

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

Vortrag auf 25. Schweizerischer Jahrestagung für Phytotherapie („Phytotherapie – Zukunft braucht Vergangenheit“) am 25. November 2010 in Baden

Vortragsskript

1. Heilserwartungen von Nutzer/innen von pflanzlichen Arzneimitteln

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

Personen überlegen, zu komplementärmedizinischen Arzneimitteln zu greifen, wenn

- sie unter chronischen oder wiederkehrenden Krankheiten leiden,
- die konventionelle Therapie langwierig bzw. lebenslang angelegt ist,
- sie sich vor unerwünschten Wirkungen der konventionellen Therapie fürchten,
- sie unzufrieden sind über den 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.



Foto: S. Brockmann

¹ Zollman C and Vickers A, What is complementary medicine? BMJ 1999;319:693-6

Eine Behandlung kann unterschiedlich invasiv sein und auf unterschiedlichen „Ebenen“ angreifen (von Molekül über Organ bis hin zum Menschen als ganzem in Familie und Gesellschaft). Jeder Kulturbereich hat seine eigenen Auffassungen zu Krankheiten, Ursachen und Heilungen und eine spezifische Geschichte von Krankheitskonzepten. Das führt in den verschiedenen Kulturbereichen zu unterschiedlichen Bildern und Bedeutungszuweisungen von Symptomen und unterschiedlichen Interpretationen von Begriffen. Konzepte von Körperfunktionen z.B. 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 bzw. wirken. Wie aber ist das gewährleistet?

2. Anforderungen an Belege der Wirksamkeit in Geschichte und Gegenwart

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

Die Entdeckung der Wirkung von Mutterkorn (*Secale cornutum*) z.B. beruhte auf der Beobachtung von Mutterkornvergiftungen (Ergotismus) mit „Antoniusfeuer“ und Abfallen von Gliedmassen und zahlreichen Todesfällen.

Mit einem Selbstversuch testete Friedrich Wilhelm Sertürner (1783-1841) die Wirkung von Morphin, das er nach dem griechischen Gott des Traumes „Morphium“ nannte: *„Eine allgemeine Röthe...überzog das Gesicht...und die Lebensthätigkeit 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 Jahren gelten. Diese wurden mit definierter 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 Respirationstraktes“*⁴ Bis ca. 1985 wurden dieses Produkt in Deutschland in Apotheken verkauft. Erst am 01.02.1990 wurden Stramoniumblätter- und –samen durch das BGA/BfArM (Kommission E) **negativ** monographiert:

Stramoniumblätter, -samen
(syn.: Stechapfel)

- (40/91) 2

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.

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 Michael Kessler, Marcus Honecker, Daniel Kriemler, Claudia Reinke, Stephan Schiesser. Strömung, Kraft und Nebenwirkung. Eine Geschichte der Basler Pharmazie 2002

⁴ Quelle: <http://www.gesunde-lunge.info/Archiv.157.0.html> (2.9.10)

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 Folge wurden erste klinische Versuche angestellt, so von dem 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 Multicenterstudien“) als ausreichend für Wirksamkeitsnachweise. In einem Kongressbericht aus dem Jahr 1996 über eine „prospektive, multizentrische Anwendungsbeobachtung“ mit einem Spitzwegerich-Präparat wird z.B. eine „globale Wirksamkeitsbeurteilung“ auf diese Weise dargestellt ⁵:

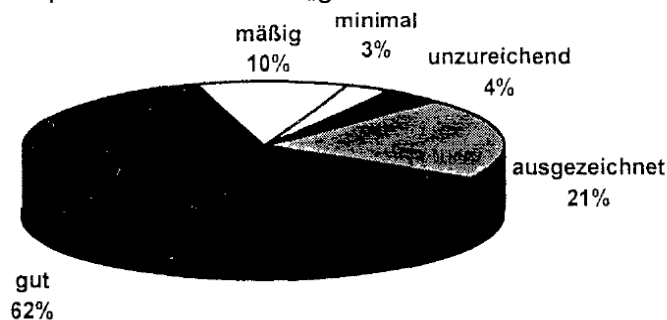


Abb. 2: Globale Wirksamkeitsbeurteilung.

