

## RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU

### Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting SIR

#### BEOORDELING STINKENDE GOUWE (*CHELIDONIUM MAJUS*)

---

Datum advies:	28 april 2009
Opsteller(s) advies:	M. van de Bovenkamp
Toetser(s) advies:	M.E.J. Pronk, S.M.F. Jeurissen
Project:	Kruiden: Waren of Geneesmiddelen? (V/320106/09/AA)
Kennisvraag:	Beoordeling Stinkende gouwe (9.1.20 2009)

---

**Probleem:** Stinkende gouwe (*Chelidonium majus*) veroorzaakt incidenteel zware leverschade. De Duitse autoriteiten hebben na een risicoschatting in 2005 alle geneesmiddelen op basis van Stinkende gouwe die resulteren in dagdoseringen van meer dan 2,5 µg alkaloiden van de markt genomen. In 2008 is dit bijgesteld tot 2,5 mg alkaloiden per dag. In Nederland is Stinkende gouwe vooralsnog echter zonder beperkingen verkrijgbaar. Het is onduidelijk of dit eventueel risico's met zich meebrengt voor de volksgezondheid.

**Doel:** Het opstellen van een risicobeoordeling voor Stinkende gouwe (*Chelidonium majus*) om te bepalen of het kruid zonder beperkingen beschikbaar kan blijven voor de consument dan wel beperkingen noodzakelijk zijn om de veiligheid voor de consument te garanderen.

# Inhoudsopgave

1. Inleiding en aanpak.....	3
2. Resultaten.....	4
2.1 Gebruik van Stinkende gouwe .....	4
2.2 Werkzaamheid van Stinkende gouwe.....	5
2.3 Schadelijke effecten van Stinkende gouwe.....	6
2.4 Mechanisme van toxiciteit .....	8
3. Discussie en conclusie .....	10
3.1 Beschikbare informatie .....	10
3.2 Conclusies .....	10
4. Gebruikte afkortingen.....	13
5. Referenties .....	14

## 1. Inleiding en aanpak

Stinkende gouwe (*Chelidonium majus*) is een plant uit de papaverfamilie (*Papaveraceae*) die in Europa algemeen voorkomt<sup>1,2</sup>. De plant wordt gebruikt voor de behandeling van krampen in maag en darmen, lichte aandoeningen aan de galblaas en problemen met de spijsvertering zoals zwelling van de buik en winderigheid<sup>3</sup>. De werking van Stinkende gouwe wordt toegeschreven aan de alkaloiden die in het kruid aanwezig zijn<sup>3</sup>.

Naar aanleiding van een aantal meldingen van het optreden van schadelijke effecten op de lever die in verband werden gebracht met het gebruik van Stinkende gouwe, heeft het Duitse Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in 2005 een risicobeoordeling uitgevoerd van Stinkende gouwe<sup>4</sup>. Op basis van een *in vitro* toxiciteitstudie in levercellen (hepatocyten) van de rat werd een grenswaarde berekend voor het totaal aan alkaloiden uit Stinkende gouwe van 2,5 µg/dag voor de mens. Producten op basis van Stinkende gouwe met een totaal alkaloidengehalte resulterend in dagdoseringen boven 2,5 µg zijn op basis hiervan door de Duitse autoriteiten van de markt genomen. In 2008 heeft BfArM de grenswaarde op basis van nieuwe gegevens uit een toxiciteitstudie van 6 maanden in ratten bijgesteld tot 2,5 mg/dag. Naar aanleiding van deze wijziging zijn producten resulterend in een dosering van 2,5 µg tot 2,5 mg/dag totaal alkaloiden uit Stinkende gouwe opnieuw toegelaten<sup>5</sup>.

In tegenstelling tot de regelgeving in Duitsland, is Stinkende gouwe in Nederland zonder beperkingen verkrijgbaar. Het is onduidelijk of dit eventueel risico's met zich meebrengt voor de volksgezondheid. De VWA heeft het RIVM daarom gevraagd een risicobeoordeling op te stellen voor Stinkende gouwe, om te bepalen of het kruid zonder beperkingen beschikbaar kan blijven voor de consument dan wel beperkingen noodzakelijk zijn om de veiligheid voor de consument te garanderen.

Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van informatie over (de werkzame stoffen in) Stinkende gouwe (*Chelidonium majus*) in 1) de eerdere beoordelingen van de BfArM<sup>4,5</sup> 2) de ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) monografie over *Chelidonii herba*<sup>3</sup>, 3) Martindale<sup>6</sup>, 4) Pubmed, Medline en Toxline d.m.v. een literatuursearch naar toxicologische informatie en 5) het Internet d.m.v. een search naar relevante informatie.

