

Evidenz-basierte Medizin: Theoretisch eine gute Idee, aber...

Dr. Mathias Schmidt, Herbresearch Germany

Das europäische Arzneimittelrecht ist ein Verbraucherschutzrecht, und das ist in Prinzip begrüßenswert. Spezifisch das deutsche Arzneimittelgesetz und die Arzneimittelregistrierung wurden vor dem Hintergrund der Contergan-Katastrophe geschaffen, und seither immer weiter ausgebaut. Mittlerweile ist auch die Registrierung ein Ding der Vergangenheit: heute müssen Arzneimittel zugelassen sein. Mit der Zulassung verbunden ist der Nachweis der drei Kernforderungen des Arzneimittelrechts: Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Die Unterlagen, die für den Nachweis dieser Forderungen vorgelegt werden müssen, sind ausführlich dokumentiert. Der Nachweis der Wirksamkeit ist an den jeweils neuesten Behandlungsrichtlinien zu orientieren.

So weit, so gut. In der Praxis stellen sich aber Probleme mit der Interpretation der gesetzlichen Rahmenvorgaben ein. Dies ist insbesondere bei den Präparaten der „besonderen Therapierichtungen“ der Fall. Zu den besonderen Therapierichtungen zählen, grob zusammengefasst, die Phytotherapie, Homöopathie und Anthroposophie.

Wie bereits erwähnt, ist das Arzneimittelrecht ein Verbraucherschutzinstrument. Solche Instrumente können aber auch dazu verwendet werden, den Geist der europäischen Verordnungen, mit denen der Status der komplementären und alternativen Medizin geschützt werden sollte, schlicht in sein Gegenteil zu verkehren. Im Folgenden soll die Problematik anhand typischer Beispiele von Arzneipflanzen verdeutlicht werden.

Die Vollzulassung

Zunächst einmal sind drei prinzipielle Ebenen der Arzneimittelzulassung zu unterscheiden. Die erste und von den Anforderungen her umfangreichste Ebene ist die der Vollzulassung. Sie gilt in erster Linie für neue, chemisch definierte Arzneistoffe, deren Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht in der Breitenanwendung bekannt sind. Solche Arzneistoffe müssen eine ganze Batterie von Testmodellen durchlaufen, bevor sie erstmals am Menschen eingesetzt werden können. Zu diesen Modellen zählen unter anderem

- pharmakologische Nachweise der Effekte in vitro, ex vivo und an verschiedenen Tiermodellen
- Untersuchungen der akuten und chronischen Toxizität, der Mutagenität und Reproduktionstoxizität
- Pharmakokinetische Untersuchungen über die Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Eliminierung
- Nachweise über die Konsequenzen möglicher Verunreinigungen aus der Synthese für die sichere Anwendung

Erst nach Durchlaufen dieser Untersuchungen kann eine Substanz in ersten Versuchen am Menschen angewandt werden.

In den Untersuchungen am Menschen werden nunmehr die pharmakokinetischen Eigenschaften erneut bestimmt und Dosis-Wirkungs-Kurven erstellt. Die Wirksamkeit muss in klinischen Studien nachgewiesen werden. Üblicher Standard ist heute die Testung gegen Placebo und ein Referenzpräparat.

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, kann eine Zulassung erteilt werden. Die Anzahl der Patienten, an denen der neue Arzneistoff im Rahmen des Zulassungsverfahrens getestet wurde, ist naturgemäß beschränkt. Vor allem relativ seltene Risiken im Bereich von 1 Fall unter 10.000 Anwendern und mehr offenbaren sich daher im Allgemeinen erst in der Breitenanwendung – Beispiele sind die Rhabdomyolysen unter Anwendung bestimmter

Cholesterinsenker, oder Herzinfarkte und Schlaganfälle unter Therapie mit Antirheumatika vom Typ der selektiven COX-2-Hemmer.

Wie steht es mit Pflanzen hinsichtlich des Weges der Vollzulassung?

