

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**  
**Bekanntmachung**

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II, Anhörung  
hier: Schöllkraut-haltige Arzneimittel zur innerlichen Anwendung  
Vom 6.Mai 2005

Auf der Basis der hier vorliegenden Unterlagen und Erkenntnisse hält es das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nicht mehr für vertretbar, dass Schöllkraut-haltige Arzneimittel zur innerlichen Anwendung, für die bestimmte Tagesdosen zugelassen bzw. empfohlen werden, weiterhin in den Verkehr gebracht werden. Es ist deshalb beabsichtigt, die Zulassungen für Schöllkraut-haltige Arzneimittel, bei deren Anwendung nach der Dosierungsanleitung in der Fach- oder Gebrauchsinformation mehr als 2,5 µg Gesamtalkaloide pro Tagesdosis verabreicht werden bzw. mit einer geringeren homöopathischen Verdünnung als D4, zu widerrufen.

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer erhalten hiermit Gelegenheit zur Stellungnahme innerhalb von 4 Wochen nach Veröffentlichung dieser Bekanntmachung im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan zu oben genanntem Sachverhalt und den vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für erforderlich gehaltenen Maßnahmen.

**Begründung**

**1 UAW-Meldungen**

**1.1 Übersicht und Einleitung**

Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte liegen zu Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln Meldungen über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) mit Leberbeteiligung, insbesondere über hepatotoxische Reaktionen bis hin zu Hepatitiden, z. T. mit Cholestase, arzneimittelbedingtem Ikterus, Leberzellschädigung und Leberversagen, vor.

In vielen dieser Fälle wurden Erhöhungen der Aktivitäten der Leberenzyme und / oder der Konzentrationen des Bilirubins im Blut gemessen. Es wurde über Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Müdigkeit und Leistungseinbuße berichtet, die als klinische Symptome einer Leberschädigung bekannt sind.

Die Einnahme erfolgte in vielen Fällen gerade wegen Oberbauchbeschwerden in Übereinstimmung mit der 1985 erschienenen Aufbereitungsmonographie "Chelidonii herba (Schöllkraut)". Nach Absetzen der Arzneimittel war in den meisten Fällen eine kontinuierliche Normalisierung der Leberenzymwerte bei Rückbildung der Symptomatik zu beobachten.

Informationen über Risiken, welche mit einer Schöllkrauttherapie verbunden sind, stammen im wesentlichen aus Spontanberichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus dem Inland, dokumentiert in der Datenbank des BfArM. Sie wurden zum Teil auch publiziert<sup>1,2,3</sup>. Einige dieser Veröffentlichungen wurden auch in internationalen Übersichtsartikeln zitiert.

Insgesamt sind in der Datenbank des BfArM 68 Berichte zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen unter der Therapie mit Schöllkraut-haltigen Präparaten dokumentiert. Die meisten dieser Nebenwirkungsmeldungen betreffen das Organsystem „Leber und Galle“ (insgesamt 48 Berichte).

Die folgende Risikoanalyse beschränkt sich auf die Auswertung der Fälle, welche das Organsystem „Leber und Galle“ betreffen und deren Dokumentationsqualität eine fundierte Kausalitätsbeurteilung zulässt.

---

<sup>1</sup> Greving et al. 1998 Pharmacoepidemiology and drug safety 7, S66-S69

<sup>2</sup> Strahl et al. 1998 Deutsche Medizinische Wochenschrift 123, 1410-1414

<sup>3</sup> Benninger et al. 1999 Gastroenterology 117, 1234-1237



Schöllkrauthepatitis hochwahrscheinlich. Auch der nach Absetzen der Schöllkraut-Medikation dokumentierte deutliche Rückgang von Transaminasen und Cholestasezeichen stützt diese Diagnose.“

#### Beurteilung des BfArM:

Auf eine histologische Untersuchung der Leber wurde im vorliegenden Fall verzichtet. Darüber hinaus fehlen in der vorliegenden Dokumentation anamnestische Angaben zum Alkoholkonsum und zu einer möglichen Begleitmedikation.