## 2. Resultaten

### 2.1 Gebruik van Stinkende gouwe

Er zijn in Nederland 24 homeopathische producten geregistreerd die Stinkende gouwe bevatten (voorjaar 2009)<sup>7</sup>. Dit betreft 14 enkelvoudige preparaten van Stinkende gouwe in de vorm van tabletten, granules, (micro)globuli, druppelvloeistof en poeders, waarbij geen nadere informatie beschikbaar is over de toepassingen. Daarnaast betreft het 10 combinatiepreparaten die worden toegepast bij onder andere nervositeit, slapeloosheid, griep, verkoudheid, misselijkheid, indigestie, diarree en ter verhoging van de reinigende werking van de lever en de gal<sup>7</sup>. Er zijn in Nederland geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die Stinkende gouwe, of één van de voornaamste bestanddelen (zie paragraaf 2.2) van het kruid bevatten<sup>7</sup>. De ESCOP vermeldt in een monografie dat *Chelidonii herba* (de gedroogde bovengrondse delen van Stinkende gouwe, verzameld tijdens de bloei) gebruikt wordt voor de behandeling van krampen in maag en darmen, lichte aandoeningen aan de galblaas en problemen met de spijsvertering zoals zwelling van de buik en winderigheid<sup>3</sup>. In Martindale wordt daarnaast aangegeven dat de bovengrondse delen van Stinkende gouwe worden gebruikt bij aandoeningen aan de lever, de gal en de luchtwegen<sup>6</sup>. Het gele melksap uit Stinkende gouwe wordt uitwendig gebruikt bij wratten en andere huidaandoeningen<sup>6</sup>. In de ESCOP monografie wordt vermeld dat een thee aftreksel van *Chelidonii herba* wordt gebruikt in dagdoseringen van 1,2 tot 3,6 gram. Gestandaardiseerde extracten van *Chelidonii herba* worden gebruikt in doseringen van 125-700 mg, overeenkomend met 9 tot 24 mg alkaloiden<sup>3</sup>. De BfArM geeft aan dat 2-3 gram *Chelidonium herba*, overeenkomend met 12-30 mg alkaloiden, wordt gezien als werkzame dagdosering<sup>4</sup>.

Naast bovengenoemde toepassingen, wordt in verschillende wetenschappelijke studies melding gemaakt van, of onderzoek gedaan naar, het gebruik van (alkaloïden uit) Stinkende gouwe als middel tegen bepaalde vormen van kanker<sup>8</sup>. Het betreft voornamelijk studies naar het middel Ukrain, bestaande uit thiofosforzuur gekoppeld aan de Stinkende gouwe alkaloïde chelidonine<sup>9</sup>. Dit middel zou in Oekraïne, de Verenigde Arabische Emiraten en Mexico geregistreerd zijn als standaard antikanker medicatie<sup>10</sup>. Daarnaast is Ukrain in Australië<sup>11</sup> en mogelijk ook in de Verenigde Staten<sup>10</sup> geregistreerd als zogenaamde orphan-drug voor de behandeling van pancreas (alvleesklier) kanker. Op de websites van de Australische overheid en de Amerikaanse Food and Drug Administration is echter geen (verdere) informatie gevonden over Ukrain. Verschillende klinische studies laten positieve effecten van Ukrain in de behandeling van kanker zien. Echter, in het meest recente overzichtsartikel (2005) dat deze studies bespreekt wordt getwijfeld aan de kwaliteit van deze studies en gesteld dat aanvullend onderzoek nodig is om definitieve conclusies te kunnen trekken<sup>9</sup>. Ook omdat het hier een middel betreft dat slechts één van de in Stinkende gouwe aanwezige alkaloiden bevat, zal Ukrain niet verder besproken worden.

Contra-indicaties voor het gebruik van Stinkende gouwe zijn obstructie van de gal, (een historie van) leveraandoeningen en gelijktijdig gebruik van andere stoffen die gecontra-indiceerd zijn bij leveraandoeningen<sup>3</sup>. In de ESCOP monografie wordt aangegeven dat bij gebruik gedurende meer dan vier weken wordt aanbevolen de

activiteit van leverenzymen te controleren<sup>3</sup>. Opgemerkt wordt dat de in verschillende bronnen aangegeven toepassingen van Stinkende gouwe deels overlappen met de genoemde contra-indicaties.

## 2.2 Werkzaamheid van Stinkende gouwe

De werking van Stinkende gouwe wordt toegeschreven aan de alkaloiden die in het kruid aanwezig zijn<sup>3</sup>. Stinkende gouwe bevat meer dan 20 verschillende alkaloiden<sup>1,3</sup> die ingedeeld kunnen worden in drie groepen. Dit zijn 1) benzo[c]phenanthridines zoals chelidonine, chelerythrine en sanguinarine, 2) protopine(derivaten) zoals protopine en allocryptopine en 3) protoberberines zoals coptisine en berberine<sup>12</sup>. In de ondergrondse delen van Stinkende gouwe bedraagt het totaal alkaloidgehalte ongeveer 3%, in de bovengrondse delen ongeveer 1,3%<sup>1</sup>. De meest voorkomende alkaloid in de bovengrondse delen van Stinkende gouwe is coptisine (1,1%)<sup>1</sup>. In de wortels van Stinkende gouwe zijn vooral de alkaloiden chelidonine (1,2%) en chelerythrine (1%) aanwezig<sup>1</sup>.

