

PHYTOPHARMAKA – ARZNEIMITTEL DER PHYTOTHERAPIE

Die Phytotherapie wird vom Arzneimittelgesetz (AMG) in die Klasse der »Besonderen Therapierichtungen und Stoffgruppen« eingeordnet. Die moderne, naturwissenschaftlich begründete Phytotherapie unterscheidet sich jedoch von der überlieferten volkskundlichen Kräuterheilkunde wesentlich dadurch, dass sie sich nicht mit der bloßen, zum Teil unkritischen Weitergabe überkommener Anwendungen begnügt, sondern bestrebt ist, die Indikationsansprüche durch kontrollierte pharmakologische und klinische Studien abzusichern und von Überaltertem zu befreien (Hänsel 1987). Grundlage der Phytotherapie sind pflanzliche Arzneimittel, die Phytopharmaka.

WAS SIND PHYTOPHARMAKA?

Im umgangssprachlichen Sinn denkt man in diesem Zusammenhang meist an Pflanzen, Pflanzenteile oder Pflanzenbestandteile und ihre Verwendung als Teezubereitung oder als traditionell angewandte Naturheilmittel (Abb. 13), wie zum Beispiel bestimmte Gewürzdrogen, Presssäfte, nicht standardisierte Rohextrakte usw. (Klement 1994).

Dagegen sind moderne, industriell hergestellte Phytopharmaka Fertigarzneimittel, die als arzneilich wirksame Stoffe Drogen-, Extrakte- und Frischpflanzen-Zubereitungen – vorwiegend standardisierte bzw. normierte Extrakte, dagegen seltener bearbeitete Pflanzen bzw. Pflanzenteile – in einer bestimmten galenischen Form, wie zum Beispiel Dragee, Kapsel, Tablette und Tropfen, enthalten (Bauer 1993, 1994; Gaedcke 1991; Saller et al. 1995). Die Grundlage der therapeutischen Verwendung von Phytopharmaka sind chemisch definierte wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe sowie Begleitstoffe, die im Extrakt als Vielstoffgemisch vorliegen (Nahrstedt 1989). Daher gilt bei einem Phytopharmakon die gesamte Pflanzenzubereitung (z.B. Extrakt, Tinktur) als Wirkstoff, nicht etwa einzelne Inhaltsstoffe der Zubereitung, selbst wenn für diese Inhaltsstoffe eine pharmakologische Wirkung nachgewiesen wurde (Hänsel, Trunzler 1989; Hänsel, Stumpf 1994). Nach dieser strengen Definition sind Arzneimittel, die isolierte Pflanzeninhaltsstoffe, wie zum Beispiel Atropin, Campher, Digitoxin oder Menthol, enthalten oder der homöopathischen bzw. anthroposophischen

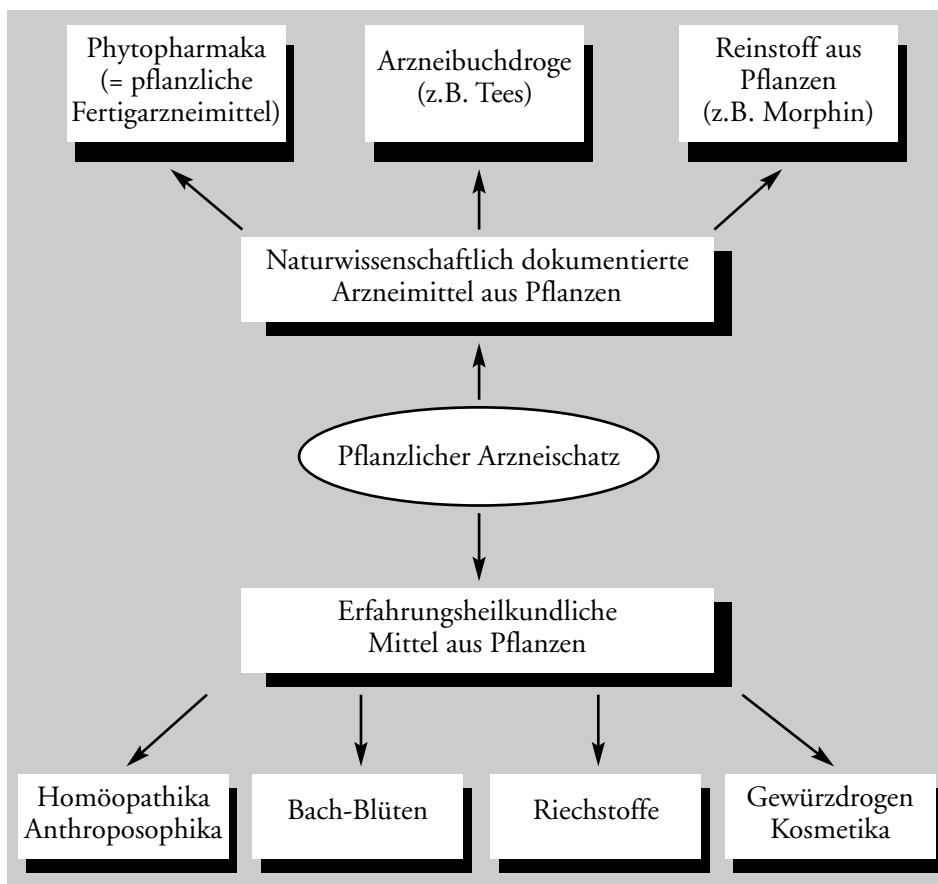


ABBILDUNG 13 ■ ANWENDUNGSFORMEN DES PFLANZLICHEN ARZNEISCHATZES
(VERÄNDERT NACH KLEMENT 1994)

Stoffgruppe zuzuordnen sind, keine Phytopharmaka. Nach heutiger Auffassung sind industriell gefertigte Phytopharmaka Bestandteil einer rationalen medikamentösen Behandlung und stellen somit Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes dar. Grundsätzlich gelten nach dem AMG für sie dieselben Anforderungen wie für chemisch-synthetische Arzneimittel, wobei pharmazeutische Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit belegt werden müssen.

PHARMAZEUTISCHE QUALITÄT VON PHYTOPHARMAKA

Die Akzeptanz von Phytopharmaka durch die naturwissenschaftlich-orientierte Medizin setzt voraus, dass die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel reproduzierbar sichergestellt werden kann. Ein chemisch-synthetisches Arzneimittel enthält in der Regel eine chemisch definierte Substanz als Wirkstoff. Bei einem Phytopharmakon besteht der Wirkstoff meist aus einem

Extrakt. Daher sollen nachfolgend die Herstellung sowie die qualitätsbeeinflussenden Faktoren eines Pflanzenextraktes näher beleuchtet werden.