Im vorliegenden Fall sprechen insbesondere der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn („Challenge“) und Ende („Dechallenge“) der Schöllkrautexposition und dem Auftreten bzw. dem Rückgang der Cholestase-Symptomatik bei weitgehendem Ausschluss relevanter Alternativursachen (mechanische Galleabflußbehinderungen, Hepatitis-Viren), für die wahrscheinliche Verursachung der Erkrankung durch das Schöllkraut-haltige Arzneimittel.

### **2. BfArM 00000278 (UAW lt. Meldeformular: Ikterus bei Hepatitis)**

Die stationäre Aufnahme des 65jährigen Patienten erfolgte aufgrund einer seit ca. 7 Tagen bestehenden Ikterussymptomatik. Der Patient gab bei stationärer Aufnahme an, seit 4 Wochen, aufgrund von Blähungen ein Schöllkraut-haltiges Arzneimittel eingenommen zu haben (Panchelidon® 3 x 1 Tbl./Tag). Die laborchemischen Untersuchungen ergaben erhöhte Cholestaseparameter (Bilirubin gesamt: 17 mg/dl), erhöhte Transaminasenaktivität (GPT 950 U/l, GOT 570 U/l), keine Hinweise auf eine akute Virusinfektion, eine Autoimmunhepatitis oder eine primär biliäre Zirrhose. Eine mechanische Ursache der Cholestasesymptomatik konnte ausgeschlossen werden. Die feingewebliche Untersuchung eines Leberstanzzyllinders zeigte das Bild „... einer akuten, eine Gallengangobstruktion simulierenden Hepatitis mit mäßig dichtem gemischtzelligem Entzündungsinfiltrat der ödematös verquollenen Portalfelder, lebhaften Gangproliferationen und z.T. ausgeprägter zentrizonaler Cholestase mit fleckförmigen zentrizonalen Nekrosen und begonnenem Gerüstkollaps“. Bezüglich der Ursache der Cholestasesymptomatik wird im Arztbrief wie folgt Stellung bezogen: „... Als Ursache der Hepatitis sehen wir den seit 4 Wochen eingenommenen Schöllkraut-Trockenextrakt an. Wir behandelten mit Cortison. Die Werte waren darauf hin rückläufig bzw. lagen bis zur Entlassung im Normbereich“.

Die folgende Komedikation bestand vor stationärer Einweisung (Dauer der Anwendung unbekannt):

Harzol (Prostatamittel pflanzlicher Herkunft, Wirkstoff Phytosterol) 2 mal 1 Tbl./Tag (laut Fachinformation keine hepatotoxischen Reaktionen bekannt),

Modenol (Antihypertonikum; Wirkstoffe: Reserpin und Butizid) jeden 3. Tag 1 mal 1Tbl./Tag (laut Fachinformation keine hepatotoxischen Nebenwirkungen bekannt),

Diclo Puren (Analgetikum; Wirkstoff Diclofenac) bei Bedarf (laut Fachinfo kann Diclofenac in seltenen Fällen hepatotoxische Reaktionen mit und ohne Ikterus auslösen).

#### Beurteilung des BfArM:

In der Dokumentation fehlen anamnestische Angaben zum Alkoholkonsum.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen Beginn und Ende der Schöllkrautexposition und dem Auftreten sowie Rückgang der Symptome bzw. der pathologischen Befunde bei weitgehendem Ausschluss alternativer Erkrankungsursachen, machen es wahrscheinlich, dass die Einnahme des Schöllkraut-haltigen Arzneimittels die beobachtete Leberschädigung verursacht hat.

