

# Stellungnahme der Kommission «Qualität und Transparenz von Phytopharmaka»

im Auftrag des Komitees Forschung Naturmedizin e.V. (KFN)

Theodor Dinger mann

Institut für Pharmazeutische Biologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Deutschland

Produkte pflanzlichen Ursprungs werden nicht nur in der Phytotherapie, sondern auch in der Homöopathie, der Anthroposophie und in vielen anderen so genannten «alternativen Therapierichtungen» eingesetzt. Phytotherapie und Phytopharmaka bewegen sich heute außerdem in einem regulatorisch extrem heterogenen Umfeld. Das erklärt, warum sich die Arzneimittel so stark unterscheiden, wobei nur einigen der Therapierichtungen (vor allem der Homöopathie und der anthroposophischen Medizin) bestimmte Arzneimittelklassen eindeutig zugewiesen sind.

Unter den Produkten, die als Arzneimittel verkehrsfähig sind und die pflanzliche Wirkstoffe enthalten, gibt es (nach Zulassungs- bzw. Registrierungsstatus) folgende Kategorien:

- Homöopathische Arzneimittel mit Registrierung oder Zulassung
- Tees und Teemischungen mit Standardzulassung
- Anthroposophische Arzneimittel mit Registrierung
- «Traditionelle Arzneimittel» auf der Basis tradierten Wissens nach § 109a AMG
- «Traditionelle Arzneimittel», die nach der Richtlinie 2001/83/EG (d.h. nach §§ 39 a–d AMG) zugelassen wurden
- Arzneimittel, denen eine Zulassung nach den §§ 21–24 AMG bzw. § 105 AMG erteilt wurde

Der unterschiedliche Zulassungsstatus bedingt nicht nur erhebliche pharmazeutische Unterschiede (Wirkstoff entweder eine Arzneidroge oder eine Extraktzubereitung), sondern auch eine zum Teil dramatisch unterschiedliche Dosierung. Allein aus diesem Grund ist es unmöglich, über die Wirksamkeit von Produkten aus einer bestimmten Arzneipflanze oder Arzneidroge eine generelle Aussage zu machen. Vielmehr ist die Wirksamkeit jeder Arzneidrogenzubereitung getrennt und für jedes Präparat spezifisch zu bewerten.

Mag die Dosierungsproblematik bei Tees oder bei den homöopathischen Dilutionen noch allgemein plausibel sein, so ist doch weitgehend unbekannt, dass die meisten «traditionellen

Arzneimittel» (auf der Basis tradierten Wissens nach § 109a AMG) aufgrund regulatorischer Vorgaben so niedrig dosiert sind («mindestens 10% einer wirksamen Dosierung»), dass sie außerhalb der traditionellen Indikationen nicht wirksam sein können. Somit lässt eine Zulassung allein nicht zwingend auf eine geprüfte Wirksamkeit schließen.

Bei den nach §§ 21–24 bzw. § 105 AMG zugelassenen Arzneimitteln geht man hingegen allgemein davon aus, dass sie wirksam sind, da die Zulassung nach den generellen Prinzipien des Nachweises der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der pharmazeutischen Qualität erteilt wurde. Allerdings ist ebenfalls nur Experten bekannt, dass für die große Mehrzahl dieser nach §§ 21–24 bzw. § 105 AMG zugelassenen Phytopharmaka vor allem der Nachweis der Wirksamkeit lediglich bibliographisch, d.h. bezugnehmend auf publiziertes Wissen, und nicht präparatespezifisch erbracht und anerkannt wurde. Dieser bezugnehmende Beleg wäre akzeptabel, wenn es sich bei den unterschiedlichen Phytopharmaka – ähnlich wie bei Generika – um «generell ähnliche» (essentially similar) Präparate handeln würde. Die Zulassungssystematik erlaubt es jedoch, auch dann einen bezugnehmenden Wirksamkeitsbeleg zu gewähren, wenn zwischen dem zu bewertenden Phytopharmakon und demjenigen, auf das Bezug genommen wird, deutliche (pharmazeutische) Unterschiede bestehen. So hängt z.B. das konkrete Wirkprofil eines Präparates von der Qualität der Droge – die je nach Standort und Erntezeitpunkt stark schwanken kann – genauso ab wie vom Herstellungsverfahren und insbesondere vom verwendeten Extraktionsmittel. Neben diesen lediglich «bezugnehmend auf publiziertes Wissen zugelassenen Phytopharmaka» gibt es aber eine Gruppe von Phytopharmaka, die eigene Daten zur Wirksamkeit in «Good Clinical Practice» (GCP) konformen Studien erhoben haben und somit ihre Wirksamkeit produktspezifisch belegt haben.

Leider sind die unterschiedlichen Phytopharmakatypen selbst für den Fachmann nicht erkennbar, da der Gesetzgeber keine

sichtbare Unterscheidung vorsieht bzw. eine entsprechende Kennzeichnung auf der Packung sogar untersagt. Dies ist ein relevantes Defizit an Transparenz. Erfolgreich klinisch geprüfte Phytopharmaka werden zu Unrecht mit eingeschlossen, wenn Phytopharmaka von pauschal urteilenden Kritikern immer wieder generell unterstellt wird, unwirksam zu sein. Ein Faktum, das vor allem bei der Nutzen-Risiko-Abwägung negativ zum Tragen kommt.