Een aantal experimentele studies laten zien dat Stinkende gouwe en de alkaloiden daarin effecten kunnen hebben op de lever en het maagdstelsel. In de ESCOP monografie wordt vermeld dat Stinkende gouwe een stimulerend effect heeft op de galvorming in patiënten met leveraandoeningen en in gezonde vrijwilligers. Toediening van een Stinkende gouwe extract (dosering niet bekend) in de maag verhoogde de galstroom, onder andere gemeten als een verhoging in bilirubine en cholesterol<sup>3</sup>. Een *ex vivo* dierstudie heeft laten zien dat een ethanolextract van Stinkende gouwe de galproductie in geïsoleerde rattenleveren kan induceren<sup>13</sup>. Daarnaast laten verschillende *ex vivo* dierstudies in geïsoleerde darmen (ileum) van de cavia en de rat en in geïsoleerde baarmoeder (fundus uteri) van de rat zien dat Stinkende gouwe en verschillende alkaloiden uit Stinkende gouwe een remmende werking hebben op de contractie van glad spierweefsel<sup>3</sup>. In geïsoleerde caviadarm resulteerde toevoeging van 0,25-0,5 mg/ml ethanolextract van Stinkende gouwe in 50% remming van spasmen geïnduceerd door carbachol of elektrische stimulatie<sup>14</sup>. Ook toevoeging van coptisine, chelidonine en protopine resulteerde in deze modellen in remming van de spasmen. Chelidonine, protopine en een ethanolextract van Stinkende gouwe, maar niet coptisine, remden daarnaast ook door bariumchloride geïnduceerde spasmen<sup>14</sup>. In geïsoleerde rattendarm hadden zowel Stinkende gouwe extract (0,2 mg/ml) als coptisine (0,01 mg/ml) een zwak remmend effect (respectievelijk 12,7 en 16,5%) op acetylcholine geïnduceerde contractie van de gladde spieren<sup>15</sup>. Een andere studie in geïsoleerde caviadarm laat zien dat ook protopine een anticholinergisch effect heeft, hoewel 600 keer zwakker dan de sterk anticholinergische stof atropine<sup>3</sup>. Ook allocryptopine had een remmend effect op acetylcholine geïnduceerde contracties in de geïsoleerde caviadarm, terwijl berberine deze contracties juist versterkte<sup>3</sup>. In geïsoleerde rattenbaarmoeder hadden zowel berberine als coptisine een remmend effect van respectievelijk 60 en 25% op carbachol geïnduceerde contractie<sup>3</sup>. Er zijn geen studies beschikbaar in de geraadpleegde bronnen waarin de effecten van (alkaloiden uit) Stinkende gouwe op de contractie van glad spierweefsel van mensen is onderzocht.

De werkzaamheid van Stinkende gouwe bij de behandeling van patiënten met galaandoeningen en maagdarmlachten is in een aantal klinische studies bestudeerd.

Er is in twee verschillende bronnen een beschrijving beschikbaar van een studie naar de werking van een preparaat op basis van Stinkende gouwe<sup>3,4</sup>. Hoewel beide bronnen naar verschillende publicaties verwijzen, betreft het hier vermoedelijk dezelfde studie. De originele publicaties waren niet beschikbaar. Het betreft een studie in 60 patiënten met functionele klachten in de bovenbuik\*, galaandoeningen of krampachtige aandoeningen van het maag-darmstelsel. De patiënten werden gedurende 6 weken dagelijks behandeld met een placebo of met Stinkende gouwe (Gallopas tabletten overeenkomend met 24 mg alkaloiden per dag). Behandeling met Stinkende gouwe resulteerde in een afname van symptomen zoals buikpijn, klachten gerelateerd aan maag- en galaandoeningen, misselijkheid, winderigheid en zwelling van de buik. Een door de patiënten ingevuld gevalideerd scoringssysteem voor klachten liet een significant verschil zien tussen de placebogroep en de behandelingsgroep. Er werd in de studiebeschrijving geen melding gemaakt van het eventuele optreden van bijwerkingen door het gebruik van Stinkende gouwe<sup>3,4</sup>.

Naast de hierboven besproken studie worden in de beschikbare bronnen acht studies beschreven waarin prospectief of retrospectief de effecten van Stinkende gouwe in patiënten werden bestudeerd<sup>3,4</sup>. Omdat in geen van deze studies een controlegroep opgenomen was, kunnen op basis van de resultaten geen uitspraken gedaan worden over de werkzaamheid van Stinkende gouwe. Deze studies zullen daarom hier niet verder besproken worden. In geval er sprake was van registratie van het optreden van bijwerkingen, zullen betreffende studies wel in paragraaf 2.3 (Schadelijke effecten van Stinkende gouwe) genoemd worden.

### **2.3 Schadelijke effecten van Stinkende gouwe**

Als bijwerkingen bij het gebruik van Stinkende gouwe worden milde maag-darmklachten zoals diarree en misselijkheid genoemd<sup>3</sup>. In slechts twee van de bovengenoemde acht klinische studies met Stinkende gouwe wordt in de studiebeschrijving melding gemaakt van het optreden van bijwerkingen. Het betrof maag-darmklachten, welke optraden bij 62 van 6189 patiënten (~1%) die werden behandeld met 4-24 mg Stinkende gouwe alkaloiden per dag (behandelingsduur niet aangegeven) en bij 9 van 1568 patiënten (~0,6%) die gedurende vier weken werden behandeld met 0,25 mg Stinkende gouwe alkaloiden per dag<sup>4</sup>. Opgemerkt wordt dat het hier patiënten betreft die werden behandeld voor klachten en aandoeningen in de bovenbuik en darmen en gerelateerd aan gal. Het is hierdoor mogelijk dat eventuele nadelige effecten niet worden opgemerkt, omdat deze vergelijkbaar zijn met de symptomen van de aandoening die behandeld wordt. Bij overdosering van Stinkende gouwe kunnen buikpijn, maag-darmkrampen, aandrang tot urineren, bloed in de urine, en slaperigheid optreden<sup>3</sup>. Uitwendig contact met het melksap uit Stinkende gouwe kan roodkleuring en blaarvorming veroorzaken<sup>2</sup>.