### **3. BfArM 98008527 (UAW lt. Meldeformular: Medikamentös toxische Hepatitis)**

Die stationäre Aufnahme der 61jährigen Patientin erfolgte zur Abklärung von rechts betonten abdominellen Beschwerden bei seit 3 Tagen zunehmendem Ikterus. Die Patientin berichtete über

die Einnahme von Panchelidon® (Schöllkraut-haltiges Arzneimittel) und Faros® (Trockenextrakt aus Weißdornblättern mit Blüten) seit einigen Wochen. Für letzteres Arzneimittel sind lt. BfArM-Datenbank keine Fälle von Hepatotoxizität berichtet worden. Laborchemisch fanden sich eine Hyperbilirubinämie (16,8 mg/dl) sowie erhöhte Transaminasenwerte (GOT 451 U/l, GPT 420 U/l) und Hinweise auf eine frühere Hepatitis A- und B-Infektion. Hinweise auf eine akute virale Hepatitis, eine Autoimmunhepatitis oder eine primär biliäre Zirrhose zeigten sich nicht. Bildgebende Untersuchungen (Abdomensonographie, ERCP) erbrachten keinen Hinweis auf eine mechanische Verlegung der Gallenwege. Die histologische Untersuchung einer hepatischen Gewebeprobe zeigte „teils in Resorption stehende, lobuläre Epithelnekrosen sowie eine chronische portale Entzündungsinfiltration mit herdförmigen portalen Fibrosen. Ätiologisch käme eine Autoimmunhepatitis oder ein medikamentös induzierter Schaden mit Ausbildung von Leberzellnekrosen in Frage.“ Im Arztbrief wird der Verlauf der Erkrankung wie folgt geschildert: „... Seit dem 1. stat. Aufenthalt hatten wir die Vormedikation der Patientin (Panchelidon sowie Faros) pausiert. Während des stationären Aufenthaltes kam es zu einem spontanen Rückgang der Cholestaseenzyme. Nachdem wir die Fachinformation von Panchelidon angefordert hatten, konnte hier als eine Nebenwirkung eine medikamentös-toxische Hepatitis als beschrieben gesehen werden ... Für Faros waren diese Nebenwirkungen nicht beschrieben“.

#### Beurteilung des BfArM:

In der Dokumentation fehlen anamnestische Angaben zum Alkoholkonsum.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen Beginn und Ende der Schöllkrautexposition und dem Auftreten sowie Rückgang der Symptome bzw. der pathologischen Befunde, bei weitgehendem Ausschluss alternativer Erkrankungsursachen, machen es wahrscheinlich, dass die Einnahme des Schöllkraut-haltigen Arzneimittels die beobachtete Leberschädigung verursacht hat. Der positive Auslassversuch (Dechallenge) spricht auch gegen die diskutierte Alternativursache Autoimmun-Hepatitis.

#### **4. BfArM 98007984 (UAW lt. Meldeformular: Schwere Arzneimittel-induzierte Hepatitis)**

Die stationäre Aufnahme der Patientin erfolgte aufgrund einer seit mehreren Tagen zunehmenden Abgeschlagenheit und Inappetenz sowie eines seit dem Vortag bestehenden Haut- und Sklerenikterus. Anamnestisch berichtete die Patientin lediglich über die Einnahme von Panchelidon (1 - 3 Kapseln seit 2 - 3 Monaten) aufgrund von Verdauungsbeschwerden. Laborchemisch bestand eine Hyperbilirubinämie (Gesamt 23,1 mg/dl, direkt 14,2 mg/dl), eine Erhöhung der Transaminasenaktivität (GOT 668 U/l, GPT 1338 U/ml) sowie weiterer Laborparameter. Durch weitere laborchemische Untersuchungen konnten eine virale Hepatitis, eine primär biliäre Zirrhose und eine Autoimmunhepatitis ausgeschlossen werden. In bildgebenden Untersuchungen (Sonographie des Abdomens) fand sich kein Hinweis auf eine mechanische Verlegung der Gallenwege. Die histologische Untersuchung des Lebergewebes zeigte nach Aussage des Pathologen eine „schwere Arzneimittel-induzierte Hepatitis vom cholestatischen Typ“.

