

Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Zulassung pflanzlicher Arzneimittel – aktuelle Überlegungen

Silke Brockmann

Heilserwartungen bei Nutzern von pflanzlichen Arzneimitteln

Ganz unterschiedliche Heilserwartungen sind dafür verantwortlich, dass Menschen sich eine Behandlung mit pflanzlichen beziehungsweise komplementärmedizinischen Produkten wünschen.

Personen überlegen, zu komplementärmedizinischen Arzneimitteln zu greifen, wenn

- ◆ sie unter chronischen oder wiederkehrenden Krankheiten leiden
- ◆ die konventionelle Therapie langwierig beziehungsweise lebenslang angelegt ist
- ◆ sie sich vor unerwünschten Wirkungen der konventionellen Therapie fürchten
- ◆ sie unzufrieden sind mit dem Fortgang der Besserung
- ◆ sie zu einer konventionellen Therapie nicht besonders stark motiviert sind (1).

Am wenigsten ist es aber der Wunsch nach einer schnellen starken Wirkung oder Heilung.

Eine Behandlung kann unterschiedlich invasiv sein und auf unterschiedlichen «Ebenen» angreifen (von Molekül über Organ bis hin zum Menschen als Ganzes in Familie und Gesellschaft). Jeder Kulturbereich hat seine eigenen Auffassungen zu Krankheiten, Ursachen und Heilungen sowie eine spezifische Geschichte von Krankheitskonzepten. Das führt in den verschiedenen Kulturbereichen zu unterschiedlichen Bildern und Bedeutungszuweisungen von Symptomen sowie zu unterschiedlichen Interpretationen von Begriffen. Konzepte von Körperfunktionen zum Beispiel stimmen dabei selten mit (natur-)wissenschaftlichen Auffassungen überein. (2)

Als Behandlungsziel der Phytotherapie kann – zumindest im kontinentalen und

britischen Europa – die Verbesserung des Wohlbefindens und die Behandlung von begleitenden (underlying) Umständen oder Auswirkungen von Erkrankungen oder Befindlichkeitsstörungen betrachtet werden. Phytoarzneimittel sollen also helfen beziehungsweise wirken. Wie aber ist das gewährleistet?

Anforderungen an Belege der Wirksamkeit in Geschichte und Gegenwart

Heutige Anforderungen an Belege der Wirksamkeit von pflanzlichen Arzneimitteln sind nicht mehr vergleichbar mit jenen in der Vergangenheit, in der oft nur aufgrund von Beobachtungen von Wirkungen oder Versuchen, zum Teil auf der Basis von Magie, Religion oder Deutungslehren (z.B. Signaturenlehre) oder einfach nur durch Zufälle Erkenntnisgewinne zu Wirkungen von pflanzlichen Stoffen oder Zubereitungen erbracht wurden.

Die Entdeckung der Wirkung von Mutterkorn (*Secale cornutum*) beispielsweise beruhte auf der Beobachtung von Mutterkornvergiftungen (Ergotismus) mit «Antoniusfeuer» und dem Abfallen von Gliedmassen sowie zahlreichen Todesfällen.

Mit einem Selbstversuch testete Friedrich Wilhelm Sertürner (1783–1841) die Wirkung von Morphin, das er nach dem griechischen Gott des Traumes «Morphium» benannte: «Eine allgemeine Röthe ... überzog das Gesicht ... und die Lebensthätigkeit



Abbildung 1: Sie könnte auf «Pflanzliches» setzen ...
Foto: S. Brockmann

schien im Allgemeinen gesteigert ... Ermattung und starke an Ohnmacht gränzende Betäubung ... Liegend geriet ich in einen traumartigen Zustand (3).»

Als Beispiel für eine – aus heutiger Sicht – absurde Plausibilität kann die Entwicklung der «Asthma-Zigaretten» von Otto Brosig, einem Münchener Apotheker, vor über 50

Stramoniumblätter, -samen – (40/91) 2
(syn.: Stechapfel)

Vergiftungsanfälle mit tödlichem Ausgang aufgrund des Alkaloidgehaltes (L-Hyoscyamin, L-Scopolamin) sind beschrieben. Die Menge der applizierten Alkaloide bei der inhalativen Anwendung der Droge in Räucherpulvern und Asthmazigaretten ist unkalkulierbar. Wegen der rauschauslösenden Wirkung der Droge besteht die Gefahr von Mißbrauch und Abhängigkeit.