Grundsätzlich steht der eben geschilderte Weg auch den pflanzlichen Arzneimitteln offen – allerdings dürfte dieses Verfahren wegen der Besonderheiten der Pflanzenextrakte eher unwahrscheinlich sein. Bei der Abarbeitung der Aufgabenliste stößt man auf eine Vielzahl von Problemen, z.B.:

- Die Zusammensetzung der Extrakte ist zum überwiegenden Teil unbekannt.
- Pharmakokinetische Untersuchungen können nicht durchgeführt werden, wenn der eigentliche Wirkstoff nicht bekannt ist.
- Testungen auf Mutagenität geben bei Pflanzen zumeist sinnlose Ergebnisse, weil die für den Test eingesetzten Salmonellenstämme auf die in Pflanzen weitgehend ubiquitär vorkommenden Flavonoide falsch positiv ansprechen.
- Die Toxizität von Pflanzenextrakten ist vielfach nicht bestimmbar: zum Beispiel liegt bei Kavaextrakt die Dosis, an der theoretisch 50% der Versuchstiere sterben würden, weit jenseits der Fütterungskapazitäten der Tiere.
- Die Anforderungen an moderne Wirksamkeitsnachweise sind an die Eigenschaften chemisch-synthetischer Wirkstoffe angepasst.
- Für pflanzliche Extrakte, nicht aber chemische Reinstoffe, sind Interaktionsstudien vorgeschrieben, wenn sich in vitro Verdachtshinweise auf Wechselwirkungen ergeben. Hinweise auf solche Wechselwirkungen an metabolisierenden Enzymen sind aber bei Pflanzenextrakten fast zwangsläufig zu erwarten.

In der Praxis stellt sich die Frage, wie flexibel die Zulassungsanforderungen gehandhabt werden. So kann bei rein formalistischer Abarbeitung der Anforderungen kein Phytopharmakon mit vertretbarem Aufwand alle Anforderungen erfüllen, insbesondere weil es in Zeiten einer politisch gewollten Ausschluss von Phytopharmaka aus der Verordnungsfähigkeit und der in den medizinischen Fachgesellschaften nach wie vor apodiktisch vertretenen Auffassung pflanzlich = unwirksam sehr schwierig ist, zu einer (späteren!) Refinanzierung der Aufwendungen für Zulassungsstudien über den Markt zu kommen – vorausgesetzt, das Präparat wird zugelassen. Der Weg in die Vollzulassung ist somit in der Praxis für die meisten Hersteller von Phytopharmaka nicht gangbar.

Europäische Vorgabe: Erleichterte Zulassung für Phytopharmaka

Würden die Kriterien der Vollzulassung kritiklos auf pflanzliche Arzneimittel angewandt, so stünden bald keine entsprechenden Präparate mehr zur Verfügung. Damit würden aber mehr Probleme geschaffen als gelöst, denn die volksheilkundliche Erfahrung kann nicht durch buchstabengetreue Befolgung von Direktiven abgeschafft werden, vor allem wenn letztere mit Blick auf die synthetischen Präparate geschaffen wurden. Der Bedarf und die Nachfrage aus der Bevölkerung nach pflanzlichen Zubereitungen existiert. Die Stelle der heutigen, gut kontrollierten Präparate würde einfach durch unkontrollierte Mittel aus dem Internet ersetzt. Das kann niemand ernsthaft wollen, zumal dann das selbsterwählte Ziel des Verbraucherschutzes durch eine Verschlechterung der Produktqualität konterkariert werden würde.

Die Realität zeigt aber: Genau dieses beobachten wir bereits heute! Phytopharmaka, denen seitens der Zulassungsbehörden massive Steine in den Weg gelegt werden, können heute schon in äußerlich ähnlicher Form ohne jegliche Kontrolle der Zusammensetzung und Qualität problemlos über das Internet bestellt werden. Daraus ergeben sich toxikologische Konsequenzen, auf die noch näher eingegangen werden soll.