In der Zusammenfassung des Arztbriefes wird die Therapie und der Verlauf wie folgt beschrieben: „... Mittels Leberpunktion und histologischer Begutachtung konnte dann die Diagnose einer schweren Arzneimittel-induzierten Hepatitis gestellt werden, anamnestisch berichtete die Patientin lediglich die Einnahme von Panchelidon, einem Schöllkrautpräparat, ansonsten habe sie keine Medikamente eingenommen. Aus diesem Grund muss dieses Präparat als Ursache der Arzneimittel-induzierten akuten Hepatitis angesehen werden. Das Präparat wurde sofort abgesetzt. In der Folge kam es zu einem deutlichen Rückgang der Transaminasen und des Bilirubins, im Zuge dessen fühlte sich die Patientin zunehmend besser...“.

#### Beurteilung des BfArM:

In der Dokumentation fehlen anamnestische Angaben zum Alkoholkonsum. Im UAW-Meldebogen wird anamnestisch auch über den Konsum von Hyperforat® (Wirkstoff: Johanniskraut-Extrakt; laut Monographie der Kommission E: kein hepatotoxisches Potential) berichtet. Wie lange und wann die Patientin Hyperforat® eingenommen hatte, kann nicht angegeben werden.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen Beginn und Ende der Schöllkrautexposition und dem Auftreten sowie Rückgang der Symptome bzw. der pathologischen Befunde bei weitgehendem Ausschluss alternativer Erkrankungsursachen, macht es wahrscheinlich, dass die Einnahme des Schöllkraut-haltigen Arzneimittels die beobachtete Leberschädigung verursacht hat.

#### **5. BfArM 98006425 (UAW lt. Arztbrief: Ikterus bei dringendem Verdacht auf eine medikamentös-toxisch cholestatische Hepatose (nach Schöllkrautmedikation))**

Die stationäre Aufnahme der 52jährigen Patientin erfolgte aufgrund eines seit 2 - 4 Wochen bestehenden schmerzlosen Ikterus. In der Anamnese gab die Patientin an, 10 verschiedene Medikamente eingenommen zu haben: Schilddrüsenhormon (L-Thyroxin), Phosetamin (Kalium, Magnesium, Calcium) sowie verschiedene Homöopathika und Phytotherapeutika (Meditonsin H, Venobiase Kps. mono, Anabol [Hevert], Hwerbeberol Tropfen [Hevert], Bomaklim Tropfen [Hevert]). Angaben zur Dosierung und Einnahmedauer der meisten genannten Präparate fehlen. Das Schöllkraut-haltige Präparat Panchelidon N® wurde in einer Dosierung von 10 - 30 Tropfen/Tag seit ca. 4 - 5 Monaten zur Therapie krampfartiger Oberbauchschmerzen verwendet. Bei Aufnahme zeigten sich in laborchemischen Untersuchungen eine Hyperbilirubinämie (gesamt: 13,4 mg/dl) sowie eine diskret erhöhte Transaminasenaktivität. In weiteren Untersuchungen konnte eine Virushepatitis, eine Autoimmunhepatitis sowie eine primär biliäre Zirrhose ausgeschlossen werden. Des Weiteren fand sich (bei Zustand nach Cholezystektomie) in verschiedenen bildgebenden Untersuchungen (ERCP, Sonographie) kein Hinweis auf eine mechanische Galleabflussstörung. Die Leberbiopsie ergab den Verdacht auf eine medikamentös-toxische Leberzellschädigung. Nach Absetzen der Medikation bestanden bei Entlassung weiterhin eine unveränderte Hyperbilirubinämie sowie annähernd normalisierte Transaminasenwerte. Die Verdachtsdiagnose lautet: medikamentös bedingte toxisch-cholestatische Hepatose.

Beurteilung des BfArM: Die Tatsache, dass bei Entlassung noch keine Normalisierung der Hyperbilirubinämie trotz Absetzen der Polymedikation erkennbar war, spricht nicht gegen die Verdachtsdiagnose: „medikamentös bedingte toxisch-cholestatische Hepatose“, da die Rückbildung Arzneimittel-induzierter Hepatosen häufig langsam verläuft (s. Referenz<sup>1</sup>). Unter der Berücksichtigung des einschränkenden Umstands der Polymedikation<sup>5</sup> halten wir dennoch, aufgrund des plausiblen zeitlichen Zusammenhangs zwischen der Einnahme des Schöllkrautpräparates, der Art der Erkrankung und des histopathologischen Befundes, eine (Mit-) Verursachung der Erkrankung durch die Schöllkrautmedikation für möglich.

