Haben Phytopharmaka in Europa zukünftig noch eine Chance?

Möglichkeiten und Bewertungsmaßstäbe für die Zulassung von Phytopharmaka

Dieter Loew¹, Barbara Steinhoff²

¹DE-Wiesbaden

² Bundesverband der Arzneimittelhersteller eV, DE-Bonn

Zweifelsohne haben die moderne Diagnostik mit bildgebenden und funktionsprüfenden Verfahren und die Arzneimittelforschung mit Entwicklung innovativer Substanzen wesentlich zur Ausrottung einiger Krankheiten und gezielten Behandlung bestimmter Erkrankungen mit Reduktion von Morbidität und Lebensverlängerung geführt. Massgebend waren moderne elektronische Geräte, molekularpharmakologische Testmethoden und gezielte Synthese von Arzneistoffgruppen. Fast parallel hierzu wurden über Jahrhunderte bewährte und auf Empirie basierende Naturheilmittel durch EG-Rechtsanforderungen an den Nachweis der Wirksamkeit [1], Paradigmenwechsel zur evidenzbasierten Medizin [2–7] sowie Pharmakoökonomie durch Vorgaben von Leitlinien mit der Gefahr von zukünftig bindenden Richtlinien und politische Restriktionen [8] verdrängt und die ärztliche Erfahrung und Therapiefreiheit eingeschränkt. Vielfach wird aus der Beeinflussung statistisch signifikanter Kenngrößen und Surrogaten aus randomisierten prospektiven Doppelblindstudien auf Wirksamkeit geschlossen. Der Begriff Wirksamkeit wird absolutiert, der Patient instrumentalisiert und die Behandlung durch den Arzt formalisiert. Diesem Paradigmenwechsel könnte unter der Bedingung zugestimmt werden, dass praktische Medizin eine naturwissenschaftliche Tätigkeit ist, ähnlich einem Experiment. Der Begriff Wirksamkeit wird unterschiedlich definiert und seine

Moderne Diagnostik und Entwicklung innovativer chemisch-definierter Arzneimittel haben wesentlich zur Reduktion von Morbidität und Lebensverlängerung geführt. Parallel hierzu wurden über Jahrhunderte bewährte, auf Empirie von „Trial and Error“ basierende Naturheilmittel durch EG-Rechtsanforderungen mit Nachweis von Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, Paradigmenwechsel zur evidenzbasierten Medizin, Pharmakoökonomie mit Vorgaben von Leitlinien und politische Restriktion verdrängt und die ärztliche Erfahrung und Therapiefreiheit eingeschränkt. Es stellt sich die berechnigte Frage nach der Relevanz und Übertragbarkeit von experimentellen Daten auf den Menschen und die Überschätzung ephemerer klinischer Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien auf den Einzelfall. Patienten, Ärzte und fachkompetente Natur-Wissenschaftler fordern, der Naturheilkunde neben der Schulmedizin innerhalb der Grundversorgung einen gebührenden Platz einzuräumen. Mit Inkrafttreten der Richtlinie 2004/24 EG und Umsetzung in nationales Recht besteht neben dem Weg der Zulassung als „well-established medicinal use“ basierend auf pharmakologisch-toxikologischen Studien oder bibliographischen Unterlagen, für Phytopharmaka mit langer Tradition die Möglichkeit eines vereinfachten Registrierungsverfahrens als „traditional use“. Hierdurch kann langjähriger Erfahrung in der medizinischen Anwendung Rechnung getragen und der Stellenwert der Phytopharmaka in Europa gefestigt werden.

Schlüsselwörter: *Trial and Error*, evidenzbasierte Medizin, Schulmedizin, Komplementärmedizin, EG-Richtlinien, *Herbal Medicinal Products Committee*, *well-established medicinal use*, *traditional use*

Do Herbal Medicinal Products have a Future in Europe?