Aangegeven wordt dat bij gebruik van Stinkende gouwe in zeldzame gevallen (reversibele) ontsteking van de lever op kan treden met een verhoging van de

---

\* De bovenbuik of epigastrium is het deel van de buik boven de navel. Hierin bevinden zich de maag, een deel van de darmen, de lever, de galblaas, de alvleesklier (pancreas) en de milt.

leverenzymactiviteit en serumbilirubine concentraties<sup>3</sup>. De BfArM bespreekt 48<sup>†</sup> in Duitsland gedocumenteerde gevallen van schadelijke effecten op de lever die in verband werden gebracht met het gebruik van Stinkende gouwe bevattende preparaten<sup>4</sup>. Van deze gevallen wordt het verband in 16 gevallen geclassificeerd als waarschijnlijk, in 26 gevallen als mogelijk, in 1 geval als niet beoordeelbaar en in 1 geval als niet aanwezig<sup>4</sup>. De 4 overige gevallen waren niet afdoende gedocumenteerd om beoordeling mogelijk te maken<sup>4</sup>. De schadelijke effecten traden na 1-20 weken op bij normaal gebruik van Stinkende gouwe<sup>‡</sup> voor klachten met betrekking tot de spijsvertering of de gal en/of krampen en pijn in de bovenbuik. Daarnaast wordt in de wetenschappelijke literatuur melding gemaakt van twee gevallen waarin schadelijke effecten optraden bij inwendig gebruik van Stinkende gouwe voor de behandeling van een huidandoening<sup>16</sup>.

De symptomen die worden genoemd bij de door BfArM in detail besproken gevallen<sup>§</sup> zijn geelzien van de huid en ogen (icterus), verhoging van de leverenzymactiviteit en serum bilirubineconcentraties en in sommige gevallen jeuk, verlies van eetlust, buikpijn en/of maagdarmlachten. In een groot deel van de gevallen was ziekenhuisopname noodzakelijk. Wanneer verder onderzoek naar de lever van de patiënten werd verricht, werd beschadiging of ontsteking van de lever (hepatitis) geconstateerd, meestal in combinatie met ophoping van gal (cholestase; cholestatische hepatitis). In een aantal gevallen werd tevens (beginnende) leverfibrose geconstateerd, waarbij progressieve littekenweefselvorming in de lever optreedt. In op één na alle gevallen trad herstel van de leverfunctie op nadat gestopt werd met het gebruik van de Stinkende gouwe bevattende preparaten. Hierbij was in sommige gevallen aanvullende behandeling nodig. In één geval trad sterfte op door leverfalen<sup>4</sup>.

Ook in de wetenschappelijke literatuur zijn een vijftiental case studies beschikbaar die levertoxiciteit beschrijven die in verband worden gebracht met het gebruik van Stinkende gouwe<sup>17</sup>. Het betreft hier onder meer een geval in Nederland<sup>16</sup>. Omdat deze case studies vergelijkbaar zijn met de door BfArM beschreven gevallen van levertoxiciteit door Stinkende gouwe zullen deze hier niet verder worden besproken.

Experimentele studies naar de toxiciteit van Stinkende gouwe zijn schaars. Ten tijde van de eerste evaluatie (2005) van Stinkende gouwe door de BfArM was slechts één studie beschikbaar om een grenswaarde af te leiden. Dit betrof een *in vitro* studie naar de toxiciteit van verschillende alkaloiden uit Stinkende gouwe in levercellen (hepatocyten) uit de rat. Van de geteste alkaloiden was sanguinarine met een EC<sub>50</sub> van 5 µg/ml het meest toxisch en chelidonine met een EC<sub>50</sub> van > 100 µg/ml het minst toxisch<sup>3,4</sup>. Ook in de wetenschappelijke literatuur zijn diverse *in vitro* studies beschikbaar waarin de cytotoxiciteit van alkaloiden is onderzocht. Zowel berberine, chelerythrine, chelidonine, coptisine als sanguinarine hebben cytotoxische effecten op humane tumorcellijnen<sup>18,19,20,21</sup>. Voor sanguinarine en chelerythrine zijn daarnaast tijd

---

<sup>†</sup> In totaal zijn in Duitsland tot 2005 68 gevallen gedocumenteerd van schadelijke effecten door gebruik van Stinkende gouwe bevattende preparaten. Alleen de gevallen waarin er sprake was van effecten op de lever worden in het document van de BfArM nader besproken. Informatie over de overige 20 gevallen was niet beschikbaar.

<sup>‡</sup> Voor zover na te gaan, ging het om doseringen van ongeveer 5 tot 25 mg totaal alkaloiden per dag.

<sup>§</sup> Dit betreft de 14 goed gedocumenteerde gevallen uit de database van de BfArM, de 8 afdoende gedocumenteerde gevallen uit de database die als 'waarschijnlijk' geclassificeerd waren, 1 sterftegeval gedocumenteerd in de database, en 7 gevallen uit de wetenschappelijke literatuur.

en dosis afhankelijke cytotoxische effecten in humane levercellen (hepatocyten) aangetoond<sup>22</sup>.

