

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Rationale Therapie mit Phytopharmaka: Anspruch oder Wirklichkeit?

Noch immer muß ein Mangel an wissenschaftlicher Evidenz für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der meisten pflanzlichen Arzneimittel beklagt werden. Klinisch aussagefähige Studien fehlen häufig, und der Verweis auf die traditionelle Anwendung bleibt bei vielen Präparaten der einzige, mit dem eine vermeintliche Wirksamkeit belegt wird. Dabei weisen Experten wie V. Schulz oder R. Hänsel (1) schon seit langem darauf hin, daß trotz abweichender Verankerung im Deutschen Arzneimittelgesetz von 1976 die Behandlung mit pflanzlichen Arzneimitteln keine „Besondere Therapierichtung“ ist, „sondern eine naturwissenschaftlich prüf- und begründbare Behandlungsmethode, in der die moderne Pharmakotherapie ihre Wurzeln hat. Wie für jedes andere Arzneimittel gilt auch für Phytopharmaka, daß der Kenntnisstand über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit um so besser sein sollte, je häufiger das Mittel angewendet wird“ Mit diesen Hinweisen treffen die Autoren die Anforderungen an eine Arzneimitteltherapie, wie sie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV), dem größten Markt für pflanzliche Arzneimittel, sowohl im 5. Sozialgesetzbuch (SGB V) als auch in den Arzneimittel-Richtlinien (AMR) beschrieben sind. Im SGB V heißt es z.B. im § 2: Die Krankenkassen stellen den Versicherten Leistungen – und hierzu gehört auch die Arzneimitteltherapie – unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots (§ 12) zur Verfügung, soweit diese Leistungen nicht der Eigenverantwortung der Versicherten zugerechnet werden. Behandlungsmethoden, Arznei- und Heilmittel der besonderen Therapierichtungen sind nicht ausgeschlossen. *Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.*

Ein Überblick über die in der vertragsärztlichen Versorgung am häufigsten verordneten pflanzlichen Arzneimittel, auf die 1998 etwa 5% der Gesamtmenge und des Umsatzes entfielen (1,55 Mrd. DM bei 53,4 Mio. Verordnungen; 2) macht deutlich, daß bei vielen dieser Präparate Probleme bestehen, sie mit den genannten Anforderungen in Übereinstimmung zu bringen. Zwar liegen in der Zwischenzeit für eine Reihe der Extrakte in Monopräparaten positive Monographien oder auch klinische Untersuchungen vor; die Akzeptanz dieser Untersuchungen ist aber nach wie vor nicht einheitlich. Außerdem ist die Differenzierung der angebotenen Produkte schwierig und verlangt Expertenwissen. Darüber hinaus fehlt es an der Transparenz des Marktes, an verbindlichen und von allen Herstellern beachteten Deklarationsanforderungen und an dem auch für Fachleute und Verbraucher erkennbaren Zulassungsstatus der Mittel. So waren im Mai 1999 ca. 4020 Phytopharmaka verkehrsfähig; davon sind bislang nach dem geltenden Arzneimittelgesetz ca. 1070 zugelassen (730) bzw. nachzugelassen (340). 2950 Mittel warten im Rahmen der Zulassung auf eine Entscheidung. Viele dieser Mittel werden aber nach wie vor beworben und verordnet. Ob damit immer der allgemein anerkannte Kenntnisstand umgesetzt werden kann, bleibt fraglich.

