

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^{1,2,3}. 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.

¹ Greving et al. 1998 Pharmacoepidemiology and drug safety 7, S66-S69

² Strahl et al. 1998 Deutsche Medizinische Wochenschrift 123, 1410-1414

³ Benninger et al. 1999 Gastroenterology 117, 1234-1237

Von den insgesamt 48 Fällen von Leberschädigungen sind 4 Fälle nicht ausreichend dokumentiert, da bestimmte Minimalangaben (Name des verdächtigten Arzneimittels, Meldequelle, Art der UAW, Patientenidentifikation) fehlen. Vierzehn Berichte wurden hinsichtlich ihrer Dokumentationsqualität mit "gut" bewertet, das heißt, es liegt ein Arztbrief oder eine vergleichbar ausführliche ärztliche Befunddokumentation vor. Die übrigen 30 Fälle nehmen hinsichtlich ihrer Dokumentationsqualität eine Mittelstellung ein, da Minimalangaben vorhanden sind, die weitere Dokumentation aber Lücken aufweist. Grundsätzlich können auch unvollständig dokumentierte Fälle hinsichtlich der Frage beurteilt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit das verdächtige Arzneimittel die UAW verursacht hat (Kausalitätsbewertung). Für die 44 Fälle, deren Dokumentationsqualität mindestens als ausreichend klassifiziert wurde, wurde der Kausalzusammenhang zwischen der beobachteten Lebererkrankung und der Schöllkrautexposition 16 mal mit „wahrscheinlich“, 26 mal mit „möglich“, 1 mal mit „kein Zusammenhang“ und 1 mal mit "nicht beurteilbar" bewertet. Bemerkenswert ist das relativ häufige Auftreten „ikterischer Verläufe“ (in 40 von 44 Fällen).

Im Folgenden werden die 14 Fälle näher analysiert, deren Dokumentation mit „gut“ bewertet wurde. Hinsichtlich des Kausalzusammenhanges mit der Schöllkrauteinnahme wurden 8 dieser Fälle mit „wahrscheinlich“, 5 mit „möglich“ und 1 Fall mit „kein Zusammenhang“ bewertet. Darüber hinaus wird der bislang einzige berichtete Todesfall (Nr.15), der in zeitlichem Zusammenhang mit einer Schöllkrautmedikation auftrat, ausführlich dargestellt. Ebenfalls ausführlich dargestellt werden die 9 Fälle (Nr. 15 – 23) aus der Kategorie "ausreichend dokumentiert", deren Kausalitätsbewertung das Ergebnis "wahrscheinlich" ergab, sowie, wegen seiner besonderen Bedeutung, ein mit „möglich“ bewerteter Todesfall.

Von den insgesamt publizierten 13 Fallberichten aus der Literatur zu UAW am Organsystem „Leber und Galle“ sind 6 Fälle identisch mit zuvor dargestellten Fällen aus der Datenbank des BfArM. Die übrigen 7 Fälle werden im Kapitel 1.3 dargestellt.

1.2 Gut dokumentierte Spontanberichte

1. BfArM 02001171 (UAW lt. Meldeformular: cholestatische Hepatitis).

Stationäre Aufnahme (November 2001) einer 66jährigen Patientin wegen eines ausgeprägten Haut- und Sklerenikterus. Beginn der Symptome 2 Wochen vor stationärer Aufnahme. Bereits seit Juni 2001 wurde aufgrund milder dyspeptischer Beschwerden ein Schöllkrauttrockenextrakt (Panchelidon®) eingenommen - zunächst nur sporadisch, dann täglich in steigender Dosis (bis zu 2 Tbl.⁴/Tag). Laborchemisch bestand eine Hyperbilirubinämie (Gesamt: 19,4 mg/dl; direkt: 11,0 mg/dl) und eine Erhöhung der Transaminasenaktivität (SGOT 408 U/l; SGPT: 760 U/l). Die Serologie für Hepatitis-Viren war negativ. Die sonographische Untersuchung des Abdomens und der Leber ergab keinen Hinweis auf eine mechanische Ursache der Cholestase.

Kernspinuntersuchungen (MRCP und MRT) von Leber und Pankreas bestätigen diesen Befund. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Leberzirrhose. Eine Gewebeprobe wurde der Leber nicht entnommen. Im Arztbrief wird der Krankheitsverlauf wie folgt zusammengefasst: „Die Aufnahme des Patienten erfolgte im Rahmen eines sich in den letzten Wochen entwickelnden schmerzlosen Ikterus. Die Laborkonstellation zeigte die Situation einer cholestatischen Hepatitis, am ehesten im Sinne einer toxischen Genese bei negativer Hepatitis(virus)serologie. Die Medikamenten-Anamnese ergab wie oben beschrieben die Einnahme eines Schöllkrauttrockenextraktpräparates (Panchelidon®). Angesichts des nachvollziehbaren zeitlichen Zusammenhangs mit dem Auftreten der Hepatitis und der Steigerung der Schöllkrauteinnahme sowie den Befunden in der durchgeführten apparativen und laborchemischen Diagnostik erscheint das Vorliegen einer

⁴ Genannt werden als Dosierungsform „Tabletten“ (gemeint sind vermutlich „Kapseln“, da dieses Arzneimittel in Tablettenform nicht verfügbar ist).

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. Referenz¹). Unter der Berücksichtigung des einschränkenden Umstands der Polymedikation⁵ 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

⁵ 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 Absetzen⁶ der Therapie, der weitgehende Ausschluss

⁶ 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, γ 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.

Der oben genannte Fall ist einer von insgesamt sechs Fällen, welche in einer gemeinsamen Stellungnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer (Fa. Kanoldt Arzneimittel) wie folgt beurteilt wurden: „Allen Fällen gemeinsam sind eine negative Hepatitisserologie, ein mit einer medikamentös-toxischen Hepatitis vereinbares histologisches Bild und ein rasches Abklingen der Symptome nach Absetzen sämtlicher Medikamente. Die Begleitmedikation (orale Kontrazeptiva, NSAR, Liquemin, Diltiazem, Doxycyclin) kann nicht zweifelsfrei als alleinige auslösende Ursache angesehen werden, könnte aber prädisponierend gewirkt haben ...“.

Beurteilung des BfArM:

Der ERCP-Befund einer zerklüfteten Papille deutet auf die Möglichkeit eines Steinabgangs als Ursache der Cholestasesymptomatik (bei bekannter Cholezystolithiasis) hin. Der eher subakute Verlauf, die plausible zeitliche Korrelation zwischen der Schöllkrautexposition und dem Beginn bzw. dem Abklingen der Symptome, sowie der histologische Befund machen es möglich, dass die Schöllkrauteinnahme die Lebererkrankung verursacht hat.

12. BfArM 96026841 (UAW lt. Arztbrief: Panchelidon-induzierte Hepatitis mit cholestatischer Komponente)

Die stationäre Aufnahme der 55jährigen Patientin erfolgte aufgrund eines progredienten schmerzlos entstandenen Ikterus. Dieser hatte sich kontinuierlich ohne gastrointestinale Symptome über ca. 1 Woche entwickelt. Anamnestisch wurde neben der bekannten mit Diltiazem seit Jahren therapierten essentiellen Hypertonie ein Zeckenbiss mit Erythema migrans am linken Oberschenkel angegeben, welcher zuvor seit ca. 10 Tagen mit Doxycyclin behandelt wurde. Unabhängig davon behandelte sich die Patientin aufgrund von Oberbauchkrämpfen seit 6 Wochen mit dem Schöllkrautpräparat Panchelidon N® (3 x 1 Kps./Tag). Laborchemisch wurden eine Hyperbilirubinämie (Bilirubin 14,9 mg/dl) und eine diskrete Erhöhung der Transaminasenwerte festgestellt. Serologische Tests auf Virushepatitiden (A, B, C), auf Autoimmunhepatitiden und auf primär biliäre Zirrhose ergaben Normalbefunde. Bildgebende Untersuchungen (Sonographie des Abdomen, CT, ERCP) ergaben keinen Hinweis auf eine mechanische Ursache der Ikterus-Symptomatik. Die histologische Untersuchung einer Lebergewebeprobe ergab den Befund einer „medikamentös-toxischen Leberschädigung“. Nach Absetzen der Schöllkrautmedikation, parenteraler Ernährung und Therapie mit initialer Ornithinaspartat-Infusion kam es zu einer Rückbildung der Hyperbilirubinämie und einer tendenziellen Normalisierung der Transaminasenwerte sowie der klinischen Beschwerden.

Beurteilung des BfArM:

Doxycyclin kann in sehr seltenen Fällen lebertoxisch wirken. Dieser Effekt ist dosisabhängig. Die Patientin erhielt mit 100 mg/Tag eine eher niedrige Doxycyclindosis. Die behandelnden Ärzte beurteilen die Rolle des Doxycyclins in Bezug auf die Verursachung der Lebererkrankung als „eher untergeordnet“. Zum Alkoholkonsum der Patientin finden sich keine Angaben. Aufgrund der plausiblen zeitlichen Korrelation zwischen dem Beginn (Challenge) und dem Ende (Dechallenge) der Schöllkrautmedikation und dem Auftreten bzw. der Abheilung der Ikterus-Symptomatik, bei weitgehendem Ausschluss alternativer Erkrankungsursachen, bewerten wir die Verursachung der Hepatose durch die Schöllkrautmedikation als wahrscheinlich.

13. BfArM 95003849 (UAW lt. Arztbrief: Toxisch-hyperergische Hepatitis)

Die stationäre Aufnahme der 31jährigen Patientin erfolgte aufgrund seit Wochen bestehender Übelkeit und gelegentlichem Erbrechen. Wegen einer Gallenwegsentzündung war die Patientin vor einigen Wochen bereits ikterisch gewesen. Eine seitdem durchgeführte Behandlung mit Panchelidon N® (2 Kps./Tag über ca. 3 Wochen) hätte den Ikterus zum Ablassen gebracht. Bei stationärer Aufnahme bestand erneut ein Ikterus. Laborchemisch bestanden eine deutliche Erhöhung der Transaminasenwerte sowie eine Hyperbilirubinämie. Normwerte ergaben sich für die

Virusserologie (auch Hepatitis PCR) und Auto-Antikörpertests. In der Abdomensonographie und der ERCP zeigte sich ein unauffälliges Gallenwegsystem. Die histologische Untersuchung einer Lebergewebeprobe zeigte eine akute Hepatitis vereinbar mit einer medikamentös-toxischen Genese. Nach Absetzen der Vormedikation (Panchelidon N®, Estrogen-haltiges orales Kontrazeptivum) besserte sich das Befinden und die Laborwerte der Patientin. Weitere Angaben zur Therapie mit dem oralen Kontrazeptivum (Wirkstoff, Dosis, Dauer der Anwendung) fehlen. Der oben genannte Fall ist einer von insgesamt sechs Fällen, welche in einer gemeinsamen Stellungnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer (Fa. Kanoldt Arzneimittel) wie folgt beurteilt wurden: „Allen Fällen gemeinsam sind eine negative Hepatitisserologie, ein mit einer medikamentös-toxischen Hepatitis vereinbares histologisches Bild und ein rasches Abklingen der Symptome nach Absetzen sämtlicher Medikamente. Die Begleitmedikation (orale Kontrazeptiva, NSAR, Liquemin, Diltiazem, Doxycyclin) kann nicht zweifelsfrei als alleinige auslösende Ursache angesehen werden, könnte aber prädisponierend gewirkt haben ...“.