Abbildung 2: Auszug aus der Monografie der Kommission E (1990)

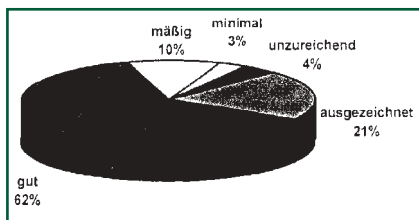


Abbildung 3: «Globale Wirksamkeitsbeurteilung»

Anwendungsgebiete: ein rasch wirkendes Herzmittel bei einsetzendem Schwindel, Schwäche oder Schmerzen des Herzens, Angina pectoris-Anfall und Herzanfall.

Abbildung 4: Indikation für ein Galgant-Präparat (ca. 1992)

Jahren gelten. Diese wurden mit einer definierten Dosis an Stechapfelpulver (*Datura stramonium*) produziert und nach folgender Anleitung verwendet: «Rauch tief inhalieren und die Luft in der Lunge leicht anhalten. Indikationen: Asthma, Bronchitis, Katarrh, Heufieber, spastische Erkrankungen des Respirationstrakts (4).» Bis zirka 1985 wurde dieses Produkt in Deutschland in Apotheken verkauft. Erst am 1. Februar 1990 wurden *Stramonium*blätter und -samen durch das BGA/BfArM (Kommission E) negativ monografiert (Abbildung 2).

Der erste Ruf nach einem Wirksamkeitsnachweis für Arzneimittel kam von Albrecht von Haller aus Bern, der im Vorwort zur *Pharmacopoea Helvetica* 1771 verlangte, dass auch die herkömmlichen Mittel zunächst am gesunden und kranken Menschen ausprobiert und erst dann in die Pharmakopöe aufgenommen werden sollten. Dabei dachte er an Selbstversuche und Versuchsreihen, ohne dass dafür eine Methode existierte. In der Folge wurden erste klinische Versuche angestellt, so vom Arzt William Withering in England, der 1785 die Wirkung von Rotem Fingerhut (*Digitalis purpurea*) auf Herzmuskelzellen beschrieb («Account on foxglove and some of it's medical uses»).

Später galten meistens einarmige Beobachtungsstudien (offene Multizenterstudien) als ausreichend für Wirksamkeitsnachweise. In einem Kongressbericht aus dem Jahr 1996 über eine «prospektive, multizentrische Anwendungsbeobachtung» mit einem Spitzwegerichpräparat wird zum Beispiel eine «globale Wirksamkeitsbeurteilung» auf diese Weise dargestellt (Abbildung 3) (5) und das so kommentiert: «Das Fehlen einer Kontroll- oder Vergleichsgruppe legt zwar der Interpretation

der Ergebnisse gewisse Beschränkungen auf, jedoch wird es für die Bewertung der Ergebnisse aus methodischer Sicht als entscheidend angesehen, dass die festgestellten Wirkungen nicht nur vereinzelt, sondern ganzheitlich in eine Richtung weisen.»

Üblich waren Indikationsformulierungen, die heute gewiss so nicht mehr erteilt werden würden, zum Beispiel für ein Präparat mit Galgant (ca. 1992) (Abbildung 4):

Im Gegensatz zur Wirkung (effect), die ungerichtet und eventuell nicht reproduzierbar ist, wurde aber bald die Wirksamkeit (efficacy) eines Arzneimittel als Summe der erwünschten Wirkungen im vorgesehenen Anwendungsgebiet definiert (6). Es wurde gefordert, dass die Ursächlichkeit der Anwendung des Arzneimittels für den Heilungserfolg wahrscheinlich sein muss. So setzte die Phase-I- bis -Phase-IV-Forschung ein, und randomisierte kontrollierte Studien wurden zum Standard für Wirksamkeitsnachweise.

Es reicht nun also nicht aus, zum Beispiel eine antifungale oder antivirale Aktivität einer Pflanzenzubereitung gezeigt zu haben (7). Diese Ergebnisse müssen auch auf ihre klinische Effektivität hin geprüft werden.

Die Empfehlung «Wenn man bei leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden eine Pharmakotherapie erwägt, kann bei Beachtung der spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen ein erster Therapieversuch auch mit Johanniskraut unternommen werden (Evidenzgrad [EG] o, Empfehlungsstärke [ES] Ia).», die man der aktuellen evidenzbasierten Leitlinie «Unipolare Depression» in Deutschland (8) entnehmen kann, basiert zum Beispiel auf Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens 3 randomisierten kontrollierten Studien, also der ES Ia, wobei direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht verfügbar waren, weshalb nur eine «Kann-Empfehlung» (EG o) ausgesprochen wurde.

