

# Risiko schwerwiegender Leberschädigungen durch Pestwurz-haltige Arzneimittel (Extractum Petasitidis)

J. Djonova, K. Mathys Badertscher

Swissmedic liegen vier Berichte aus Deutschland über Leberschädigungen in Verbindung mit Pestwurz-haltigen Arzneimitteln, die mit identischem Extrakt auch in der Schweiz zugelassen sind, vor. Sie sind zwischen November 2001 und Juli 2002 gemeldet worden und betreffen Präparate, welche einen CO<sub>2</sub>-Extrakt aus Petasiteswurzeln (*Petasites hybridus*) enthalten. Pestwurz ist in der Schweiz aufgrund des spasmolytischen Potentials zur Anwendung bei krampfartigen Schmerzen zugelassen. Die Präparate sind aktuell alle in der Abgabekategorie D (Apotheken und Drogerien ohne ärztliches Rezept) eingeteilt und verfügen mehrheitlich nicht über eine Arzneimittelfachinformation.

Die vier Meldungen betreffen drei Frauen und einen Mann im Alter von 34 bis 58 Jahren. Drei Berichte wurden als schwerwiegend eingestuft (Hospitalisation), wobei bei einer Patientin eine Lebertransplantation erforderlich war. Ein nicht schwerwiegender Fall betraf erhöhte Leberenzymwerte und Inappetenz. Bei zwei Beobachtungen mit histologisch gesicherter Hepatitis und Ikterus sowie bei der Patientin mit erhöhten Leberenzymwerten wurde der Zusammenhang mit der Einnahme eines Pestwurz-Präparates zur Migräneprophylaxe als wahrscheinlich bzw. sehr wahrscheinlich bewertet. Die Symptome traten bei diesen drei Patienten innert 3 Wochen bis 3 Monaten nach Therapiebeginn mit üblichen Tagesdosen (50–100 mg des CO<sub>2</sub>-Extrakts) auf. Die deutlich erhöhten Leberparameter (alkalische Phosphatase und Transaminasen) normalisierten sich nach dem Absetzen des Präparates. Bei der Patientin mit Lebertransplantation wurde der Zusammenhang mit der Einnahme eines Pestwurz-Präparates als möglich eingestuft (später Symptombeginn 4 Wochen nach Absetzen

des Pestwurz-Extrakts, irreversibler, progredienter Verlauf mit histologisch nachgewiesener Zirrhose, Rolle der Begleitmedikation). Die üblichen Differentialdiagnosen wie Obstruktion der Gallenwege, virale oder autoimmune Hepatitis oder Alkoholüberkonsum wurden in allen Fällen ausgeschlossen. Pyrrolizidinalkaloide konnten aufgrund des geforderten, sehr niedrigen Grenzwertes sowie der klinischen und histologischen Befunde als Ursache der Leberschädigungen ausgeschlossen werden.

Anhand der vier gemeldeten Fälle und der Verkaufszahlen in Deutschland wird die Häufigkeit von Leberschädigungen unter *Petasites* zurzeit mit etwa 1:150 000 Behandlungen geschätzt (Annahme einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 2 Monaten). Aufgrund der Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle könnte die Häufigkeit aber auch erheblich höher liegen.

Nach aktuellem Kenntnisstand ist nicht auszuschliessen, dass auch bei alkoholischen Extrakten aus der Wurzel sowie bei Blattextrakten ein entsprechendes Risiko besteht. Aufgrund des Schweregrads der Fälle und des möglichen bzw. wahrscheinlichen Zusammenhanges zwischen Leberschädigung und Einnahme der Pestwurz-Präparate wurde für alle zugelassenen Arzneimittel mit Pestwurz ein Überprüfungsverfahren eröffnet. Als Sofortmassnahme ordnete Swissmedic nachfolgende Aktualisierung der Arzneimittelinformation an. Die aktualisierten Texte wurden in der Zwischenzeit genehmigt und werden im nächsten Supplementum des Arzneimittelkompendiums publiziert. Die entsprechend aktualisierte Patienteninformation muss spätestens ab Dezember 2002 den neu ausgelieferten Packungen beiliegen.

Korrespondenz:  
Dres. Julia Djonova,  
Karoline Mathys Badertscher  
Swissmedic  
Abteilung Komplementär-  
und Phytoarzneimittel  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Bern 9

E-Mail:  
julia.djonova@swissmedic.ch,  
karoline.mathys@swissmedic.ch

**Ergänzung der Patienteninformation  
in Rubrik «5./6. Kontraindikationen /  
Vorsichtsmassnahmen»**

«Sehr seltene, aber teils schwerwiegende Leberschädigungen wurden in Verbindung mit Präparaten, die Petasites (Pestwurz) enthalten, beobachtet. Bei vorbestehender Leberschädigung wird von der Einnahme von Petasites-haltigen Arzneimitteln abgeraten.