Ten tijde van de tweede evaluatie (2008) had de BfArM beschikking over een 6 maanden studie in ratten met een Stinkende gouwe bevattend combinatiepreparaat. Deze studie is niet in de openbare literatuur gerapporteerd. Uit deze studie werd een NOAEL van >3,69 mg/kg lg/dag afgeleid. Nadere informatie over deze studie, zoals over de toedieningroute, de geteste doseringen en de eventueel gevonden schadelijke effecten, werd in de evaluatie niet gegeven. Uitgaande van een NOAEL van 3,69 mg/kg lg/dag heeft de BfArM een humane grenswaarde vastgesteld voor Stinkende gouwe van 2,5 mg/dag (3,69 mg/kg lg/dag x 70 kg lg / 10 (intraspecies verschillen) / 10 (interspecies verschillen)  $\approx$  2,6 mg/dag)<sup>5</sup>.

Het aantal *in vivo* studies naar de toxiciteit van (alkaloïden uit) Stinkende gouwe in de openbare wetenschappelijke literatuur is zeer beperkt. LD<sub>50</sub> waarden zijn niet gevonden voor Stinkende gouwe, maar wel voor twee alkaloïden daarin. Voor chelidonine worden LD<sub>50</sub> waarden vermeld van 1300 mg/kg lg (muis) en >2000 mg/kg lg (rat). Een route is hierbij niet aangegeven<sup>3</sup>. Voor sanguinarine worden LD<sub>50</sub> waarden vermeld van 1658 mg/kg lg (oraal, rat), 29 mg/kg lg (intraveneus, rat) en >200 mg/kg lg (dermaal, konijn)<sup>23</sup>. In ratten werd na éénmalige intraperitoneale toediening van 10 mg/kg lg sanguinarine een verhoging van de leverenzymactiviteit en levercelschade gezien<sup>24</sup>. Er werd geen levertoxiciteit gezien in ratten na herhaalde toediening van 0,2 mg/kg/dag sanguinarine of chelerythrine gedurende 56 dagen (route niet aangegeven)<sup>3</sup>. Ook toediening van sanguinarine via gavage gedurende 30 dagen in doseringen tot 0,6 mg/kg lg resulteerde niet in toxiciteit in ratten<sup>23</sup>. Toediening van een mengsel van sanguinarine en chelerythrine aan het voer van varkens gedurende 90 dagen veroorzaakte geen schadelijke effecten in varkens. De hoogste dosering in deze studie kwam overeen met ongeveer 5 mg alkaloïden/kg lg/dag<sup>25</sup>.

Er is geen informatie beschikbaar over chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductie/ontwikkelingstoxiciteit van Stinkende gouwe. Een orale studie in muizen (micronucleus test met beenmergcellen) liet geen mutageniteit zien van een extract van Stinkende gouwe in doseringen tot 2000 mg chelidonine/kg lg<sup>3</sup>.

#### **2.4 Mechanisme van toxiciteit**

Het is niet bekend via welk mechanisme Stinkende gouwe levertoxiciteit veroorzaakt. Algemeen wordt verondersteld dat door (kruiden)geneesmiddelen geïnduceerde hepatitis (leverontsteking) veroorzaakt kan worden door toxiciteit of door een idiosyncratische reactie. In het laatste geval is de hepatitis het gevolg van 1) een genetisch bepaald afwijkend metabolisme of 2) een abnormale reactie van het afweersysteem. In tegenstelling tot hepatitis veroorzaakt door toxiciteit, is in het geval van een idiosyncratische reactie geen duidelijke relatie aanwezig tussen dosis en effect<sup>26</sup>. Het onderscheid tussen deze mogelijke oorzaken is van belang omdat alleen in het geval van directe toxiciteit door een (kruiden)geneesmiddel of omzetproduct hiervan het mogelijk is een veilige grenswaarde vast te stellen<sup>27</sup>.



Aangaande de toxiciteit van Stinkende gouwe is het op basis van de case studies niet mogelijk om vast te stellen of het optreden van schadelijke effecten aan de lever door gebruik van Stinkende gouwe dosis afhankelijk is. Ook is geen informatie beschikbaar over de incidentie van het optreden van schadelijke effecten op de lever. Reden hiervoor is dat er geen informatie is over het aantal mensen dat Stinkende gouwe gebruikt en het deel daarvan waarbij schadelijke effecten optreden. Wel is duidelijk dat schadelijke effecten op de lever bij sommige (mogelijk (over)gevoelige) personen op kan treden bij normale doseringen Stinkende gouwe. Hoewel dosis afhankelijkheid van Stinkende gouwe uit de informatie over patiënten of *in vivo* dierstudies niet duidelijk wordt, laten *in vitro* studies zien dat verschillende alkaloiden uit Stinkende gouwe een dosis afhankelijke toxiciteit veroorzaken in levercellen.

Wat betreft een mogelijke aan metabolisme gerelateerde idiosyncratische reactie op Stinkende gouwe is weinig informatie beschikbaar. In de eerder besproken case studies is niet gekeken naar een eventueel afwijkend metabolisme van (alkaloiden uit) Stinkende gouwe in de betrokken patiënten. Ook is geen informatie voorhanden om te bepalen of dit een rol zou kunnen spelen bij de toxiciteit van Stinkende gouwe. Gezien de klachten waarvoor de meeste patiënten Stinkende gouwe gebruikten, waaronder klachten in de bovenbuik en problemen met de gal, is het echter mogelijk dat het hier een groep betreft met een hogere gevoeligheid door een al bestaand probleem in de lever en mogelijk verstoorde leverfunctie.