Die Methode zur Schaffung von wissenschaftlicher Evidenz ist also die zufällige Verteilung zu den Interventionsgruppen, die Randomisierung. Schaut man sich die Historie der Randomisierung an, so wurde diese Methode vermutlich erstmals vom britischen Schiffsarzt James Lind angewendet, der auf einer Schiffsreise den Nachweis erbrachte, dass Zitronensaft bei Skorbut hilft und ihm vorbeugt, und das Er-



Abbildung 5: Feldversuch mit Randomisierung in den USA

Table 2. Cotton lint yield.

Year	Lint Yield (pounds/acre)	
	Conventional Tillage	No-till
1988	1,078	946
1989	882	1,100
1990	875	1,125

Abbildung 6: Ernteergebnisse eines Feldversuchs



Abbildung 7: Logo der Reviews der Cochrane Library

gebnis 1753 unter dem Titel «A Treatise on the Scurvy» veröffentlichte. In den Zwanziger- und Dreissigerjahren des vergangenen Jahrhunderts wurde die Methode dann in Feldversuchen (die hier wörtlich gemeint sind) in der Landwirtschaft der USA eingesetzt (cultivar evaluation trials). Zum Beispiel bei Weizen- oder Baumwollfeldern, bei denen untersucht wurde, mit welchen Massnahmen die beste Ernte einzufahren war.

Die Ergebnisse wurden ähnlich präsentiert, wie wir es heute aus klinischen Studien kennen (Abbildung 6) (9).

Archibald L. Cochrane (1909–1988) schliesslich wies mit einem randomisierten Design 1941 den Nutzen einer Vitamin-B-Gabe (Hefe) bei einer Gelbsuchtepidemie in seinem Kriegsgefangenenlager nach und legte den Grundstock für die «evidenzbasierte Medizin», bei der es – das muss hier ausdrücklich unterstrichen werden – nicht um Beweise von Wirkungen, sondern um Wahrscheinlichkeiten von Wirkungen geht.

Warum aber kann die Wirksamkeit eines Arzneimittels nur durch Studien mit einer zufälligen Verteilung der Patienten auf die Interventionsgruppen, also zum Beispiel zum Prüfmedikament und zum Kontroll-

Tabelle: **Graduierung von Indikationen und Studienevidenz**

Behandlung, Heilung einer wesentlichen Erkrankung	Besserung	Verhinderung, Vorbeugung, Risikoreduktion	Linderung/Besserung einer selbstlimitierend oder harmlos verlaufenden Erkrankung, die keiner besonderen Diagnostik bedarf oder medizinische Überwachung erfordert
(treatment) (cut) (cure) (management)	(care) (relief of) (aids) (assists)	(prevent) (reduction of a risk)	(relief or management of symptoms) (pharmacological action related to ...)
hilft bei ... beseitigt beziehungsweise behebt ...	verbessert ... unterstützt bei ...	schützt vor ... beugt ... vor senkt das Risiko für ...	wird angewendet bei ... kann ... verbessern
harte Indikation «major claim» Level of Evidence Ia/b Grade A (11, 12)	mittlere Indikation «medium claim» Level of Evidence IIa/b, III Grade B (11, 12)	weiche Indikation «minor claim» Level of Evidence IV Grade C (11, 12)	

medikament, ausreichend wahrscheinlich gemacht werden, also durch randomisierte kontrollierte Studien (dazu gehören auch Kohorten- oder Case-Controll-Studien)? Weil Lebewesen (Menschen, Tiere, Pflanzen) über Selbstheilungsmechanismen verfügen (z.B. die Wunde, die sich von selbst verschliesst) und keine Maschinen sind, die sich nicht von selbst reparieren können. Bei einer Intervention ohne Vergleichsgruppe wäre also nicht klar, ob die Intervention gewirkt hat oder ob die Heilung spontan einsetzte. Das ethische Prinzip der Gerechtigkeit gebietet, dass reproduzierbare Empirie für die Wirkung eines Arzneimittels hergestellt wird und nicht Einzelschicksale verallgemeinert werden beziehungsweise auf «aneddotische Evidenz» gesetzt wird.

Selbstverständlich beruht die Übertragung solcher Studienergebnisse, die ja unter Idealbedingungen gewonnen werden, auf den medizinischen Alltag dann immer auf der Annahme, dass die untersuchte Population in allen für die Therapieentscheidung wesentlichen Parametern gleiche Merkmale aufweist wie der Patient oder die Patientin. Wir alle wissen, dass jeder Patient sich dann aber doch davon unterscheidet, weshalb bei der konkreten Anwendung die ärztliche Kunst beziehungsweise die Heilkunst gefragt ist, also Plausibilität und Analogie hineinspielt (10).

