



Centrum für Therapiesicherheit in der Chinesischen Arzneitherapie

[www.ctca.center](http://www.ctca.center) Kontakt: Offenbacher Str. 5, D-14197 Berlin [info@ctca.center](mailto:info@ctca.center)  
1. Vorsitzender: Dr. Axel Wiebrecht

C T C A l e t t e r   A p r i l   2 0 1 9

## Urteil nach langjährigen Gerichtsverfahren zu Kava-Kava

2002 wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das Ruhen der Zulassungen von Kava-Kava-Präparaten wegen Lebertoxizität angeordnet. Die Beurteilung stützte sich auf eine Reihe von Fallmeldungen, die aber nie im Detail aufgearbeitet wurden. Vielmehr fand nur eine Ad-hoc-Bewertung statt. Wissenschaftler zeigten auf, dass die Kausalität für die Leberschäden durch Kava-Kava nur in den wenigsten Fällen belegbar war. Mit dem Argument, dass die Studien zum Wirksamkeitsnachweis von Kava-Kava nicht den aktuellen Anforderungen genügten, wurde die Wirksamkeit als nicht belegt eingestuft, so dass auch das geringste Risiko nicht zu tolerieren sei. Kava-Kava wurde gar als ein neuer und unbekannter Wirkstoff eingestuft, für dessen Zulassung die komplette präklinische Dokumentation einzureichen wäre. Als therapeutische Alternative wurde auf die Benzodiazepine(!) verwiesen.

Die Hersteller legten Widerspruch gegen diese Entscheidung ein. Dieser wurde jedoch von der Behörde über Jahre verschleppt und erst 2012 unter dem Druck einer Untätigkeitsklage ablehnend beschieden. Erst dann konnten die Zulassungsinhaber gegen den Bescheid Klage einreichen. Das angerufene Gericht entschied 2014, dass Zweifel an der Wirksamkeit eines zugelassenen Arzneimittels nicht eine negative Nutzen-Risiko-Abwägung wegen fehlender Wirksamkeit begründen könne. Das Risiko der Hepatotoxizität sei angesichts der Verordnungszahlen allenfalls als „selten“ bis „sehr selten“ zu klassifizieren. Das Ruhen der Zulassung wurde aufgehoben und auf die Möglichkeit einer Risikobegrenzung durch Auflagen verwiesen – eine veritable Blamage für das BfArM.

Die Behörde nutzte nun ihre Befugnis zur Auflagenerteilung, indem es diese in einem Ausmaß betrieb, das einem wirtschaftlichen Aus gleichkäme: Die Mittel wurden unter Rezeptpflicht gestellt und die Anwendungsdauer auf 1 Monat, in Ausnahmefällen auf 2 Monate begrenzt. Bei geplanter Anwendung von Kava-Kava seien zwingend die Leberwerte vor der Behandlung und danach wöchentlich zu kontrollieren. In der Packungsbeilage sei in einem an die Patienten gerichteten speziellen Warnhinweis auf Leberschäden in Einzelfällen „bis hin zu Leberversagen mit lebensbedrohlichem Ausgang (inkl. Todesfälle)“ hinzuweisen sowie eine Terminkarte für die Leberwertkontrollen aufzunehmen.

Dagegen wiederum klagten die Zulassungsinhaber. Das Urteil ist nun raus, die Urteilsbegründung wurde im Februar verkündet. Danach hat das Gericht diese Maßnahmen nur etwas entschärft, indem die Leberwerte nur noch 2-wöchentlich zu überprüfen sind und die Terminkarte entfällt. Ein Urteil, das nicht wirklich befriedigt, wenn man die Formulierung im Verhältnis zu anderen Arzneimitteln, die mit am häufigsten zu schweren Leberschäden führen, betrachtet. So heißt es in der Packungsbeilage von Amoxicillin/Clavulansäure unter