Der europäische Gesetzgeber hat erkannt, dass die Vorgaben der Arzneimittelzulassung in der bestehenden Form eine enorme Benachteiligung der Phytopharmaka darstellen würden. Um den Besonderheiten der sogenannten Alternativen Therapieverfahren und insbesondere der Arzneipflanzen entgegen zu kommen, hat die europäische Kommission eine Vorgabe zur erleichterten Zulassung von Arzneipflanzen gemacht. Prinzipiell stehen den Pflanzen zwei Wege offen: die Zulassung unter „well-established use“ und als traditionelles Arzneimittel. Der Unterschied der beiden Wege hängt mit dem Umfang der verfügbaren Dokumentation zusammen.

Die Zulassung nach „Well-established use“

Die „erleichterte“ Zulassung gestattet für viele Aspekte den Rückgriff auf bibliographische Daten, also aus der Literatur entnommenen Studien. Die Indikation ist entsprechend eingeschränkt – nur die Anwendungsgebiete können in Anspruch genommen werden, für die auch bibliographische Daten vorliegen.

Was als akzeptable Indikation gilt, können sich die Hersteller aber nicht selbst aussuchen. Hierzu werden von einer Kommission der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA Monographien erstellt, in denen die wissenschaftlich belegten und traditionellen Anwendungen erfasst werden. Diese Möglichkeit wurde in der europäischen Rahmengesetzgebung so definiert. Allerdings leitet sich aus dieser Rahmengesetzgebung auch ein Zeitfenster ab: Pflanzliche Präparate, für die bis zum Jahr 2011 keine Monographie der EMEA vorliegt, sind ab dann nicht mehr verkehrsfähig.

So weit die Theorie – und nun zur Praxis. Die Kapazitäten der EMEA sind begrenzt, die Finanzmittel noch viel mehr. Die EMEA stützt sich bereits heute auf externe Zuarbeit durch universitäre Experten, die aber schon heute über die zusätzliche und für das jeweilige Institut im Grunde unfruchtbare Arbeitslast klagen. Mittel für die Anschaffung der Literatur oder der Übersetzung einschlägiger Arbeiten ins Englische fehlen. Derzeit sind ca. 40 Monographien in Arbeit – bei hunderten Einzelpflanzen und Kombinationen. Bereits heute ist somit klar, dass viele Hersteller im Jahr 2011 vor der Situation stehen werden, dass für ihre Produkte keine Monographie zur Verfügung steht, und die Präparate damit plötzlich die Verkehrsfähigkeit verlieren könnten.

Aber selbst eine Monographie zu einer Pflanze ist keine Garantie dafür, dass der Hersteller sich bei der Zulassung darauf stützen kann. Hier stellt sich die Frage, wie ähnlich die heutigen Extrakte den Zubereitungen aus den bibliographischen Arbeiten sein müssen. Damit eröffnet sich Spielraum für Kulanz – oder aber für Rigidität. Angesichts der hierzulande üblichen Einstellung, Vorgaben aus Brüssel ohne zwingenden Grund extrem restriktiv auszulegen, wundert es nicht, dass bereits eine Abweichung von 5% Ethanolgehalt im Extraktionsmittel ausreichen kann, um eine Vergleichbarkeit des Produktes mit den Literaturdaten in Abrede zu stellen.

Das Qualitätsdossier

Die Monographie der EMEA ist aber nur eine der Zulassungsvoraussetzungen. Alle Phytopharmaka, mit denen dieser Weg beschritten werden soll, benötigen ein vollständiges Qualitätsdossier, mit allen Unterlagen zu Herkunft und Qualität des Pflanzenmaterials, der analytischen Methoden, dem Ausschluss von Verunreinigungen etc. Dies dürfte für deutsche Hersteller weniger ein Problem sein als für Hersteller aus den Niederlanden, dem Vereinigten Königreich, Belgien, Dänemark oder Frankreich, wo bis heute pflanzliche Zubereitungen in der Regel als Nahrungsergänzungsmittel ohne Präparate-spezifische Dokumentation vertrieben werden. Diesen Ländern drohen im Jahr 2011 größere Umbrüche des Marktgeschehens.