Wanneer een abnormale reactie van het immuunsysteem de oorzaak is van het ontstaan van hepatitis zal vaak ook koorts of huiduitslag optreden. Daarnaast zijn in dat geval antilichamen tegen lichaamseigen componenten in het bloed aanwezig, bijvoorbeeld tegen leverenzymen of onderdelen van de celkern (antinucleaire antistoffen)<sup>26</sup>. Van de in totaal 30 door BfArM in detail besproken patiënten met aan Stinkende gouwe gerelateerde leverschade, was in 3 gevallen spraken van (lage hoeveelheden) antinucleaire antilichamen in het bloed. In de overige gevallen werd dit niet onderzocht (16 gevallen) of werd een immunreactie uitgesloten (11 gevallen)<sup>4</sup>.

### 3. Discussie en conclusie

#### 3.1 Beschikbare informatie

- De werking van Stinkende gouwe wordt toegeschreven aan de alkaloiden die in het kruid aanwezig zijn, waaronder berberine, chelerythrine, chelidonine, coptisine, protropine en sanguinarine. De alkaloiden zijn zowel in de ondergrondse als bovengrondse delen van Stinkende gouwe aanwezig.
- Stinkende gouwe wordt voornamelijk gebruikt bij krampen in maag en darmen, problemen met de spijsvertering en aandoeningen aan de lever en de gal. Als bijwerkingen worden milde maagdarmklachten genoemd. Het is mogelijk dat eventuele nadelige effecten van Stinkende gouwe niet worden opgemerkt, omdat deze vergelijkbaar zijn met de symptomen van de aandoening die behandeld wordt. Omgekeerd zou het ook kunnen dat symptomen veroorzaakt door de aandoening onterecht worden toegeschreven aan Stinkende gouwe.
- Concrete toxiciteitgegevens over (alkaloiden in) Stinkende gouwe zijn zeer beperkt. In Duitsland is een 6 maanden studie uitgevoerd in ratten met een Stinkende gouwe bevattend combinatiepreparaat gebruikt voor het vaststellen van een grenswaarde. Details van deze studie zijn ons echter niet beschikbaar. Er is geen informatie over chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van (alkaloiden in) Stinkende gouwe. Een orale studie naar mutageniteit van Stinkende gouwe in muizen was negatief.
- Bij gebruik van normale doseringen Stinkende gouwe (9-30 mg totaal alkaloiden) kan leverontsteking optreden, maar de incidentie hiervan is niet bekend, noch het mechanisme erachter. In de meeste beschreven gevallen was ziekenhuisopname noodzakelijk. In op één na alle gevallen trad herstel van de leverfunctie op nadat gestopt werd met het gebruik van de Stinkende gouwe. Hierbij was soms aanvullende behandeling nodig. In één geval trad sterfte op door leverfalen.
- In Duitsland is een grenswaarde voor de mens vastgesteld voor het totaal aan alkaloiden uit Stinkende gouwe. Van 2005 tot 2008 bedroeg deze grenswaarde 2,5 µg/kg lg/dag, vanaf 2008 2,5 mg/kg lg/dag. Deze laatste waarde is gebaseerd op bovengenoemde 6 maanden studie in ratten, waaruit een NOAEL van >3,69 mg/kg lg/dag is afgeleid. Producten met een totaal alkaloidengehalte resulterend in dagdoseringen boven de geldende grenswaarde zijn van de markt genomen. Het is onbekend of het vaststellen van deze grenswaarden heeft geresulteerd in een afname van het aantal gevallen waarbij schadelijke effecten op de lever optraden door gebruik van Stinkende gouwe.

#### 3.2 Conclusies

Er zijn diverse gevallen van levertoxiciteit beschreven als gevolg van het gebruik van Stinkende gouwe. De incidentie is echter niet bekend, noch het mechanisme achter de levertoxiciteit. Om eventuele nadelige gevolgen door gebruik van Stinkende gouwe

voor consumenten te beperken, zijn een aantal opties overwogen. Deze worden hieronder besproken.

#### ***Vaststellen van een grenswaarde voor Stinkende gouwe bevattende kruidenpreparaten***

Ons inziens zijn er op dit moment te weinig concrete toxiciteitgegevens om een betrouwbare NOAEL vast te kunnen stellen die gebruikt kan worden voor het afleiden van een grenswaarde voor Stinkende gouwe. De daarvoor in Duitsland gebruikte 6 maanden studie in ratten is niet gepubliceerd, en in de Duitse evaluatie ontbreekt informatie over de toedieningsroute en doseringen. Ook is niet duidelijk of er in deze studie daadwerkelijk schadelijke effecten zijn gezien en zo ja, of dit effecten op de lever betrof. Daarnaast is de studie uitgevoerd met een combinatiepreparaat, waardoor niet uitgesloten kan worden dat andere componenten hebben bijgedragen aan het al dan niet optreden van eventuele toxiciteit.

Het afleiden van een veilige dagdosering aan de hand van de gerapporteerde bijwerkingen van Stinkende gouwe is ook niet mogelijk. Slechts in twee klinische studies worden bijwerkingen gerapporteerd, die bovendien van zeer algemene aard zijn. Ook kan niet uitgesloten worden dat symptomen veroorzaakt door de behandelde aandoening onterecht werden toegeschreven aan Stinkende gouwe.

Naast het gebrek aan concrete toxiciteitgegevens wordt het afleiden van een grenswaarde bemoeilijkt doordat niet bekend is via welk mechanisme Stinkende gouwe levertoxiciteit veroorzaakt. Gezien de *in vitro* toxiciteitgegevens van een aantal alkaloiden uit Stinkende gouwe zou het een dosis afhankelijk cytotoxisch effect kunnen betreffen. Het zou echter ook een idiosyncratisch effect kunnen zijn. Is dat het geval dan kan een eventuele grenswaarde niet voorkomen dat er bij (over)gevoelige personen toch mogelijk schadelijke effecten van Stinkende gouwe optreden.