Nebenwirkungen: „Entzündung der Leber (Hepatitis), Gelbsucht, verursacht durch eine Zunahme des Bilirubins (einer von der Leber gebildeten Substanz) im Blut, was eine Gelbfärbung Ihrer Haut und der weißen Augenabschnitte verursachen kann“. Ein spezieller Warnhinweis oder ein Hinweis auf Lebersversagen oder Todesfälle fehlt. Die europäische Datenbank Eudravigilance enthält zu dieser Substanz über 3800 Einträge mit hepatobiliären Nebenwirkungen, darunter 115 Fälle von Lebersversagen. Das Beispiel Kava-Kava lässt befürchten, dass das BfArM auch im Falle anderer Naturheilmittel den Boden rationaler Bewertungsmaßstäbe verlässt.

Quelle: Verwaltungsgericht Köln, 7 K 7369/15

### **Kein Lobelin in Lobelia chinensis Herba (*ban bian lian*)**

Lobelin ist ein toxisches Alkaloid, das von der westlichen Spezies *Lobelia inflata* her bekannt ist. Diese ist eine stark giftige Pflanze, schon 4g der Blätter können tödlich wirken (Lewin 1897). *Lobelia inflata* wurde früher bei uns und wird teilweise noch im Ausland als Heilmittel angewendet, die Maximaldosis liegt bei ca. 0,3g pro Tag. Die chinesische Droge *Lobelia chinensis Herba (ban bian lian)* ist davon zu unterscheiden. Auch dieser wurde ein Gehalt von Lobelin zugeschrieben. Eine aktuelle Studie widerspricht jedoch dieser These, sie konnte kein Lobelin nachweisen. *Lobelia chinensis Herba (ban bian lian)* gehört in die Kategorie der Feuchtigkeit ausleitenden Drogen, die Tagesdosis liegt bei 9 bis 15g. Im *Ben Cao Gan Mu* wird die Droge als „nicht toxisch“ qualifiziert. Als Kontraindikation gilt ein Schwäche (*xu*)-Syndrom. Nebenwirkungen lt. Wang et al.: Bei Einnahme höherer Dosen können Bauchschmerzen und Durchfall auftreten. Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

Wang H, Li Y, Huang Y, Zhao C, Cheung HY. Chemical Profiling of *Lobelia chinensis* with High-Performance Liquid Chromatography/Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry (HPLC/Q-TOF MS) Reveals Absence of Lobeline in the Herb. *Molecules*. 2018;23(12).

### **Häufigkeit von Leberschädigungen in China durch Chinesische Arzneitherapie, pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel**

Eine neue retrospektive Studie trug 25.927 Fälle von Arzneimittel-induzierten Leberschädigungen zusammen, die in 308 medizinischen Einrichtungen Chinas während eines stationären Aufenthaltes neu auftraten. Eine frische Hepatitis A-, B-, C-, E-, CMV-, EBV-, HPV-Infektion, ein M. Wilson und eine Autoimmunhepatitis wurden ausgeschlossen. Die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zwischen verdächtigem Arzneimittel und der Leberreaktion wurde mittels des international favorisierten RUCAM-Scores ermittelt. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Score von 6 hatten, d.h. mit einem wahrscheinlichen oder sehr wahrscheinlichen Zusammenhang, oder bei denen von mindestens zwei von drei Hepatologen die Kausalität als „wahrscheinlich“ beurteilt wurde.

Arzneimittel der Chinesischen Arzneitherapie zusammen mit Produkten der tibetischen, mongolischen und Naturmedizin und Nahrungsergänzungsmitteln hatten einen Anteil von 26,81% an den Fällen, in weiteren ca. 7% der Fälle wurden westliche Mittel gleichzeitig eingenommen. Darunter sind 44 Todesfälle, in denen TCM-Mittel beteiligt oder mitbeteiligt waren. Bei den weitaus meisten wurden die Bestandteile als „nicht bekannt“ ausgewiesen. Unter den wenigen bekannten Mitteln sind auch einige Injektionspräparate und sehr toxische Mittel, z.B. *Gynura segetum (tu san qi)*, das bei uns wegen hoher Pyrrolizidinalkaloid-Gehalte verboten wäre.