Ungewöhnliche Müdigkeit, Schwäche oder Appetitverlust und unbeabsichtigte Gewichtsabnahme; Gelbfärbung der Bindehaut der Augen oder der Haut, dunkler Urin oder entfärbter Stuhl können auf eine Leberschädigung hinweisen. Treten solche Symptome auf, muss [...] sofort abgesetzt und umgehend ein Arzt konsultiert werden.»

**Ergänzung in Rubrik  
«9. Nebenwirkungen»**

«Sehr selten wurden teils schwerwiegende Leberschädigungen beobachtet. Siehe hierzu unter «Vorsichtsmassnahmen!» («Wann darf [...] nicht oder nur mit Vorsicht angewendet werden?»)»

Von den Massnahmen sind folgende zugelassenen Arzneimittel mit Petasites-Extrakten betroffen:

- Dolomed, Kapseln;
- Petadolor, Kapseln;
- Relax, Dragées;
- Valverde Verstopfung, Dragées;
- Valverde Entspannungsdragées;
- Zeller Feigendragées mit Senna;
- Zeller Entspannungsdragées.

Die betroffenen Firmen wurden aufgefordert, Swissmedic alle verfügbaren Erkenntnisse bezüglich einer potentiellen leberschädigenden Wirkung von Pestwurzextrakten zukommen zu lassen. Zurzeit evaluiert Swissmedic die eingegangenen Stellungnahmen und wird gegebenenfalls weitere Massnahmen anordnen.

Pestwurz bzw. Zubereitungen daraus finden sich aufgrund ihrer Einteilung in Stoffliste D auch in *Hausspezialitäten* von Apotheken oder Drogerien sowie in kantonal zugelassenen Arzneimitteln. Gemäss den Übergangsbestimmungen des neuen Heilmittelgesetzes dürfen kantonal zugelassene Arzneimittel noch bis sieben Jahre nach Inkrafttreten des Gesetzes im Handel bleiben (Art. 95 HMG). Swissmedic hat daher die zuständigen kantonalen Behörden speziell informiert und aufgefordert, die Aufnahme der notwendigen Warnhinweise auch bei diesen Präparaten zu veranlassen.

Aus der Schweiz liegen bisher keine Meldungen über Leberschädigungen unter Petasites vor. Bei der weiteren Abklärung des Problems ist die möglichst frühzeitige und vollständige Erfassung vermuteter Fälle entscheidend. Wir bitten daher die Fachleute, entsprechende Verdachtsmeldungen an die zuständigen regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu richten. Das neue gelbe Meldeformular, auf welchem die zuständigen Zentren aufgeführt sind, kann auf der Homepage der Swissmedic: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Marktüberwachung → Humanarzneimittel → Meldung unerwünschter Wirkungen) heruntergeladen oder auch telefonisch (031 322 02 23) oder per E-Mail ([info@swissmedic.ch](mailto:info@swissmedic.ch)) bestellt werden.

# Médicaments contenant du pétasite (Extractum Petasitidis): risque de lésions hépatiques graves

J. Djonova, K. Mathys Badertscher

Swissmedic a eu connaissance de quatre rapports émanant d'Allemagne à propos de lésions hépatiques liées à des médicaments contenant du pétasite, médicaments également autorisés en Suisse avec le même extrait. Ces quatre cas ont été annoncés entre novembre 2001 et juillet 2002 et concernent des préparations contenant un extrait au CO<sub>2</sub> de racines de pétasite (*Petasites hybridus*). En Suisse, le pétasite est autorisé en raison de son effet spasmolytique en cas de douleurs à caractère spasmodique. Les préparations concernées sont actuellement classées dans la catégorie de remise D (remise en pharmacie et en droguerie, sans ordonnance médicale). La plupart d'entre elles ne sont pas accompagnées d'information professionnelle.

Les quatre annonces concernent trois femmes et un homme âgés de 34 à 58 ans. Trois cas ont été considérés comme graves (hospitalisation), dont une femme ayant dû subir une transplantation de foie. Un cas considéré comme moins grave a montré une augmentation des enzymes hépatiques et une inappétence. Dans ce cas comme dans deux autres avec ictère et une hépatite confirmée histologiquement, le lien de causalité avec la prise d'une préparation à base de pétasite contre la migraine a été considéré comme probable, voire très probable. Chez ces trois patients, les symptômes se sont manifestés entre 3 semaines et 3 mois après le début du traitement, avec administration des doses quotidiennes usuelles (50–100 mg d'extrait au CO<sub>2</sub> de pétasite). Les paramètres hépatiques trop élevés (phosphatase alcaline et transaminases) se sont normalisés après l'interruption du traitement. Dans le cas de la transplantation du foie, le lien avec la prise d'une préparation à base de pétasite a été considéré comme possible (apparition tar-

divée des symptômes 4 semaines après l'arrêt de la prise d'extrait de pétasite, évolution irréversible et progressive avec cirrhose histologiquement confirmée, rôle de la médication concomitante). Les autres diagnostics différentiels usuels, tels qu'obstruction des voies biliaires, hépatite virale ou auto-immune ou encore excès d'alcool, ont été exclus dans tous les cas. Tout effet imputable aux alcaloïdes de pyrrolizidine a également pu être exclu en raison de leur teneur très basse par rapport à la valeur admise d'une part et des résultats cliniques et histologiques d'autre part.