Beurteilung des BfArM:

Angaben zum Alkoholkonsum der Patientin liegen nicht vor. Neben Panchelidon® wurde ein orales Kontrazeptivum (potentiell auch lebertoxisch) eingenommen, das aber bis dahin keine Beschwerden an der Leber ausgelöst hatte. Die Ursache der initial vorhandenen Cholangitis ist nicht bekannt. Dass es sich bei der erneuten ikterischen Periode unter Schöllkrauteinnahme um ein Rezidiv dieser unbekanntes Grunderkrankung handelt, kann nicht ausgeschlossen werden. Bekannte alternative Ursachen von Hepatitiden (mechanische Behinderung des Galleabflusses, Virus- und Autoimmunhepatitiden) konnten durch verschiedene Untersuchungen ausgeschlossen werden. Es ist nicht auszuschließen, dass die erneute ikterische Periode unter der Schöllkrauttherapie durch die Schöllkrautmedikation (mit-) verursacht wurde. Hierfür spricht der plausible zeitliche Zusammenhang zwischen Beginn und Ende der Symptomatik (gemeint ist die zweite Ikterusperiode) und der Schöllkrautexposition. Die Frage nach dem Kausalzusammenhang wird daher mit möglich beantwortet.

14. BfArM 95003848 (UAW lt. Arztbrief: arzneimittelinduzierte toxische Hepatose)

Der 31jährige Patient wurde zweimal stationär aufgenommen, einmal im Juli 1994 und einmal im September 1994. Die erste dieser stationären Aufnahmen erfolgte aufgrund von Inappetenz, Oberbauchbeschwerden sowie eines Ikterus und erhöhter Leberwerte. Laborchemische Untersuchungen zeigten erhöhte Transaminasenwerte und eine Hyperbilirubinämie. In weiteren Untersuchungen wurden virale Hepatitisserreger sowie autoimmunologische und metabolische Ursachen von Lebererkrankungen ausgeschlossen. In bildgebenden Untersuchungen (Sonographie, CT, ERCP) ergab sich kein Hinweis auf eine mechanische Behinderung des Galleabflusses. Die histologische Untersuchung einer Gewebeprobe ergab das Bild einer arzneimittelinduzierten Hepatitis. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes kam es zu einer Besserung der Beschwerden und der pathologischen Laborwerte.

Einen Monat später musste der Patient mit identischer Symptomatik erneut stationär aufgenommen werden. Bei nochmaliger genauer Anamnese gab der Patient an, ein Schöllkrautpräparat (Panchelidon N®, 2 x Kps./Tag) verordnet bekommen zu haben, welches er, nach Pausierung während des letzten stationären Aufenthaltes, erneut eingenommen hatte. Bereits wenige Tage nach Beendigung der Panchelidon-Therapie konnte eine Normalisierung der pathologisch erhöhten Transaminasenwerte beobachtet werden.

Beurteilung des BfArM:

Angaben zum Alkoholkonsum des Patienten liegen nicht vor. Aufgrund des weitgehenden Ausschlusses alternativer Ursachen der Hepatitis (mechanische Behinderung des Galleabflusses, Virus- und Autoimmunhepatitiden), des passenden histologischen Befundes sowie aufgrund des plausiblen zeitlichen Zusammenhanges zwischen Beginn und Ende der Symptomatik und der

Schöllkrautexposition und des „erfolgreichen Reexpositionsversuches“, halten wir einen Kausalzusammenhang zwischen der Schöllkrautmedikation und der Leberschädigung für wahrscheinlich.

1.3 Ausreichend dokumentierte Spontanberichte

15. BfArM 01004774 (UAW lt. Meldeformular: Medikamentös-toxische Hepatitis, Leberversagen, Tod)

Eine 67jährige Patientin ohne besondere anamnestische Risikofaktoren nahm Neurochol® (1 Kapsel / Tag) für dreieinhalb Wochen ein (Komedikation: Magnesium Verla® Brausetabletten [Magnesium-L-hydrogenaspartat 5 mmol/Tabl.], Verla-Lipon 200® [200 mg α -Liponsäure]). Die Hepatitis wurde nach Beendigung der Therapie mit Neurochol® diagnostiziert. Der Tod trat drei Tage nach Therapieende ein. Als Todesursache wird toxisches Leberversagen angegeben. Das genaue Datum der Einweisung ist nicht bekannt. Ergebnisse verschiedener Laboruntersuchungen aus dem Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes liegen vor: GOT 463 U/l, GPT 425 U/l, Gesamt-Bilirubin (1. Messung) 13 mg/dl, direkt 11,9 mg/dl, Gesamt-Bilirubin (2. Messung) 37 mg/dl, Titer ANA 1: 320, Thromboplastinzeit < 40 %. Im Zusammenhang mit dem ANA-Titer wird die differentialdiagnostische Möglichkeit einer Autoimmunhepatitis angesprochen. Darüber hinaus wird über intestinale Blutung auf dem Boden einer Sigmadivertikulitis und über eine zweimalige Spiegelung der Bauchhöhle (Laparoskopie) berichtet. Der behandelnde Arzt beurteilte den Kausalzusammenhang zwischen der Verursachung des Leberversagens/Todes und der Schöllkrautmedikation mit möglich.

In einer Stellungnahme vom 24.07.2001 beurteilt der pharmazeutische Unternehmer den Kausalzusammenhang zwischen der Schöllkrautmedikation und der unerwünschten Arzneimittelwirkung (toxische Hepatitis, Tod, Leberversagen) ebenfalls mit möglich.

Beurteilung des BfArM:

Angaben zu weiteren Risikofaktoren (Virushepatitiden, weiteren autoimmunologischen Erkrankungen, Alkoholkonsum, Gallensteine, Malignome etc.) fehlen. Darüber hinaus werden keine Angaben über den Verlauf der Erkrankung (erstmaliges Auftreten des Ikterus?) und den Grund der Schöllkrauteinnahme (vorbestehende Lebererkrankung?) gemacht. Insgesamt ist die Beurteilung dieses noch ausreichend dokumentierten Falles aufgrund der geringen Informationen schwierig. Der Zeitzusammenhang zwischen der Einnahme des Schöllkrautpräparates und dem Auftreten der Beschwerdesymptomatik schließt einen Kausalzusammenhang nicht aus. Aus diesem Grund muss der Kausalzusammenhang im vorliegenden Fall als möglich bewertet werden. Hypothetisch wäre auch daran zu denken, dass bei vorbestehender nicht-diagnostizierter Autoimmunhepatitis, potenziert durch die hepatotoxische Wirkung des Schöllkrauts, ein perakutes Leberversagen eintrat. Hepatotoxische Reaktionen durch die Komedikation (Magnesium-L-hydrogenaspartat und α -Liponsäure) wurden bislang nicht beschrieben.

16. BfArM 02007637 (UAW lt. Meldeformular: Urindunkelfärbung, Sklerenikterus, Stuhlfärbung, Leistungsminderung)

Eine 43jährige Patientin nahm für 18 Tage das Schöllkrautpräparat Ardeycholan N® in einer Dosierung von 3 mal 1 Dragee pro Tag ein. Die Medikation erfolgte aufgrund unspezifischer Verdauungsbeschwerden (Blähungen, Völlegefühl etc.). Mit Ausnahme einer Allergie (Äpfel, Möhren) bestanden keine Grund- und Begleiterkrankungen. Vier Tage nach Beendigung der Therapie (der Grund für die Beendigung der Therapie ist nicht dokumentiert) traten die ersten sichtbaren Symptome (s.o.) auf. Eine pathologische Erhöhung von Laborparametern (Transaminasenaktivität, γ GT, Bilirubin), welche für eine Leberschädigung mit Ikterussymptomatik charakteristisch sind, konnte nachgewiesen werden. Unter körperlicher Schonung fielen die pathologisch erhöhten Leberwerte ab.

Beurteilung des BfArM:

Der zeitliche Abstand zwischen dem Beginn der Schöllkraut-Erstexposition und dem Auftreten der Ikterussymptomatik, bei einer ansonsten offensichtlich gesunden Patientin, ist gut mit der Annahme einer Schöllkraut-induzierten Leberschädigung vereinbar. Auch die Art der Leberschädigung (ikterischer Verlauf) ist typisch. Es wird über eine spontane Rückläufigkeit der Symptomatik unter körperlicher Schonung berichtet, die wahrscheinlich auf die Beendigung der Schöllkrauttherapie zurückzuführen ist. Auch wenn detaillierte Angaben (Verlauf der Laborwerte, Befunde bzgl. des Ausschlusses alternativer Erkrankungsursachen etc.) fehlen, so sprechen die vorliegenden Daten für einen wahrscheinlichen Kausalzusammenhang zwischen der Schöllkrautexposition und der Leberschädigung.

17. BfArM 02001832 (UAW lt. Meldeformular: Medikamenten-induzierter Ikterus durch Schöllkraut)

Eine 35jährige Patientin wurde aufgrund von Oberbauchbeschwerden mit den Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln Chologogum F Nattermann® Kapseln und Spasma gallo sanol® in „eher hohen Dosierungen“ (genauere Angaben liegen nicht vor) behandelt. Die Anamnese der Patientin umfasst eine Cholezystektomie (diese wurde 3 Monate vor Beginn der Schöllkrauttherapie durchgeführt) und eine seit ca. 2 Jahren ausgeheilte Malaria tropica. Die Patientin konsumierte in der Vergangenheit angeblich „vermehrt“ Alkohol (keine Mengenangaben). Etwa 1 Monat nach Beginn der Therapie mit den oben genannten Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln entwickelte die Patientin einen Ikterus und pathologisch erhöhte Leberwerte (Bilirubin (gesamt) 8,9 mg/dl; γ GT 139 U/l; AP: 225 U/l; GOT 232 U/l; LDH 308 U/l). Die Symptomatik machte einen Krankenhausaufenthalt erforderlich. Nach Beendigung der Schöllkrauttherapie normalisierten sich die klinische Symptomatik und die erhöhten Laborwerte.