Heutige Anforderungen an das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis (abhängig von «Härte» der Indikation)

Je nach «Härte» der Indikation wurden und werden also nun mehr oder weniger wissenschaftliche Nachweise für die Wirksamkeit eines Arzneimittels gefordert. Speziell Phytoarzneimittel erreichen dabei – entsprechend ihrem Stellenwert – am ehesten «medium» oder «minor claims», für die die Indikationsformulierungen in der *Tabelle* infrage kommen.

Aktuell wird unter Reviewern verschiedenster Institutionen diskutiert, wie denn aber die Stärke und die klinische Relevanz von Effekten definiert werden kann oder wie Studienergebnisse aus anderen Regionen und Kulturkreisen auf «hiesige» Endpunkte übertragen werden können.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels ist das Verhältnis der Wirksamkeit bei der Behandlung von Personen gegenüber den möglichen Risiken im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Anwendung des Arzneimittels. Das Thema «Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und Kostenaspekten (effectiveness)» – die eigentliche Nutzen-Risiko-Beurteilung – ist allerdings in der Schweiz nicht Angelegenheit der Zulassungsbehörde Swissmedic, sondern Sache der Eidgenössischen Arzneimittelkommission (EAK), die über Auf-

nahme von Arzneimitteln in die Spezialitätenliste (SL) und Höhe der Verkaufspreise entscheidet.

Bei der Entscheidung für die Marktzulassung eines Arzneimittels muss eine grösstmögliche Wahrscheinlichkeit erreicht werden, dass die erwünschte Wirkung tatsächlich auf der Wirkung des Arzneimittels beruht und nicht durch ungeprüfte, unkalkulierte Begleitphänomene hervorgerufen wird. Zulassungsbehörden wie Swissmedic entscheiden bei der Zulassung eines Arzneimittels also nicht darüber, dass dieses Arzneimittel die bestmögliche Therapie für ein Leiden oder Symptom ist, sondern nur darüber, dass es eine grosse Wahrscheinlichkeit gibt, dass das Arzneimittel die erwünschte Wirkung hat. Auch wir wissen, dass bei der Behandlung oder Vorbeugung von Erkrankungen zahlreiche Begleitphänomene wichtig oder sogar wichtiger sind als das Medium Arzneimittel. Und wirksame Therapien sind oft komplexe Interventionen. Manchmal ist das beste «Heilmittel» einfach nur ein Gespräch oder das Zuhören. Und manchmal tut es ein «Hausmittel» genauso gut oder sogar besser.

Exkurs: Zulassung von traditionellen Arzneimitteln

Die Zulassung von «traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln» in der Schweiz erfolgt abweichend davon ohne spezielle Wirksamkeitsnachweise aufgrund einer mindestens 30-jährigen Marktverbreitung, davon mindestens 15 Jahre «im westlich-europäischen Kulturkreis» (Schweiz, Definition laut Phytoanleitung [13, 14]).

Hier herrscht die Philosophie, dass angesichts «weicher» Indikationen und aufgrund langjähriger Anwendungserfahrungen (über 1 bis 2 Generationen hinweg) unerwünschte Wirkungen schon bekannt geworden sein müssten, das Nutzen-Risiko-Verhältnis also als günstig anzusehen ist. Traditionelle pflanzliche Arzneimittel müssen sich neu allerdings auch dem Problem des Ausschlusses eines mutagenen sowie eines genotoxischen Potenzials stellen. (15)

Aber können wir uns auf die Report-Disziplin bei diesen Präparaten verlassen? Joanne Barnes et al. kommen seit Jahren immer wieder zu einem negativen Schluss. Denn sowohl Fach- beziehungsweise Medizinalpersonen (16) als auch Konsumenten (17) nehmen unerwünschte Wirkungen von pflanzlichen Arzneimitteln anders

wahr und ernst als die von nicht pflanzlichen. Bisher gilt hier also eher das Motto: «Was ich nicht weiss, macht mich nicht heiss» (dazu mehr siehe unten).

Und wie ist es mit der Vergleichbarkeit beziehungsweise Übertragung von traditionellen Indikationen auf die heutige Zeit oder von einer kulturellen Region auf die andere? Lässt sich ein «Reizüberflutungssyndrom» (Auslobung für ein Johanniskrautpräparat vor ca. 30 Jahren) zum Beispiel in «Burn-out-Syndrom» überführen? Und was ist mit neuen Begriffen, die aber altbekannte Symptomkonstellationen beschreiben, wie das «Fibromyalgiesyndrom»?