Extraktbereitung

Extrakte sind Auszüge (z.B. Mazerate, Perkolate) aus Drogen, die entweder teilweise oder vollständig vom Lösungsmittel befreit wurden. Je nach Restmenge an Lösungsmittel erhält man:

- Fluidextrakte (*Extracta fluida*), flüssige Zubereitungen, bei denen das Extraktionsmittel (meist Ethanol) im Extrakt verbleibt.
- Dickextrakte (*Extracta spissa*), zähflüssige Extrakte mit 15 bis 25 Prozent Restwasser. Es sind hochviskose Produkte, die weitgehend vom Lösungsmittel befreit werden. Aufgrund ihrer geringen Stabilität und Anfälligkeit gegen mikrobiellen Befall werden sie bei der Herstellung von Phytopharmaka nicht mehr verwendet. Sie sind fast vollständig durch Trockenextrakte ersetzt worden.
- Trockenextrakte (*Extracta sicca*), maximaler Feuchtigkeitsgehalt fünf Prozent. Es dürfen keine Restmengen des eingesetzten Lösungsmittels mehr vorhanden sein. Trockenextrakte werden häufig für die Formulierung von festen und halbfesten Zubereitungen verwendet.

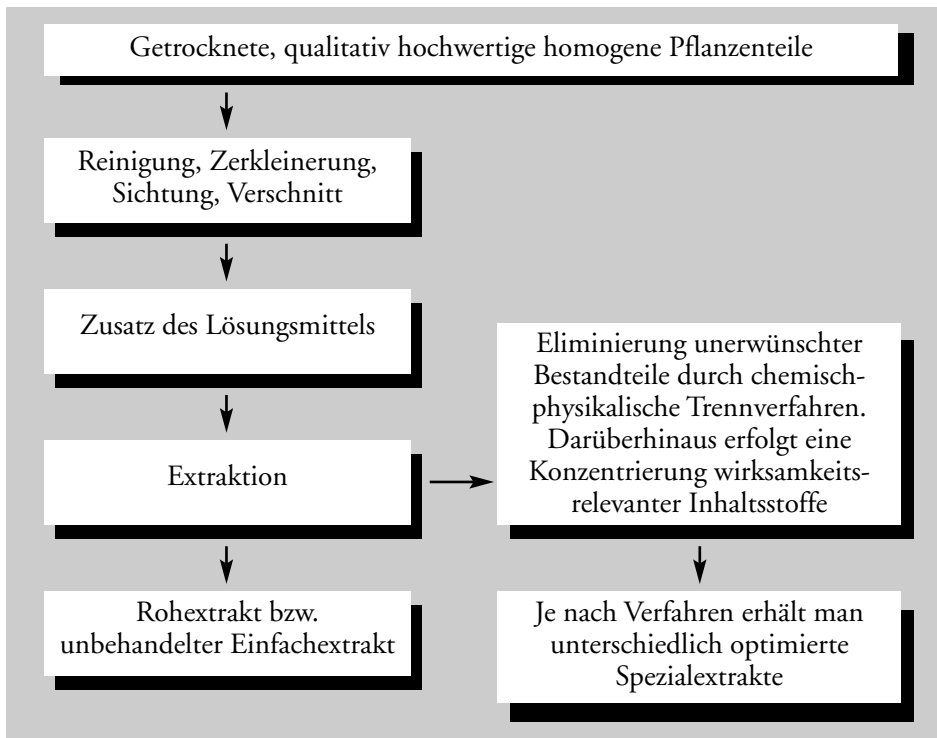


ABBILDUNG 14 ■ HERSTELLUNGSVERFAHREN VON PFLANZLICHEN ROH-, EINFACH- UND SPEZIALEXTRAKTEN

- Tinkturen, meist alkoholische Drogenauszüge, wobei ein Teil Droge mit fünf Teilen Ethanol ausgezogen wird (1:5), bei Drogen mit hochwirksamen Inhaltsstoffen werden die Auszüge im Verhältnis 1:10 hergestellt.
- Spezialextrakte, sie unterscheiden sich von den vorhandenen nativen Extrakten dadurch, dass noch weitere Bearbeitungsschritte (z.B. Fällung, Entfettung, chromatographische Reinigung) vorgenommen werden (z.B. Ginkgo-biloba-Spezialextrakt) (Abb. 14).

Bei der Extraktbereitung ist die Wahl des Lösungsmittels entscheidend. Mit Wasser lassen sich die wasserlöslichen (hydrophilen) Inhaltsstoffe (z.B. Saponine), mit Alkohol oder Aceton die fettlöslichen (lipophilen) Inhaltsstoffe (z.B. Carotinoide) aus einem bestimmten Pflanzenteil herauslösen. Mit Wasser-Alkohol-Gemischen werden in Abhängigkeit ihres Mischungsverhältnisses in unterschiedlichen qualitativen und quantitativen Verhältnissen sowohl die hydrophilen wie die lipophilen Inhaltsstoffe extrahiert. Durch Ölmazerate lassen sich bevorzugt instabile, lipophile Inhaltsstoffe schonend aus der Droge extrahieren und stabilisieren. Für die Charakterisierung eines Extraktes dient als wichtigstes Kriterium das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV). Als DEV wird das Verhältnis der Masse eingesetzter Droge zur Masse des nach der Extraktion erhaltenen, getrockneten Extraktes (= Drogenzubereitung) bezeichnet. So bedeutet ein DEV von 4:1, dass vier Teile Droge einen Teil Extrakt ergeben. Verschiedene Faktoren, wie die Droge (z.B. Schnittgröße, Homogenität), das Auszugsmittel (z.B. Art, Konzentration, Menge), das Herstellungsverfahren (z.B. Extraktionsart/-zeit/-temperatur/-druck) und die Anlagen (z.B. Füllhöhe/-menge, statischer Druck) beeinflussen das DEV (Gaedcke, Steinhoff 1999).

Qualitätsbeeinflussende Faktoren

Die pharmazeutische Qualität eines pflanzlichen Extraktes hängt von verschiedenen Faktoren ab, wobei die wichtigsten nachfolgend aufgeführt und kurz besprochen werden sollen (Gaedcke 1991; Hänsel, Trunzler 1989; Reichling 2000):

Pflanzenart: Da verschiedene Pflanzenarten, auch solche einer Gattung (z.B. Hundskamille, Echte Kamille) völlig unterschiedliche Inhaltsstoffe haben können, muss die botanische und phytochemische Identität des verwendeten Pflanzenmaterials vor der Extraktbereitung sichergestellt werden.