Das Komitee Forschung Naturmedizin e.V. (KFN) setzt sich dafür ein, Phytopharmaka auf eine Basis zu stellen, die den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin entspricht. Aus diesem Grund ist es ein Anliegen des KFN, Phytopharmaka zu identifizieren, die präparatespezifisch ihre Wirksamkeit belegt haben.

Eine Kommission, bestehend aus den Professorinnen Alban (Kiel), Fischer (Hannover), Mühlhauser (Hamburg), den Professoren Dingermann (Frankfurt/M.), Gerlach (Frankfurt/M.), Popp (Neumarkt), Schweim (Bonn), Habs (Karlsruhe) sowie Frau Dr. Ullmann (München), hat als Lösung für die angesprochenen Transparenzprobleme ein Verfahren erprobt, mit dem Phytopharmaka, deren Wirksamkeit durch GCP-Studien belegt wurde, identifizierbar sind. Gegenstand der Anwendung dieses Verfahrens waren Präparate, die Johanniskraut bzw. Johanniskrautextrakte als Wirkkomponente enthalten.

Hierzu wurde ein Gutachten nach den prinzipiellen Richtlinien von Reviews der Cochrane Collaboration bei PD Dr. Klaus Linde (München) in Auftrag gegeben, der als einschlägiger Autor derartiger Reviews ausgewiesen ist. Sein Auftrag bestand darin, die vorhandene klinische Evidenz aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit *einzelner* Johanniskraut-Extrakte bei Depressionen im Vergleich zu Placebo und synthetischen Antidepressiva zu eruieren und zu dokumentieren. Von primärem Interesse waren dabei Präparate, die zum Zeitpunkt der Erstellung der Übersicht (Februar bis Oktober 2006) auf dem deutschen Markt verfügbar waren.

Basis der Studienzusammenstellung war der Cochrane-Review «St. John's wort for depression» in der Version von 2005 [1]. Zur Aktualisierung erfolgte zirka in dreimonatlichen Abständen ein regelmäßiges Screening aller seit Anfang 2005 neu in PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DBpubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DBpubmed)) gelisteten Einträge zu Hypericum. Darüber hinaus wurde im April 2006 das Register der Cochrane Collaboration Collaborative Review Group for Depression, Anxiety and Neuroses (CCDAN) abgefragt. Außerdem wurden Experten und Hersteller nach weiteren, nicht publizierten Studien gefragt. Alle Studien, die folgende Kriterien erfüllten, wurden berücksichtigt:

- Randomisiertes, doppelblindes Studiendesign.
- Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen; Studien, in denen eine depressive Komorbidität bei einer anderen Grunderkrankung (z.B. reaktive Depression bei Krebserkrankung, Alkoholentzug oder Amputation) be-

handelt wurde oder einer depressiven Symptomatik vorgebeugt werden sollte, wurden nicht berücksichtigt.

- Studienintervention Johanniskraut-Monopräparate (keine Kombinationen mit anderen pflanzlichen Extrakten).
- Kontrollintervention entweder Placebo oder Therapie mit Standardantidepressiva in einer als wirksam dokumentierten Dosierung (insbesondere trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer); Studien, in denen eine aus heutiger Sicht obsoleete Medikation erfolgte (z.B. mit Benzodiazepinen), wurden nicht berücksichtigt.
- Beobachtungsdauer mindestens 4 Wochen und Bewertung der depressiven Symptomatik mit angemessenen Fremd- oder Selbstbeurteilungsinstrumenten (z.B. Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD), Montgomery-Asberg-Depressionsskala usw.).
- Vorliegen mindestens eines Abstracts in englischer, französischer oder deutscher Sprache.

Der Bericht wurde von zwei unabhängigen Gutachtern unter medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten bewertet und die Anregungen der Gutachter wurden für die finale Version weitestgehend berücksichtigt [2]. Als Resultat dieses Verfahrens wurden folgende Johanniskraut-Präparate (alphabetisch) als die Präparate identifiziert, die einen produktspezifischen Wirksamkeitsnachweis erbracht haben, allerdings mit sehr unterschiedlichen Evidenzgraden:

- Aristo (Steiner) STEI 300
- Dysto-lux® (Loges) LoHyp 57
- Esbericum® forte (Schaper und Brümmer) Ze 117
- Hyperforat® Tr.
- Jarsin 300® mg (Lichtwer) Li 160
- Laif® 600 (Steigerwald) STW3
- Laif® 900 (Steigerwald) STW3-VI
- Neuroplant®AKTIV (Schwabe) WS 5570
- Remotiv® (Madaus) Ze 117

Für alle anderen heute in Deutschland vertriebenen Johanniskraut-Präparate liegt keine vergleichbare Dokumentation vor. Muss man den aufgelisteten Präparaten eine Wirksamkeit zubilligen, so darf man den «bezugnehmend zugelassenen Phytopharmaka» bestenfalls eine Wirksamkeit *unterstellen*. Ausdrücklich weist die Kommission darauf hin, dass dies nicht bedeutet, dass die nicht klinisch getesteten Präparate unwirksam sind. Es ist auch möglich, dass weitere Präparate die oben aufgeführten, in klinischen Studien erfolgreich getesteten Extrakte enthalten.

## Literatur

- 1 Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M: St John's wort for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005;2:CD000448.
- 2 Linde K: Johanniskraut bei Depression – eine Übersicht der randomisierten Studien bezogen auf einzelne Extrakte. Version 12.03.2007. [www.phytotherapie-komitee.de/Forschung/kfn\\_hyperic\\_281206.pdf](http://www.phytotherapie-komitee.de/Forschung/kfn_hyperic_281206.pdf)