Die Zulassung als traditionelles Arzneimittel

Für die überwiegende Mehrzahl der Arzneipflanzen liegen fast keine bibliographische Daten vor, mit denen die Verwendung in einem bestimmten Anwendungsgebiet durch Studien unterstützt werden könnte. Für diese Fälle hat die Europäische Kommission die Zulassung mit der Einschränkung „traditionell verwendet bei...“ vorgesehen. Auch hier ist es eine Aufgabe der EMEA, die entsprechenden Listen mit Pflanzen und Indikationen zu erstellen.

Hersteller, die sich in Zukunft auf diese EMEA-Monographie beziehen, haben bezüglich der Indikationsangaben keinen Spielraum. Damit können viele Hersteller vermutlich leben. Was aber mit Sicherheit Schwierigkeiten bereiten wird, ist die Forderung nach einem vollen Qualitätsmodul. In diesem Teil der Zulassungsunterlagen muss der Hersteller mittels validierter analytischer Methoden die Qualität seines Produktes unter Beweis stellen, einschließlich Stabilitätsuntersuchungen. Der hierfür zu betreibende Aufwand dürfte in vielen Fällen die zu erwartenden Umsätze aus dem Handel übersteigen.

Ebenfalls verlangt werden von den Zulassungsbehörden toxikologische Daten, zum Beispiel zur Reproduktionstoxizität. Hierzu gibt es eine aktuell verabschiedete neue Guideline (EMEA/HMPC/32116/2005), die Erleichterungen immer dann vorsieht, wenn aus Literaturdaten kein Hinweis auf ein Problem abgeleitet werden kann. Ob dies in den nationalen Behörden auch so umgesetzt werden wird, oder ob – wie die Erfahrung zeigt – ältere Untersuchungen nicht einfach aus formalen Gründen und auf der Basis theoretischer Risiken abgelehnt werden, wird sich noch herausstellen müssen.

Nutzen-Risiko-Bewertung als größte Hürde

Dass die Wirksamkeit gut erforschter Arzneipflanzen immer wieder angezweifelt wird, liegt am Fortschreiten der Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien. Neue Arzneistoffe haben hier den Vorteil, dass sie gerade wegen ihrer Neuheit zumeist Studien nach neuestem Standard vorweisen können – dafür fehlt die breite Anwendungserfahrung, wie sie mit Arzneipflanzen fast immer vorliegt.

Die Frage der Akzeptanz älterer Studien ist ein typisches Beispiel für Rigidität versus Flexibilität hinsichtlich der Zulassungsanforderungen: Ältere Studien können entweder als unterstützendes Material anerkannt werden, oder aber keine Berücksichtigung finden. Die Erfahrung mit Zulassungen der letzten Jahre und Gespräche mit Vertretern von Zulassungsbehörden zeigen, dass derzeit die Rigidität vorherrscht. Das Schlüsselwort ist – wieder einmal – die Verbrauchersicherheit. Bereits vereinzelte Hinweise auf Nebenwirkungen zwingen angeblich dazu, nur noch Material nach neuesten Direktiven als Basis für die Erstellung eines Nutzen-Risiko-Profiles anzuerkennen. Die Frage sei an dieser Stelle in den Raum gestellt, ob die gleiche Rigidität auch den älteren chemischen Arzneistoffen entgegengebracht wird – deren Wirksamkeitsnachweis bei genauerem Hinsehen und Anwendung heutiger Standards häufig auch nicht überzeugend geführt ist. Bei den synthetischen Arzneistoffen scheint aber eine Nebenwirkungshäufigkeit von 1:10.000 völlig akzeptabel zu sein, während bei Pflanzen auch deutlich kleinere Inzidenzen eine Katastrophe heraufbeschwören können. Aktuelle Beispiele gut erforschter Arzneipflanzen sind Kava, Cimicifuga oder Schöllkraut.