Pflanzenteil: Unterschiedliche Pflanzenteile (z.B. Blüte, Blatt, Wurzel) einer bestimmten Pflanzenart können verschiedene Inhaltsstoffe enthalten. Somit können Extrakte in Abhängigkeit vom verwendeten Pflanzenteil eine unterschiedliche stoffliche Zusammensetzung aufweisen.

Qualität des Pflanzenmaterials: Arzneipflanzen am natürlichen Standort weisen vielfach noch Wildpflanzenstatus auf, was bedeutet, dass ihr Inhaltstoffspektrum großen Schwankungen unterworfen ist. Damit das verwendete pflanzliche Ausgangsmaterial (meist eine Droge) eine möglichst gleich bleibende Qualität besitzt, das heißt, der Gehalt an wirksamkeitsbestim-

menden Inhaltsstoffen sollte in nicht zu weiten Grenzen schwanken, wird ein kontrollierter Arzneipflanzenanbau den Wildsammlungen vorgezogen. Durch Optimierung der Anbaubedingungen (z.B. Standort, Kulturverfahren, Düngung, Erntezeitpunkt) sowie durch eine sorgfältige Lagerung und Trocknung des Erntegutes kann eine weitgehende Homogenität des in die Extraktion eingehenden Pflanzenmaterials erzielt werden.

Herstellungsverfahren: Nur durch standardisierte und kontrollierte Herstellungsverfahren (z.B. definiertes Lösungsmittel, Drogenzerkleinerung, Temperatur, Trocknung) kann eine gleich bleibende und hochwertige Extraktqualität erzielt werden.

Inprozesskontrolle: Hierbei werden fortlaufend die Herstellungsschritte vom Ausgangsmaterial (z.B. Droge) bis zum Endprodukt (Extrakt) überprüft. Die Qualitätskontrolle des Herstellungsverfahrens kann unter anderem durch die qualitative und quantitative Erfassung der wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe oder von Leitsubstanzen erfolgen. Man spricht von wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen (z.B. Kavapyrone), wenn deren Beitrag zur therapeutischen Wirksamkeit einer Droge- bzw. Extraktzubereitung bekannt ist. Meist liegt für diese Stoffe der Nachweis einer pharmakologischen Wirkung in einem In-vitro- oder In-vivo-Tier-Modell vor. Dagegen sind Leitsubstanzen chemisch definierte Inhaltsstoffe oder Inhaltsstoffgruppen in Drogen und daraus hergestellten Phytopharmaka, die der pharmazeutischen Qualitätssicherung (Identität, Reinheit, Gehalt, Stabilität) des Produktes dienen. Um ein möglichst breites Polarisitätsspektrum abzudecken, sollten mindestens zwei Leitsubstanzen oder Leitsubstanzgruppen quantifiziert werden. Darüber hinaus müssen Leitsubstanzen eine ausreichende Stabilität im Extrakt aufweisen. So fungieren zum Beispiel bei der Baldrianwurzel die Valerensäure, bei der Brennesselwurzel Scopoletin und bei vielen Blattdrogen Flavonoide als Leitsubstanzen (Gaedcke 1991; Hänzel, Stumpf 1994).

Standardisierung oder Normierung der Extrakte: Extrakte, bei denen die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe bekannt sind, werden auf einen festen Gehalt an diesen Stoffen eingestellt bzw. normiert. Die Normierung erfolgt in der Regel mit inerten Materialien wie Glukosesirup, Saccharose, Dextrin oder mit Extrakten niedrigeren oder höheren Wirkstoffgehaltes. Extrakte, bei denen die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe nicht bekannt sind, werden dadurch standardisiert, dass die Qualität der Ausgangsdroge, ein validiertes Herstellungsverfahren, die Inprozesskontrolle sowie die Quantifizierung von Leitsubstanzen in die Standardisierung miteinbezogen werden (»Herstellungsstandard«).

Die Standardisierung bzw. Normierung des Pflanzenextraktes sichert seine pharmazeutische Qualität und bildet die Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit der Wirksamkeit eines Phytopharmakons von Charge zu Charge (Bauer et al. 1993, 1994).

Reinheit

An pflanzliche Ausgangsstoffe und Produkte werden aufgrund ihres besonderen Charakters als Naturstoffe spezielle Reinheitsanforderungen gestellt. Die europäische Leitlinie »Quality of Herbal Remedies« aus dem Jahr 1989 fordert Prüfungen auf Rückstände von Aflatoxinen, Pflanzenschutzmitteln und Schwermetallen, auf mikrobiologische Reinheit sowie gegebenenfalls auf Ethylenoxid und Radioaktivität. Im Europäischen Arzneibuch werden für bestimmte Pestizide Grenzwerte angegeben. Die Höchstmengen für Aflatoxine sind in Analogie zum Lebensmittelbereich festgelegt. Die Höchstmengen für Schwermetalle in Pflanzen und pflanzlichen Produkten richten sich nach einer so genannten »Kontaminantenempfehlung Schwermetalle« des Bundesministeriums für Gesundheit. Die Bewertung der mikrobiologischen Reinheit (Bakterien, Pilze) von pflanzlichen Arzneimitteln wird nach den Empfehlungen des Europäischen Arzneibuches vorgenommen. Bei der Herstellung von Arzneimitteln, die aus Pflanzen oder Pflanzenteilen bestehen, ist es verboten, Ethylenoxid zu verwenden (Ethylenoxidverordnung der EU von 1988). Bei der Radioaktivität besteht aufgrund europäischer Verordnungen keine Verpflichtung zur Einhaltung von Grenzwerten. Hier greift die Eigenverantwortung des Herstellers (Blasius 1994, 1998; Ihrig, Blume 1992; Gaedcke, Steinhoff 1999; Reichling 2000).

Stabilität

Die Qualität von oralen Liquida kann unter anderem durch Ausflockungen, Trübungen, Auskristallisation erheblich beeinträchtigt werden. So kann zum Beispiel in flüssigen Phytopharmaka durch Bildung von Präzipitaten die Tropfmontur verstopft werden, wodurch keine genaue Dosierung mehr möglich ist.

Bei festen oralen Arzneiformen treten gelegentlich physikalische Instabilitäten auf. Sie dokumentieren sich zum Beispiel bei Tabletten durch einen erhöhten Abrieb oder Bruch der Formlinge, bei Dragees durch Sprünge, Haarrisse oder Beschädigungen des Überzuges.