#### **6. BfArM 98005833 (UAW lt. Arztbrief: Chronisch aggressive Hepatitis, vermutlich medikamentös-toxisch bedingt)**

Die stationäre Aufnahme der 77jährigen Patientin erfolgte aufgrund erhöhter Cholestaseparameter (Bilirubin gesamt: 2,02 mg/dl) und Transaminasenwerte (GPT 218 U/l, GOT 214 U/l) sowie Sklerenikterus und Juckreiz bei bekannter Cholezystolithiasis. Anamnestisch gab die Patientin an, aufgrund von Oberbauchschmerzen seit 2 Monaten ein Schöllkrautpräparat (Aristochol) in einer Dosierung von 2 Beuteln/Tag eingenommen zu haben. Etwa seit dem gleichen Zeitraum

<sup>5</sup> Die Wahrscheinlichkeit der Auslösung hepatotoxischer Effekte durch die verwendeten Homöopathika dürfte gering sein, da Homöopathika nur minimale Wirkstoffmengen enthalten. Zu den genannten Nicht-Homöopathika finden sich in der nationalen Datenbank des BfArM insgesamt, ohne Berücksichtigung eines möglichen Kausalzusammenhangs, die folgende Anzahl von Meldungen zu Leberschädigungen: Orgametril© (Wirkstoff: Lynestrenol) n = 5; Venobiase© (Mäusedornwurzelstock) n = 1; Phosetamin©/2-Aminoethyl-dihydrogenphosphat (n = 0). L-Thyroxin (n = 7).

konsumierte die Patientin auch Gingko von CT (3 Tbl./Tag) sowie Flupirtin (Dosierung nicht bekannt). Obwohl der Gallengang der Patientin (ERCP-Untersuchung) nicht durch Gallensteine verlegt war, bildeten sich die pathologischen Laborwerte nur zögerlich zurück. Dieser Befund spricht gegen die Verursachung der Cholestase durch den Abgang eines Gallensteins. Die feingewebliche Untersuchung einer Lebergewebeprobe ergab die Diagnose einer chronisch-aggressiven Hepatitis. Eine Hepatitis B und C, eine Autoimmunhepatitis sowie eine primär biliäre Zirrhose wurden als weitere Erkrankungsursachen ausgeschlossen. Auch die Serologie anderer hepatotroper Viren war negativ mit Ausnahme eines erhöhten KBR-Titers für Adenoviren. Die Befunde werden im Arztbrief wie folgt zusammengefasst: „Wahrscheinlichste Ursache der erhöhten Leberwerte ist eine medikamentös-toxische Ursache, vermutlich durch Aristochol.“

#### Beurteilung des BfArM:

Der histologische Befund und der klinische Verlauf sprechen gegen die Verursachung der Hepatose durch Gallensteine. Der erhöhte KBR-Titer für Adenoviren ist unspezifisch, da weitere klinische Korrelate der Viruserkrankung (Fieber etc.) fehlen. Die Verdachtsdiagnose einer medikamentös-toxischen Genese ist also gerechtfertigt. Die Patientin nahm zwei potentiell lebertoxische Präparate, Aristochol und Flupirtin, ein. Der Rückgang der erhöhten Leberwerte nach Aussetzen der Therapie mit Flupirtin und Aristochol unterstützt diese Hypothese. Welches der beiden Arzneimittel die Erkrankung verursacht hat, kann nicht entschieden werden. Auch an eine synergistische Wirkung ist zu denken. Eine (Mit-)Verursachung der Hepatose durch die Schöllkrautmedikation ist möglich.