Dazu kommt, dass bei Arzneipflanzen eine einzige negative Studie mehr Bedeutung erlangen kann als eine Vielzahl positiver Studien. Für diesen Mechanismus gibt es in jüngerer Zeit eine Menge von Beispielen: So wurde Johanniskraut in einer Vergleichsstudie mit Fluoxetin und Placebo presserwirksam das Fehlen einer antidepressiven Wirksamkeit bescheinigt. Nicht dazu gesagt wurde, dass sich die getestete Indikation außerhalb des normalen Anwendungsgebietes bewegte. Noch perfider: Gleichfalls nicht hingewiesen wurde auf die Tatsache, dass auch Fluoxetin in dieser Studie wirkungslos war. Dank eines geschickten „anti-Marketings“ gelang es, den schwarzen Peter ausschließlich dem Johanniskraut zuzuweisen.

Im Falle von Johanniskraut tun sich die Behörden sehr schwer mit dem Erteilen der Zulassung in der Indikation „leichte bis mittelschwere Depression“. Obwohl die Verträglichkeit nachgewiesen besser ist als bei den konventionellen Antidepressiva, und die Wirksamkeit in Dutzenden von Studien nachgewiesen ist, heben die Zulassungsbehörden überproportional auf Sicherheitsbedenken wegen angeblicher Phototoxizität und möglichen Interaktionen ab. Erstere wurden schon lang als irrelevant entlarvt, und letztere sind eindeutig eine Folge der künstlichen Anreicherung von Hyperforin in bestimmten Spezialextrakten, während für normale Hypericum-Extrakte keine relevanten Wechselwirkungen zu erwarten sind. Alle diesbezüglichen Belege zählen aber wenig: bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles gilt das Verdachtsprinzip – bei Pflanzen, aber offensichtlich nicht bei chemisch-synthetischen Präparaten.

Fiktives Beispiel: Pfefferminze

Pfefferminze hat eine sehr lange Anwendungshistorie. Die Effekte sind Allgemeingut. Hier kommt aber gleich das erste Problem: Zulassungen müssen aufgrund der Sachlage erteilt werden. Für den Außenstehenden ist klar: Eine Zulassung der Pfefferminze im Bereich der Magen-Darm-Beschwerden sollte kein Problem darstellen.

Die Tatsache, dass jeder weiß, dass Pfefferminze bei verdorbenem Magen gut ist, und dass hierzu Jahrzehnte, vielleicht gar Jahrhunderte therapeutischer Erfahrung vorliegen, reicht aber für die Zulassung nicht aus. Hier wird ein eindeutiger Beleg der Wirksamkeit gefordert. Klinische Studien zum Einsatz von Pfefferminze bei Magen-Darm-Beschwerden? Fehlanzeige. Wozu auch, wo doch die Wirksamkeit jedem bekannt ist?

Somit wäre streng genommen der Weg der regulären Zulassung oder des „well-established use“ für Pfefferminze verschlossen – gäbe es da nicht auch den Weg der Zulassung als „traditionelles Arzneimittel“. Diese Rubrik wurde geschaffen, um lange bekannten Pflanzen, für die keine klinischen Studien existieren, dennoch den Marktzugang offen zu halten. Erforderlich ist hier der Nachweis, dass die Pflanze im Anwendungsgebiet seit mindestens 30 Jahren gebräuchlich ist, davon 15 Jahre in der EU. Das sollte eigentlich für Pfefferminze kein größeres Problem darstellen – gäbe es da nicht Interpretationsspielraum.

Wir wären nicht in Deutschland, wenn Vorgaben aus der EU einfach übernommen würden. Nein, in Deutschland wird die zeitliche Vorgabe noch um Auflagen hinsichtlich des Nachweises der Verwendung ergänzt. Aus der Verwendung wurde so eine „substanziell bedeutende“ Verwendung, mit der Forderung, dass diese substanziell bedeutende Verwendung für jedes einzelne Jahr der 30-Jahres-Periode nachzuweisen sei. Kluge Forderung – sind doch Firmenunterlagen in der Regel nur 10 Jahre lang aufzubewahren. Die Erfahrung zeigt, dass im Ernstfall zwar die Aussage erhalten werden kann, dass bestimmte Zubereitungen bereits vor 30 Jahren im Handel waren, der Umfang des Vertriebs ist aber in den seltensten Fällen noch rekonstruierbar. Damit kehrt sich die gute Absicht ins Gegenteil um.