Physikalische Instabilitäten beruhen meist auf Herstellungsmängeln. Da solche Instabilitäten die Freisetzung des Wirkstoffes und dessen Haltbarkeit verändern können, muss die physikalische Stabilität eines Phytopharmakons über die gesamte Laufzeit eines Präparates sichergestellt werden (Blasius 1994; Ihrig, Blume 1992; Hensel 1999; Hensel, Meie, 1999; Reichling 2000).

Nach Gaedcke (1991) unterscheidet man Drogenzubereitungen, Extraktzubereitungen und Frischpflanzenzubereitungen:

- Drogenzubereitungen sind Zubereitungen aus getrockneten Pflanzen oder Pflanzenteilen, wie sie natürlich anfallen, zum Beispiel zerkleinerte oder pulverisierte Drogen, native Trockenextrakte, natürliche Oleoresine (Gemenge aus ätherischem Öl und Harz). Drogenzubereitungen enthalten keine inerten Bestandteile als technische Hilfsstoffe oder Lösungsmittel. Sie treten meist nur als Zwischenprodukte auf.
- Extraktzubereitungen sind Drogenzubereitungen, die technische Hilfsstoffe, Lösungsmittel oder Normierungsmaterial zur Einstellung von wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen oder -stoffgruppen enthalten, wie zum Beispiel Spissa-Extrakte (meist wasserhaltig), Sicca-Extrakte (enthalten meist technische Hilfsstoffe oder Normierungsmaterial), Fluida/Tinctura (meist ethanolhaltig), Ölmazerate (enthalten in der Regel pflanzliches Öl).
- Frischpflanzenzubereitungen sind Zubereitungen aus frischen Pflanzen, wie zum Beispiel Presssäfte, Urtinkturen oder Ölmazerate.

THERAPEUTISCHE EINSATZMÖGLICHKEITEN VON PHYTOPHARMAKA

Im Vordergrund der Behandlungsmöglichkeiten mit rationalen Phytopharmaka stehen:

1. Angst-, Spannungs- und Unruhezustände sowie Schlafstörungen (Drogen: z.B. Baldrianwurzel, Kava-Kava-Wurzelstock, Melissenblätter, Passionsblumenkraut).
2. Verschiedene Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere Bronchitis (Drogen: z.B. Anisfrüchte, Efeublätter, Eibischwurzel/-blätter, Fenchelfrüchte, Huflattichblätter, Holunderblüten, Malvenblüten/-blätter; ätherische Öle, wie Eucalyptusöl, Kiefernadelöl, Pfefferminzöl).
3. Herz- und Kreislaufbeschwerden (Drogen: z.B. Adonis-Kraut, Herzgespannkraut, Maiglöckchenkraut, Weißdorn).
4. Zerebrale und periphere arterielle Durchblutungsstörungen (Droge: Ginkgo-Blätter).
5. Erkrankungen der Verdauungsorgane, Leber- und Gallebeschwerden sowie Beschwerden im Intestinaltrakt (Drogen: z. B. Angelikawurzel, Artischockenblätter, Belladonnablätter/-wurzel, Enzianwurzel, Fenchelfrüchte, Kamillenblüten, Leinsamen, Löwenzahnwurzel mit Kraut, Mariendistelfrüchte/-kraut, Pfefferminzblätter, Sennesblätter/-früchte, Faulbaumrinde).
6. Milde bis mittelschwere Depressionen (Droge: Johanniskraut).
7. Erkrankungen im Urogenitaltrakt (Drogen: z.B. Bärentraubenblätter, Birkenblätter, Brennnesselkraut/-wurzel, Goldrutenkraut, Kürbissamen,

- Sägepalmenfrüchte, Schachtelhalmkraut, Kleinblütiges Weidenröschen).
8. Gynäkologische Beschwerden (Drogen: Keuschlammfrüchte, Rhizom mit Wurzeln der Traubensilberkerze).
 9. Steigerung der körpereigenen Abwehr (Droge: Pupurfarbenedes Sonnenhutkraut).
 10. Pflanzliche Dermatika/Externa zur Behandlung von Wunden, stumpfer Traumen, Hautveränderungen und Feigwarzen (Drogen: z.B. Arnika-blüten, Beinwellkraut/-wurzel, Eichenrinde, Hamamelisblätter/-rinde, Rosskastaniensamen).

MONOPRÄPARATE UND FIXE KOMBINATIONEN

Phytopharmaka mit nur einer Pflanzzubereitung (Monopräparat) in wirksamer Dosierung sind die Mittel der Wahl. Pflanzliche Kombinationspräparate liegen dann vor, wenn in einer Arzneiform zwei oder mehrere Wirkstoffe (meist Extrakte) in einem bestimmten Dosierungsverhältnis (»fixe Arzneistoffkombination«) enthalten sind. Fixe Kombinationen sollten nur aus wenigen verschiedenen Drogen- bzw. Extraktzubereitungen bestehen, wobei ihr Anteil an der Gesamtwirkung einsichtig und möglichst belegt sein sollte. Nach § 22 Abs. 3a AMG ist für die Zulassung von Kombinationspräparaten zu begründen, dass die einzelnen arzneilich wirksamen Bestandteile einen positiven Beitrag zur Beurteilung des Gesamtpräparates leisten, indem sie zur Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit beitragen. Die Kombinationspartner müssen in einer für die Wirksamkeit angemessenen Dosierung im Gesamtpräparat enthalten sein.

DOSIERUNG

Die traditionellen Arzneiformen für pflanzliche Arzneidrogen sind hauptsächlich Teeaufgüsse und Tinkturen. In verstärktem Maße werden moderne Arzneiformen, wie zum Beispiel Kapseln, Tabletten und Dragees, eingesetzt. Diese Arzneiformen wurden ursprünglich entwickelt, um hochwirksame Arzneistoffe exakt dosierbar zu machen. Da die Größe von Kapseln, Dragees und Tabletten begrifflicherweise ein bestimmtes Volumen nicht überschreiten darf, kann eine solche Arzneiform nur eine bestimmte Menge an Droge bzw. Drogenextrakt aufnehmen. Dadurch sind Probleme im Bereich der wirksamen Dosierung von Phytopharmaka vorgezeichnet (Hänsel 1987; Hamacher 1991). So beträgt zum Beispiel die mittlere Einzeldosis beim Baldrian 1 bis 5 g Droge. Baldrian-Fertigarzneimittel in Drageeform enthalten oft Baldrianextrakte aus 0,03 bis 0,14 g Droge. Somit werden pro Dragee zwischen 1 Prozent und 14 Prozent der empirisch ermittelten Dosis angeboten (Hänsel 1987, 1991).