**Kommentar:** Ein Mangel der Studie ist, dass das Ausmaß der „Leberschädigung“ nicht definiert ist, z.B. anhand der Erhöhung des ALT-Wertes. Ferner verwundert es sehr, dass in den weitaus meisten Fällen die Ingredienzien der TCM-Mittel nicht bekannt sind. Schließlich handelt es sich um Fälle, die während eines stationären Aufenthaltes neu auftraten. Man sollte daher annehmen, dass diese Mittel ärztlich verordnet wurden und zu identifizieren sein sollten. Es ist unwahrscheinlich, dass stationäre Patienten die Mittel in diesem Ausmaß selbständig eingenommen haben. Wenn die Ingredienzien nicht bekannt waren, ist die

Kausalität mittels RUCAM-Score auch schwerer zu ermitteln. Aus diesen Gründen erscheint mir die Studie weniger zuverlässig. Dennoch: der Anteil von 26% an Leberschädigungen durch TCM-Mittel (die sonstigen darunter subsumierten Mittel dürften einen geringen Anteil haben) entspricht in etwa dem Durchschnittswert, der aus vielen vorangehenden Studien hervorgeht. Insgesamt traten die Leberschädigungen bei 1,6 Promille der stationären Patienten auf. Zum Vergleich: In der TCM-Klinik Kötzing lag der Anteil bei 1,2 Promille (s. <https://www.ctca.center/index.php/de/aktuelles/umfangreiche-daten-fragwuerdige-schlussfolgerungen-kommentar-einer-studie-zur-hepatotoxizitaet-chinesischer-arzneidrogen>).

Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-Induced liver injury in mainland China. Gastroenterology 2019. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(19\)30364-6/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)30364-6/pdf)

### **Pyrrolizidinalkaloide (PA) in *Artemisia capillaris* (yin chen)**

Eine neue Studie untersuchte die PA-Konzentration in *Artemisia capillaris* (yin chen). Pyrrolizidinalkaloide (PA) kommen in viele Pflanzenarten vor, z.B. in Huflattich und Beinwell. Sie sind dosisabhängig hepatotoxisch und karzinogen. Unter den relevanten chinesischen Arzneidrogen kommen sie außer in Huflattichblüten (*kuan dong hua*) in *Artemisia capillaris* Radix (*zi cao*) und in *Eupatorii Herba* (*pei lan*) vor. In der Regel können diese Drogen die bei uns gültigen Grenzwerte nicht einhalten und sind dann nicht vertriebsfähig. Anscheinend wurde die PA-Konzentration in *Artemisia capillaris* (yin chen) jetzt zum ersten Mal untersucht. Der Pflanzenteil wird nicht explizit bezeichnet, man kann aber davon ausgehen, dass es herba ist. Etwa die Hälfte der Proben hat die Werte der europäischen Arzneimittelagentur EMA überschritten, wenn man die Maximaldosierung zugrunde legt. Einige Proben wiesen hohe Gehalte auf.

*Kommentar: Interessant ist, dass sich die chinesischen Autoren an den Grenzwerten der europäischen Arzneimittelagentur orientieren. Auch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wird zitiert. In China werden noch Arzneidrogen mit sehr hohen PA-Werten verwendet, doch gibt es diesbzgl. kritische Stimmen. Konsequenterweise müssen nun wohl auch in *Artemisia capillaris* (yin chen) PA-Gehalte bestimmt werden, was eine Verteuerung der Droge zur Folge haben wird.*

Chen LH, Wang JC, Guo QL et al. Simultaneous determination and risk assessment of pyrrolizidine alkaloids in *Artemisia capillaris* Thunb. by UPLC-MS/MS together with chemometrics. *Molecules* 2019, 24(6): E1077; doi:10.3390/molecules24061077