Tot slot wordt opgemerkt dat het niet bekend is of het vaststellen van een grenswaarde voor Stinkende gouwe in Duitsland heeft geresulteerd in een afname van de incidentie van levertoxiciteit door gebruik van Stinkende gouwe. De marge tussen de grenswaarde (2,5 mg totaal alkaloiden per dag) en de laagste doseringen Stinkende gouwe waarbij in case studies schadelijke effecten op de lever werden gezien (~5 mg totaal alkaloiden per dag) is relatief klein. Ook betreft de grenswaarde mogelijk geen werkzame dosering meer, gezien de aanbevolen doseringen van 9-30 mg totaal alkaloiden uit Stinkende gouwe per dag.

#### ***Een algemeen verbod op Stinkende gouwe bevattende kruidenpreparaten***

Gezien de mogelijke schadelijke effecten van Stinkende gouwe op de lever en de moeilijkheden bij het vaststellen van een veilige grenswaarde, is overwogen of een algemeen verbod op het gebruik van Stinkende gouwe in kruidenpreparaten wetenschappelijk gerechtvaardigd is. In 2003 is een dergelijk verbod ingesteld voor *Piper methysticum* (kava kava)<sup>28</sup>. Ook in dat geval werd gebruik van het kruid in verband gebracht met het optreden van levertoxiciteit, maar kon geen dosisrespons relatie of mechanisme vastgesteld worden. Een vergelijking van beide kruiden laat echter ook twee duidelijke verschillen zien. Ten eerste werd het gebruik van *Piper methysticum* in verband gebracht met verschillende gevallen van leverfalen, resulterend in 6 levertransplantaties en 3 sterfgevallen<sup>29</sup>. Deze effecten lijken beduidend ernstiger dan de levertoxiciteit die geassocieerd wordt met gebruik van Stinkende gouwe, waarbij in op één na alle gevallen herstel van de leverfunctie optrad

nadat gestopt werd met het gebruik van Stinkende gouwe. Ten tweede waren voor *Piper methysticum* resultaten uit subchronische orale toxiciteitstudies (26 weken) in ratten en honden beschikbaar waarin histopathologische veranderingen in de lever en nieren werden waargenomen<sup>30</sup>. Voor Stinkende gouwe zijn ons geen orale *in vivo* studies beschikbaar die schadelijke effecten van (alkaloïden uit) Stinkende gouwe op de lever laten zien.

Voor zowel *Piper methysticum* als Stinkende gouwe is geen informatie beschikbaar over de incidentie waarmee schadelijke effecten optreden door gebruik ervan. In Nederland waren tot op het moment van het verbod geen gevallen van levertoxiciteit door *Piper methysticum* gerapporteerd<sup>28</sup>. Gebruik van Stinkende gouwe is in Nederland tot nog toe in ten minste één geval in verband gebracht met het optreden van levertoxiciteit<sup>16</sup>. Door het ontbreken van concrete informatie over het gebruik van Stinkende gouwe in Nederland en over de incidentie waarmee door dit gebruik schadelijke effecten op de lever optreden is het niet mogelijk de omvang van het probleem in te schatten.

Vanwege de bovengenoemde verschillen met *Piper methysticum* lijkt een algemeen verbod vooralsnog wetenschappelijk niet gerechtvaardigd.

#### ***Waarschuwingen bij Stinkende gouwe bevattende kruidenpreparaten***

Wanneer kruidenpreparaten op basis van Stinkende gouwe vrij verkrijgbaar blijven, is het wenselijk dat op de verpakking en/of bijsluiter van Stinkende gouwe bevattende kruidenpreparaten waarschuwingen worden geplaatst.

Op basis van de beschikbare case studies kan gesteld worden dat Stinkende gouwe veelal wordt gebruikt bij functionele klachten in de bovenbuik, galaandoeningen of problemen met de spijsvertering. Stinkende gouwe is echter gecontra-indiceerd bij onder andere obstructie van de gal en (een historie van) leveraandoeningen. Met name bij gebruik van Stinkende gouwe voor behandeling van klachten in de bovenbuik kon, op basis van de informatie in de case studies, een onderliggende aandoening aan de lever of de gal niet uitgesloten worden. Het is dus mogelijk dat een deel van de problemen met Stinkende gouwe veroorzaakt wordt door oneigenlijk gebruik van het kruid. Dit zou mogelijk voorkomen kunnen worden door de contra-indicaties (obstructie van de gal, (een historie van) leveraandoeningen en gelijktijdig gebruik van andere stoffen die gecontra-indiceerd zijn bij aandoeningen aan de lever) duidelijk op de verpakking en/of bijsluiter te vermelden.

Omdat informatie over mogelijke reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit van Stinkende gouwe ontbreekt, is het ook wenselijk dat op de verpakking en/of bijsluiter wordt vermeld dat gebruik van Stinkende gouwe bevattende kruidenpreparaten tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding ontraden wordt.