Beurteilung des BfArM:

Unabhängig von einer eventuellen Vorschädigung der Leber (diese konnte weder bestätigt noch ausgeschlossen werden) deutet die zeitliche Koinzidenz zwischen Beginn und Ende der Schöllkrauttherapie und dem Auftreten bzw. der Ausheilung der Leberschädigung auf einen wahrscheinlichen Kausalzusammenhang hin.

18. BfArM 01000644 (UAW lt. Meldeformular: Ikterus, dunkler Urin, Stuhlfärbung)

Der Bericht beschreibt einen nicht näher charakterisierten Patienten, der ca. zwei Monate nach erneuter Therapie mit Panchelidon N® in einer Dosierung von 4 - 6 Kapseln pro Tag die oben genannte Symptomatik entwickelte. In der Vergangenheit hatte der Patient über einen längeren Zeitraum Panchelidon N® eingenommen und dann die Therapie für ca. Jahr unterbrochen.

Laborchemisch bestanden pathologisch erhöhte Werte (Gesamtbilirubin: 12, 8 mg/dl; γ GT 114 U/l; GOT 412 U/L; GPT 430 U/l). Die feingewebliche Untersuchung des Lebergewebes ergab die Diagnose einer aktiv-chronischen Hepatitis mit beginnender Fibrose. Bei Zustand nach Cholezystektomie können Gallenblasensteine als eine mögliche Alternativursache der Erkrankung ausgeschlossen werden. Nach Beendigung der Schöllkrauttherapie erfolgte eine Normalisierung der Befunde. Weitere Angaben liegen nicht vor.

Beurteilung des BfArM:

Die Art der Lebererkrankung (Ikterus u. Histologiebefund) sind vereinbar mit einer Schöllkraut-induzierten hepatotoxischen Reaktion. Weiterhin weist der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn der Schöllkrauttherapie und dem Auftreten der Symptomatik auf einen wahrscheinlichen Kausalzusammenhang hin. Hierfür spricht auch die Rückbildung der Symptomatik (positives Dechallenge) nach Beendigung der Therapie.

19. BfArM 99000607 (UAW lt. Meldeformular: Medikamentös-toxische Hepatitis)

Ein 62jähriger Patient wurde aufgrund von Oberbauchbeschwerden für 3 Wochen mit dem Schöllkraut-haltigen Arzneimittel Chol 4000® in einer Dosierung von einer Tablette pro Tag ohne Begleitmedikation behandelt. Die klinische Symptomatik, die zur Untersuchung des Patienten führte, ist nicht dokumentiert. Laborchemisch zeigten sich pathologisch erhöhte Werte: GOT 355 U/l, GPT 755 U/l, Gesamtbilirubin 19 mg/dl. Im Meldebogen wird berichtet, dass „andere Möglichkeiten einer Hepatitis klinisch, laborchemisch und durch Leberpunktion“ ausgeschlossen wurden. Nach Absetzen der Medikation und unter einer Therapie mit Cortison kam es zu einem langsamen Abfall der pathologisch erhöhten Laborwerte.

Beurteilung des BfArM:

Der enge Zeitzusammenhang zwischen dem Beginn der Schöllkrauttherapie und dem Auftreten der Symptomatik, der cholestatische Verlauf, der positive Auslassversuch und die Angabe, dass alternative Ursachen der Lebererkrankung ausgeschlossen wurden, machen es wahrscheinlich, dass die Hepatopathie durch die Schöllkrauttherapie verursacht wurde.

20. BfArM 99000061 (UAW lt. Meldeformular: Hepatitis)

Eine 74jährige Patientin wurde aufgrund von Oberbauchbeschwerden für ca. 4 Wochen mit dem Schöllkraut-haltigen Arzneimittel Chelidophyt® behandelt. Als Dosierung wurde 4mg pro Tag angegeben, wobei über die Zubereitungs- und Darreichungsform (Flüssigkeit oder Dragees) keine Angaben gemacht wurden. Darüber hinaus bestand eine Begleitmedikation mit Jodthyrox®, Pankreon forte® und einem Homöopathikum. Als Vorerkrankungen werden berichtet: Pankreatitis, Zustand nach Schilddrüsenresektion mit Hypoparathyreoidismus. Laborchemisch wies die Patientin erhöhte Leberwerte auf: SGOT 318 U/l, SGPT 900 U/l, AP 314 U/l, Gesamtbilirubin 2,2 mg/dl. Ferner wird auf dem Berichtbogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen über ein „sofortiges Absinken der erhöhten Werte nach Medikamentenabsetzung“ berichtet.

Beurteilung des BfArM:

Der enge Zeitzusammenhang zwischen dem Beginn der Schöllkrauttherapie und der positive Auslassversuch machen es wahrscheinlich dass die Hepatopathie durch die Schöllkrauttherapie verursacht wurde.

21. BfArM 98003489 (UAW lt. Meldeformular: cholestatische Hepatitis)

Die stationäre Aufnahme der 49jährigen Patientin in eine chirurgische Klinik erfolgte bei bekannter Cholezystolithiasis aufgrund eines Ikterus mit Erhöhung des Bilirubins und weiterer Laborparameter (Gesamtbilirubin 8,9 mg/dl, direktes Bilirubin 3,1 mg/dl; AP 268 E/L, GOT 528 E/l, GPT 1471 E/l). Die Patientin berichtete, seit ca. 6 Wochen vor stationärer Aufnahme eine Therapie mit dem Schöllkraut-haltigen Arzneimittel Panchelidon® in einer Dosierung von 3 x 30 Tropfen pro Tag begonnen zu haben. Ferner berichtete die Patientin über die Einnahme von Triquilar Dragees® (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) und Normabrain® 800 (Piracetam) in einer Dosierung von jeweils einer Tablette pro Tag. Ethinylestradiol kann in seltenen Fällen hepatotoxische Effekte hervorrufen. Der Zeitraum, über den eine Einnahme der beiden letztgenannten Arzneimittel erfolgte, ist nicht dokumentiert. Während des stationären Aufenthaltes konnte eine posthepatische Ursache des Ikterus ebenso wie eine Virushepatitis ausgeschlossen werden. Nach Absetzen von Panchelidon® erfolgte eine langsame Rückbildung der pathologischen Befunde.

Beurteilung des BfArM:

Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn der Panchelidon®-Therapie und dem Auftreten des Ikterus sowie die Rückbildung der Symptome nach Absetzen der Schöllkrauttherapie sprechen für einen wahrscheinlichen Kausalzusammenhang. Ferner wurde eine Anzahl relevanter Alternativursachen für eine Leberschädigung ausgeschlossen. Eine histologische Untersuchung von Lebergewebe wurde nicht durchgeführt.

22. BfArM 98001607 (UAW lt. Meldeformular: Ikterus, erhöhte Transaminasenwerte)

Die stationäre Aufnahme der 60jährigen Patientin erfolgte aufgrund von Müdigkeit und Erschöpfung sowie aufgrund eines Ikterus in Verbindung mit erhöhten Transaminasenwerten. Die Patientin berichtete, bis zu ihrer stationären Aufnahme erstmalig für ca. 7 Wochen das Schöllkraut-haltige Arzneimittel Chol 4000 Lichtenstein® eingenommen zu haben. Ferner bestand seit ca. 5 Monaten eine Komedikation mit verschiedenen Antiasthmatica (Berodual Spray® [Ipratropium Bromid/Fenoterol], Salbutamol Spray® [Salbutamol], Inhaacort Spray® [Flunisolid]). Folgende Laborparameter waren pathologisch erhöht: Gesamtbilirubin 31 mg/dl, GOT 4121 U/l, GPT 960 U/l, AP 425 U/l. Eine virale Ursache wurde serologisch und eine mechanische Ursache durch ERCP-Untersuchung ausgeschlossen. Auch eine histologische Untersuchung von Lebergewebe wurde durchgeführt. Nach Absetzen von Chol 4000® trat eine spontane und protrahierte Rückbildung der pathologischen Befunde ein.

Beurteilung des BfArM:

Auch wenn dies nicht explizit erwähnt wird, so dürfte der histologische Befund vermutlich vereinbar mit der Verdachtsdiagnose einer Schöllkraut-induzierten Hepatose sein. Bei weitgehendem Ausschluss alternativer Erkrankungsursachen, einem engen Zeitzusammenhang zwischen der Chol 4000®-Erstexposition und dem Auftreten der Beschwerden sowie einem positivem Auslassversuch (Dechallenge) wird die Verursachung der Leberschädigung durch die Schöllkrautmedikation mit wahrscheinlich bewertet.

23. BfArM 98001603 (UAW lt. Meldeformular: cholestatische Hepatitis)

Nach einer ca. 5wöchigen Therapie mit dem Schöllkraut-haltigen Arzneimittel Neurochol C® in einer Dosierung von 1-2 Dragees pro Tag kam es bei einer Patientin unbekanntes Alters laut Arztbericht zu einer klinisch diagnostizierten „Hepatitis mit cholestatischem Einschlag ohne Anhalt für eine mechanische Cholestase“. Nach Absetzen der Medikation erfolgte innerhalb von 4 Wochen eine Rückbildung aller Symptome und von Laborwerten (u.a. auch der Transaminasen, die anfangs „explosionsartig“ entgleist waren). Weitere Information zu diesem Fall wurden nicht gemeldet.

Beurteilung des BfArM:

Auch wenn im Meldebericht wichtige Einzelheiten (Alter der Patientin, Komedikation, Vorerkrankungen, diagnostische Untersuchungen etc.) ungenannt bleiben, so spricht der Verlauf der Erkrankung (relativ kurze Schöllkrautexposition, positives Dechallenge) und der Ausschluss einer posthepatischen Cholestase für eine wahrscheinliche Verursachung der Hepatose durch die Schöllkraut-Medikation.

1.4 Fälle aus der Literatur

Es liegen drei Publikationen (siehe Fußnoten 1, 2, 3 auf Seite 1) vor, in denen insgesamt 13 Einzelfälle von Leberschädigungen unter der Anwendung von Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln aus Deutschland dargestellt werden. Von den 13 publizierten Fällen sind 6 identisch mit Fällen in der BfArM-Datenbank - zwei dieser Fälle wurden zuvor ausführlich dargestellt (98001447, 97901299). Die vier übrigen Fälle aus der BfArM-Datenbank wurden nicht detailliert dargestellt, da deren Dokumentationsqualität zwar als „ausreichend“ bewertet wurde, sie aber in die Kategorie fallen „Ergebnis der Kausalitätsbewertung ist weniger als wahrscheinlich“.