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, z.B. für ein Präparat mit Galgant (ca. 1992):

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

Im Gegensatz zur Wirkung (effect), die ungerichtet und evt. 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, z.B. eine antifungale oder antivirale Aktivität einer Pflanz Zubereitung gezeigt zu haben.⁷ Diese Ergebnisse müssen auch auf ihre klinische Effektivität hin geprüft werden.

Diese 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 (EG 0, ES Ia).“, die man der aktuellen evidenzbasierten Leitlinie „Unipolare Depression“ in

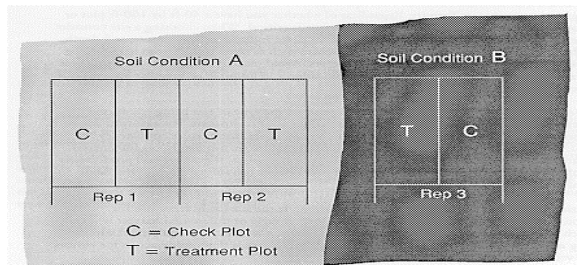
⁵ Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 1996; 37,3

⁶ nach Karl Feiden und Hermann Pabel: Wörterbuch der Pharmazie. Bd. 3., Arzneimittel- und Apothekenrecht. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1985

⁷ z.B. 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

Deutschland ⁸ entnehmen kann, basiert z.B. auf Evidenz aus einer Meta-analyse von mindestens 3 randomisierten kontrollierten Studien, also der Empfehlungsstärke (ES) Ia, wobei direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht verfügbar waren, weshalb nur eine „Kann-Empfehlung“ (Evidenzgrad 0) ausgesprochen wurde.

Die Methode zur Schaffung von wissenschaftlicher Evidenz ist also die zufällige Verteilung zu den Interventionsgruppen, also die Randomisierung. Schaut man sich die Historie der Randomisierung an, so wurde diese Methode vermutlich erstmals durch den britischen Schiffsarzt James Lind erbracht, der auf einer Schiffsreise den Nachweis erbrachte, dass Zitronensaft bei Skorbut hilft und ihm vorbeugt, und das Ergebnis 1753 unter dem Titel „A Treatise on the Scurvy“ veröffentlichte. In den 20er/30er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde die Methode dann in Feldversuchen (die hier wörtlich gemeint sind) in der Landwirtschaft der USA eingesetzt („cultivar evaluation trials“) z.B. 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 kennen⁹:

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

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 Gruppen auf die Interventionsgruppen, also z.B. das Prüfmedikament und das Kontrollmedikament, ausreichend wahrscheinlich gemacht werden, also durch randomisierte kontrollierte Studien (dazu gehören auch Kohorten- oder Case-Controll-Studien)? Weil Lebewesen (Menschen, Tiere, Pflanzen) über Selbtheilungsmechanismen verfügen (siehe 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,

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

ob die Intervention gewirkt hat oder ob es der Spontanverlauf war. Das ethische Prinzip der Gerechtigkeit gebietet es, dass reproduzierbare Empirie für die Wirkung eines Arzneimittels hergestellt wird und nicht Einzelschicksale verallgemeinert werden.