## 4. Gebruikte afkortingen

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
ESCOP	European Scientific Cooperative On Phytotherapy
LD <sub>50</sub>	Dosis die na éénmalige toediening bij 50% van een populatie tot sterfte leidt
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SIR	Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit

## 5. Referenties

---

- 1 <http://www.giftpflanzen.com> (2009).
- 2 <http://www.gifte.de> (2009).
- 3 The European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP) Monograph on *Chelidonium herba* (2003).
- 4 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Anhörung 06-05-2005, <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-schoellkraut.html> (2009).
- 5 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Bescheid 09-04-2008, <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-schoellkraut.html> (2009).
- 6 Sweetman S, ed. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet database] London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically. (2009).
- 7 <http://www.cbg-meb.nl> (2009).
- 8 PubMed 2009 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) Zoektermen Chelidonium AND cancer.
- 9 Ernst E, Schmidt K (2005) Ukrain – a new cancer cure? A systematic review of randomized clinical trials. *BMC Cancer*, 5:69 doi:10.1186/1471-2407-5-69.
- 10 <http://www.ukrain.ua/> (2009).
- 11 <http://www.tga.gov.au/docs/html/orphand2.htm> (2009).
- 12 Carmo Barreto M, Pinto RE, Arrabaça JD, Leonor Pavão M (2003) Inhibition of mouse liver respiration by *Chelidonium majus* isoquinoline alkaloids. *Toxicol. Lett.* 146: 37–47.
- 13 Vahlensieck U, Hahn R, Winterhoff H, Gumbinger HG, Nahrstedt A, Kemper FH (1995). The effect of *Chelidonium majus* herb extract on choleresis in the isolated perfused rat liver. *Planta Med.* 61(3): 267-271.
- 14 Hiller KO, Ghorbani M, Schilcher H. (1998). Antispasmodic and relaxant activity of chelidonine, protopine, coptisine, and *Chelidonium majus* extracts on isolated guinea-pig ileum. *Planta Med.* 64(8): 758-760.
- 15 Boegge SC, Kesper S, Verspohl EJ, Nahrstedt A (1996). Reduction of ACh-induced contraction of rat isolated ileum by coptisine, (+)-caffeoylmalic acid, *Chelidonium majus*, and *Corydalis lutea* extracts. *Planta Med.* 62(2): 173-174.
- 16 Crijs AP, de Smet PA, van den Heuvel M, Schot BW, Haagsma EB (2002). Acute hepatitis after use of a herbal preparation with greater celandine (*Chelidonium majus*). *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 146(3): 124-128.
- 17 PubMed (2009) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) Zoekterm: Chelidonium, Limits: Case reports.
- 18 Lin CC, Ng LT, Hsu FF, Shieh DE, Chiang LC (2004). Cytotoxic effects of *Coptis chinensis* and *Epimedium sagittatum* extracts and their major constituents (berberine, coptisine and icariin) on hepatoma and leukaemia cell growth. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 31(1-2): 65-69.
- 19 Kemény-Beke A, Aradi J, Damjanovich J, Beck Z, Facskó A, Berta A, Bodnár A (2006). Apoptotic response of uveal melanoma cells upon treatment with chelidonine, sanguinarine and chelerythrine. *Cancer Lett.* (1): 67-75.
- 20 Colombo ML, Bugatti C, Mossa A, Pescalli N, Piazzoni L, Pezzoni G, Menta E, Spinelli S, Johnson F, Gupta RC, Dasaradhi L (2001). Cytotoxicity evaluation of natural coptisine and synthesis of coptisine from berberine. *Il Farmaco.* 56(5-7): 403-409.
- 21 Kettmann V, Kosfálová D, Jantová S, Cernáková M, Drímal J (2004). In vitro cytotoxicity of berberine against HeLa and L1210 cancer cell lines. *Pharmazie.* 59(7): 548-551.
- 22 Ulrichová J, Dvorák Z, Vicar J, Lata J, Smrzová J, Sedo A, Simánek V (2001). Cytotoxicity of natural compounds in hepatocyte cell culture models. The case of quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids. *Toxicol. Lett.* 125(1-3): 125-132.
- 23 Becci PJ, Schwartz H, Barnes HH, Southard GL (1987). Short-term toxicity studies of sanguinarine and of two alkaloid extracts of *Sanguinaria Canadensis*. *J. Toxicol. Environ. Health.* 20(1-2):199-208.
- 24 Dalvi RR (1985). Sanguinarine: its potential as a liver toxic alkaloid present in the seeds of *Argemone mexicana*. *Experientia.* 41(1): 77-78.
- 25 Kosina P, Walterova D, Ulrichova J, Lichnovsky V, Stiborova M, Rydlova H, Vicara J, Krecman V, Brabec MJ, Simanek V (2004). Sanguinarine and chelerythrine: assessment of safety on pigs inninety days feeding experiment. *Food Chem. Toxicol.* 42: 85–91.
- 26 Rifai K, Flemming P, Manns MP, Trautwein C (2006). 58-jähriger Patient mit schwerer cholestatischer Hepatitis. *Internist* 47: 749–751.
- 27 Schulze J, Siegers C (2006). Assessment of liver toxicity for regulatory purposes. *Toxicol. Sci.* 90(1-S): 264-265.
- 28 Besluit van 23 april 2003, houdende wijziging van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten (verbod op kava kava in kruidenpreparaten). *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden*, jaargang 2003, nr. 181.
- 29 Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment (COT) (2002) Paper for information. Hepatotoxicity of kava kava: food risk assessment. Beschikbaar via: <http://cot.food.gov.uk/pdfs/2002-35.pdf>.
- 30 Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. CD-rom (2004 en 2006).