#### **7. BfArM 98005000 (UAW lt. Meldeformular: toxische Hepatitis).**

Die stationäre Aufnahme des 48jährigen Patienten erfolgte aufgrund der Entwicklung eines progredienten Ikterus. Der Patient gab an, bis ca. 1 Woche vor der stationären Aufnahme das Schöllkraut-haltige Arzneimittel Chol 4000 Tropfen® in nicht näher angegebener Dosierung eingenommen zu haben. Der Beginn der Schöllkrauttherapie ist nicht bekannt. Ferner wurde eine Komedikation mit dem Phytopharmakon Prosta Fink® (Kürbissamenextrakt) seit unbekannter Zeit durchgeführt. Hepatotoxische Effekte dieses Arzneimittels sind nicht bekannt. Laborchemisch wies der Patient eine deutliche Erhöhung des Gesamtbilirubins (45,4 mg/dl) und der Transaminasenaktivitäten (GOT 1055 U/l; GPT 1643 U/l) auf. Ferner wurde laborchemisch diagnostiziert, dass der Patient in seiner Vorgeschichte (keine Hinweise auf eine akute Virusinfektion) Kontakt mit Hepatitis A- und B-Viren gehabt haben musste. Die Abdomensonographie zeigte eine mit Sludge gefüllte Gallenblase, aber keine extrahepatische Cholestase. In der ERCP-Untersuchung zeigte sich ein verschlossener Ductus cysticus bei ansonsten unauffälligem Gallengangsystem. Das Ergebnis der Leberhistologie lautete wie folgt: „Deutliche akute bis subakute cholestatische lobuläre Hepatitis. Die Ätiologie bereitet Schwierigkeiten. Bei serologisch ausgeschlossener Virushepatitis kommt ein toxischer Leberschaden in Betracht“. Unter körperlicher Schonung und fettarmer Diät waren die pathologisch erhöhten Leberwerte rückläufig.

#### Beurteilung des BfArM:

Der Zeitpunkt, seit dem der Patient das Schöllkraut-haltige Arzneimittel einnahm, ist nicht dokumentiert. Die letzte Einnahme von Chol 4000 Tropfen® erfolgte laut Arztbrief eine Woche vor stationärer Aufnahme. Folglich ist es möglich, dass die vorliegende Cholestasesymptomatik und Leberzellschädigung durch die Schöllkrautmedikation verursacht wurde. Hierfür spricht auch die Besserung der Symptomatik nach Absetzen<sup>6</sup> der Therapie, der weitgehende Ausschluss

<sup>6</sup> Es wird nicht explizit erwähnt, dass die Schöllkraut-Therapie beendet wurde. Dennoch ist dies unter Berücksichtigung der ärztlichen Diagnose „v.a. toxische Hepatitis (Schöllkraut?)“ als sehr wahrscheinlich anzusehen.

alternativer Krankheitsursachen (mechanische Galleabflussbehinderung, Virushepatitiden, Alkoholabusus) und ein diagnosekompatibler histologischer Befund.

#### **8. BfArM 98003473 (UAW lt. Meldebogen: akute schmerzhafte Hepatitis).**

Eine stationäre Aufnahme der 49jährigen Patientin erfolgte zu zwei unterschiedlichen Terminen: 1. im Dezember 1997 und 2. im Februar 1998. Die stationäre Aufnahme der Patientin im Dezember 1997 erfolgte aufgrund einer akuten Hepatitis mit pathologisch erhöhten Leberwerten. Die Patientin berichtet, seit Anfang Dezember das Schöllkraut-haltige Arzneimittel Cholarist® aufgrund von epigastrischen Beschwerden in einer Tagesdosierung von 3 mal 1 Tablette (dies entspricht einer Dosis von 9 mg Schöllkrautalkaloid/Tag) eingenommen zu haben. Ferner bestand seit über 5 Jahren eine Begleittherapie mit Kliogest® (Estradiol) in einer Dosierung von 1 Tablette/Tag. Beide Arzneimittel können Leberschäden hervorrufen. Des Weiteren berichtete die Patientin, eine Raucherin, über einen Alkoholkonsum von 0,5 Ltr. Wein pro Tag sowie über verschiedene Auslandsreisen (Brasilien, Spanien, USA, Dominikanische Republik) in der jüngeren Vergangenheit. Nach Ausschluss einiger alternativer Erkrankungsursachen (posthepatischer Ikterus, akute virale Hepatitiden, verschiedene Tropenkrankheiten etc.) inklusive der Durchführung einer histologischen Untersuchung, wurde die Verdachtsdiagnose einer durch Schöllkrauttherapie verursachten Hepatitis gestellt. Vermutlich nach Absetzen von Kliogest® und Cholarist® erfolgte zunächst eine spontane Besserung der Symptomatik, so dass die Patientin entlassen werden konnte. Im Februar erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme der Patientin aufgrund erhöhter Transaminasen- und Bilirubinwerte. Trotz umfangreicher diagnostischer Maßnahmen konnte die Ursache des Hepatitisrezidivs nicht identifiziert werden.

