplicht. In Australië en Zweden was dit al het geval.²⁰ In Nederland registreert het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb bijwerkingen als gevolg van fytotherapeutica, naast de bijwerkingen veroorzaakt door reguliere medicatie.²¹

Leerpunten

Het gebruik van fytotherapeutica met een extract van zilverkaars (*Cimicifuga racemosa*) kan auto-immuunhepatitis als bijwerking hebben.

Vraag bij patiënten van wie u het klinisch beeld niet kunt verklaren naar het gebruik van alternatieve geneesmiddelen, zoals kruidenproducten.

Conclusie

Ondanks het veilige profiel van fytotherapeutica kunnen ernstige bijwerkingen optreden.²²

Clinici moeten zich daarom bewust zijn van het gebruik van deze alternatieve middelen.

Vooraf wanneer het klinische beeld niet goed verklaard kan worden, kan dit de sleutel tot de juiste diagnose en therapie zijn.

Dr.R.Torenbeek leverde de histologische illustratie aan.

IJssellandziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Capelle aan den IJssel.

Drs. H.W.P.C. van de Meerendonk, arts (thans: Diakonessenhuis, Utrecht); dr. H.E. van der Wiel, internist.

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

Drs. F.P.A.M. van Hunsel, apotheker.

< TYPE="f">Contactpersoon: drs. H.W.P.C. van de Meerendonk (hvandem@hotmail.com).

Literatuur

- 1 Huntley A. The safety of black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*). *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:615-23.
- 2 Cohen SM, O'Connor AM, Hart J, Merel NH, Te HS. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause.* 2004;11:575-7.
- 3 Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines.* 2nd ed. Londen: Pharmaceutical Press; 2002.
- 4 Levitsky J, Alli TA, Wisecarver J, Sorrell MF. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Dig Dis Sci.* 2005;50:538-9.
- 5 Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust.* 2002;177:440-3.
- 6 Lontos S, Jones RM, Angus, PW, Gow PJ. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *Med J Aust.* 2003;179:390-1.
- 7 Lynch CR, Folkers ME, Hutson WR. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: a case report. *Liver Transpl.* 2006;12:989-92.
- 8 Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990;11:272-6.

- 9 Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - I. A novel method based on the conclusions of the international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323-30.
- 10 Vasco AJM, Rui MMV. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997;26:664-9.
- 11 Ransohoff DF, Jacobs G. Terminal hepatic failure following a small dose of sulfamethoxazole-trimethoprim. *Gastroenterology*. 1981;80:816-9.
- 12 Gori L, Firenzuoli F. Is black cohosh a hepatotoxic medicinal herb? *Forsch Komplementmed*. 2007;14:109-10.
- 13 Zimmerman HJ, Lewis JH. Chemical- and toxin-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24:1027-45.
- 14 Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:54-66.
- 15 Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003;349:474-85.
- 16 *Cimicifuga racemosa*. Monograph. *Altern Med Rev*. 2003;8:186-9.
- 17 Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:2739-45.
- 18 Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med*. 2006;355:2338-47.
- 19 Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:869-79.
- 20 Halkes SBA. *Cimicifuga racemosa* (zilverkaars) en leverschade: geen reden voor paniek. *Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie*. 2006;19:31-3.
- 21 Van Hunsel FPAM. Farmacovigilantie bij fytotherapeutica. *Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie*. 2007;20:20-22.
- 22 De Smet PAGM. Herbal remedies. *N Engl J Med*. 2002;347:2046-56.

[Reactie toevoegen](#)