Und was ist der «westlich-europäische Kulturkreis» genau? Ist damit zum Beispiel der christliche Kulturkreis gemeint? Oder bezieht sich das auf die Länder mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle wie die der Schweiz – was angesichts der zugrunde liegenden Philosophie logisch wäre? Dann wären alle EWR-Mitgliedsstaaten (EU- und EFTA-Länder), Australien, Neuseeland, Japan, Singapur, Kanada und die USA gemeint (18). Was ist mit den Produkten, die eher aus dem asiatischen oder afrikanischen Raum stammen (oder aus Überseeregionen von EU-Ländern, z.B. Mauritius oder Surinam) und dort traditionell verwendet werden, in die Schweiz aber eher «importiert» worden sind? Und könnte im EU-Land Portugal oder Spanien nicht eine andere Tradition existieren (z.B. Einbeziehung von brasilianischen oder nordafrikanischen Heilmitteln) als zum Beispiel im EU-Land Polen? Und können sich nicht Streits um die «richtige» Zusammensetzung der Stoffe und Extrakte der verschiedenen Herkunftsregionen entzünden? (Beispiel chinesisches oder russisches *Rosea rhodiola*)

Die Europäische Kommission gibt zum Beispiel neuerdings an, welche pflanzlichen Substanzen die Bedingungen für eine traditionelle Verwendung als Arzneimittel erfüllen und legt genau fest, welcher «type of tradition» akzeptiert wird. Dabei existiert nicht mal immer ein eigener Begriff für manche Pflanzen in allen EU-Ländern. So fehlt im HMPC-Monografie-Entwurf für *Cinnamomum zeylanicum* Nees (15,7.10) in einigen skandinavischen beziehungsweise baltischen Ländern und zum Beispiel in Spanien, Malta und den Niederlanden die Übersetzung dafür. Das wirft die Frage auf: Gibt es dort keine Tradition bei der Anwendung?

Anders sind die Kriterien in Kanada: Dort kann ein «traditional use claim» nur beansprucht werden, wenn die Arznei mindestens 50 Jahre lang ununterbrochen auf dem Markt war (19).

In der EU schliesst sich «well-established use (WEU)» und «traditional use (TU)» gegenseitig aus. Für eine Zulassung im WEU muss mindestens eine randomisierte kontrollierte klinische Studie einen Wirksamkeitsnachweis erbracht haben, für eine Zulassung im TU muss neben der mindestens 30-jährigen Marktverbreitung (davon mindestens 15 Jahre in der EU) die «Plausibilität» der Wirksamkeit gezeigt werden und von der Indikation und der Stoffliste her eine Abgabe in Selbstmedikation möglich sein (20).

In der Schweiz gibt es dagegen keine strenge Trennung zwischen WEU und TU. Mit unterschiedlichen Indikationen sind sie auch für eine pflanzliche Zubereitung vereinbar.

Beispiel: Indikation eines Präparats mit *Agnus castus*: «Beim prämenstruellen Syndrom. Ausserdem traditionell angewendet bei menstruellen Zyklusstörungen (zu häufigen oder zu seltenen Regelblutungen). Diese Angabe beruht ausschliesslich auf Überlieferung und langjähriger Erfahrung.»

Eine bessere Definition und Operationalisierung des Begriffs «traditionell» ist nötig. «Traditionell» ist nicht automatisch «unschädlich». Manche traditionelle Anwendung hat sich mit neuen Erkenntnissen auch als risikoreich erwiesen.

Besondere Probleme bei der Nutzen-Risiko-Bewertung von pflanzlichen Arzneimitteln: Pharmakovigilanz, Anwendungssicherheit, Interaktionen

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von pflanzlichen Arzneimitteln fällt nur dann positiv aus, wenn die dem eher schwachen Nutzen gegenüberstehenden Risiken auch schwach sind.

Die Pharmakovigilanz für pflanzliche Produkte gewinnt aber erst allmählich an Gewicht, zumal konventionell tätige Medizinalpersonen oft nicht genug über die speziellen Risiken wissen. Es gibt Faktoren, die die Pharmakovigilanz für pflanzliche Arzneimittel komplizierter machen als für konventionelle: unzureichende Reportqualität; Schwierigkeit, die Kausalität zu belegen; Underreporting aufgrund der Gleich-

setzung von «natürlich» mit «sicher» (nicht nur bei Laien, sondern auch bei Fach- oder Medizinalpersonen); Reportpflicht nur bei lizenzierten Produkten; allenfalls freiwillige Reports bei Supplements (21). Die Grundhaltung der Konsumenten verschärft das Problem noch. Nur 0,8 Prozent von ihnen würden im Falle von Nebenwirkungen eines pflanzlichen Präparats einen Arzt konsultieren, bei anderen Arzneien in der Selbstmedikation würden das dagegen 26 Prozent tun (22).