### **Chinesische Behörden gehen gegen unlautere Praktiken bei traditionellen Arzneimitteln vor**

Die renommierte staatseigene Firma *Tong Ren Tang* gilt in China als Referenz für die Lieferung qualitativ hochwertiger traditioneller Arzneien, Arzneiausgangsstoffe für klinische Studien werden häufig von dort bezogen. Nun stellte eine Überprüfung durch die *Beijing Commission for Discipline Inspection of the Communist Party of China* fest, dass die Firma Honig vertrieb, der das Haltbarkeitsdatum überschritten hatte. Der Zulieferer, gegründet 1669, hatte den abgelaufenen Honig geliefert und *Tong Ren Tang* hatte es versäumt, den Zulieferer zu kontrollieren. Die Kennzeichnung des Haltbarkeitsdatums war ausgetauscht worden. Die Kommission stellte ein chaotisches internes Management fest und befand, dass die Reputation der Chinesischen Arzneitherapie beschädigt wurde. 2016 hatte eine andere Untersuchung festgestellt, dass Manuka-Honig aus Neuseeland von *Tong Ren Tang* mit Sirup gestreckt worden war. Fünf Verantwortliche wurden degradiert bzw. entlassen. *Tong Ren Tang* musste 4 Millionen Yuan (2,07 Millionen \$) Strafe zahlen. Die Business-Lizenz von *Beijing Tong Ren Tang Bee Industry* wurde widerrufen und kann nicht vor Ablauf von 5 Jahren erneuert werden.

Ein weiteres Problem ist die ausufernde Beanspruchung unbewiesener Indikationen für chinesische Fertigarzneimittel. Die *State Administration of Traditional Chinese Medicine* wies die lokalen Behörden an, Produkte und deren Vermarktung streng zu kontrollieren und die Verantwortlichen für „fake advertising“ zu bestrafen. Auslöser war ein Hersteller aus Tianjin, der öffentliches Aufsehen erregte, weil er irreführende Angaben zu seinen Produkten über eine Online-Plattform verbreitet hatte. Danach wurde einem Produkt der Firma eine Anti-Krebswirkung zugeschrieben. Ein 7jähriges Mädchen erlag 2015 seinem Krebsleiden, nachdem es seine Chemotherapie ausgesetzt hatte und auf das Produkt gewechselt hatte. Sein Vater hatte den Versicherungen des Firmenchefs vertraut. 3 Monate nach Anwendung des Mittels wurden Fernmetastasen festgestellt. Online-Darstellungen der Firma behaupteten, das Mädchen sei geheilt.

China Daily, <http://global.chinadaily.com.cn/a/201902/13/WS5c635b26a3106c65c34e8fba.html>,  
<http://www.chinadaily.com.cn/a/201812/29/WS5c26abc3a310d91214051912.html> und  
<http://www.chinadaily.com.cn/a/201812/28/WS5c258238a310d912140516cc.html>



- **Haben Sie Nebenwirkungen unter Chinesischer Arzneitherapie erlebt?**  
Bitte melden Sie diese unter Verwendung unseres Meldeformulars  
<http://www.ctca.de/images/files/CTCAMeldebogen.pdf>  
Die Meldung wird streng vertraulich und unter Wahrung größtmöglicher Kollegialität behandelt.
  
- **Haben Sie Fragen zu Risiken, Interaktionen oder Qualitätsproblemen?**  
→ Scheuen Sie sich nicht, uns unter [info@ctca.center](mailto:info@ctca.center) zu kontaktieren!

Mit besten Grüßen,  
Axel Wiebrecht

*Sie können diesen CTCAletter gern an TCM-Fachkolleginnen und –kollegen weiterleiten und/oder sich für den Weiterbezug des Newsletters anmelden ([info@ctca.center](mailto:info@ctca.center)).*