Jean-Michel Jeannin
Beat Meier

Internationale Tagung Phytotherapie 2014 in Winterthur: Pflanzliche Arzneimittel – wie lange noch?

«HMPC-Monographien – das Ende der Forschung in der Phytotherapie?»

Um die gefährdeten pflanzlichen Arzneimittel in der EU zu stützen, wurde vor 10 Jahren der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingerichtet. Darüber berichtete *Prof. Dr. Werner Knöss* (Abb. 2), Vorsitzender des HMPC und Leiter der Abteilung «Besondere Therapierichtungen und traditionelle Arzneimittel» beim Bundesamt für Arzneimittel in Bonn, unter dem Titel «HMPC-Monographien – das Ende der Forschung in der Phytotherapie?» aus erster Hand. Die Monographien sollen die Registrierung bzw. die Zulassung pflanzlicher Arzneimittel vereinfachen und den Verbleib der bestehenden pflanzlichen Arzneimittel im Markt ermöglichen. Ferner sollen die Monographien die Genehmigungsverfahren (Registrierung, Zulassung) vereinfachen und die Bewertungen von pflanzlichen Arzneimitteln europaweit harmonisieren. Bis heute wurden rund 120 Monographien zu pflanzlichen Substanzen und Zubereitungen veröffentlicht. Aufgrund der jeweils öffentlich verfügbaren Daten wird die Verwendung einer pflanzlichen Zubereitung als aus der Erfahrung gut begründet (well established use) oder lediglich als durch die Anwendungstradition belegt (traditional use) kategorisiert. Die Monographien umfassen bereits die Mehrheit der in der EU gebräuchlichen pflanzlichen Zubereitungen. Gestützt auf die Monographi-

Dass aus Arzneipflanzen pflanzliche Arzneimittel hergestellt und als solche von nationalen Behörden zugelassen werden, ist in der Schweiz und in der Europäischen Union (EU) unbestritten. Sie sind jedoch in Gefahr: Die Zulassungshürden sind mit der Zeit immer grösser geworden. Pflanzliche Arzneimittel werden von Nahrungsergänzungsmitteln und Kosmetika mit Anspruch auf Wirksamkeit konkurrenziert oder zu Medizinprodukten degradiert, wenn nach lokalen Applikationen keine Hinweise vorhanden sind, dass Stoffe aufgenommen und allenfalls metabolisiert werden. Der erforderliche Qualitätsnachweis für Präparate ausserhalb der Kategorie Arzneimittel ist unvergleichlich viel geringer. Diesem Problemkreis war der dritte und letzte Teil der internationalen Tagung «Phytotherapie 2014» (Abb. 1) im Juni 2014 in Winterthur gewidmet.

Abb. 1. Die Initiatoren der Tagung: fünf nationale und internationale Fachgesellschaften für Phytotherapie und Arzneipflanzenforschung sowie drei Institute.

en wurden bis heute über 1000 Registrierungen erteilt. Die Monographien ermöglichen die Erlangung von Registrierungen und Zulassungen, ohne dass noch Forschung nötig wäre. Sie

decken allerdings auch Wissenslücken auf. In einer Informationsgesellschaft kann vermutet werden, dass für solche Arzneimittel in Zukunft zusätzliche Informationen gefordert werden – nicht so sehr von den Behörden, sondern von den Anwendern. Insofern könnten die HMPC-Monographien, die vorerst einen bewahrenden Charakter haben, in Zukunft zum Stimulus von Forschung werden. Das ist die Vision von Werner Knöss.

Abb. 2. Werner Knöss erläuterte Hintergründe zu den HMPC-Monographien und forderte dazu auf, sich deshalb nicht von der Forschung zurückzuziehen.

«Kommt für die Phytotherapie der Weg zurück zum Arzneimittel?»