Da es sich bei Phytopharmaka immer um Vielstoffgemische handelt, ist ein Nachweis der *Wirkung* im klassischen pharmakologischen Sinne meist nicht möglich oder doch sehr erschwert, da es selten geeignete pharmakologische Modelle und Methoden gibt, mit deren Hilfe pflanzliche Vielstoffgemische als Einheit untersucht werden können. Unter der Wirkung eines Arzneimittels versteht man die durch einen Stoff hervorgerufenen Veränderungen in einem biologischen System, wie zum Beispiel Zellen, Geweben, Organen. Die Wirkung wird beeinflusst von quantitativen (Dosisabhängigkeit) und qualitativen (Strukturabhängigkeit) stofflichen Faktoren sowie vom Ausgangszustand des Organismus bzw. den Eigenschaften des Reaktionspartners (Rezeptortheorie) im Organismus. Aus verschiedenen Einzelwirkungen setzt sich das Wirkprofil eines Stoffes zusammen.

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels ist dagegen ein ärztlich wertender Begriff, besitzt also normativen Charakter. Er geht vom Standpunkt der therapeutischen Nützlichkeit aus und beschreibt die mit dem Arzneimittel zu erreichende Heilung. Er umfasst die Summe aller in einer bestimmten therapeutischen Situation bei einem bestimmten Anwendungsgebiet erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels. Bewertet wird also die erkennbare Heilung und Linderung von Krankheiten oder Missbefindlichkeiten, Besserungen des Befindens, Vermeidung einer Krankheit oder Komplikation. Wenn auch der traditionelle Erfahrungsschatz die wesentliche Grundlage zur Begründung der Wirksamkeit pflanzlicher Arzneimittel ist, so sind in den letzten Jahren doch mehr und mehr klinische Studien vor allem zu Mariendistel, Echinacea, Johanniskraut, Ginkgo, Knoblauch und Baldrian durchgeführt worden, die modernen wissenschaftlichen Ansprüchen genügen. Sie belegen eindeutig die Wirksamkeit bestimmter Zubereitungen, die aus den oben genannten Arzneipflanzen hergestellt wurden. Nach dem heutigen Kenntnisstand können drei Kategorien von Phytopharmaka unterschieden werden:

1. Phytopharmaka mit zweifelsfreier Wirksamkeit und bekannten Wirkstoffen, die standardisiert bzw. normiert sind (z.B. Aescin in Rosskastanienpräparaten; Sennoside in Sennapräparaten; Kavapyrone in Kava-Kava-Präparaten).
2. Phytopharmaka mit nachgewiesener Wirksamkeit, bei denen die Wirkstoffe nicht oder noch nicht bekannt sind (z.B. Präparate aus Baldrian, Johanniskraut, Ginkgo).
3. Phytopharmaka, für die im Sinne der naturwissenschaftlich begründeten Medizin bisher keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte (u.a. viele »traditionell angewendete« Phytopharmaka).

Da der Bürger im Allgemeinen davon ausgeht, dass Phytopharmaka keine Nebenwirkungen oder zumindest eine große therapeutische Breite besitzen, kommt der Prüfung auf Unbedenklichkeit eine große Bedeutung zu. Meist wird argumentiert, dass man solche Arzneimittel ohne Bedenken über einen langen Zeitraum einnehmen kann. Hierzu muss angemerkt werden, dass bisher nur bei wenigen Phytopharmaka umfassende Prüfungen auf chronische Toxizität durchgeführt wurden. Somit erfolgt die Daueranwendung von Phytopharmaka im Allgemeinen ohne toxikologische Rückversicherung. Treten Risiken auf, erzeugt man also erhebliche Nebenwirkungen, dann muss auch der Nutzen eindeutig nachgewiesen werden. Fällt die Nutzen-Risiko-Analyse negativ aus, dann sollte das Phytopharmakon vom Markt genommen werden, vor allem dann, wenn ein Arzneimittel mit geringerer oder fehlender Nebenwirkung als Ersatz zur Verfügung steht. Dieses Vorgehen dient eindeutig der Arzneimittelsicherheit ebenso wie der Glaubwürdigkeit der Phytopharmaka und damit der Phytotherapie insgesamt. Tabelle 17 nennt Beispiele für Nebenwirkungen von Phytopharmaka.

Unerwünschte Nebenwirkungen bei Anwendung von Phytopharmaka müssen nicht immer von genuin in der Pflanze bzw. Zubereitung enthaltenen Inhaltsstoffen verursacht werden. So können zum Beispiel für toxische oder allergische Reaktionen auch Substanzen verantwortlich sein, die erst durch unsachgemäße Lagerung im Produkt entstehen. Die in jüngerer Zeit vermehrt zu beobachtenden Kontaktdermatiden nach Anwendung von Australischem Teebaumöl sind unter anderem auf Oxidationsprodukte (z.B. 1,2,4-Trihydroxymenthan) zurückzuführen, die in Gegenwart von Licht und Luftsauerstoff im ätherischen Öl gebildet werden und die bei Lagerung in braunen Flaschen nicht nachweisbar sind (Harkenthal et al. 1998).

VERGLEICHBARKEIT VON PHYTOPHARMAKA

Im Rahmen eines Qualitätsvergleiches von Phytopharmaka ist zunächst die Frage zu klären, ob überhaupt eine analoge Zusammensetzung und Wirkstoffidentität der zu vergleichenden Präparate vorliegt. Wie schon vorher ausgeführt, können je nach Erntezeitpunkt, Trocknung, Lagerung, verwendetem Pflanzenteil, Bearbeitung und Herstellungsweise aus identischen Pflanzen unterschiedliche Drogen mit qualitativ und quantitativ in weiten Grenzen schwankendem Inhaltsstoffmuster gewonnen werden. In Abhängigkeit von den weiteren Herstellungsprozessen, wie zum Beispiel Drogenmenge, Extraktionsmittel (polar oder apolar), Extraktionsart, Droge: Extrakt-Verhältnis (DEV), werden schließlich Extrakte erhalten, die zwar aus dem gleichen pflanzlichen Ausgangsmaterial hergestellt worden sind, die sich aber in der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung ihrer wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe wesentlich unterscheiden können