Die übrigen 7 Fälle, die nicht in der BfArM-Datenbank dokumentiert sind, werden im Folgenden kurz dargestellt:

„Fall 2“ aus der Studie von Greving et al., Pharmacoepidemiol and Drug safety 1998, 7, 66-68

Eine 35jährige Patientin wurde aufgrund von seit 4 Monaten bestehenden abdominellen Schmerzen sowie einer seit 2 Wochen bestehenden Diarrhoe und Ikterus stationär behandelt. Vier Monate vor

stationärer Aufnahme war eine Therapie mit dem Schöllkraut-haltigen Arzneimittel Panchelidon® in einer Dosierung von 2 Kapseln pro Tag aufgrund des sonographischen Befundes einer verdickten Gallenblasenwand aufgenommen worden. Als Grunderkrankung bestand bei der Patientin seit 5 Jahren eine Schilddrüsenunterfunktion, die mit Thyroxin behandelt wurde. Weiterhin gab die Patientin eine Pflasterallergie an, Alkoholkonsum wurde verneint. Einen Monat vor der stationären Aufnahme war eine Nasennebenhöhlenentzündung mit Roxithromycin für 10 Tage behandelt worden. Laborchemisch wies die Patientin erhöhte Transaminasenaktivitäten im Serum und einen deutlich erhöhten Gesamtbilirubin-Wert von 16,1 mg/dl auf. Eine akute virale Hepatitis wurde ausgeschlossen. Die histologische Untersuchung der Leber ergab den Befund von Leberzellnekrosen und eine Aktivierung von Kupffer-Zellen sowie Cholestasezeichen; es bestand kein Anhalt für eine Fibrose. Nach Absetzen der Schöllkrautmedikation bildeten sich die erhöhten Leberwerte innerhalb von drei Monaten zurück.

Kommentar des BfArM:

Kurz vor der stationären Aufnahme nahm die Patientin den ebenfalls potentiell hepatotoxischen Wirkstoff Roxithromycin ein. Dennoch bestand ein Teil der Symptomatik (abdominelle Schmerzen) bereits vor der Roxithromycin-Therapie. Für eine mögliche Verursachung der Hepatopathie durch der Panchelidon®-Exposition spricht auch der positive Therapieauslassversuch (positives Dechallenge).

„Fall 5“ aus der Studie von Benninger et al., Gastroenterology 1999, 117, 1234 - 1237

Die stationäre Aufnahme einer 37jährigen Patientin erfolgte aufgrund einer seit 2 Monaten bestehenden Übelkeit und aufgrund eines Ikterus. Die Laboruntersuchungen bei Aufnahme zeigten eine erhöhte Transaminasenaktivität sowie einen deutlich erhöhten Gesamtbilirubinwert von ca. 20 mg/dl. Mit dem Beginn der Ikterus-Symptomatik war zuvor in einem anderen Krankenhaus aufgrund marginal erhöhter Hepatitis C-Antikörpertiter (bei negativer HCV mRNA-Testung) eine Hepatitis C diagnostiziert worden. Alle anderen Viruserkrankungen (HAV, HBV, CMV, EBV) konnten ausgeschlossen werden. Während des zweiten 11tägigen Krankenhausaufenthaltes wurde ein Rückgang der pathologisch erhöhten Laborparameter beobachtet. Zwei Wochen nach Entlassung traten erneut ein Ikterus und eine Wiedererhöhung der Laborparameter auf, die zu der 3. stationären Einweisung führten. Eine intensive Befragung der Patientin erbrachte die Information, dass sie seit ca. 3 Monaten das Schöllkraut-haltige Arzneimittel Neurochol C® einnahm, diese Einnahme zu Beginn des 2. stationären Aufenthaltes unterbrach und nach Entlassung erneut aufnahm. Die Therapie mit Neurochol C® wurde beendet und alle pathologisch erhöhten Laborparameter normalisierten sich innerhalb von 2 Monaten.

Kommentar des BfArM:

Aufgrund des engen Zusammenhanges zwischen der Neurochol C®-Exposition und dem Auftreten der Symptomatik sowie dem positivem De- und Rechallenge ist ein kausaler Zusammenhang zwischen der Schöllkrautexposition und der Hepatose als wahrscheinlich zu bewerten.

Weitere 5 Fälle des Autors sind nicht ausreichend dokumentiert, da Dosis und Art des jeweiligen Schöllkraut-haltigen Arzneimittels nicht dokumentiert wurden.

„Fall 6“ aus der Studie von Benninger et al, Gastroenterology 1999, 117, 1234 - 1237

Eine 65jährige Patientin nahm aufgrund einer Dyspepsie für 3 Monate ein unbekanntes Schöllkraut-haltiges Arzneimittel ein. Dann wurden erhöhte Leberwerte (GOT, GPT, AP, γ GT) diagnostiziert. Der Gesamtbilirubin-Wert lag im Normbereich. Die Patientin nahm keine Begleitmedikation ein. Die Leberhistologie ergab den Befund einer moderaten Arzneimittel-induzierten Hepatitis mit geringgradigen Zellnekrosen. Nach Absetzen der Schöllkraut-Medikation erfolgte eine Abheilung innerhalb von 3 Monaten.

Kommentar BfArM:

Für eine mögliche Verursachung der Hepatopathie durch die Schöllkraut-Medikation sprechen der enge Zeitzusammenhang zwischen dem Beginn der Exposition (Challenge) und der erfolgreiche Auslassversuch (positives Dechallenge).

„Fall 7“ aus der Studie von Benninger et al, Gastroenterology 1999, 117, 1234 - 1237

Eine 40jährige Patientin mit bekannter Gallensteinerkrankung nahm für 3 Monate ein unbekanntes Schöllkraut-haltiges Arzneimittel ein. Dann wurden erhöhte Leberwerte (GOT, GPT, AP, γ GT, Gesamtbilirubin) festgestellt. Die Begleitmedikation umfasste verschiedene Arzneimittel mit zum Teil hepatotoxischem Potential (Thyroxin, Salizylsäure, Amitriptylin, Hymecromon) ein. Eine Leberhistologie wurde nicht durchgeführt. Drei Monate nach Beendigung der Schöllkraut-Therapie hatten sich die pathologischen Befunde normalisiert.

Kommentar BfArM:

Für eine mögliche Verursachung der Hepatopathie durch die Schöllkraut-Medikation sprechen der enge Zeitzusammenhang zwischen dem Beginn der Exposition (Challenge) und der erfolgreiche Auslassversuch (positives Dechallenge).

„Fall 8“ aus der Studie von Benninger et al, Gastroenterology 1999, 117, 1234 - 1237

Eine 66jährige Patientin nahm aufgrund dyspeptischer Beschwerden für 4 Monate regelmäßig ein unbekanntes Schöllkraut-haltiges Arzneimittel ein. Dann wurden deutlich erhöhte Leberwerte (GOT, GPT, AP, γ GT, Gesamtbilirubin im Normbereich) diagnostiziert. Die Begleitmedikation umfasste die Wirkstoffe Thyroxin, Atenolol, Nifedipin, Triamteren und Hydrochlorothiazid. Ein Labortest auf antinukleäre Antikörper (ANA) war positiv (Titer 1: 160). Die histologische Untersuchung des Lebergewebes wurde als schwere Arzneimittel-induzierte Hepatitis befundet. Zwei Monate nach Beendigung der Schöllkraut-Therapie hatten sich die pathologisch erhöhten Leberwerte normalisiert.

Kommentar BfArM:

Für eine mögliche Verursachung der Hepatopathie durch die Schöllkraut-Medikation sprechen der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn der Therapie und der erfolgreiche Auslassversuch (positives Dechallenge).

„Fall 9“ aus der Studie von Benninger et al, Gastroenterology 1999, 117, 1234 - 1237

Eine 40jährige Patientin nahm aufgrund dyspeptischer Beschwerden zunächst unregelmäßig und dann für 2 Monate regelmäßig ein unbekanntes Schöllkraut-haltiges Arzneimittel ein. Dann wurden deutlich erhöhte Leberwerte (GOT, GPT, AP, γ GT, Gesamtbilirubin) diagnostiziert. Die Begleitmedikation umfasste ein Estradiol-haltiges Arzneimittel und Magnesium. Ein Labortest auf antinukleäre Antikörper (ANA) war positiv (Titer 1: 160). Die histologische Untersuchung des Lebergewebes wurde als schwere Arzneimittel-induzierte Hepatitis befundet. Zwei Monate nach Beendigung der Schöllkraut-Therapie hatten sich die pathologisch erhöhten Leberwerte normalisiert.

Kommentar BfArM:

Für eine mögliche Verursachung der Hepatopathie durch die Schöllkraut-Medikation sprechen der Zeitzusammenhang zwischen der Intensivierung der Therapie mit einem unbekanntem Schöllkraut-haltigem Arzneimittel (Challenge) und der erfolgreiche Auslassversuch (positives Dechallenge).

„Fall 10“ aus der Studie von Benninger et al, Gastroenterology 1999, 117, 1234 - 1237

Eine 41jährige Patientin nahm aufgrund dyspeptischer Beschwerden für 3 Monate regelmäßig ein unbekanntes Schöllkraut-haltiges Arzneimittel ein. Dann wurden deutlich erhöhte Leberwerte (GOT, GPT, AP, γ GT, Gesamtbilirubin) gemessen. Die Begleitmedikation umfasste ein Estradiol-haltiges Arzneimittel. Ein Labortest auf antinukleäre Antikörper (ANA) war negativ (Titer 1: 40).

Aus der histologischen Untersuchung des Lebergewebes wurde der Befund einer schweren Arzneimittel-induzierten Hepatitis abgeleitet. Drei Monate nach Beendigung der Schöllkraut-Therapie hatten sich die pathologisch erhöhten Leberwerte normalisiert.

Kommentar BfArM:

Für eine mögliche Verursachung der Hepatopathie durch die Schöllkraut-Medikation sprechen der Zeitzusammenhang zwischen dem Beginn der Therapie und der erfolgreiche Auslassversuch (positives Dechallenge).

1.5 Zusammenfassende Bewertung der Einzelfallberichte

Insgesamt liegen dem BfArM 48 Einzelfallberichte (Spontanberichte und publizierte Einzelfallberichte) über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in der Organsystemklasse „Leber- und Galleerkrankungen“ nach innerlicher Anwendung von Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln vor. In acht der 14 Fälle, für die gut dokumentierte Fallberichte vorliegen, wurde der Kausalzusammenhang zwischen Einnahme des Schöllkraut-haltigen Arzneimittels und der unerwünschten Wirkung als wahrscheinlich angesehen, in fünf Fällen als möglich und in einem Fall wurde kein Kausalzusammenhang gesehen.

In neun der 30 Fälle, für die keine sehr gute Falldokumentation vorliegt, aber doch eine, die eine Kausalitätsbewertung im Einzelfall zulässt, wurde der Kausalzusammenhang auch als wahrscheinlich beurteilt, in den übrigen Fällen (21) immerhin als mindestens möglich.

Wenn als Kriterium für den Schweregrad einer UAW eine stationäre Aufnahme genommen wird, so war in 17 der 22 hier ausführlich dargestellten Fälle die Nebenwirkung als schwerwiegend einzustufen, in fünf Berichten finden sich zu einem Krankenhausaufenthalt keine Angaben. In der Mehrzahl der Fälle (40 von 44) traten ikterische Verläufe auf.