Options and assessment criteria for the marketing and regulation of herbal medicinal products

Modern diagnostics and the development of innovative chemically defined medicinal products have contributed considerably to the reduction of morbidity and to a life extension. In parallel, natural remedies well-tried for centuries and based on the empirical findings of 'trial and error' have been circumscribed by EC regulatory requirements including the proof of quality, efficacy, safety. The paradigm shift towards evidence-based medicine and pharmacoeconomics with guidelines and political restrictions is limiting the free practice of medical therapy. The authors of this essay question the relevance and transferability of experimental data on human beings and overestimation of ephemeral clinical results from randomised clinical studies on individual cases. Patients, physicians and experts in natural science demand that natural therapy is granted an appropriate position besides conventional therapy within basic health care in accordance with Directive 2004/24/EC and its implementation into national law providing the option of a simplified registration procedure in the field of the 'traditional use' for herbal medicinal products having a long tradition, besides the marketing authorisation procedure in the field of the 'well-established medicinal use' based on pharmacological-toxicological or bibliographic documentation. Thus, long-standing experience in medicinal use can be taken account of, and the position of herbal medicinal products in Europe can be strengthened.

Key words: Trial and error, Evidence-Based Medicine, conventional medicine, complementary medicine, EC Directives, Herbal Medicinal Products Committee, well-established medicinal use, traditional use

Umschreibung hängt vom jeweiligen Betrachter ab z.B. Pharmakologen, Biometriker, Kliniker, Pharmaökonom, Anwender und Patienten. Einigkeit besteht jedoch in der Aussage, dass es sich um ein ärztlich wertendes Urteil mit therapeutischem Nutzen handelt. Wirksamkeit besitzt normativen Charakter, umfasst die Summe aller in einer bestimmten therapeutischen Situation, bei einer definierten Indikation und einem bestimmten Patienten erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels und ist als Heilung, Linderung einer Krankheit bzw. krankhafter Beschwerden, als Besserung von Missempfindungen, als Vermeidung einer Krankheit oder krankhaften Komplikationen erkennbar. Wirksamkeit ist damit kein absoluter Begriff, sondern muss am konkreten Heilungsanspruch gemessen werden und kann deshalb nur ein Wahrscheinlichkeitsurteil sein [9]. Nach ÜBERLA [10] „steht im Blickpunkt nicht, wie ein Patient behandelt werden soll, sondern wie die Patienten tatsächlich in der Routine der medizinischen Versorgung behandelt werden“. Nach vielen Studien „klafft ein grosser Unterschied zwischen dem, wie behandelt werden soll, und dem, wie tatsächlich behandelt wird“. Wichtigstes Kriterium sind deshalb *Outcomes* anhand der empirisch erfassten Lebensqualität. Den Patienten interessieren gesicherte RCT (randomised clinical trial) weniger als die Beeinflussung seiner subjektiven Beschwerden“.

Widerspruch: Theorie und praktische Erfahrung

Beispiele der letzten Zeit haben gezeigt, dass Theorie und übertriebenes Marketing vielfach der praktischen Erfahrung nicht standhielten. Erinnerung sei an den aus Experimenten postulierten besonderen Wirkungsmechanismus der Coxibe als selektiver Hemmer von COX-2 mit stärkerer analgetischer, antiphlogistischer Wirkung und geringerer Inzidenz an Erosionen bzw. Magen-Darm-Ulcera. Bereits wenige Jahre nach ihrer Einführung hat sich

ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären, zerebrovaskulären und schweren Nebenwirkungen herausgestellt [11]. Ungeklärt sind noch die Nebenwirkungen auf die Niere in der Langzeitanwendung, da Coxibe die Nierenfunktion einschränken, zur Retention von Wasser und Elektrolyten führen und den Blutdruck steigern. Inzwischen wurde der Vertrieb von Valdecoxib wegen substanzspezifischer schwerwiegender kutan-allergischer Symptome und negativer Nutzen-Risiko-Bewertung ausgesetzt. Die Idee der Synthese von hochspezifischen Antikörpern gegen Alzheimer-Plaques und die Impfung von Alzheimer-Patienten mit dem Eiweiss Amyloid-beta als Antigen ist einleuchtend, musste vorerst wegen aseptischer Meningoenzephalitiden aufgegeben werden. Zurückhaltend werden Sicherheit und Effektivität von Infliximab, ein monoklonaler chimärer IgG1-Antikörper, der TNF- α bindet und neutralisiert, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wegen Antikörperreaktion, Wirkungsverlust und schweren Nebenwirkungen wie Sepsis und Tuberkuloseaktivierung diskutiert [12]. Kritisch wird der generelle Einsatz von ACE-Hemmern bei KHK-Patienten beurteilt, nachdem sich Placebo und ACE-Hemmer in Langzeitstudien in den primären Endpunkten kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Revaskularisierung nicht unterschieden [13]. Wird nicht die experimentelle und vielfach theoretische Wissenschaft für die Durchsetzung der Pharmakoökonomie missbraucht? Sollte die Humanwissenschaft nicht mehr holistisch d.h. ganzheitsmedizinisch denken und nach therapeutischen Lösungen für den Einzelfall suchen? Wie steht es unter diesem Aspekt um die Zukunft von pflanzlichen Arzneimitteln in Europa?

In der Schweiz wurde kürzlich die Volksinitiative "Ja zur Komplementärmedizin" bei der Bundeskanzlei in Bern eingereicht. Die Initiative verfolgt das Ziel, Gesetze und Verordnungen so anzupassen, dass innerhalb der Gesundheitsversorgung der Bevölkerung die Komplementärmedizin neben der Schulmedizin ihren gebührenden Platz erhält, nachdem in den vergangenen

Monaten die ärztliche Komplementärmedizin aus der Grundversicherung herausgenommen wurde (mit Ausnahme der Akupunktur sowie der in der Spezialitätenliste aufgeführten Phytopharmaka). Blickt man nach Europa, so ist es um die Erstattungsfähigkeit pflanzlicher Arzneimittel nicht gerade gut bestellt. In Deutschland wurden im Januar 2004 alle nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittel und damit auch alle Phytopharmaka bis auf wenige Ausnahmen von der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen ausgenommen. Neue arzneimittelrechtliche Entwicklungen allerdings können sich auf europäischer Ebene positiv auf den Markt der Phytopharmaka auswirken, der nicht in allen europäischen Ländern gleichermassen etabliert ist. So hatte nach Erhebungen von IMS International im Jahr 2004 Deutschland am europäischen Phytopharmakamarkt den grössten Anteil mit 38%, Frankreich den zweitgrössten mit 21%, gefolgt von Italien, Polen, Grossbritannien, Spanien und anderen Ländern. Pflanzliche Arzneimittel müssen – wie alle anderen Arzneimittel auch – zugelassen werden und hierfür ihre Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit belegen. Da im Gegensatz zu chemisch-synthetischen Arzneimitteln der arzneilich wirksame Bestandteil die Zubereitung aus einer Pflanze bzw. aus einem Pflanzenteil (z.B. Extrakt) und damit ein Vielstoffgemisch komplexer Zusammensetzung ist, gelten auch im neuen europäischen Rechtsrahmen für Phytopharmaka einige Besonderheiten, die bei der Beurteilung entsprechend berücksichtigt werden müssen. Dies soll im Folgenden näher beleuchtet werden.

Europäisches Zulassungssystem

Die Grundlage für die Zulassung von Arzneimitteln einschliesslich der Phytopharmaka ist die sog. kodifizierte Richtlinie 2001/83/EG. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit können entweder durch pharmakologisch-toxikologische und klinische Studien oder in Form des bibliographischen Nach-

weises nach Artikel 10a der Richtlinie belegt werden. Darüber hinaus existieren derzeit in mehreren Mitgliedstaaten Möglichkeiten zum erleichterten Nachweis der Wirksamkeit für bestimmte Produktgruppen, beispielsweise die Möglichkeit der traditionellen Nachzulassung nach § 109a AMG in Deutschland oder das Verfahren nach § 17a des Österreichischen Arzneimittelgesetzes.