#### Beurteilung des BfArM:

Auch wenn dies nicht explizit im Arztbrief erwähnt wurde, so ist es doch wahrscheinlich, dass die Patientin nach ihrem ersten Krankenhausaufenthalt im Dezember 1997 keine Schöllkraut-haltigen Arzneimittel mehr eingenommen haben dürfte. Dieser Umstand spricht gegen die Verursachung des Rezidivs der Hepatitis durch die Schöllkrauttherapie und auch gegen eine ursächliche Rolle des Schöllkrauts bei der Erstmanifestation der Hepatitis. Daher: kein Kausalzusammenhang.

#### **9. BfArM 98001447 (UAW lt. Arztbrief: akute cholestatische Arzneimittelhepatitis mit beginnender Fibrosierung nach Einnahme des Schöllkrautpräparates Cholarist)**

*(Der Fall ist vermutlich identisch mit dem „Fall 3“ in der Studie: Benninger et al. 1999 Gastroenterology; 117, 1234-1237)*

Die stationäre Aufnahme der 49jährigen Patientin erfolgte aufgrund eines seit ca. 2 Wochen bestehenden Ikterus und weiterer Beschwerden (epigastrische Beschwerden mit Erbrechen etc). Oberbauchbeschwerden bestanden anamnestisch seit 4 - 5 Monaten. Aufgrund dieser Beschwerden nahm die Patientin seit 4 Wochen das Schöllkrautpräparat Cholarist® (3 x 1 Tab/Tag) ein. Laborchemisch bestand bei Aufnahme u.a. eine Hyperbilirubinämie und eine Erhöhung der Transaminasenaktivität. Durch bildgebende Untersuchungen (Sonographie des Abdomen, ERCP) konnte eine Cholezystolithiasis festgestellt werden, allerdings fand sich kein Hinweis auf eine vorhandene mechanische Behinderung des Galleabflusses oder auf einen vorangegangenen Steinabgang. Durch weitere serologische Untersuchungen konnten Virushepatitiden (Hepatitis A, B, C, E, G, EBV, CMV) sowie eine Autoimmunhepatitis und eine primär biliäre Zirrhose ausgeschlossen werden. Die histologische Untersuchung einer Lebergewebeprobe ergab das Bild einer hochaktiven Hepatitis bereits mit Gitterfaserfibrose. Das histologische Bild ist vereinbar mit einer medikamentös-toxischen Ursache. Anamnestisch konnten eine alkoholtoxische und eine metabolische Ursache ausgeschlossen werden. Ebenfalls ergab sich kein Anhalt für eine Exposition mit Toxinen am Arbeitsplatz. Cholarist® war das einzige eingenommene Arzneimittel. Nach

Beendigung der Schöllkrauttherapie kam zu es einer schnellen Rückbildung der pathologisch erhöhten Laborparameter und zu einer Besserung des Allgemeinbefindens.

#### Beurteilung des BfArM:

Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn der Schöllkrautexposition und dem Auftreten der Ikterus-Symptomatik (Challenge) sowie die Besserung der Symptomatik nach Beendigung der Therapie (Dechallenge) bei nahezu vollständigen Ausschluss alternativer Erkrankungsursachen machen es wahrscheinlich, dass die Schöllkrautmedikation die Leberschädigung verursacht hat.