In allen Fällen war die Leberfunktionsstörung, zum Teil mit weiterer Pharmakotherapie, zum Teil nur unter Weglassen der bis dahin eingenommenen Schöllkraut-haltigen Arzneimittel, reversibel.

Aus den Einzelfallberichten wird deutlich, dass Patienten wegen unspezifischer Magen-Darm- bzw. Verdauungsstörungen Schöllkraut-haltige Arzneimittel begannen einzunehmen. Die im Verlauf der Einnahme dann auftretenden leberassoziierten Beschwerden und Leberfunktionsstörungen, belegt durch entsprechende Laborwerte, ähneln denen, deretwegen das Schöllkraut-haltige Arzneimittel angewendet wurde. Insofern kommt der in fast allen Fällen berichteten Besserung der Beschwerden und Normalisierung der Laborwerte nach Beendigung der Einnahme des Schöllkraut-haltigen Arzneimittels große Bedeutung bei der Kausalitätsbewertung zu.

In der Mehrzahl der Berichte sind keine relevanten Risikofaktoren für das Auftreten der Leberreaktionen, etwa erhöhter Alkoholkonsum, dokumentiert. Schöllkraut-haltige Arzneimittel können also offensichtlich an sich unerwünschte Wirkungen an der Leber auslösen, hepatische Vorschädigungen können möglicherweise zum Auftreten der UAW beitragen oder deren Verlauf verschlimmern.

Die vorliegenden Berichte belegen, dass Schöllkraut-haltige Arzneimittel Schädigungen und Funktionsstörungen an der Leber auslösen können.

2. Beurteilung der Studien und Veröffentlichungen zum Nachweis der Wirksamkeit

Die Monographie der Kommission E zu *Chelidonium herba* ist mit der Indikation „Krampfartige Beschwerden im Bereich der Gallenwege und des Magen-Darmtraktes“ im Bundesanzeiger Nr. 90 vom 15.05. 1985 veröffentlicht worden. Darin werden 2-3 g Droge bzw. 12-30 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Chelidonin, als wirksame mittlere Tagesdosis bezeichnet. Für Schöllkraut-haltige Arzneimittel in monographiekonformer Dosierung besteht der Verdacht auf schädliche Wirkungen. Dem BfArM sind seit 1997 unerwünschte hepatotoxische Wirkungen gemeldet worden, die 1998 bei einigen pharmazeutischen Unternehmern zu eigenverantwortlichen Maßnahmen geführt haben.

In der zur gleichen Zeit durchgeführten Untersuchung von Gebhardt⁷ zur Zytotoxizität von Schöllkraut-Reinkaloiden und -Extrakten an kultivierten Rattenhepatozyten zeigte sich eindeutig, dass die Schöllkrautalkaloide ein zytotoxisches Potential besitzen. Im Zusammenhang mit den durch die Spontanerfassung bekannt gewordenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen erforderte dieses Ergebnis eine neue Nutzen-Schaden-Bewertung. Von Gebhardt⁷ wurde aufgrund der Untersuchungen ein Grenzwert von 2,5 mg Gesamtalkaloide pro Tagesdosis für vertretbar gehalten. Für diese niedrige, von der Monographie abweichende Dosierung, liegen keine validen Studien zum Beleg der Wirksamkeit vor.

Im Rahmen dieses Stufenplanverfahrens sind insgesamt 12 Publikationen beurteilt worden. Nur bei zwei der publizierten Untersuchungen handelt es sich um doppelblind placebokontrollierte Studien. Die übrigen sind Anwendungsbeobachtungen, retrospektive Auswertungen, offene Studien ohne Kontrollgruppen sowie eine Einzelfallbeobachtung. Insgesamt sind in diesen Studien 9202 Patienten mit Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln behandelt worden. Davon sind 371 Patienten mit einem Kombinationspräparat und 8831 mit einem Monopräparat behandelt worden. Von letzteren sind 668 mit einem Monopräparat in monographiekonformer Tagesdosis und 76 Patienten mit einem Kombinationspräparat mit hinsichtlich des Schöllkraut-Bestandteils monographiekonformer Tagesdosis behandelt worden.

2.1 Doppelblind placebokontrollierte Studien

Von sämtlichen Studien genügen lediglich zwei formal den heute üblichen Kriterien zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit:

1. Ritter R. et al.: Standardisierter Schöllkrautextrakt bei funktionellen Oberbauchbeschwerden; Natur-und Ganzheitsmedizin 1992; 5:198-202.

Prüfmedikation: Gallopas-Tabletten (Filmtabletten). Dosierung: 3 mal 1-2 Tabletten pro Tag. Alkaloidgehalt: 12 bis 24 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine doppelblind placebokontrollierte, monozentrische Studie an insgesamt 60 Patienten (30 je Gruppe) mit funktionellen Oberbauchbeschwerden und krampfartigen Beschwerden im Bereich der Gallenwege und des Magen-Darm-Traktes, die über einen Zeitraum von über 6 Wochen behandelt worden sind. Ermittelt wurde die Wirksamkeit (Besserung der Beschwerden) durch Befragung der Patienten anhand einer Beschwerdenliste nach Zerssen (validiert) und durch das Globalurteil des Arztes.

Ergebnis: Es ergab sich eine signifikante Besserung nach der Behandlung mit Schöllkrautextrakt. Die Untersuchungsbefunde verschoben sich für die Symptome in Richtung Beschwerdefreiheit, die Unterschiede in Wirkung und Verträglichkeit von Verum gegenüber Placebo konnten für Magen- und Gallenbeschwerden, Blähungen, Übelkeit und Völlegefühl mindestens auf dem 5-Prozent-Niveau auch für mehrere Untersuchungszeitpunkte statistisch abgesichert werden.

Beurteilung durch das BfArM:

Diese Studie erfüllt die gängigen Normen für Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Als Kritikpunkte verbleiben die sehr weit gefassten Einschlusskriterien. Es ist nicht klar, wie sie überprüft wurden, und Ausschlusskriterien werden nicht genannt. Die Studie ist auf Grund der geringen Fallzahl nur begrenzt zum Nachweis der Wirksamkeit geeignet.

Zur Verträglichkeit bzw. Lebertoxizität lässt sich keine Aussage machen, da für seltenere Nebenwirkungen die Fallzahl zu gering ist und keine Angaben zu den zu Beginn und am Ende bestimmten Leberfunktionswerten gemacht werden.

⁷ Gebhardt: Testung Schöllkraut-Alkaloide. Bericht zur Cytotoxizitäts-Untersuchung, durchgeführt in der Zeit von Juli 1998 bis Februar 1999 im Auftrag eines Firmenverbundes und des BAH

2. Niederau C u. Göpfert E. : Die Wirksamkeit von Schöllkraut- und Curcumawurzelstock-Extrakt auf Oberbauchbeschwerden infolge funktioneller Störungen des ableitenden Gallensystems; Medizinische Klinik 1999, 94; 425-30 (Nr. 8).

Prüfmedikation: Chologogum Nattermann (Kombinationspräparat). Dosierung: 3 mal 1 Kps. pro Tag. Alkaloidgehalt: 12 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, placebokontrollierte Doppelblindstudie bei 76 Patienten mit Oberbauchbeschwerden, die mit einem Kombinationspräparat, bestehend aus Schöllkraut und Curcumawurzelstock, 3 Wochen lang behandelt worden sind. Das definierte Studienziel, die Reduktion der Häufigkeit krampfartiger und dumpfer Oberbauchbeschwerden pro Tag im Vergleich zu Placebo, bestimmt als Differenz von prä und post medicationem und Reduktion weiterer Beschwerden wie Völlegefühl, Speisunenverträglichkeit und Übelkeit, wurde mittels einer visuellen Analogskala (VAS 0-100 mm, validiert) überprüft.

Ergebnis: In der Verumgruppe war die Häufigkeit der Oberbauchbeschwerden deutlich geringer, die übrigen Beschwerden sind in beiden Gruppen in gleichem Ausmaß gesenkt worden. Die Laborparameter, die im Einzelnen nicht aufgeführt werden, bewegten sich im Bereich normaler Schwankungen ohne signifikante Abweichungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Beurteilung durch das BfArM:

Diese Studie ist nach GCP-Richtlinien durchgeführt worden. Aufgrund der geringen Fallzahl und der Tatsache, dass es sich um ein Kombinationspräparat handelt, ist sie nicht zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geeignet. Es handelt sich lediglich um eine gute Pilot-Studie mit einer zu geringen Fallzahl für einen ausreichenden Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Schöllkrautbestandteils. Nicht für alle geprüften Parameter konnte eine Überlegenheit der Verum-Medikation gezeigt werden. Kritisch anzumerken ist die hohe Zahl der Zentren; es ist nicht klar, wie viele Patienten pro Zentrum behandelt wurden. Es bleibt offen, ob mögliche Zentrumsseffekte eine Rolle spielen.

2.2 Nicht kontrollierte offene Studien

1. Gutsche H.: Langzeitbehandlung mit einem Phytochologogum; Ärztliche Praxis XXIX Jahrgang Nr. 98 vom 06.12.1977.

Prüfmedikation: Aristochol Granulat (Kombinationspräparat). Dosierung: ½ bis zu 2 Beutel pro Tag. Alkaloidgehalt: 0,15 bis 0,6 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von Daten über 162 Patienten, die im Laufe von 10 Jahren von dem Verfasser behandelt worden sind. Die Behandlung erfolgte auf Grund von Hepatopathien, Dyskinesien, Pankreasfermentstörungen und Obstipation mit Aristochol Granulat im Zeitraum von einem halben bis zu 6 Jahren in einer Dosierung von ½ bis zu 2 Beuteln täglich.

Ergebnis: Die Besserung der Beschwerden wird überwiegend als gut bewertet. Bei keinem Patienten wurde eine unerwünschte Wirkung festgestellt. Bei 53 Patienten sind einmal jährlich Leberwertkontrollen durchgeführt worden, die nach Ansicht des Arztes keinen Anhalt für eine leberschädigende Wirkung des Arzneimittels ergeben.

Beurteilung durch das BfArM:

Eine derartige retrospektive Auswertung ist nicht zum Nachweis der Wirksamkeit geeignet. Die Prüfung ist mit einem Kombinationspräparat durchgeführt worden, wodurch sich ein Wirksamkeitsnachweis für den Schöllkrautanteil nicht ableiten lässt. Es fehlen der Prüfplan, der Auswertungsbericht und die Originaldaten. Eine Kontrollgruppe fehlt, die Begleitmedikation

wurde nicht exakt erfasst und die Ermittlung der Besserung der Symptome wurde nur subjektiv vom Arzt abgefragt. Die Messmethode und eventuell verwendete Fragebögen werden nicht beschrieben. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv. Die Patienten sind in breitgestreuten Indikationen therapiert worden, die nicht von der Monographie abgedeckt werden.