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 oder Patientin sich dann aber doch davon unterscheidet, weshalb bei der konkreten Anwendung die ärztliche Kunst bzw. die Heilkunst gefragt ist, also Plausibilität und Analogie hineinspielt.¹⁰

3. Heutige Anforderungen an positives 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 folgende **Indikationsformulierungen** in Frage kommen:

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

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 eigentlich Nutzen-Risiko-Beurteilung - ist allerdings in der Schweiz nicht Angelegenheit der Zulassungsbehörde Swissmedic, sondern Sache der Eidgenössischen Arzneimittelkommission (EAK), die über

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

¹¹ unter Berücksichtigung von Konstantin Keller. 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>

Aufnahme 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 1-2 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 Potentials stellen.¹⁵

Aber können wir uns auf die Report-Disziplin bei diesen Präparaten verlassen? Joanne Barnes et al kommt seit Jahren immer wieder zu einem negativen Schluss. Denn sowohl Fach- bzw. Medizinalpersonen¹⁶ als auch Konsumentinnen und Konsumenten¹⁷ 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 bzw. 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) z.B. in „Burnout-Syndrom“ überführen? Und was ist mit neuen Begriffen, die aber alt bekannte Symptomkonstellationen beschreiben, wie „Fibromyalgiesyndrom“?

Und was ist das „westlich-europäische“ genau? Ist damit z.B. der christliche Kulturkreis gemeint? Oder bezieht sich das auf die Länder mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle wie die der Schweiz beziehen - was angesichts der zugrunde liegenden Philosophie logisch

¹³ „Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für pflanzliche Arzneimittel der Humanmedizin (**Phytoanleitung**)“ vom 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)
http://www.swissmedic.ch/rechtstexte/00626/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,Inp6I0NTU042I2Z6In1acy4Zn4Z2qZp nO2Yuq2Z6gpJCDdH53hGym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--

¹⁵ ausführlich dazu Peter Schantz: 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

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 z.B. 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 z.B. 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 gibt es nicht mal immer einen eigenen Begriff für manche Pflanzen in allen EU-Ländern. So fehlt im HMPC-Monographie-Entwurf für *Cinnamon zeylanicum* Nees (15.7.10) in einigen skandinavischen bzw. baltischen Ländern und z.B. 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“. Manches traditionelle hat sich mit neuen Erkenntnissen auch als risikoreich erwiesen.

4. Besondere Probleme bei der Nutzen-Risiko-Bewertung von pflanzlichen Arzneimitteln: Pharmakovigilance; 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 Gleichsetzung von „natürlich“ mit „sicher“ (nicht nur bei Laien, sondern auch bei Fach- oder Medizinalpersonen); Reportpflicht nur bei

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. December 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“ vom 7. September 2006.

lizenzieren Produkten; allenfalls freiwillige Reports bei Supplements etc.²¹ Die Grundhaltung von Konsumenten und Konsumentinnen verschärft das Problem noch. Nur 0.8% von ihnen würden im Falle von Nebenwirkungen eines pflanzlichen Präparates einen Arzt oder Ärztin konsultieren, bei anderen Arzneien in der Selbstmedikation würden das dagegen 26% 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 Anhalt für eine Schädlichkeit geben.²³

Bei der Erfassung von Ereignissen über Spontanmeldungen 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 z.B. in der Arzneimittelinformation beschrieben werden müssen oder die Abgabekategorie angepasst werden muss.

Beispiel: Für eine Person mit Diabetes mellitus oder Vorhofflimmern oder Anfallsleiden oder geplanter chirurgischer OP, die entsprechende Medikamente einnehmen muss, birgt die zusätzliche oder vorherige Zufuhr von z.B. Johanniskraut oder Ginseng oder Ginkgo etc. 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. Zu Erfassung kommen eher Post-Marketing-Surveillance-Studien oder ein Prescription-Event-Monitoring (PEM) in Frage.

Das Schutzsystem gegen Fremdstoffe bzw. 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 ca. 10 Jahren im **Kanton Appenzell AR** sowie seit ca. 15 Jahren in einem EU-Land als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt befindetet, verlangte Swissmedic im Rahmen eines Zulassungsgesuchs von der Zulassungsinhaberin in-vitro-Daten zum Interaktionspotential. Diese ergaben ein unerwartet hohes Interaktionspotential des Präparates mit klinischer Relevanz, was Auswirkungen auf die Texte der Arzneimittelinformation und die Einstufung der Abgabekategorie hat.