Dr. Andreas Wenng (Abb. 3), Leiter der Abteilung Komplementär- und Phytoarzneimittel bei der Schweizer

Abb. 3. Andreas Wenng von Swissmedic – Aufruf zum Mut zur Innovation.

Zulassungsbehörde Swissmedic, wurde vor die schwierige Aufgabe gestellt, sich zur Frage «Kommt für die Phytotherapie der Weg zurück zum Arzneimittel?» zu äussern. Er begann mit einigen Zahlen: Im Jahr 2013 waren 655 pflanzliche Arzneimittel bei Swissmedic zugelassen. Im Jahr 2011 waren es noch 739 und 2012 dann 734. Auf die in den zugelassenen Arzneimitteln verwendeten Arzneipflanzen heruntergebrochen, betrifft das rund 115 von 850 Arzneipflanzen, die als solche genannt wurden/werden und die in der Schweiz vorkommen. Der Bestand an pflanzlichen Arzneimitteln ist somit im Vergleich zum Potenzial eher gering. Dazu mögen verschiedene Faktoren beitragen, sicher aber nicht die Höhe der Gebühren der Swissmedic, meinte der Referent. Viel höher sind die Kosten für einen evidenzbasierten Nachweis der Wirksamkeit. Ein weiterer Faktor, der die pharmazeutischen Unternehmen zur Zurückhaltung veranlasst, ist aus Sicht des Referenten die politische Diskussion der zweiten Revision des Heilmittelgesetzes (HMG). Zu berücksichtigen sind zudem Einflüsse des Markts. Die Industrie versucht derzeit, pflanzliche Präparate auf anderen Wegen zu positionieren. Es bieten sich hier Medizinprodukte, Nahrungsergänzungsmittel und Kosmetika als Produktkategorien an. Als Folge des freien Warenverkehrs müssen solche Produkte in der Schweiz akzeptiert werden – auch wenn sie eigentlich nicht in das nationale Konzept passen. Derzeit ge-

währleistet nur eine Zulassung eine hohe Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit pflanzlicher Arzneimittel. Der hierzu notwendige hohe Aufwand kommt der Patientin bzw. dem Patienten zugute. Swissmedic selber verfügt über Instrumente zur Förderung der pflanzlichen Arzneimittel im Rahmen der Zulassungsprozesse. Der Unterstützung der Behörde mit den Instrumenten des «Scientific Advice» und des «Clarification Meetings» wurde bisher zu wenig Beachtung geschenkt. Die Kooperation mit Behörden der Nachbarländer ist im Gang; zu Beginn des Jahres wurde eine solche mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geregelt. Die Einreichung elektronischer Dossiers wurde ermöglicht. Artikel 13 des HMG erlaubt die Übernahme von Zulassungsentscheiden (oder Teilen davon) anderer Länder mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle. Dennoch wünscht sich Wenng, der leider nach kaum zweijähriger Tätigkeit bereits nicht mehr im Amt ist, wenn dieser Artikel erscheint, die Intensivierung der Forschungstätigkeit, z.B. zur Erschliessung neuer Indikationen. Er hofft auf eine Aufbruchsstimmung, damit wertvolle pflanzliche Präparate dem Markt erhalten bleiben und in Zukunft wieder vermehrt Innovationen möglich sind.

«Die Dosisfrage in der Phytotherapie»

Zum Thema «Die Dosisfrage in der Phytotherapie» sprach *Prof. Dr. Reinhard Saller* (Abb. 4), Zürich. Es handelte sich hierbei um sein Abschiedsreferat zum Abschluss seiner akademischen Karriere, nachdem seine Nachfolge an der Universität Zürich zu Beginn des Jahres 2014 installiert worden war. Pflanzliche Arzneimittel enthalten komplexe Wirkstoffe mit Vielstoffcharakter. Sie weisen genuin pleiotrope und Multi-Target-Eigenschaften auf. Wegen ihres breiten Wirkungsspektrums können sie sich in komplexen Therapiesituationen (z.B. Multi-