#### **10. BfArM 98000501 (UAW lt. Arztbrief: nutritiv-toxische Hepatopathie).**

Ein 65jähriger Patient nahm zur „Förderung des Galleabflusses“ (bei Zustand nach Entfernung der Gallenblase) das Schöllkraut-haltige Arzneimittel Panchelidon N® in einer Dosierung von 2- 3 Kapseln pro Tag ein. Etwa 6 Wochen nach Beginn der Therapie erfolgte die stationäre Einweisung des Patienten aufgrund eines schmerzlosen Ikterus. Es bestanden keine Fall-relevanten Vorerkrankungen und keine Komedikation. Folgende Laborparameter waren pathologisch erhöht: Gesamtbilirubin 6,7 mg/dl, GOT 355 U/l, GPT 461 U/l,  $\gamma$ GT 127 U/l, AP: 260 U/l. Serologisch konnte eine virale ebenso wie eine autoimmunologische Pathogenese der Hepatitis ausgeschlossen werden. Eine extrahepatische Ursache der Cholestase konnte mittels Abdomensonographie und ERCP ausgeschlossen werden. Eine histologische Untersuchung von Lebergewebe wurde nicht durchgeführt. Nach Absetzen der Schöllkrautmedikation waren die pathologisch erhöhten Laborwerte rückläufig.

#### Beurteilung des BfArM:

Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn der Schöllkrauttherapie (Challenge) und dem Beginn der Symptomatik, der weitgehende Ausschluss alternativer Erkrankungsursachen und der Symptombesserung nach Therapieende (Dechallenge) lassen darauf schließen, dass die beschriebene Hepatopathie wahrscheinlich durch die Schöllkrautmedikation verursacht wurde.

#### **11. BfArM 97901299 (UAW lt. Arztbrief: massiv toxisch nekrotisierende Lebererkrankung)**

*(Der Fall wurde publiziert („Fall 1“): Greving et al. 1998 Pharmacoepidemiology and Drug Safety; 7, 66 – 69)*

Die stationäre Aufnahme der 27jährigen Patientin erfolgte aufgrund von Übelkeit und Müdigkeit sowie eines seit 5 Tagen bestehenden Ikterus bei bekannter Cholezystolithiasis.

Die Beschwerden bestanden seit ca. 4 Wochen. Drei Wochen vor Beginn des stationären Aufenthaltes hatte der Hausarzt erhöhte Leberwerte festgestellt. Anamnestisch gab die Patientin an, seit ca. 3 Monaten ein Schöllkrautpräparat in steigender Dosierung eingenommen zu haben (Maximaldosis: Panchelidon N® Kps. 3 x 2/Tag). Parallel mit dem Beginn der Schöllkrauttherapie wurde auch ein Johanniskrautpräparat (Jarsin® 3 x1/Tag) eingenommen, allerdings nur für 2 Monate. Des weiteren nahm die Patientin ein Hormonpräparat aufgrund von Menstruationsbeschwerden ein. Die Patientin betrieb keinen Alkoholabusus. Laborchemisch zeigten sich u.a. die folgenden Laborparameter erhöht: GOT 252 U/l, GPT 497 U/l, Bilirubin (gesamt) 18 mg/dl. In weiteren laborchemischen Untersuchungen fand sich kein Hinweis auf eine Virushepatitis (A/B/C/D/E), eine Autoimmunhepatitis oder eine primär biliäre Zirrhose. Die ERCP-Untersuchung erbrachte den Befund einer zerklüfteten Papille bei bekannter Cholezystolithiasis (DD: Zustand nach Steinabgang). Eine Lebergewebeprobe ergab folgenden Befund: hochaktive chronische Hepatitis mit bereits deutlichem Übergang in eine partiell bereits vollzogene Leberzirrhose. Wahrscheinlich handelte es sich um ein transitorisches Stadium einer massiven, toxisch-nekrotisierenden Lebererkrankung mit möglicherweise nur vorübergehender erheblicher Mesenchymaktivierung. Nach Absetzen des Schöllkrautpräparates und Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) erfolgte ein Rückgang der Transaminaseaktivitäten und der Bilirubinwerte.







































Bonn, den 6.5.2005

gez. Prof. Dr. Reinhard Kurth