Die Option der bibliographischen Zulassung ist für pflanzliche Arzneimittel vor dem Hintergrund interessant, dass sie in den meisten Fällen bekannte Bestandteile enthalten und im Regelfall nicht über alle Studien und Unterlagen verfügen, deren Beurteilung für innovative Arzneimittel unerlässlich wäre, wie z.B. Toxizitätsstudien. Da es grundsätzlich sachgerecht erscheint, Arzneimittel mit altbekannten Bestandteilen, die z.T. seit Jahrzehnten im Verkehr sind, entsprechend ihrem geringeren Risikopotential zu beurteilen, hatte die Europäische Kommission vor mehreren Jahren den Begriff des „well-established medicinal use“ („allgemein medizinisch verwendet“) neu definiert. Demnach können für Arzneimittel mit bekannten Bestandteilen im Rahmen der Zulassung beispielsweise auch epidemiologische Daten sowie weitere publizierte wissenschaftliche Literatur Verwendung finden.

Unterschiedliche Bewertungsmassstäbe

Durch das Regelwerk der Europäischen Gemeinschaft waren die Mitgliedstaaten verpflichtet, alle im Markt befindlichen Arzneimittel innerhalb der vergangenen 30 Jahre auf Übereinstimmung mit den europäischen Regelungen zu überprüfen. Die Richtlinie machte allerdings über die näheren Modalitäten dieser nachträglichen Überprüfung im Sinne einer nachträglichen „Zulassung“ keine konkreten Vorgaben, so dass durch die z.T. recht unterschiedliche Art und Weise der praktischen Umsetzung der europäischen Richtlinien in den einzelnen Ländern verschiedene Systeme zur Überprüfung der existierenden Märkte

entstanden. Daraus resultierten z.T. auch unterschiedliche Ansätze zur Bewertung neuer pflanzlicher Arzneimittel in Zulassungsverfahren. Hinzu kamen eigene landestypische Traditionen und auch therapeutische Erfahrungen mit pflanzlichen Arzneimitteln, so dass sich insgesamt Unterschiede in den Bewertungsmassstäben, die die nationalen Behörden an die Überprüfung pflanzlicher Arzneimittel anlegen, entwickelten.

Harmonisierung von Bewertungskriterien

Mit dem Ziel, harmonisierte Bewertungskriterien für Phytopharmaka in Europa zu schaffen, war 1989 die *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP) als Dachorganisation nationaler wissenschaftlicher Fachgesellschaften für Phytotherapie gegründet worden. Neben der Hauptaufgabe, die sich auf die Erstellung von Monographievorschlägen für Arzneipflanzen und deren Zubereitungen erstreckt, hat sich ESCOP als weiteres Ziel gesetzt, die Forschung auf dem Gebiet der Phytotherapie zu unterstützen und zur Förderung ihrer Akzeptanz auf europäischer Ebene beizutragen. Die Monographien der ESCOP können einen detaillierten Überblick über die neuere Literatur bieten und als wissenschaftliches Erkenntnismaterial den pharmazeutischen Unternehmen im Zulassungsverfahren wertvolle Hinweise für die Erstellung der Sachverständigengutachten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geben, die Gutachten müssen jedoch präparatespezifisch erarbeitet werden.

Behördliche Bewertung durch die HMPWP

Im Jahr 1997 war bei der europäischen Zulassungsagentur EMEA die *Herbal Medicinal Products Working Party* (HMPWP) gegründet worden, in der Vertreter der Gesundheitsbehörden der Mitgliedstaaten der Europäischen Union mitarbeiten und die in den vergangenen Jahren eine Vielzahl

von Leitlinien im Bereich der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit pflanzlicher Arzneimittel erstellt hat. Die Arbeitsgruppe hat ihre Meinung zum Ausdruck gebracht, dass die Monographien der ESCOP einen wertvollen und aktuellen Überblick über die publizierte wissenschaftliche Literatur darstellen und als Material zum Beleg für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in einer bibliographischen Zulassung, also im Bereich des „well-established medicinal use“ verwendet werden können. Die Gruppe hat auf Basis der ESCOP-Monographien sog. „Core-data“ geschaffen, die als Leitlinien für Behörden und Antragsteller im dezentralen europäischen Zulassungsverfahren verwendet werden können. Alle Arbeitspapiere der HMPWP können auf der Website der EMEA unter www.emea.eu.int abgerufen werden.