Abb. 4. Prof. Dr. Reinhard Saller beleuchtete in seinem Abschiedsreferat das komplexe Thema der Dosisfrage in der Phytotherapie.

morbidität) als Bestandteil einer Therapie anbieten, sozusagen eine Polypharmakotherapie mit einer einzigen Zubereitung. Ein Multikomponenten-Wirkstoff lässt sich pharmakologisch und therapeutisch nur bedingt mit der Analyse seiner stofflichen Bestandteile charakterisieren. Funktionell orientierte Betrachtungen können unmittelbar therapeutisch relevant sein: Die verschiedenen Johanniskrautextrakte zeigen bei adäquater Dosierung eine vergleichbare antidepressive Wirksamkeit, obwohl sie quantitativ und zum Teil auch qualitativ unterschiedlich zusammengesetzt sind. Auch wenn sich pflanzliche Wirkstoffe als sehr komplex darstellen, kann davon ausgegangen werden, dass auch für sie eine Dosis-Wirksamkeits-Beziehung gilt. Die meisten klinischen Untersuchungen von pflanzlichen Arzneimitteln wurden mit einer einzigen Dosisstärke durchgeführt. Die Dosisabhängigkeit der Wirksamkeit in einer bestimmten Indikation wurde nur selten geprüft. In solchen Studien nahm die Wirksamkeit mit steigender Dosis zu. Für Johanniskraut konnte zudem eine Dosisabhängigkeit für Interaktionen beobachtet werden. Die reflektierte therapeutische Erfahrung weist häu-

Abb. 5. Podiumsdiskussion mit (von links nach rechts) Werner Knöss, Reinhard Länger, Andreas Wennig, Roger Eltbogen, Wolfgang Kubelka, Heribert Pittner, Karin Kraft und Yvonne Gilli.

Jahrestagung 2015 im Zeichen der Kinder und Mütter

Für den 12. November 2015 lädt die Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie zur nächsten Jahrestagung nach Baden ein. Das Thema: «Phytotherapie in der Pädiatrie und für stillende Mütter». Die meisten pflanzlichen Arzneimittel zeigen wenige Risiken und haben eine grosse therapeutische Breite – ideale Voraussetzungen für eine Medikation in der Kinderheilkunde und bei Jugendlichen. In der Volksmedizin ist die Phytotherapie bei Kindern weit verbreitet. In der ärztlichen Behandlung allerdings hat sie ihren Stellenwert weitgehend verloren. Es gibt grosse, insgesamt jedoch unberechtigte Ängste wegen Nebenwirkungen und Zweifel hinsichtlich Vorsichtsmassnahmen und Alterseinschränkungen. Wie können wir in der Phytotherapie damit umgehen? Die 30. Jahrestagung für Phytotherapie sucht Antworten. Das detaillierte Programm wird demnächst auf www.smgp.ch und dann auch in dieser Zeitschrift publiziert.

fig darauf hin, dass die in den Zulassungen festgelegte Dosierung für eine Reihe von Patienten zu gering ist. Am Beispiel von klinischen Studien mit einem *Vitex-agnus-* und einem *Cimicifuga*-Extrakt konnte das klinisch gezeigt werden. Wirksame Dosen gehen oft über den Rahmen hinaus, den die jeweilige Zulassung vorgibt. Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Wirkungen nahmen dabei nicht zu. Die Gründe für die relativ häufig zu niedrigen Dosierungsempfehlungen sind komplex. Die direkte Übernahme von Dosierungsempfehlungen aus einschlägigen Drogenmonographien könnte ein wichtiger Grund sein. Der Dosierungsrahmen in diesen Monographien erscheint häufig als ein for-