Die meisten der Studienteilnehmer (97) wurden mehr oder weniger regelmäßig auf Veränderungen von Leberfunktionswerten hin untersucht. In einer Untergruppe der Patienten (53; Auswahlkriterien werden nicht mitgeteilt) werden Leberfunktionswerte über einen Behandlungszeitraum von vier Jahren dokumentiert. Bei diesen Patienten wurden keine signifikanten Abweichungen von den Normwerten für SGOT, SGPT, γ -Gt und Alkalische Phosphatase festgestellt. Untersuchungsergebnisse für die anderen etwa 110 Studienteilnehmer werden nicht mitgeteilt.

2. Witzel: Kontrollierte offene Studie mit Aristogast-Tropfen zum Vergleich zweier Dosierungen bei funktionellen Oberbauchbeschwerden (Synonym: nichtulzeröse Dyspepsie oder NUD), vorgelegt zu den Unterlagen von Aristochol N.

Prüfmedikation: 1. Aristogast Tropfen (Kombinationspräparat). Dosierung: 1 ml pro Tag. Alkaloidgehalt: 20 μ g Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis bzw. 2. Aristogast H (Mono-Arzneimittel). Dosierung: 1 ml pro Tag. Alkaloidgehalt: 75 μ g Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie mit 133 Patienten (2 Dosierungen von Schöllkraut-Extrakten, keine Placebokontrolle), die aufgrund dyspeptischer Oberbauchbeschwerden mit Aristogast bzw. identischen Aristochol N Tropfen über 3 Wochen behandelt wurden. 115 Patienten haben die Studie beendet. Die Wirksamkeit der Therapie wurde anhand der Häufigkeit der Beschwerden in Patiententagebüchern erfasst und geprüft. Die Messmethode bzw. eventuell verwendete Fragebögen werden nicht genannt.

Ergebnis: Eine Besserung der Beschwerden konnte in beiden Schöllkraut-behandelten Gruppen beobachtet werden. Die Verträglichkeit ist vom Prüfarzt als gut bezeichnet worden.

Beurteilung durch das BfArM:

Nach gültigen Konventionen ist eine offene Studie nicht zum Nachweis der Wirksamkeit geeignet. Es fehlen Prüfplan, Auswertungsbericht und die Originaldaten. Außerdem ist die Prüfung mit einem Kombinationspräparat durchgeführt worden, ein Wirksamkeitsnachweis für Schöllkraut lässt sich daher aus der Studie nicht ableiten. Zum Nachweis der Wirksamkeit von Schöllkraut ist die Studie aufgrund der Prüfmethode (offene Studie ohne Kontrollgruppe) generell nicht geeignet. Weiterhin wurde die Begleitmedikation nicht erfasst. Zum Nachweis der Verträglichkeit ist die Studie ebenfalls nicht geeignet, da keine Angaben zu UAW und den untersuchten Laborparametern gemacht werden und die Stichprobe für die Erkennung selbst gelegentlicher Nebenwirkungen zu klein ist.

3. Boots Pharma: Anwendungsbeobachtung mit Panchelidon N/Panchelidon Tropfen, vorgelegt zu den Unterlagen von Panchelidon N/Panchelidon Tropfen.

Prüfmedikation: 1. Panchelidon N Kapseln. Dosierung: 3 Kapseln pro Tag. Alkaloidgehalt: ca. 12 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis. 2. Panchelidon Tropfen. Dosierung: 3 mal 25 Tropfen pro Tag. Alkaloidgehalt: ca. 0,25 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine multizentrische Anwendungsbeobachtung in 393 Arztpraxen mit 1568 Patienten, die aufgrund von Beschwerden und Erkrankungen der Gallenwege und des Magen-Darm-Traktes mit Panchelidon N (759 Patienten) und Panchelidon Tropfen (759 Patienten) über 4 Wochen behandelt worden sind. Die Überprüfung der Therapie erfolgte durch

eine klinische Untersuchung und Befragung der Patienten zu Beginn, nach 2 Wochen und nach 4 Wochen anhand des Globalurteils des Arztes und des Patienten. Über die Zuordnung zu den Darreichungsformen und über die Meßmethode bzw. eventuell verwendete Fragebögen wird nicht berichtet.

Ergebnis: Als Ergebnis der Studie wird eine deutliche Besserung für alle Beschwerden mitgeteilt.

Beurteilung durch das BfArM:

Nach gültigen Konventionen ist eine Anwendungsbeobachtung ohne Kontrollgruppe nicht zum Nachweis der Wirksamkeit geeignet. Des weiteren fehlen der Prüfplan und der Auswertungsbericht. Die Originaldaten und die Begleitmedikation werden nicht mitgeteilt. Die Zielkriterien wurden nicht festgelegt und es erfolgte keine statistische Auswertung der Daten. UAW's sind bei 9 Patienten aufgetreten, überwiegend gastrointestinale Beschwerden. Zur Beurteilung der Lebertoxizität ist diese Anwendungsbeobachtung ebenfalls nicht geeignet, da keine Laborwerte untersucht wurden.

4. Jung & Jung: Anwendungsbeobachtung von Panchelidon Kapseln und Panchelidon Tropfen, vorgelegt zu den Unterlagen von Panchelidon.

Prüfmedikation: 1. Panchelidon Tropfen. Dosierung: 30 bis 151 Tropfen pro Tag. Alkaloidgehalt: 0,125 bis 0,37mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis. 2. Panchelidon Kapseln. Dosierung: 1-6 Kapseln pro Tag. Alkaloidgehalt: ca. 4 bis 24 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine multizentrische Anwendungsbeobachtung in 1042 Zentren mit 6189 Patienten, die auf Grund von Beschwerden und Erkrankungen der Galle und Oberbauchbeschwerden mit Panchelidon Kapseln (3374 Patienten) bzw. Flüssigkeit (2550 Patienten) über eine nicht beschriebene Zeitdauer behandelt worden sind. Über die Zuordnung zu den unterschiedlichen Darreichungsformen wird nicht berichtet. Die Messung der Wirksamkeit erfolgt anhand der Stärke subjektiver Kriterien wie Schmerz, Völlegefühl, Verstopfung, etc. mit einer Skala mit Einteilung für keine, leichte, leichte bis mäßige, mäßige, mäßige bis starke und starke Beschwerden. Des weiteren wurden zum Nachweis der Wirksamkeit objektive Untersuchungsparameter wie Druckschmerz, Abwehrspannung etc. vom Arzt erhoben und Laboruntersuchungen durchgeführt.

Ergebnis: Es ergab sich eine deutliche Besserung bei allen Befunden.

Beurteilung durch das BfArM:

Nach gültigen Konventionen ist eine Anwendungsbeobachtung ohne Kontrollgruppe nicht zum Nachweis der Wirksamkeit geeignet. Es fehlen der Beobachtungsplan, der Auswertungsbericht und die Originaldaten. Inwieweit die o.g. Skala zur Bestimmung der Wirksamkeit validiert ist, wird nicht mitgeteilt. Die Begleitmedikation interferiert z. T. mit der Prüfmedikation. Es ist nicht bekannt, wie hoch die Patientenzahl in den einzelnen Zentren war und es erfolgte keine statistische Auswertung der Daten. Die behandelten Indikationen sind sehr weit gefasst und entsprechen weitestgehend nicht denen der Monographie.

Zur Beurteilung der Lebertoxizität lässt sich diese Anwendungsbeobachtung ebenfalls nicht heranziehen. Insgesamt wurden bei 14 Patienten pathologische Leberwerte festgestellt, die sich nach Aussage des Autors bei dem überwiegenden Teil der Patienten aber wieder normalisiert haben. Zu diesen Angaben gibt es keine weiteren Erklärungen, z. B. in welchen Bereichen und in welchem Zeitraum sich diese Veränderungen zeigten. Somit sind diese Aussagen nicht zu verwerten. Als weitere UAW's sind von 62 Patienten meist gastrointestinale Beschwerden berichtet worden.

5. Ardjah H.: Therapeutische Aspekte der funktionellen Oberbauchbeschwerden bei Gallenwegserkrankungen; Fortschr. Medizin 109 Jahrgang 1991 Suppl. 115.

Prüfmedikation: 1. Panchelidon Kapseln. Dosierung: 3 mal 1 Kapsel pro Tag, Alkaloidgehalt: 8 - 13,2 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis. 2. Panchelidon Tropfen. Dosierung: 3 mal 20 - 30 Tropfen pro Tag. Alkaloidgehalt: ca. 0,20 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine offene Studie ohne Kontrollgruppe (gilt nicht für die Gruppe (n=30) mit Cholelithiasis bzw. Postcholezystektomiesyndrom, da offensichtlich chemisch definierte Cholinergica und Spasmolytica zusätzlich verabreicht wurden) bei insgesamt 236 Patienten mit klinisch-sonographisch-radiologisch gesicherter Diagnose einer Erkrankung des Gallenwegsystems (z. B. Schmerzen, Druck- und Völlegefühl und Verdauungsstörungen). Die Beschwerden wurden in 3 Schweregrad-Klassifikationen eingeteilt. Inwieweit diese Methode validiert ist, ist nicht bekannt. Von nahezu allen Patienten wurden eine Besserung der Beschwerden (Abnahme der Zahl und des Schweregrades) angegeben und z. T. durch laborchemische oder sonographische Untersuchungen bestätigt.

Sie wurden 6 Monate bis 3 Jahre lang mit Panchelidon behandelt. Die Ergebnisse wurden durch Befragung der Patienten ermittelt, die über eine Besserung bzw. Beseitigung der Symptome berichteten sowie durch objektivierbare Sonographiebefunde und Laborwerte, die eine Verbesserung oder Normalisierung anzeigten.

Ergebnis: In der Endauswertung fasst der Autor alle in 10 Klassen eingeteilten diagnostischen Erhebungen⁸ in vier Schwereklassen (0-3) zusammen. Bei Behandlungsende waren 166 von 206 Patienten (=80,5%) beschwerdefrei (Klasse „0“). Aufgrund von „Magenunverträglichkeit“ haben drei von insgesamt 206 Patienten, die mit Panchelidon® behandelt wurden, die Studie abgebrochen. Die anderen Patienten berichteten über keine neuen Beschwerden im Sinne von unerwünschten Wirkungen. Bei den drei betroffenen Patienten war jeweils eine Magenvorerkrankung bekannt. Bei den 21 Patienten mit alkoholtoxischem Leberparenchymschaden ist nach Therapieende eine signifikante Besserung der Gamma-GT von 39,8 U/I auf 20,7 U/I beobachtet worden.