Die Richtlinie über traditionelle pflanzliche Arzneimittel

Am 30.04.2004 ist die Richtlinie über traditionelle pflanzliche Arzneimittel (Richtlinie 2004/24/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.03.2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich traditioneller pflanzlicher Arzneimittel) in Kraft getreten. Sie regelt zwei wesentliche Bereiche: zum einen die Schaffung eines neuen Ausschusses (*Herbal Medicinal Products Committee* – HMPC) auf europäischer Ebene als Nachfolger der HMPWP, zum anderen die Einführung eines Registrierungsverfahrens für traditionelle pflanzliche Arzneimittel in den einzelnen Mitgliedstaaten der Europäischen Union. Die Richtlinie wurde vor dem Hintergrund geschaffen, dass zahlreiche Arzneimittel trotz ihrer langen Tradition nicht die Anforderungen einer allgemeinen medizinischen Verwendung, einer anerkannten Wirksamkeit und eines annehmbaren Sicherheitsgrades („well-established medicinal use“) erfüllen und dadurch den Anforderungen für eine Genehmigung für das Inverkehr-

bringen nicht gerecht werden. Die EU-Mitgliedstaaten mussten die Richtlinie bis zum 30.10.2005 in ihre jeweiligen Rechtssysteme umsetzen. In Deutschland beispielsweise ist dies durch die 14. Novelle zum Arzneimittelgesetz, die am 6.9.2005 in Kraft getreten ist, erfolgt.

Der neue Ausschuss HMPC

Der auf Basis der genannten Richtlinie eingerichtete HMPC gehört der Zulassungsagentur EMA an und besteht aus jeweils einem Mitglied und einem Stellvertreter pro Mitgliedstaat. Er kann maximal fünf zusätzliche Mitglieder kooptieren, die aufgrund ihrer spezifischen wissenschaftlichen Kompetenz ausgewählt werden, und hat die Aufgabe, Monographien sowohl für den Bereich des „well-established medicinal use“ im „normalen“ Zulassungsverfahren als auch für den Bereich des „traditional use“ im Rahmen der vereinfachten Registrierung zu erstellen. Darüber hinaus ist er beauftragt, eine Liste zu erarbeiten, die pflanzliche Stoffe, pflanzliche Zubereitungen und Kombinationen daraus zur Verwendung in traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln enthält. Diese Liste muss für jeden pflanzlichen Stoff das Anwendungsgebiet, die spezifizierte Stärke und Dosierung, den Verabreichungsweg und alle anderen für die sichere Anwendung des pflanzlichen Stoffes erforderlichen Informationen enthalten. Der Ausschuss hat auch die Aufgabe, in Zweifelsfällen festzulegen, ob für eine bestimmte Arzneipflanze die Tradition innerhalb Europas ausreicht, beispielsweise wenn diese Pflanze traditionell in der chinesischen Medizin angewendet worden ist. Damit hat er eine umfassende Kompetenz für die Beurteilung pflanzlicher Arzneimittel auf europäischer Ebene.

Vereinfachtes Registrierungsverfahren

Die Richtlinie 2004/24/EG schafft die Möglichkeit eines speziellen vereinfachten Registrierungsverfahrens für traditionelle pflanzliche Arzneimittel.