maler, wissenschaftlicher, therapeutischer und regulatorischer Kompromiss. Hierbei scheint verständlicherweise ein eher niedriger, als «sicher» angesehener Dosierungsrahmen bevorzugt zu werden. Gegenwärtig ist es schwer abschätzbar, wie steil die Dosis-Wirksamkeits-Beziehungen verlaufen. Auch das Plateau der Dosis-Wirksamkeits-Beziehungen (ein Mass für die maximal erzielbare Wirksamkeit) lässt sich höchstens individualempirisch austesten. Es ist denkbar, dass aus diesen Gründen das Potenzial einer Reihe von pflanzlichen Arzneimitteln unterschätzt wird. Wissenschaftlich und therapeutisch gesehen müssten die Dosierungsempfehlungen in Monographien viel flexibler ge-

Abb. 6. Label für pflanzliche Arzneimittel – die Idee von Yvonne Gilli, Nationalrätin und Mitglied der Gesundheitskommission des Nationalrates.

handhabt werden können. Eine pragmatische Forschung und die Versorgungsforschung sowie auch qualifizierte Fallberichte können dazu beitragen, vermehrt Erkenntnisse zu generieren.

Podiumsdiskussion

Die anschliessende Podiumsdiskussion (Abb. 5), die die Präsidenten der organisierenden Phytotherapiegesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz mit den Vertretern der Zulassungsbehörden der drei Länder unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Kubelka, Wien, zusammenführte, zeigte Konsens bezüglich der Erfordernis, für eine ärztliche Phytotherapie über Arzneimittel verfügen zu müssen. Der Schutz dieser pflanzlichen Arzneimittel ist allerdings nicht einfach, da die nutzbringende Wirkung der Pflanzen auch anderweitiges Interesse findet. Die Regulierungen sind teilweise widersprüchlich, schlecht koordiniert und zu wenig durchdacht. So gibt es immer wieder Schlupflöcher, um Arzneipflanzen ausserhalb des Umfelds von Arzneipflanzen legal zu positionieren. Es herrschte Einigkeit, dass mit gesetzlichen Regelungen, die die Position der pflanzlichen Arzneimittel stärken, nicht so schnell zu rechnen ist. Immerhin stellte Heribert Pittner aus Österreich fest, dass die Behörden zuletzt begonnen haben, etwas pragmatischer

zu operieren als in der Vergangenheit. Behörde und Industrie müssen gemeinsam ihren Auftrag wahrnehmen. Werner Knöss äusserte die Überzeugung, dass pflanzliche Arzneimittel, mit denen Krankheiten behandelt werden können, solche bleiben werden. Nationalrätin Yvonne Gilli (Abb. 6), die das Podium ergänzte und ihre Kompetenz als Ärztin und Mitglied der Gesundheitskommission mehrfach einbrachte, betonte, dass die Revision des schweizerischen HMG an der Erleichterung der Zulassung für pflanzliche Arzneimittel festhält und klarer ausdrücken wird, was damit ge-

meint ist. Sie schlug zudem vor, für pflanzliche Arzneimittel ein Label zu schaffen. Dieses Label würde den Unterschied zwischen Arzneimittel und anderen Produktkategorien deutlich machen. Dieser Unterschied ist derzeit selbst im Fachhandel nicht erkennbar.

Sonstiges

Eine vertiefte Beschäftigung mit dem Thema «Blick in die Zukunft pflanzlicher Arzneimittel» ist auch nach der Tagung möglich, da die Ver-

anstaltung im Supplementheft 1/2014 der Zeitschrift FORSCHENDE KOMPLEMENTÄRMEDIZIN vollumfänglich dokumentiert und frei zugänglich ist unter: www.karger.com/Journal/Issue/261752. Der Bericht wurde auf der Basis des gesprochenen Wortes und mithilfe der schriftlichen Fassungen der Referierenden in obiger Ausgabe zusammengestellt. Weitere Informationen finden sich auf der Website der Tagung (<http://phytotherapie2014.smgp.ch>). Hier können unter anderem auch viele der an der Tagung präsentierten Poster eingesehen werden.