Es ist deshalb für eine bessere Risikoabschätzung wünschenswert, dass perspektivisch bei allen derzeit verwendeten pflanzlichen Spezies (in-vitro- und in-vivo-²⁵) Untersuchungen zu Interaktionen und dem zugrunde liegenden Mechanismus erfolgen, wie sie z.B. bei Johanniskraut erfolgt sind.²⁶

Besonders für Interaktionen **gefährdete Personengruppen** sind chronisch Kranke (insbesondere Krebskranke) sowie (multimorbide) Ältere („Elderly“).

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 z.B. mit CYP-Substraten

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

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

Die Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln unterscheidet sich prinzipiell nicht von der 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:

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

Hilfreich könnte also die Identifizierung und Benennung der Unsicherheit („uncertainty“) und die Verkleinerung dieser Unsicherheit bzw. des Graubereichs z.B. durch systematische Suche nach weiteren Informationen bei der Entscheidung sein.

6. 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 - Speziallebensmittel**. Neuerdings ist auch von „**Gesundheitsnahrung**“ die Rede. Die Abgrenzung („Health claims“ versus „therapeutische Indikationen“) ist nicht immer einfach. Die Anforderungen sind teils geringer, teils auch höher. „Health Claims“ sind in der EU (EFSA) auch an RCTs gebunden und werden kaum erreicht. Konsumentinnen und Konsumenten kennen meist die Unterschiede zu Arzneimitteln nicht. Und die Erfassung von Adverse Events ist – wie schon erwähnt – nicht etabliert.



(Auszug aus einer Werbung für ein Medizinprodukt)

Im Mai 2009 wurde bei Swissmedic folgende Auswertung zu **Gesuchen von Phytoarzneimitteln** aus dem Zeitraum 2006 bis 2008 vorgenommen: bei 14 % der insgesamt 58 Gesuche waren eigene klinische Studien eingereicht worden, bei 93 % der Gesuche erfolgte der Antrag auf Zulassung aufgrund bibliographischer Daten (74 % mit Literaturdaten und 19 % mit Nachweis der traditionellen Anwendung). Rund 10 % der Gesuche waren als bezugnehmende Gesuche (zu einem Originalpräparat) eingereicht worden. Damit kommt man auf insgesamt 117 %, das bedeutet, dass 17 % der Gesuche mixed-applications (Literaturdaten und eigene klinische Studien) waren. Toxikologische Daten mussten nur dann neu eingereicht werden, wenn keine bibliographischen Daten vorhanden waren bzw. wenn es sich um einen neuen Wirkstoff handelte. Letzteres traf bei ca. 7 % der Neuanmeldungen zu. Es zeigt sich also, dass die Begutachtung und

²⁷ „Reflection Paper on Benefit-Risk Assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for human use“ der 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>

Gutheissung von Zulassungsgesuchen vorwiegend aufgrund von bibliographischen 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 orientierte **Aufbereitungs-Monographien** 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-SPCs“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 Aufdatierung der Daten – wie es bei allen evidenzbasierten Reviews und Guidelines üblich ist. Denn Wissen hat ein „Verfallsdatum“ und ist nicht ewig gültig.

7. 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“ dabei beachtet werden.

Nur so nehmen sowohl die Hersteller und Zulassungsinhaberinnen von pflanzlichen Arzneimitteln als auch die Zulassungsbehörden 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.

Dr. med. Silke Brockmann

Clinical Reviewerin Bereich Zulassung
Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut
Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques
Swissmedic, Swiss Agency for Therapeutic Products
Hallerstr. 7
CH-3000 Bern 9
Tel: +41 31 32 20497
Fax: +41 31 322 04 32
mail: silke.brockmann(at)swissmedic.ch
<http://www.swissmedic.ch/>

²⁹ <http://www.ema.europa.eu>

³⁰ SPC = Summary of Product Characteristics