Gehen wir davon aus, dass das fiktive Pfefferminzpräparat die Zulassung unter „traditional use“ geschafft hat. Dann schwebt aber immer noch das Damoklesschwert der Nutzen-Risiko-Bewertung über der Pflanze. Pfefferminze zählt zu den Pflanzen, für die die meisten Signale potenzieller Nebenwirkungen aus Datenbanken wie derjenigen der WHO abgeleitet werden können. Dies bedeutet nicht automatisch, dass Pfefferminze diese Nebenwirkungen auch in der Tat auslöst, sondern zunächst nur, dass die Pflanze mit dem Auftreten von Nebenwirkungen in Verbindung gebracht wurde. Nach den auf der Londoner Pharmakovigilanzkonferenz vom April 2006 vorgestellten Regeln der Pharmakovigilanzabteilung des BfArM würde bereits der Verdacht einer schwerwiegenden Nebenwirkung ausreichen, um ein Präparat, für das keine klinischen Wirksamkeitsnachweise vorliegen, vom Markt nehmen zu müssen.

Pfefferminzextrakte werden also, ebenso wie alle anderen „traditionell zugelassenen“ Präparate, für die definitionsgemäß kein moderner Wirksamkeitsnachweis vorliegt, stets mit der Drohung existieren müssen, dass der Vertrieb von heute auf morgen eingestellt werden muss – mit dem Argument eines negativen Nutzen-Risiko-Profiles. Angesichts der Tatsache, dass die überwiegende Mehrzahl unserer Arzneipflanzen Traditionsarzneimittel sind, keine beruhigende Tatsache, und sicher nicht im Sinne der Erfinder der Europäischen Guidelines.

Anwendungserfahrung bleibt oft unberücksichtigt

Arzneipflanzen haben gegenüber chemischen Substanzen den Vorteil der langen Anwendungserfahrung aus der Volksmedizin. Diese Erfahrung könnte Ableitungen eines Risikoprofils gestatten. Zimt ist zum Beispiel seit 5000 Jahren als Arzneipflanze bekannt, und wurde im späten Mittelalter in unvorstellbaren Mengen verzehrt. Heute wird ernsthaft vor dem Verzehr von Zimsternen gewarnt, weil das Gebäck Coumarine enthält, die theoretisch (in Reinform und in bestimmten Modellen) toxische Effekte auslösen können. Dass dies für Zimt noch nie beobachtet wurde, und sich auch in toxikologischen Untersuchungen nicht widerspiegelt, spielt hier keine Rolle. Hauptsache, der Verbraucher ist geschützt – nicht nur vor Zimsternen, sondern auch vor den neuen Nahrungsergänzungsmitteln für Diabetiker. Schließlich entsprechen die toxikologischen Untersuchungen ja auch nicht den neuesten Bestimmungen...

Mit der langen Anwendungserfahrung geht zumeist auch ein hoher Grad an Anwendungssicherheit einher. Um nicht missverstanden zu werden: auch pflanzliche Arzneimittel können Nebenwirkungen haben, gelegentlich auch schwerwiegende. Die Frage für den Therapeuten, der in der Behandlung des Patienten eine Abwägung treffen muss, lautet aber nicht, ob solche Nebenwirkungen vorkommen können, sondern wie häufig. Sie lautet auch, wie denn die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Effekte im Vergleich zu anderen Therapeutika für die gleiche Indikation einzustufen sei. Diese Frage wird aber bei der sehr einseitigen Betrachtung der Risiken pflanzlicher Arzneimittel nie beantwortet, oder sogar als für den vorliegenden Fall irrelevant abgetan. Ein typisches Beispiel ist Kava: Hier liegen Daten vor, dass die in der Praxis eingesetzten Benzodiazepine lebertoxisch sein können, und zwar um Größenordnungen häufiger als dies bei Kava zu erwarten wäre. Dieses Argument zählt nicht zu Gunsten von Kava, weil nach den neuesten Direktiven nicht Benzodiazepine, sondern Antidepressiva bei Angstbeschwerden verschrieben werden sollten. Dass diese keinen Akuteffekt haben, und in der Praxis keine Lösung für die Probleme des Patienten darstellen, muss Beamte aus den Pharmakovigilanzabteilungen der Zulassungsbehörden, die die Situation in der Praxis nicht kennen, wenig beeindrucken. Wenig beeindrucken muss dabei auch, dass selbst die Antidepressiva nicht frei von Risiken sind...