Ein solches Arzneimittel kann auch zusätzlich Vitamine und Mineralstoffe enthalten, sofern deren Unbedenklichkeit ausreichend nachgewiesen ist und ihre Wirkung im Hinblick auf das Anwendungsgebiet des Arzneimittels die Wirkung der pflanzlichen Wirkstoffe ergänzt. Die Anwendungsgebiete, die in diesem Verfahren erteilt werden können, müssen sich auf relativ geringfügige Gesundheitsstörungen beziehen, also so beschaffen sein, dass das Produkt ohne ärztliche Aufsicht angewendet werden kann. Ferner muss eine bestimmte Stärke und Dosierung gegeben sein und es sich um eine Zubereitung handeln, die oral, äusserlich oder zur Inhalation angewendet wird. Die pharmazeutische Qualität muss ausreichend belegt sein, ebenso die Unbedenklichkeit. Die Wirksamkeit muss basierend auf langer Anwendung und Erfahrung plausibel sein, wobei für die Dauer der Tradition 30 Jahre innerhalb der EU gefordert werden, Produkte aus dem aussereuropäischen Bereich müssen mindestens 15 Jahre innerhalb Europas belegen können, anderenfalls entscheidet der zuständige Ausschuss darüber, ob der Traditionsbeleg ausreicht. Im einzelnen regelt die Richtlinie, welche Angaben und Unterlagen dem Antrag auf Registrierung beigelegt werden müssen. Wichtig ist hierbei ein bibliographischer Überblick zur Unbedenklichkeit zusammen mit einem Sachverständigengutachten.

Nimmt der Antragsteller auf die vom HMPC erstellte Liste als „traditionell“ anerkannter Stoffe/ Zubereitungen Bezug, so brauchen keine eigenen Unterlagen zum Beleg der Unbedenklichkeit und der traditionellen Anwendung vorgelegt zu werden. Insofern bedeutet diese „europäische Traditionsliste“ eine Erleichterung des Registrierungsverfahrens. Ein Antrag auf Registrierung wird beispielsweise abgelehnt, wenn die Anwendungsgebiete ungeeignet sind, das Produkt unter normalen Anwendungsbedingungen schädlich sein könnte, die Angaben über die traditionelle Verwendung unzureichend sind, insbesondere wenn die pharmakologischen Wirkungen oder die Wirksamkeit auf der Grundlage langjähriger Verwen-

dung und Erfahrung nicht plausibel sind, oder wenn die pharmazeutische Qualität nicht ausreichend nachgewiesen ist.

In der Kennzeichnung und der Werbung muss darauf hingewiesen werden, dass das Produkt ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Verwendung für ein spezifiziertes Anwendungsgebiet ausschliesslich aufgrund langjähriger Erfahrung ist und dass ein Arzt oder eine in einem Heilberuf tätige qualifizierte Person konsultiert werden sollte, wenn die Symptome bei Anwendung des Arzneimittels weiter bestehen oder andere als die in der Packungsbeilage erwähnten Nebenwirkungen auftreten.

Zusammenfassung mit Ausblick

Arzneipflanzen und ihre Zubereitungen gehören zu den ältesten Heilmitteln, werden seit Menschengedenken angewendet und haben eine lange Geschichte. Es gibt sie seit dem Altertum. Im Verlauf von Jahrtausenden erfolgte ihre Anwendung nach dem Prinzip „Trial and error“. Was sich bewährte, wurde in den sich ständig vergrössernden Arzneimittel-Fundus aufgenommen, fortgeschrieben, oder abgelehnt. Auch heute sind sie ein wichtiger Bestandteil in der Pharmakotherapie, sei es in der ärztlichen Versorgung des Patienten oder im Rahmen der Selbstmedikation nach fachkompetenter Beratung durch den Arzt und Apotheker. Das gesteigerte Interesse an pflanzlichen Arzneimitteln geht unter anderem aus Untersuchungen des Instituts für Demoskopie Allensbach [15] hervor, die seit 1970 in regelmässigen Abständen durchgeführt werden. Aber auch bei Ärzten, die sich zunehmend mit der Naturheilkunde befassen, sind pflanzliche Arzneimittel nicht nur eine Alternative zu chemisch definierten Substanzen, sondern werden auch als Mittel der ersten Wahl eingesetzt [9].