Beurteilung durch das BfArM:

Nach gültigen Konventionen ist eine offene Studie nicht zum Nachweis der Wirksamkeit geeignet. Es fehlen Prüfplan, Auswertungsbericht und die Originaldaten. Es ist nicht bekannt, wie hoch die Patientenzahl in den einzelnen Zentren war. Die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Darreichungsformen ist nicht klar, die angegebenen Zahlen der Patienten, die entweder mit Kapseln oder mit Tropfen behandelt wurden, ergibt bei Addierung nicht die Gesamtzahl des Patientenkollektivs. Es wurden offensichtlich mehr Patienten mit Kapseln behandelt. Eine statistische Auswertung der Daten erfolgte nicht. Überdies sind die Indikationen sehr weit gefasst und entsprechen weitestgehend nicht denen in der Monographie. Diese Anwendungsbeobachtung ist aufgrund ihrer Methodik nicht zum Nachweis der Wirksamkeit eines Schöllkrautpräparates geeignet.

Zur Beurteilung der Lebertoxizität lässt sich diese offene Studie ebenfalls nicht heranziehen, da nähere Angaben zu den Ergebnissen der untersuchten Laborparameter (offensichtlich BSG und Gamma-GT) fehlen.

6. Knöpfel S.A.: Auch gegen Gallenleiden ist ein Kraut gewachsen; Therapeutikon 4. April 1991, Seite 205-208.

Prüfmedikation: Panchelidon Tropfen. Dosierung: 3 mal 20 Tropfen pro Tag. Alkaloidgehalt: ca. 0,20 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

⁸ 1. Cholezystolithiasis mit Kolik, 2. Cholezystolithiasis ohne Kolik, 3. Postcholezystektomiesyndrom, 4. Choledocholithiasis, 5. Cholecystitis/Cholangitis ohne Stein, 6. Gallenblasendyskinesie, 7. Doppelgallenblase, 8. Porzellangallenblase, 9. Septumbildung der Gallenblase, 10. Cholecystitis bei alkoholtoxischem Leberschaden

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine offene Multicenter-Studie von 8 Ärzten mit 92 Patienten, die bei Erkrankungen der Galle mit Panchelidon über 4 Wochen behandelt wurden. Die Messung der Wirksamkeit nach 2 und 4 Wochen erfolgt anhand subjektiver Kriterien (Schmerz, Völlegefühl auf einer Beschwerdeskala, Speisunenverträglichkeit auf galletypische und untypische Mahlzeiten) und Untersuchungsparameter (Druckschmerz, Abwehrspannung, Loslassschmerz, Meteorismus, Ikterus) und Laborbefunden wie BSG und Bilirubin. Es wird eine als validiert angesehene Skala mit einer Einteilung für die Stärke der Schmerzen von 0 (keine Schmerzen) bis 5 (starke Schmerzen) verwendet. Am Ende der Studie erfolgte das Globalurteil des Patienten und des Arztes.

Ergebnis: Es ergab sich eine Besserung für alle subjektiven und objektiven Befunde. Blutsenkung und Bilirubin wurden auf Normalwert gesenkt.

Beurteilung durch das BfArM:

Nach gültigen Konventionen ist eine offene Mulicenter-Studie nicht zum Nachweis der Wirksamkeit geeignet. Es fehlen Prüfplan, Auswertungsbericht und die Originaldaten, eine Festlegung der Zielkriterien erfolgte nicht. Es ist nicht bekannt, wie hoch die Patientenzahl in den einzelnen Zentren war. Überdies sind die behandelten Indikationen und damit die Einschlusskriterien sehr weit gefasst und entsprechen weitestgehend nicht denen in der Monographie. Etwaige Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen wurden nicht erfasst.

Zur Beurteilung der Lebertoxizität lässt sich diese offene Studie ebenfalls nicht heranziehen, da keine Angaben zu UAW gemacht werden.

7. Neumann-Mangoldt P.: Erfahrungen bei der Behandlung von Gallenwegserkrankungen mit Panchelidon; Med. Welt Bd. 28/Heft 4 1977.

Prüfmedikation: Panchelidon Tropfen. Dosierung: 3 mal 20 Tropfen pro Tag. Alkaloidgehalt: ca. 0,20 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine offene Orientierungsstudie bei 77 Patienten, die wegen Erkrankungen der Galle für ca. 50 Tage behandelt worden sind. Die Bestimmung der Wirksamkeit erfolgt anhand subjektiver Kriterien (Schmerz, Völlegefühl auf einer Beschwerdeskala, Speisunenverträglichkeit auf galletypische und untypische Mahlzeiten) und Untersuchungsparameter (Druckschmerz, Abwehrspannung, Loslassschmerz, Meteorismus, Ikterus) und Laborbefunden wie BSG, Leukozyten, Urobilinogen. In selektierten Fällen wurde eine Bestimmung der Transaminasen durchgeführt. Es wird eine als validiert angesehene Skala mit einer Einteilung der Schmerzen von 0 (keine Schmerzen) bis 5 (starke Schmerzen) verwendet, eine statistische Auswertung erfolgte nicht.

Ergebnis: Es wird eine Besserung aller abgefragten bzw. untersuchten Parameter mit "deutlich" angegeben.

Beurteilung durch das BfArM:

Nach gültigen Konventionen ist eine offene Orientierungsstudie nicht zum Nachweis der Wirksamkeit geeignet. Es fehlen Prüfplan, Auswertungsbericht und die Originaldaten. Der Autor dieses Artikels bezeichnet diese Studie als Orientierungsstudie, die keine statistische Auswertung erlaube.

Zur Beurteilung der Lebertoxizität lässt sich diese offene Studie ebenfalls nicht heranziehen. Zwar wurden die Transaminasen bei 12 Patienten untersucht, aber keine weiteren Angaben zum Verlauf gemacht.

8. Beyer T.: Funktionelle dyspeptische Beschwerden; Z. Allg. Med. 1997; 73; 384-387.

Prüfmedikation: Panchelidon N® Tropfen. Dosierung: 3 mal 20 Tropfen pro Tag. Alkaloidgehalt:

ca. 0,20 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: In dieser Publikation wird der Fall einer Patientin beschrieben, die auf Grund von funktionellen dyspeptischen Beschwerden für mehrere Monate behandelt wurde.

Ergebnis: Die untersuchten Laborparameter Blutbild, BKS, Leber-, Gallen- und Pankreaswerte waren unauffällig.

Beurteilung durch das BfArM:

Zum Nachweis der Wirksamkeit von Schöllkraut mit einem geringen Alkaloidgehalt ist diese Fallbeschreibung nicht geeignet.

9. Kniebel R. u. Urlacher W.: Therapie krampfartiger Abdominalschmerzen, hochdosierter Schöllkrautextrakt bei krampfartigen Abdominalschmerzen; Z. Allgemeine Med. 1993; 69; 680-684.

Prüfmedikation: Cholarist® Tabletten. Dosierung: 3-4 Tabletten pro Tag. Alkaloidgehalt: 12 mg Chelidonium-Alkaloide pro Tagesdosis.

Design/Studienziel: Es handelt sich um eine offene Anwendungsbeobachtung in 60 Praxen mit 608 Patienten mit Beschwerden und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und im Bereich der Gallenwege. Die Behandlungsdauer schwankte von 22 Tagen bis zu 2,5 Monaten.

Design/Studienziel: Die Hypothese war, dass unerwünschte Wirkungen mit einer Inzidenz von 1:200 mit 95%iger Wahrscheinlichkeit mindestens einmal auftreten. Ausgewertet wurden alle Patientenbögen, die vollständig und plausibel waren. Über die Methode, welcher Fragebogen zum Einsatz kam, wird nicht berichtet. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.

Ergebnis: 49 % der Patienten ohne Begleitmedikation gaben eine Besserung der Beschwerden an.

Beurteilung durch das BfArM:

Nach gültigen Konventionen ist eine Anwendungsbeobachtung nicht zum Nachweis der Wirksamkeit geeignet. Es fehlen der Prüfplan, der Auswertungsbericht und die Originaldaten.

Zur Beurteilung der Lebertoxizität lässt sich diese Anwendungsbeobachtung ebenfalls nicht heranziehen, da keine Laborwerte bestimmt wurden.

2.3 Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Im Rahmen des Stufenplanverfahrens sind insgesamt 14 Untersuchungen zur Wirksamkeit Schöllkraut-haltiger Arzneimittel beurteilt worden. Nicht alle wurden publiziert (Erscheinungsjahre: 1977 bis 1999) und drei der vorgelegten Untersuchungen sind mit drei anderen, ebenfalls vorgelegten Publikationen identisch, so dass sich der Kenntnisstand zur Wirksamkeit auf elf Untersuchungen stützt.

Nur bei zwei Untersuchungen handelt es sich um doppelblind durchgeführte, placebokontrollierte Studien, die insofern eine höhere Aussagekraft als die anderen Untersuchungen haben. Die übrigen Untersuchungen sind Anwendungsbeobachtungen, retrospektive Auswertungen nicht systematisch erhobener Daten bzw. Befunde, offene Studien ohne Kontrollgruppen sowie eine Einzelfallbeobachtung. Insgesamt sind etwa 9.000 Patienten in diesen Studien einbezogen gewesen, davon etwa 8.680 mit einem Mono-Arzneimittel und 295 mit einem Kombinationsarzneimittel. Weniger als 10% der mit einem Monoarzneimittel behandelten Patienten erhielten eine Dosierung der Schöllkraut-Zubereitung, die den Empfehlungen in der Monographie der Kommission E entspricht.

Aus den beiden doppelblind durchgeführten, placebokontrollierten Studien mit insgesamt wenigen Studienteilnehmern (136) und aus der Tatsache, dass in einer der Studien ein Kombinationsarzneimittel verwendet wurde, sowie wegen der Erfassung subjektiver

Beschwerdebesserungen ergibt sich kein hinreichender Beleg für eine Wirksamkeit Schöllkraut-haltiger Arzneimittel in den beanspruchten Anwendungsgebieten, und zwar weder bei monographiekonformer noch bei niedrigerer oder höherer Dosierung.

Alle anderen Untersuchungen liefern keinen Beitrag zum Beleg der Wirksamkeit dieser Arzneimittel, sei es, weil sie methodisch unzulänglich durchgeführt worden sind oder weil die Ergebnisse bei Fehlen einer Kontrollgruppe keine Rückschlüsse auf Art und Ausmaß eines Behandlungseffektes zulassen, obwohl in einigen dieser Untersuchungen eine von den Patienten subjektiv angegebene Besserung der zu behandelnden Beschwerden auftrat. In diesen Untersuchungen ist auch kein Vergleich mit therapeutischen Alternativen (z.B. Spasmolytika, Propulsiva etc.) vorgenommen worden, so dass sich auch insofern keine Einordnung eines Therapieeffektes Schöllkraut-haltiger Arzneimittel im beanspruchten Indikationsbereich ableiten lässt. Im vorliegenden Falle ergibt sich ein zusätzliches Risiko für die Anwender Schöllkraut-haltiger Arzneimittel insofern, als die zu behandelnden gastrointestinalen Beschwerden in hohem Maße den möglichen unerwünschten Wirkungen der Art nach gleichen. Die Anwender können in dieser Situation objektiv nicht zwischen unzureichender Wirksamkeit und zusätzlichen Schöllkraut-assoziierten unerwünschten Wirkungen unterscheiden, erst recht nicht, wenn das entsprechende Arzneimittel im Rahmen der Selbstmedikation angewendet wird. Daraus kann sich eine bedrohliche zeitliche Verzögerung für das Einleiten von alternativen therapeutischen Maßnahmen ergeben.