Für sehr viele Arzneipflanzen existieren klinische Anwendungsberichte und pharmakologisch/toxikologische Untersuchungen aus der Gründerzeit der Phytotherapie, oftmals auch Evidenzmaterial der höchsten Grade, wie randomisierte Doppelblindstudien. Heute scheint aber in nationalen Zulassungsbehörden die Einstellung vorzuherrschen, ältere – und oftmals auch jüngere – Daten aus formalen Gründen nicht zur Kenntnis zu nehmen, entsprechen diese Forschungen doch weder den heutigen Standards noch den heutigen Begriffsbestimmungen. Eine solche Haltung ist aus wissenschaftlicher Sicht beklagenswert. Auch wir haben im Jahr 2006 den Gipfel der Erkenntnis längst nicht erreicht. Im Gegenteil müssen wir davon ausgehen, dass in wenigen Jahrzehnten unsere Arbeit mit der gleichen Einstellung als naiv und nicht verwertbar betrachtet werden wird. Ein wenig mehr Bescheidenheit und Respekt vor den wissenschaftlichen Leistungen unserer Vorgänger wäre angebracht. Erstens bauen wir schließlich mit unserem heutigen Wissen auf diese früheren Arbeiten auf, und zweitens lassen sich auch aus alten Untersuchungen wertvolle Hinweise auf Wirkungen und Anwendungssicherheit ablesen – ein wenig guter Wille vorausgesetzt.

Fazit

Das Spannungsfeld zwischen überzogenen Anforderungen an die Anwendungssicherheit pflanzlicher Arzneimittel und der Anwendung der Regeln für die erleichterte Zulassung lässt auch für die weitere Zukunft nichts Gutes erwarten. Die Evidenz-basierte Medizin wurde geschaffen, um der Phytotherapie und der komplementären und alternativen Medizin die Möglichkeit zu geben, die teilweise über Jahrzehnte tradierten Therapieerfahrungen zu würdigen. Diese Bemühungen, um die sich derzeit vor allem die EMA mit großem Aufwand verdient macht, werden durch rigide und formalistische Anwendung von Betrachtungen zur Anwendungssicherheit konterkariert.

Daraus leiten sich die Forderungen ab:

- **Die Bewertung der bibliographischen Evidenz darf nicht formalistischen Bewertungen zum Opfer fallen.** Zum Beispiel erläuterten Vertreter der EMA auf der letzten Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung in Helsinki im August 2006 in Übereinstimmung mit der neuen Guideline EMA/HMPC/32116/2005, dass die Forderung von Untersuchungen der akuten und chronischen Toxizität bei Pflanzen mit langjähriger Anwendungserfahrung nicht erhoben wird. Entsprechend unverständlich ist es, dass aktuell im Fall Kava die Durchführung einer vom BfArM geforderten klinischen Studie bereits im Vorfeld seitens der Pharmakovigilanzabteilung mit dem Hinweis auf fehlende Toxizitätsuntersuchungen abgeschmettert wird. Dabei existieren solche Untersuchungen!
- **Die Anwendungssicherheit einer Therapie muss im Umfeld der therapeutischen Alternativen bewertet werden.** Dabei könnte sich durchaus herausstellen, dass das isoliert betrachtete Risiko einer Arzneipflanze im Kontext plötzlich irrelevant niedrig erscheint.
- **Gut kontrollierte Phytopharmaka dürfen nicht durch überzogene Anforderungen vom Markt gedrängt werden, insbesondere nicht mit dem Hinweis auf die Verbrauchersicherheit.** Die Alternative sind schlecht kontrollierte Präparate über Internetversand, und damit eine Verschlechterung der Verbrauchersicherheit.