Als Grundsatz gilt: Absence of evidence is not evidence of absence. Also: Das Fehlen einer Evidenz, dass eine Exposition einen unerwünschten Effekt vermittelt, ist nicht gleichzusetzen damit, dass es Evidenz gibt, dass eine Exposition keinen unerwünschten Effekt hat. Wenn es also heisst, dass es keinen Hinweis für die Schädlichkeit einer Exposition gibt, kann es auch sein, dass es lediglich keine Information zur Schädlichkeit der Exposition gibt und nicht, dass die vorhandenen Informationen keinen Anhaltspunkt für eine Schädlichkeit geben (23).

Bei der Erfassung von Spontanereignissen kommt es auf die systematische und genaue Charakteristik aller mit der Anwendung verbundenen Parameter an (24). Es geht allerdings hier nicht darum, die pflanzlichen Arzneimittel als gefährlicher zu deklarieren als sie sind! Es geht darum zu zeigen, dass Sicherheit nichts Absolutes, sondern etwas Relatives ist und die Gefahren identifiziert und zum Beispiel in der Arzneimittelinformation beschrieben werden müssen oder die Abgabekategorie angepasst werden muss.

Beispiel: Für eine Person mit Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Anfallsleiden oder geplanter chirurgischer OP, die entsprechende Medikamente einnehmen muss, birgt die zusätzliche oder vorherige Zufuhr von beispielsweise Johanniskraut, Ginseng oder Ginkgo ein anderes Risiko als für eine Person ohne Vorerkrankungen oder Begleitmedikation.

Und werden Phytoarzneimittel inkompetent angewendet oder ist ihre Anwendung mitverantwortlich für die Verzögerung einer Diagnose oder einer effektiven Therapie, ist das nur schwer durch das Pharmakovigilanzsystem zu erfassen, da hier die Anwendungssicherheit tangiert ist. Zur Erfassung kommen eher Post-Marketing-Surveillance-Systeme oder ein Prescription-Event-Monitoring (PEM) infrage.

Das Schutzsystem gegen Fremdstoffe beziehungsweise das Entgiftungssystem in Leber und Darm (Zytochrom-P450-Isoenzyme und Arzneimitteltransporter P-Glykoprotein) wird auch durch Pflanzeninhaltsstoffe in Anspruch genommen und beeinflusst diese Systeme. Dadurch kann es zu Interaktionen zwischen konventionellen und pflanzlichen Arzneimitteln kommen. Die Inzidenz solcher Interaktionen ist nicht bekannt. Bekanntlich werden schwerwiegende Interaktionen teilweise erst nach langjährigem und breitem Gebrauch oder systematischen Untersuchungen entdeckt.

Beispiel: Bei einem pflanzlichen Präparat, das sich seit zirka 10 Jahren im Kanton Appenzell AR sowie seit zirka 15 Jahren in einem EU-Land als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt befindet, verlangte Swissmedic im Rahmen eines Zulassungsgesuchs von der Zulassungsinhaberin *in vitro*-Daten zum Interaktionspotenzial. Diese ergaben ein unerwartet hohes Interaktionspotenzial des Präparats mit klinischer Relevanz, was Auswirkungen auf die Texte der Arzneimittelinformation und die Einstufung der Abgabekategorie hatte.

Es ist deshalb für eine bessere Risikoabschätzung wünschenswert, dass prospektiv bei allen derzeit verwendeten pflanzlichen Spezies (*in vitro* und *in vivo* [25]) Untersuchungen zu Interaktionen und dem zugrunde liegenden Mechanismus erfolgen, wie sie zum Beispiel bei Johanniskraut erfolgt sind (26).

Besonders für Interaktionen gefährdete Personengruppen sind chronisch Kranke (insbesondere Krebskranke) sowie (multimorbide) Ältere (elderly).

Wie erfolgt die Nutzen-Risiko-Bewertung bei pflanzlichen Arzneimitteln?

Die Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln unterscheidet sich prinzipiell nicht von derjenigen bei synthetischen Arzneimitteln. Es ist ein schwieriger Prozess und geschieht oft implizit und instinktiv statt explizit und rational.

Die EMA hat sich dazu in einem «Reflection Paper» (27) Gedanken gemacht und am 30. März 2010 ein «Benefit-Risk methodology project» gestartet (28). In dem dazugehörigen Report wird gezeigt, dass sich die Benefit-Risk-Balance in diesem Rahmen abspielen könnte (Abbildung 8).

Hilfreich könnte also die Identifizierung und Benennung der Unsicherheit (uncertainty) und die Verkleinerung dieser Unsicherheit beziehungsweise des Graubereichs zum Beispiel durch systematische Suche nach weiteren Informationen bei der Entscheidung sein.