TABELLE 17 ■ ARZNEIPFLANZEN MIT UNERWÜNSCHTEN NEBENWIRKUNGEN

Arzneipflanze	Anwendung	Toxische Inhaltsstoffe	Unerwünschte Wirkungen
<i>Ledum palustre</i> (Sumpfporstkraut)	Rheuma, Keuchhusten, als Aquaretikum	Ätherisches Öl mit Ledol	Reizung der Haut, der Schleimhaut und des Magen-Darm-Traktes (Thesen et al. 1988)
<i>Aristolochia clematis</i> (Osterluzei)	Steigerung der körpereigenen Abwehr bei Infektionskrankheiten	Aristolochiasäure	Im Tierexperiment mutagene und kanzerogene Wirkung (Röder 1982)
<i>Symphytum officinale</i> (Beinwell)	Stumpfe Verletzungen, Prellungen	Pyrrolizidinalkaloide, wie z.B. Symphytin	Im Tierexperiment mutagene und kanzerogene Wirkung (Röder 1982)
<i>Tussilago farfara</i> (Huflattich)	Husten, Kehlkopf- und Rachenkatarrh, Asthma, Bronchitis	Pyrrolizidinalkaloide, wie z.B. Senecionin, Senkirkin	Im Tierexperiment mutagene und kanzerogene Wirkung (Röder 1982)
<i>Senecio-Arten</i> (Kreuzkraut)	In der Volksheilkunde sehr vielfältige Verwendung (z.B. als Wundheilmittel usw.)	Pyrrolizidinalkaloide, wie z.B. Senecionin, Senkirkin	Im Tierexperiment mutagene und kanzerogene Wirkung (Röder 1982)
<i>Arnica montana</i> (Bergwohlverleih)	Prellungen, Quetschungen, Verstauchungen, rheumatische Beschwerden, Durchblutungsstörungen, Neuralgien	Sesquiterpenlactone, wie z.B. Helenalin, Helenalinester	Sensibilisierung, Kontaktallergene, bei längerer Anwendung können Ekzeme auftreten (Thesen 1988)
<i>Rubia tinctorum</i> (Krappwurzel)	Harnsteinleiden	Anthranoide, wie z.B. Rubiadin, Lucidin	Bei In-vivo- und In-vitro-Testsystemen konnten genotoxische Wirkungen nachgewiesen werden (Röder 1982; Thesen 1988)

und somit gesonderte, nicht identische Wirkstoffe darstellen (Bauer et al. 1993, 1994; Hänsel, Stumpf 1994; Ihrig, Blume 1992; Reichling 1995; Thiele, Beckmann 1998; Reichling, Saller 1999). Darüber hinaus ist die galenische Formulierung und Dosierung der einzelnen Präparate unter Umständen schwer zu vergleichen. Bei Phytopharmaka analoger Zusammensetzung kommt daher der Frage nach ihrer Austauschbarkeit zentrale Bedeutung zu. Grundvoraussetzung für eine einfache Austauschbarkeit ist neben dem hinreichenden Beleg der Wirksamkeit durch aussagekräftige klinische

Studien vor allem der Nachweis der therapeutischen Gleichwertigkeit der jeweiligen Arzneimittel.

An einem ausgewählten Beispiel – Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 und Ginkgo-biloba-Einfachextrakt – soll dieser Sachverhalt anschaulich verdeutlicht werden.

Pharmazeutische Qualität: Bei der Herstellung des Ginkgo-Spezialextraktes EGb 761, enthalten in Tebonin® forte (DeFeudis 1991) und Rökan® (Kemper, Schmid-Schönbein 1991), wird zunächst aus den getrockneten Ginkgo-biloba-Blättern durch ein standardisiertes Wasser-Aceton-Extraktionsverfahren ein Ginkgo-Einfachextrakt erhalten. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels werden in mehreren Verfahrensschritten aus dem Einfachextrakt die inaktiven und unerwünschten Substanzen, wie zum Beispiel Biflavonoide (0,4 bis 1,9 Prozent in der Droge) und Ginkgolsäuren (ca. 2 Prozent in der Droge) weitgehend eliminiert und die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe, wie zum Beispiel Flavonolglykoside (0,5 bis 1,8 Prozent in der Droge) und Terpenlactone (0,1 bis 0,5 Prozent in der Droge) stark angereichert. Am Ende des Herstellungsverfahrens steht ein standardisierter Spezialextrakt (Droge : Extrakt-Verhältnis = 50:1) mit normiertem Gehalt an wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen: 24 Prozent Flavonolglykoside, 6 Prozent Terpenlactone, 5 bis 10 Prozent oligomere Proanthocyanidine und 5 bis 10 Prozent organische Säuren. Dagegen liegt der Gehalt an Biflavonoiden bei < 0,1 Prozent und an Ginkgolsäuren bei < 0,0005 Prozent (Ganzer 1990; Spieß, Juretzek 1993; Volz, Hänsel 1994).

Demgegenüber enthält ein unbearbeiteter Aceton-Wasser-Einfachextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern etwa 10- bis 15-mal weniger Flavonolglykoside und nur in geringen Mengen Terpenlactone (Hänsel 1990). Ähnliche Unterschiede ergeben sich auch hinsichtlich der Gehalte an Proanthocyanidinen, Carbonsäuren und anderen Inhaltsstoffen. Aus pharmazeutischer Sicht handelt es sich bei diesem unbearbeiteten Einfachextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern um einen anderen Wirkstoff, der eine andere therapeutische Qualität erwarten lässt.

Therapeutische Qualität: In einer Studie wurde ein unbearbeiteter Einfachextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern (Droge : Extrakt-Verhältnis = 10:1), der 4,95 Prozent Flavonolglykoside und 0,44 Prozent Terpenlactone enthielt, mit dem Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761 an verschiedenen Tiermodellen (z.B. Hypoxietoleranz der Maus, Hemmung des Hirnödems nach Gabe von Triethylzinn bei der Ratte) bezüglich ihrer pharmakologischen Wirkprofile vergleichend untersucht (Chatterjee 1990). In allen Testmodellen war der Ginkgo-Spezialextrakt dem Ginkgo-Einfachextrakt deutlich überlegen. So ergab zum Beispiel die Hypoxietoleranz nach Vorbehandlung mit 100 mg/kg KG und 200 mg/kg KG der Extrakte die in Tababelle 18 dargestellten Überlebensraten. Weiter war schon bei einer Gabe von 10 mg/kg/Tag EGb 761 nach fünftägiger Behandlung eine dosisabhängige Reduktion des triethylzinninduzierten Hirnödems der Ratte nachweisbar. Die ED₅₀ betrug 23,2 mg/kg/Tag. Demgegenüber ließ sich für den Ginkgo-Ein-

TABELLE 18 ■ HYPOXIETOLERANZ NACH VORBEHANDLUNG.
VERGLEICHE GINKGO-SPEZIALEXTRAKT/-EINFACHEXTRAKT

Dosis	Ginkgo-Spezialextrakt (EGb 761)	Ginkgo-Einfachextrakt
100 mg/kg KG	84 %	28 %
200 mg/kg KG	100 %	40 %

fachextrakt bis zu Dosen von 30 mg/kg/Tag keine Wirkung in diesem Testmodell nachweisen.