Insgesamt muss die Wirksamkeit Schöllkraut-haltiger Arzneimittel in den beanspruchten Anwendungsgebieten („Krampfartige Beschwerden im Bereich der Gallenwege und des Magen-Darm-Traktes“) als nicht belegt angesehen werden. Jedenfalls wiegen die Hinweise auf eine subjektive vom Patienten empfundene Beschwerdebesserung das durch Fallberichte dokumentierte Risiko für das Auftreten von Leberschädigungen nicht auf. Befunde aus experimentellen *in vitro*-Untersuchungen, aus denen sich für Chelidonium-Alkaloide z.T. ein hohes lebertoxisches Potential ergibt, stützen diese Bewertung.

3. Festlegung eines Grenzwertes

3.1 *In vitro*-Studie von Gebhardt⁹

Die Verbände der pharmazeutischen Industrie haben nach Aufforderung durch das BfArM eine *in vitro*-Studie in Auftrag gegeben mit dem Ziel, eine Schwellendosis zu finden, oberhalb der eine Schädigung von Rattenhepatozyten durch die einzelnen Schöllkraut-Reinalkaloide eintritt. Von einigen der beteiligten Hersteller wurden zusätzlich die von ihnen verwendeten Schöllkrautextrakte oder die entsprechenden Fertigarzneimittel geprüft.

3.1.1 Reinalkaloide

Folgende Reinalkaloide wurde geprüft: Chelerythrin, Chelidonin, Cotopsin, Protopin und Sanguinarin.

Der in der Studie verwendete MTT(3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl Tetrazoliumbromid)-Test erlaubt nach Gebhardt Rückschlüsse auf die Anzahl intakter Mitochondrien und damit auf die Überlebensfähigkeit der im Test verwendeten Rattenhepatozyten. Jede Testsubstanz wird in einer Verdünnungsreihe an einer konstanten Zahl von kultivierten Rattenhepatozyten auf ihre Fähigkeit zur Reduktion des Tetrazolium-Farbstoffes geprüft. Die Auswertung erfolgt fotometrisch. Eine EC₅₀ kennzeichnet die Konzentration einer Prüfsubstanz, bei der die Mitochondrien von 50 % der Zellen so schwer geschädigt werden, dass sie den Farbstoff nicht mehr reduzieren können. Mit den

⁹ Gebhardt: Testung Schöllkraut-Alkaloide. Bericht zur Cytotoxizitäts-Untersuchung, durchgeführt in der Zeit von Juli 1998 bis Februar 1999 im Auftrag eines Firmenverbundes und des BAH

so geschädigten Mitochondrien sind die Zellen nicht mehr überlebensfähig. Unter den Reinalkaloiden war Sanguinarin mit einer EC_{50} von 5 $\mu\text{g/ml}$ das toxischste der fünf untersuchten Alkaloide. Chelidonin wies mit einer EC_{50} von über 100 $\mu\text{g/ml}$ die geringste Toxizität auf.

3.1.2 Schöllkrautextrakte und Fertigarzneimittel

Die Konzentrationen der Alkaloide Protopin, Chelidonin, Cotopsin, Chelerythrin und Sanguinarin in 10 Schöllkrautextrakten und 6 Schöllkrautpräparaten, die von den pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellt wurden, wurden gemessen und die Nekroseraten von Hepatozyten in Ansätzen von 5 und 10 mg Gesamtalkaloide pro ml Versuchsansatz bestimmt¹⁰.

3.1.3 Grenzwertberechnung auf Grund von *in vitro*-Studien

Sowohl die Reinalkaloide als auch die von den pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellten Schöllkrautextrakte und Fertigarzneimittel wiesen *in vitro* eine sehr unterschiedliche Toxizität auf. Das BfArM hat die Ergebnisse dieser Studie zugrunde gelegt, um einen angemessenen und wissenschaftlich begründeten Grenzwert zu finden, unterhalb dessen mit hepatotoxischen Effekten nicht mehr gerechnet werden muss. Aus den Ergebnissen der Untersuchungen lässt sich

1. eine *in vitro*-Toxizitätsgrenze für die Einzel- und Gesamtalkaloide bestimmen und
2. eine Abschätzung der maximal tolerierbaren Menge von Gesamtalkaloiden für die Anwendung Schöllkraut-haltiger Arzneimittel beim Menschen unter Einbeziehung eines Sicherheitsfaktors (Abstand der maximal vertretbaren therapeutischen Dosis von der EC_{50}), herleiten.

In der zusammenfassenden Bewertung der Studie nimmt Gebhardt für die Anwendung beim Menschen unter der Annahme, dass in einem Schöllkrautextrakt oder einer (homöopathischen) Schöllkraut-Verdünnung ausschließlich das Alkaloid mit der höchsten Toxizität (Sanguinarin) vorhanden ist und die gesamte Alkaloidmenge in der Leber akkumuliert und nicht metabolisiert wird, eine *worst case*-Berechnung vor. Dabei kommt er zu dem Ergebnis, dass unter diesen Bedingungen mit einer Schädigung von Lebermitochondrien ab einer Einmaldosis von 3 mg des Alkaloids gerechnet werden muss. Den von den pharmazeutischen Unternehmen vorgeschlagenen Grenzwert von 2,5 mg Chelidoniumalkaloide als Tagesdosis hält der Autor für akzeptabel.

Das BfArM hat zusätzlich die Messergebnisse für die Schöllkrautextrakte und Fertigarzneimittel dieser *in vitro*-Studie im Sinne einer EC_{50} abgeschätzt und bewertet.

Aus den Messergebnissen ist zu ersehen, dass die Toxizität der Extrakte und Fertigarzneimittel sehr unterschiedlich sein kann. Einige Extrakte und Fertigpräparate wiesen keine messbare Toxizität auf, während andere, bezogen auf ihren Gesamtalkaloidgehalt, eine ähnliche Toxizität bewiesen wie die Reinalkaloide. Insofern muss angenommen werden, dass auch von den Extrakten und Fertigpräparaten ein toxisches Potential ausgehen kann, das in der Größenordnung der Reinalkaloide liegt.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Gebhardt-Studie und weiterer Sicherheitsfaktoren, die von der Kommission D¹¹ gefordert wurden, kommt das BfArM zu dem Ergebnis, dass bei innerlicher Anwendung von Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln und einer Tagesdosis an Gesamtalkaloiden, wie sie bei bestimmungsgemäßer Anwendung einer homöopathischen Verdünnung von D4 oder weniger entspricht, nicht mehr mit dem Auftreten von hepatotoxischen

¹⁰ Die Ergebnisse dieser Toxizitätsbestimmungen, vom Autor ausgedrückt in % Nekrosen, sind nur als grober Anhaltspunkt für eine *in vitro*-Toxizität zu betrachten, da hier, im Gegensatz zu den Reinalkaloiden, keine exakte Titration bis zur EC_{50} vorgenommen worden ist. Vielmehr hat der Autor für diese Messungen Konzentrationen von 5 und 10mg Extrakt bzw. Fertigarzneimittel pro ml Versuchsansatz gewählt, da aus Vorversuchen zu erkennen war, dass diese Konzentrationen in der Nähe der EC_{50} liegen. Insofern ist eine Nähe zu den EC_{50} -Bestimmungen gegeben.

¹¹ 18. Sitzung der Kommission nach §25 Abs. 6 und Abs. 7 AMG für den humanmedizinischen Bereich, Homöopathische Therapierichtung (Kommission D), vom 12.6.2002

Reaktionen gerechnet werden muss. Der von der Kommission D geforderte Sicherheitsabstand setzt sich aus folgenden Sicherheitsfaktoren zusammen:

Faktor 10 dafür, dass es sich bei der Gebhardt-Studie um *in vitro*-Ergebnisse handelt,

Faktor 10 dafür, dass es sich um einen Kurzzeitversuch handelt,

Faktor 10 dafür, dass es sich im Test um Rattenhepatozyten handelt.

Berücksichtigt man den von Gebhardt bzw. von den pharmazeutischen Unternehmern vorgeschlagenen Grenzwert (2,5 mg pro Tagesdosis) mit diesen drei Sicherheitsfaktoren, so gelangt man für den Menschen zu einem Grenzwert von 2,5 µg pro Tagesdosis. Bei homöopathischen Arzneimitteln entspricht dies einer Verdünnungsstufe von D4.

4. Nutzen/Risiko-Bewertung

Bei Berücksichtigung und Bewertung der berichteten Nebenwirkungen, der z. T. hohen Toxizität der in Schöllkrautzubereitungen enthaltenen Alkaloide sowie des nicht ausreichend belegten therapeutischen Nutzens dieser Arzneimittel bei der Behandlung unspezifischer Oberbauchbeschwerden fällt die Nutzen/Schaden-Abwägung für Schöllkraut-haltige Arzneimittel mit den genannten Grenzkonzentrationen an Gesamtalkaloiden negativ aus. In diese Beurteilung wurde auch das der Monographie der Kommission E zugrunde liegende wissenschaftliche Erkenntnismaterial zu den Indikationen einbezogen.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend besteht nach derzeitigem Erkenntnisstand der begründete Verdacht, dass Schöllkraut-haltige Arzneimittel, bei denen nach dem Wortlaut der Fach- und Gebrauchsinformationen mehr Gesamtalkaloide als Tagesdosis verabreicht werden können, als wie sie bei bestimmungsgemäßer Anwendung einer homöopathischen Verdünnung von D4 entspricht, schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen und denen eine adäquate Wirksamkeit in den beanspruchten Anwendungsgebieten nicht gegenübersteht. Die Anordnung des Widerrufs ist demnach geboten, um die möglichen Schäden, die bei der Anwendung der oben genannten Arzneimittel oberhalb der oben genannten Dosierung auftreten können, zu vermeiden.

6. Hinweis

Wir weisen darauf hin, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in den Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühest möglichen Zeitpunkt durchzuführen. Auf die Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers gemäß §5 und §25 Abs. 10 AMG wird hingewiesen.

Stellungnahmen sind einzureichen an das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
7171-A-23016-6618/00
53175 Bonn

Bonn, den 6.5.2005

gez. Prof. Dr. Reinhard Kurth