Ausgewählte aktuelle Punkte bei der Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln

Zunehmend zu beobachten ist ein Ausweichen von Herstellern auf andere Heilmittel (Medizinprodukte) oder auf den Bereich Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittel oder Speziallebensmittel. Neuerdings ist auch von «Gesundheitsnahrung» die Rede. Die Abgrenzung (health claims vs. therapeutische Indikationen) ist nicht immer einfach. Die Anforderungen sind teilweise gering, teilweise auch hoch. Health Claims sind in der EU (EFSA) auch an RCTs gebunden und werden kaum erreicht. Konsumenten kennen meist die Unterschiede zu Arzneimitteln nicht. Und die Erfassung von Adverse Events ist – wie schon erwähnt – nicht etabliert.

Im Mai 2009 wurde bei Swissmedic folgende Auswertung zu Gesuchen von Phytoarzneimitteln aus dem Zeitraum 2006 bis 2008 vorgenommen: bei 14 Prozent der insgesamt 58 Gesuche waren eigene klinische Studien eingereicht worden, bei 93 Prozent der Gesuche erfolgte der Antrag auf Zulassung aufgrund bibliografischer Daten (74% mit Literaturdaten und 19% mit Nachweis der traditionellen Anwendung). Rund 10 Prozent der Gesuche waren als bezugnehmende Gesuche (zu einem Originalpräparat) eingereicht worden. Damit kommt man auf insgesamt 117 Prozent, das bedeutet, dass 17 Prozent der Gesuche Mixed Applications (Literaturdaten und eigene klinische Studien) waren. Toxikologische Daten mussten nur dann neu eingereicht werden, wenn keine bibliografischen Daten vorhanden waren beziehungsweise wenn es sich um einen neuen Wirkstoff handelte. Letzteres traf bei zirka 7 Prozent der Neuanmeldungen zu. Es zeigt sich also, dass die Begutachtung und Gutheissung von Zulassungsgesuchen vorwiegend aufgrund von bibliografischen Daten erfolgt. Als eine wichtige Unterstützung bei der Nutzen-Risiko-Abwägung für pflanzliche Stoffe und Zubereitungen – sowohl im «well-established use» als auch im «traditional use» – haben sich wissenschaftlich

Four-fold qualitative model	
Favourable effects	Uncertainty of favourable effects
Unfavourable effects	Uncertainty of unfavourable effects

Abbildung 8: Benefit-Risk-Balance laut EMA-Reflection Paper (2010)



Abbildung 9: Auszug aus einer Werbung für ein Medizinprodukt

orientierte Aufbereitungsmonografien erwiesen, wie früher die der deutschen Kommission E und der WHO, zwischenzeitlich die der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) und neuerdings auch die des Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) der EMA (29). Letztere könnte man als «Core-SPC» (30) bezeichnen, deren einzelne Aussagen in den Assessment-Reports belegt, diskutiert und referenziert werden.

Diese Aufbereitungen haben in der Vergangenheit und werden auch in der Zukunft sowohl den Gesuchstellerinnen als auch den Zulassungsbehörden (inkl. Swissmedic) die Beurteilung des Nutzens und des Risikos der erfassten Produkte erleichtern. Voraussetzung für die Berücksichtigung ist selbstverständlich die regelmäßige Aktualisierung der Daten – wie es bei allen evidenzbasierten Reviews und Guidelines üblich ist. Denn Wissen hat ein «Verfallsdatum» und ist nicht ewig gültig.

Resümee

Angesichts der eher «weichen» Indikationen bei pflanzlichen Arzneimitteln, also einer in der Regel eher schwachen Wirksamkeit, fällt das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur dann positiv aus, wenn auch die gegenüberstehenden Risiken schwach sind, die Sicherheit der pflanzlichen Arzneimittel also möglichst hoch ist. Die Nutzen-Risiko-Abwägung muss immer wieder auf Basis des jeweils aktuellen Wissens (State of the Art) wiederholt werden, und auch «neue Risiken» müssen dabei beachtet werden. Nur so nehmen sowohl die Hersteller und Zulassungsinhaberinnen von pflanzlichen Arzneimitteln als auch die Zulassungsbe-

hörden verantwortungsvoll ihre Sorgfaltspflicht wahr. Nur so entwickelt sich die Phytotherapie weiter und steht den Patientinnen und Patienten in der Schweiz weiterhin in guter Qualität und Sicherheit zur Verfügung. So kann die schweizerische Tradition und das Vorbild in Sachen «Phytoarzneimittel» auch über die Grenzen hinweg ihre Ausstrahlung und ihren Einfluss behalten. ◆