Damit wird deutlich, dass die stoffliche Identität, das heißt die qualitativ und quantitativ gleiche Zusammensetzung, neben der speziellen galenischen Formulierung eine wesentliche Voraussetzung für eine vergleichbare Bioverfügbarkeit und therapeutische Wirksamkeit zweier pflanzlicher Zubereitungen darstellt. Um Phytopharmaka mit analoger Zusammensetzung hinsichtlich ihrer pharmazeutischen Qualität, therapeutischen Wirksamkeit und toxikologischen Unbedenklichkeit vergleichend bewerten zu können, ist daher eine angemessene Deklaration erforderlich. Diese muss mindestens folgende Angaben enthalten (Zündorf, Dingermann 1997):

1. Genaue Bezeichnung des extrahierten Pflanzenteils (Drogenbezeichnung)
2. Genaue Bezeichnung des Extraktes (z.B. Trockenextrakt)
3. Menge des Extraktes
4. Verhältnis von Droge zu nativem Extrakt (DEV) in der natürlichen Spannweite
5. Art und Konzentration des Extraktionsmittels
6. Indikationsfeld
7. Empfohlene Tagesdosis.

Im Zusammenhang mit der Bewertung und Vergleichbarkeit von Phytopharmaka wurde von Uehleke et al. (1994) ein Phytoäquivalenzkonzept vorgeschlagen. Nach diesem Konzept soll aufgrund der qualitativen und quantitativen Erfassung der wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe ein Vergleich verschiedener Zubereitungen aus einer bestimmten Arzneipflanze möglich sein, ohne dass für jede Zubereitung die klinische Wirksamkeit erneut geprüft werden muss. Das Phytoäquivalenzkonzept wird sehr kontrovers diskutiert. Viele Experten sind der Meinung, dass die therapeutische Äquivalenz zweier analog zusammengesetzter Extrakte bzw. Phytopharmaka, die aus derselben Arzneipflanze gewonnen wurden, nur über geeignete klinische Studien nachgewiesen werden kann. Auch pharmakologische Vergleichsuntersuchungen seien hierzu meist nicht geeignet, weil sie zu spezifisch auf die Wirkqualitäten einzelner Inhaltsstoffe abstellen.

Zurzeit befinden sich Phytopharmaka mit unterschiedlichem Zulassungsstatus auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Dies hängt zum Teil mit der Entwicklung der nationalen und supranationalen Arzneimittelgesetzgebung zusammen (Tab. 19).

Nach dem 2. Arzneimittelgesetz (AMG) von 1976, das am 1. Januar 1978 in Kraft trat, werden alle neuen Arzneimittel, einschließlich der Phytopharmaka, in einem speziellen Zulassungsverfahren auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft. Für die bereits im Markt befindlichen Phytopharmaka und andere Fertigarzneimittel wurde eine Übergangsfrist von zwölf Jahren eingeräumt, in der diese Arzneimittel aufgrund einer so genannten »Fiktivzulassung« verkehrsfähig blieben. Danach hätten alle »Altarzneimittel« bis zum 31. Dezember 1989 (später verlängert auf den 30. April 1990) den Nachweis von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nach dem neuen AMG im Rahmen der Nachzulassung erbringen müssen. Das Nachzulassungsverfahren ist aber bis heute noch nicht abgeschlossen.

Nachzulassungsverfahren

Für bekannte Stoffe im Nachzulassungsverfahren (§ 22 Abs. 3 AMG) dürfen auch anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial bzw. bibliographische Unterlagen verwendet werden. Dabei handelt es sich um toxikologische, pharmakologische und klinische Unterlagen in Form von kontrollierten Studien, nicht kontrollierten Studien, Anwendungsbeobachtungen,

TABELLE 19 ■ UNTERSCHIEDLICHER ZULASSUNGSSTATUS VON PHYTOPHARMAKA, DIE SICH AUF DEM DEUTSCHEN ARZNEIMITTELMARKT BEFINDEN

Status des Phytopharmakons	Angaben bei Anwendungsgebieten	Kennzeichnung
Arzneimittel mit Zulassung (§ 21 AMG)	Definierte Indikation	Zulassungsnummer
Arzneimittel mit Nachzulassung (§ 105 AMG)	Definierte Indikation	Zulassungsnummer
Arzneimittel zur traditionellen Anwendung (§ 109a AMG)	Traditionell angewendet bei ...	Zulassungsnummer
Arzneimittel im Nachzulassungsverfahren (§ 105 AMG)	Häufig Aufzählung zahlreicher Anwendungsmöglichkeiten	Registriernummer oder keine Angaben
Arzneimittel mit Verzicht auf Nachzulassung (2004-Regelung)	Häufig Aufzählung zahlreicher Anwendungsmöglichkeiten	Registriernummer oder keine Angaben

Sammlungen von Einzelfallberichten, die eine wissenschaftliche Auswertung ermöglichen. Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial gilt auch das nach wissenschaftlichen Methoden aufbereitete medizinische Erfahrungsmaterial, zum Beispiel in Form von wissenschaftlicher Fachliteratur und von Gutachten von Fachgesellschaften. Ein im Nachzulassungsverfahren zugelassenes Phytopharmakon hat ebenfalls klare Indikationsangaben und trägt eine Zulassungsnummer.

Bis zum In-Kraft-Treten der 5. AMG-Novelle (1994) war das wissenschaftliche Erkenntnismaterial zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von pflanzlichen Drogen bzw. Drogenzubereitungen durch die frühere Kommission E im damaligen BGA (jetzt BfArM) aufzubereiten. Die von der Kommission E erstellten und bewerteten (positiv, neutral, negativ) stoffbezogenen Aufbereitungsmonographien wurden im Bundesanzeiger veröffentlicht. Von 1984 bis 1994 hat die Kommission E über 300 Aufbereitungsmonographien erstellt. Bei negativ bewerteten Drogen war entweder die Wirksamkeit nicht ausreichend wissenschaftlich belegt oder das Risiko größer als der zu erwartende Nutzen. Mit In-Kraft-Treten der 5. AMG-Novelle 1994 wurde die Nachzulassung von Phytopharmaka mit relativ hohen Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis versehen. Die neu geschaffene Kommission E im BfArM ist zwar an der Nachzulassung weiter zu beteiligen, ihr gesetzlicher Auftrag zur stoffbezogenen Aufbereitung des wissenschaftlichen Erkenntnismaterials ist jedoch entfallen.