Mit dem Inkrafttreten der Richtlinie über traditionelle pflanzliche Arzneimittel und der Umsetzung in die nationalen Rechtssysteme wird es in Zukunft in den Mitgliedstaaten der EU

möglich sein, für pflanzliche Arzneimittel neben dem Weg der Zulassung („well-established medicinal use“) auch den Weg der vereinfachten Registrierung zu beschreiten. Der neue Ausschuss HMPC wird bei der künftigen Gestaltung des Marktes eine entscheidende Rolle spielen. Problematisch wäre es, wenn pflanzliche Produkte überwiegend in den Bereich des „traditional use“ eingeordnet würden, denn dann würde die Motivation von Herstellern, die Indikationen ihrer Produkte durch klinische Forschung abzusichern, gegen Null gehen. Sinnvoll wäre es daher, bei ausreichender Datenlage zur Wirksamkeit weitmöglichst den Bereich des „well-established medicinal use“ aufrecht zu erhalten und in den Fällen, in denen diese Bedingungen aufgrund der Datenlage nicht erfüllt werden können, die Option der traditionellen Registrierung mit niedrigeren Indikationsansprüchen zu nutzen. Spannend bleibt damit, wo die Grenze zwischen dem „well-established medicinal use“ und dem „traditional use“ gezogen wird und wieviele und welche Zubereitungen dem einen oder dem anderen Bereich zugeordnet werden.

Literatur

1. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Union Nr. L 311/67 vom 28. November 2001.
2. Antes G, Bassler D, Galandi D. Systematische Übersichtsarbeiten. Ihre Rolle in einer Evidenz-basierten Gesundheitsversorgung. Deutsches Ärzteblatt 1999;96,C437–441.
3. Antes G. EBM praktizieren. Wie erhalte ich Antwort auf meine Fragen? Münch Med Wschr 1997;139:685–688.
4. Lasek R, Müller -Oerlinghausen B. Evidence based Medicine. Ein neues Zeitalter der Medizin. Deutsches Ärzteblatt 1998;95, A1780–1782.
5. Loew D. EBM: Evidence-Based (Phyto)Medicine versus Experience-Based (Phyto)Medicine. Schweiz Zeitschr GanzheitsMedizin 2001; 13(2) 93–100.
6. Perleth M. Evidence-basierte Medizin: Eine Einführung. In Evidenz – basierte Medizin. MMV Medizin Verlag München 1998, 13–18.
7. Sackett DL, Rosenberg WMC, Cray JAM et al. Evidence - based medicine: What it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71–72, siehe auch Münch Med Wschr 1997;139:644–645.
8. Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Modernisierungsgesetz – GMG) vom 14. November 2003. BGBl. I S. 2190.
9. Loew D. Wirksamkeit und Sicherheit praxisrelevanter Phytopharmaka. Z Phytotherapie 2005;26:119–125.
10. Überla K. Anspruch und Wirklichkeit – Patientenwunsch und Phytopharmaka: Wieweit tragen EBM und Metaanalysen. In: Loew D, Blume H, Dingermann T (Hrsg). Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung V. Th. Steinkopff Verlag 1999,83–88.

11. Koelz HR, Michel B: Nicht-steroidale Antirheumatika. Deutsches Ärzteblatt 2004;101: A3041–3046.
12. Stange EF: Editorial Morbus Crohn-Fragen zur Sicherheit und Effektivität von Infliximab. Deutsches Ärzteblatt 2005;102:A 649–650.
13. The Peace Trial Investigators : Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351:2058–2068.
14. Richtlinie 2004/24/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich traditioneller pflanzlicher Arzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Union Nr. L 136/85 vom 30. April 2004.
15. Allensbacher Archiv, IfD-Umfrage 2064, 6039, 7016, Januar 2002.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. Dieter Loew
 Arzt für Pharmakologie
 Klin. Pharmakologie
 Am Allersberg 7, DE-65191 Wiesbaden
 Tel/Fax: ++49 (0)611-954 50 99