Anschrift der Referentin

Dr. med. Silke Brockmann

Praktische Ärztin

Clinical Reviewerin Bereich Zulassung

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut

Swissmedic, Institut suisse des produits

thérapeutiques

Swissmedic, Swiss Agency for Therapeutic Products

Hallerstrasse 7

3000 Bern 9

Tel: 031-322 04 97

Fax: 031-322 04 32

silke.brockmann@swissmedic.ch

www.swissmedic.ch

Literaturreferenzen:

1. Zollman C, Vickers A. What is complementary medicine? *BMJ* 1999; 319: 693–6.
2. Hierzu mehr in Lynn Payer. Andere Länder, andere Leiden – Ärzte und Patienten in England, Frankreich, den USA und hierzulande. Frankfurt a M: Reihe Campus 1988.
3. siehe Kessler M, Honecker M, Kriemler D, Reinke C, Schiesser S. Strömung, Kraft und Nebenwirkung. Eine Geschichte der Basler Pharmazie 2002.
4. <http://www.gesunde-lunge.info/Archiv.1570.html> (2.9.10).
5. *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren* 1996; 37, 3.
6. nach Feiden K., Pabel H. Wörterbuch der Pharmazie. Bd. 3., Arzneimittel- und Apothekenrecht. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1985.

7. zum Beispiel Pinot E et al. Antifungal activity of the essential oil of *Thymus pulegioides* on *Candida*, *Aspergillus* and dermatophyte species. *J Medic Microbiol* 2006; 55: 1367–73.

8. Deutsches Ärzteblatt 8.10.10: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=78603>.

9. www.swcs.org/documents/filelibrary/CCCW7.pdf, Zugriff 28.09.2010.

10. nach Rosenbrock R. Prävention und Gesundheitsförderung aus gesundheitspolitischer Sicht. Oktober 2003.

11. unter Berücksichtigung von Keller K. Concept paper on the implementation of different levels of scientific evidence in core-data for herbal drugs, May 2003.

12. unter Berücksichtigung der «Guidelines for Levels and Kinds of Evidence to Support Indications and Claims for Non-Registrable Medicines including Complementary Medicines ...». Therapeutic Goods Administration Australia, October 2001. <http://www.tga.gov.au/docs/html/tgaccevi.htm>.

13. Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für pflanzliche Arzneimittel der Humanmedizin (Phytoanleitung). 4. Januar 2005, Stand im Oktober 2006.

14. Erläuterungen zur Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für pflanzliche Arzneimittel der Humanmedizin (Phytoanleitung). Oktober 2006 (Redaktionelle Anpassung der Version vom 4. Januar 2005 an die neuen rechtlichen Grundlagen).

15. ausführlich dazu Schantz P: Weissdorn und Herzgespann. Medizinische Untersuchungen zur europäischen Tradition dieser Arzneipflanzen vom Mittelalter bis zur Gegenwart. Kassel 2009. kassel university press, ISBN: 978-3-89958-796-8.

16. Barnes J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part II: Efficacy and safety. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 331–340.

17. Barnes J, Mills SY, Abbot NC, Willoughby M, Ernst E. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal remedies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 496–500.

18. Gemäss Artikel 5a Absatz 4 der Verordnung über die Arzneimittel (VAM) (Fassung gemäss Ziff. I der V

vom 24. März 2010, in Kraft ab 1. Juli 2010 [AS 2010 1295]) publiziert Swissmedic regelmässig die Liste aller Länder mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle (Stand: Mai 2010). www.swissmedic.ch (Zusammenarbeit\Internationale Zusammenarbeit\Partnerbehörden).

19. Health Canada/Santé Canada (Natural Health Product Directorate). Evidence for safety and efficacy of finished natural health products. Dezember 2006 <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/efe-paie-eng.php>.

20. EC-Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations. 7. September 2006.

21. Siehe dazu auch: Barnes J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part II: Efficacy and safety. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 331–340.

22. Aronson JK (Ed.). *Meyler's Side effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, 15th edition, Elsevier: Amsterdam 2006.

23. Altmann DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995; 311: 485.

24. De Smet P. Clinical risk management of herb-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63(3): 258–267.

25. zum Beispiel mit CYP-Substraten.

26. Fattinger K, Meier-Abt A. Interaktionen zwischen Phytopharmaka und Arzneimitteln. *Schweiz Med Forum* 2003; 29/30: 693–700.

27. Reflection Paper on Benefit-Risk Assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for human use. EMA vom 19. März 2008.

28. European Medicines Agency: Benefit-Risk methodology project. EMA/213482/2010. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/brmethods/21348210en.pdf>.

29. <http://www.ema.europa.eu>.

30. SPC = Summary of Product Characteristics.