Für »traditionell« angewendete Phytopharmaka wurde durch die 5. AMG-Novelle (§ 109a AMG) die Möglichkeit eines erleichterten Nachzulassungsverfahrens geschaffen. Hiernach sind die Anforderungen an die Wirksamkeit erfüllt, wenn das Arzneimittel Anwendungsgebiete beansprucht, die in einer Liste für Stoffe und Stoffkombinationen anerkannt sind. Diese werden nach Anhörung von einer vom Bundesministerium berufenen Kommission unter Berücksichtigung der Besonderheiten dieser Arzneimittel und der tradierten und dokumentierten Erfahrung festgelegt.

Die Bestätigung der pharmazeutischen Qualität erfolgt per eidesstattlicher Erklärung des pharmazeutischen Herstellers. Dieser muss erklären, dass die pharmazeutische Qualität des Präparates den Anforderungen der Arzneimittelprüfrichtlinien entspricht. Das Präparat trägt eine Zulassungsnummer.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Präparates werden vom BfArM nicht geprüft. Daher dürfen die Präparate keine Wirkungen versprechen, die sich auf die Behandlung einer Erkrankung beziehen. Sie erhalten den Zusatz »traditionell angewendet«. Solche Anwendungsgebiete sind:

- Zur Stärkung oder Kräftigung des ...
- Zur Besserung des Befindens ...
- Zur Unterstützung der Organfunktion des ...
- Zur Vorbeugung gegen ...
- Als mild wirkendes Arzneimittel bei ...

Die 5. AMG-Novelle räumte dem pharmazeutischen Hersteller auch die Möglichkeit ein, auf eine Nachzulassung zu verzichten (§ 105 Abs. 5c AMG). In einem solchen Fall erlischt die Zulassung für ein fristgerecht angezeigtes Arzneimittel am 1. Januar 2005, sofern der pharmazeutische Unternehmer bis zum 31. Dezember 1995 gegenüber dem BfArM erklärt hat, dass er den Antrag auf Verlängerung der Zulassung zurücknimmt. Ein solches Präparat trägt in der Regel eine Registriernummer. Mit In-Kraft-Treten der 10. AMG-Novelle wird die 2004-Regelung entfallen.

Neuzulassungsverfahren

Soll ein Phytopharmakon neu zugelassen werden, dann muss durch umfangreiche analytische, pharmakologische, toxikologische und klinische Prüfungen der Nachweis der pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Präparates erbracht werden. Für die beiden letztgenannten Kriterien können bei bekannten Stoffen grundsätzlich auch bibliographische Daten herangezogen werden. Ein neu zugelassenes Phytopharmakon hat, wie andere Fertigarzneimittel auch, klare Indikationsangaben und eine Zulassungsnummer. Die Verlängerung der Zulassung muss vom pharmazeutischen Unternehmer alle fünf Jahre neu beantragt werden.

Standardzulassungen

Nach § 36 Abs. 1 AMG können Arzneimittel, bei denen eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der menschlichen Gesundheit nicht zu befürchten ist und bei denen die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erwiesen sind, nach Anhörung von Sachverständigen durch Rechtsverordnung von der Pflicht zur Zulassung freigestellt werden. Diese Rechtsverordnung, die selbstverständlich auch für Phytopharmaka gilt, soll das BfArM vor einer Antragsflut auf Zulassung bewährter Phytopharmaka schützen, sowie insbesondere Krankenhäuser und Apotheken von der Pflicht auf Antragsstellung für bekannte und unbedenkliche Phytopharmaka, wie zum Beispiel Baldriantinktur oder Kamillenblüten, entlasten. In den Standardzulassungen werden unter anderem Zusammensetzung, Kennzeichnung, Darreichungsform und Anwendungsart genau festgelegt.

Europäische Zulassungsverfahren

Das europäische Zulassungssystem beruht auf einer Dreiteilung:

1. Nationale Zulassungen.
2. Zulassungen, die über ein dezentrales Anerkennungsverfahren erteilt werden.
3. Zulassungen, die über ein zentrales Antragsverfahren in allen europäischen Mitgliedstaaten direkt in den Verkehr gebracht werden dürfen.

Die zentrale Anlaufstelle für alle Fragen der Arzneimittelbewertung in Europa ist die europäische Agentur für die Bewertung von Arzneimitteln (EMA = The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) mit Sitz in London, die als Koordinator zwischen den nationalen Zulassungsbehörden fungiert.

Für Phytopharmaka ist ein Zulassungsverfahren auf der Basis gegenseitiger Anerkennung nationaler Zulassungsentscheidungen vorgesehen. Danach kann eine bereits erteilte nationale Zulassung für ein bestimmtes Phytopharmakon ab dem 1. Januar 1998 nur noch über ein dezentrales Anerkennungsverfahren auf andere Mitgliedstaaten der EU ausgedehnt werden. Die Bezeichnung »traditionell angewendete« pflanzliche Arzneimittel wird es auf EU-Ebene nicht geben, da nationale Anwendungsverfahren nicht auf andere europäische Länder übertragbar sind.

ESCOP-Monographien

Die European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), eine Dachorganisation nationaler Fachgesellschaften für Phytotherapie, wurde 1989 in Köln gegründet. Sie verfolgt das Ziel, harmonisierte Bewertungskriterien für Phytopharmaka in Europa zu schaffen. Die ESCOP erarbeitet Monographievorschläge zu Arzneidrogen auf europäischer Ebene, so genannte Euro-SPCs (SPCs = Summaries of Products Characteristics), sie fördert Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der Phytotherapie und setzt sich für eine größere Akzeptanz der Phytotherapie in Europa ein. Die erarbeiteten Monographievorschläge werden einem internationalen Hochschullehrergremium, dem »Board of Supervising Editors«, zur Begutachtung vorgelegt. Bislang hat die ESCOP über 100 Monographien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit häufig verwendeter Arzneipflanzen erstellt. Weitere Monographien sind in Bearbeitung (Reichling, Saller 1998; Gaedcke, Steinhoff 1999).

Die Monographien der ESCOP vermitteln als wissenschaftliches Erkenntnismaterial einen fundierten Überblick über die neuere Literatur zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneipflanzen und deren Zubereitungen. Die bibliographischen Daten können als Grundlage für ein erfolgreiches Durchlaufen eines dezentralen Zulassungsverfahrens im Rahmen der gegenseitigen Anerkennung dienen.