Sur la base des quatre cas annoncés et des statistiques de ventes en Allemagne, la fréquence des lésions hépatiques par pétasite est estimée actuellement à env. 1:150 000 traitements (compte tenu d'une durée moyenne de traitement de 2 mois). Toutefois, cette fréquence pourrait être nettement supérieure en raison des chiffres occultes (des cas non annoncés).

En l'état actuel des connaissances, on ne peut exclure un tel risque dans le cas d'extraits alcooliques de racines ou de feuilles.

Etant donné la gravité des cas et le lien possible, voire probable entre lésion hépatique et préparations à base de pétasite, une procédure de réexamen a été ouverte pour tous les médicaments autorisés. Dans l'immédiat, Swissmedic a ordonné que le texte figurant ci-après soit intégré dans l'information sur les médicaments. Entre temps, les textes complétés ont été approuvés et figureront dans le prochain Supplément du Compendium suisse des médicaments. Également mise à jour, l'information destinée aux patients doit être jointe au plus tard à partir de décembre 2002 aux nouveaux emballages livrés.

Correspondance:  
Dres Julia Djonova,  
Karoline Mathys Badertscher  
Swissmedic  
Division Médicaments  
complémentaires et  
phytothérapeutiques  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Berne 9

E-Mail:  
julia.djonova@swissmedic.ch,  
karoline.mathys@swissmedic.ch

**Complément à ajouter dans l'information destinée aux patients, à la rubrique «5./6. Contre-indications/précautions»**

«Des lésions hépatiques très rares, mais parfois graves, ont été observées en relation avec des préparations contenant du pétasite (Chapeau-du-diable). La prise de médicaments contenant du pétasite est déconseillée en cas de lésion hépatique préexistante.

Une fatigue inhabituelle, un état de faiblesse ou un manque d'appétit, lié à une perte de poids involontaire, une coloration jaune de la peau ou de la conjonctive oculaire, des urines foncées ou des selles décolorées peuvent être l'indice d'une lésion hépatique. En cas d'apparition de tels symptômes, veuillez interrompre immédiatement le traitement sous [...] et consulter sans retard un médecin.»

**Complément à ajouter à la rubrique «9. Effets secondaires»**

«Des lésions hépatiques très rares, mais parfois graves, ont été observées. Veuillez vous référer à la rubrique «Précautions» («Quand [...] ne doit-il pas être utilisé ou seulement avec précaution?»)»

Ces mesures touchent les médicaments autorisés suivants:

- Dolomed, capsules;
- Petadolor, capsules;
- Relax, dragées;
- Valverde Constipation, dragées;
- Valverde Détente, dragées;
- Zeller dragées aux figues avec séné;
- Zeller dragées pour la détente nerveuse.

Les entreprises concernées ont été invitées à transmettre à Swissmedic toute information relative aux effets potentiellement délétères des extraits de pétasite. A l'heure qu'il est, Swissmedic évalue les avis reçus et, le cas échéant (si on estime qu'un risque existe), ordonnera des mesures supplémentaires.

Classés en liste D, le pétasite et ses préparations se trouvent également dans les spécialités de comptoir des pharmacies et des drogueries ainsi que dans des médicaments autorisés par les cantons. Conformément aux dispositions transitoires de la nouvelle loi sur les produits thérapeutiques, ces médicaments peuvent encore rester en circulation sept ans à compter de la date de l'entrée en vigueur de ladite loi (art. 95 LPTh). Swissmedic a dès lors informé les autorités cantonales compétentes en les invitant à ordonner également une mise en garde pour ces préparations.

Jusqu'ici, aucune lésion hépatique par pétasite n'a été annoncée en Suisse. Afin d'élucider au mieux le problème, il importe que les cas suspects soient recensés le plus tôt et le plus complètement possible. Nous prions donc les professionnels de transmettre toute annonce éventuelle aux centres régionaux de pharmacovigilance. Le nouveau formulaire d'annonce (jaune), sur lequel figurent les centres compétents, peut être téléchargé sur le site de Swissmedic: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Surveillance du marché → Médicaments à usage humain → Annonce d'effets indésirables), ou commandé soit par téléphone (031 322 02 23), soit par courrier électronique ([info@swissmedic.ch](mailto:info@swissmedic.ch)).