In der ambulanten Versorgung werden zum Beispiel bei leichten und mittelschweren Depressionen vermehrt Johanniskraut-Präparate eingesetzt, wobei eine Reihe gravierender Interaktionen mit anderen Pharmaka bedacht werden sollten (3, 4, 5). Beispiele sind Jarsin (1,4 Mio. Packungen), Felis (434 Tsd. Packungen), Remotiv (311 Tsd. Packungen), Neuroplant 300 (293 Tsd. Packungen) oder Hyperforat (289 Tsd. Packungen). Rund 7-8 Mio. Packungen aller verkauften 21,3 Mio. Packungen von Antidepressiva entfallen damit auf pflanzliche Mittel, denen in Vergleichsstudien mit einer ausreichenden Dosierung (> 900 mg/d) eine ähnliche Wirksamkeit wie niedrig dosierte typische Antidepressiva (75 mg/d) bestätigt wurde (4, 5), die aber Vorteile in der Verträglichkeit zeigten. Ob diese niedrige Dosierung allerdings klinisch wirksam ist oder eher eine unterstützende Wirkung besitzt, ist noch nicht ausreichend geklärt (6, 7, 8). Daß Präparate mit Johanniskraut-Extrakt untereinander aber sehr sorgfältig verglichen werden müssen, zeigt das Beispiel Hyperforat: Dieses Präparat wird zwar noch immer häufig verordnet (1998 rd. 290 Tsd; 5,6 Mio. DM Umsatz), enthält aber nur 40 mg Extrakt, d.h. die als wirksam geprüften ca. 900 mg/d sind nur mit etwa 23 (!) Dragees zu erreichen. Die Herstellerfirma selber empfiehlt lediglich 3 mal täglich 2 Dragees – also insgesamt 240 mg/d. Edelp placebo oder rationale Therapie? Wohl mehr das erste; mit dem „herrschenden Kenntnisstand“ wie im § 2 SGB V gefordert, ist diese Therapie schwer in Einklang zu bringen. Wenn Ärzten mit dem Gehalt an Trockenextrakt eine Auswahlhilfe gegeben werden soll, dann muß sie verlässlich und so kalkulierbar sein, daß im Rahmen der Therapie auch 900 mg/d erreicht werden können. Die Rote Liste 1999 enthielt übrigens 44 Einträge für Johanniskraut-haltige Monopräparate; davon kommen aber nur rund ein Viertel für eine rationale Phytotherapie in Frage, weil sie ausreichend hoch und klar dosiert sowie deklariert sind. Können Ärzte bei einem solchen Angebot unterschiedlichster Qualität Vertrauen in eine Therapie mit pflanzlichen Mitteln aufbauen, wenn von vielen Präparaten aufgrund der empfohlenen Tagesdosierung nicht einmal die Anforderungen aus der Monographie erfüllt werden?

Drei Anforderungen sind daher für Monopräparate zu beachten:

- Für Arzneimittel mit pflanzlichen Inhaltsstoffen müssen, ebenso wie für Arzneimittel mit chemisch synthetisierten Inhaltsstoffen, kontrollierte klinische Studien vorliegen, die den Indikationsanspruch des jeweiligen Mittels bestätigen.
- Nur mit solchen pflanzlichen Arzneimitteln ist eine Therapie nach dem herrschenden Kenntnisstand möglich, die im Hinblick auf die Dosierung eine problemlose Anwendung wie in den vorliegenden klinischen Untersuchungen ermöglichen.
- Das Präparat muß zuverlässig standardisiert sein und im Hinblick auf die Dosierung seiner Leitsubstanzen oder Inhaltsstoffe in Übereinstimmung mit den Monographien stehen.

Weit unübersichtlicher sind die Probleme bei den pflanzlichen Kombinationspräparaten. Machen z.B. Präparate mit Johanniskraut- plus Baldrian-Extrakt wie z.B. Sedariston Kapseln oder Psychotonin-sed. Sinn? Wie müßten in diesem Fall die Indikationen lauten? Depressionsbedingte Einschlafstörungen oder schlafstörungsbedingte depressive Verstimmungen? Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, daß Kombinationspräparate mit chemisch synthetisierten hypnotischen plus antidepressiven Wirkstoffen nicht mehr dem Kenntnisstand in der Medizin

entsprechen: Limbatriol, eine Kombination des Benzodiazepins Chlordiazepoxid (wie in Librium) und des Antidepressivums Amitriptylin (wie in Saroten) untersteht in der Zwischenzeit zu Recht der Negativliste nach § 34, 3 SGB V und darf im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung nicht mehr verordnet werden. Sollte es in dieser Situation wirklich eine eigene Ratio für ein pflanzliches Präparat geben, das einer ähnlichen Konzeption folgt, ganz abgesehen davon, daß auch im Hinblick auf die Dosierung des Johanniskraut-Extrakts Kritik angebracht ist? Auf die Sedariston-Präparate und Psychotonin-sed. entfielen 1998 immerhin 950 Tsd. Verordnungen, d.h. Ausgaben für die GKV von rund 30 Mio. DM mit z.T. hohen Steigerungsraten.

Auch Kombinationen pflanzlicher Arzneistoffe sollten sich an Kriterien orientieren, wie sie bei chemisch synthetisierten Mitteln international längst Standard sind:

- Jeder arzneilich wirksame Bestandteil soll einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leisten (s.a. AMG 2, §22 (3a) 1986).
- Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Einzelkomponenten ist belegt.
- Die Kombinationspartner stimmen in Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und Dosierungsintervall überein.

Kombinationspräparate sollten nach Meinung von Fachleuten möglichst nicht mehr als drei Extrakte enthalten, und die Kombinationspartner sollten sich in ihrer Wirkung additiv ergänzen (9). Wichtig sind auch die Verbesserung der Verträglichkeit und die Vereinfachung der Therapie.

Welche Probleme hinter pflanzlichen Kombinationspräparaten stehen können und wie irrational es bei der Bewertung häufig zugeht, zeigt sich am Beispiel des Arzneimittels Miroton, einem Herzmittel mit einem Extraktgemisch aus Adoniswurz, Maiglöckchenkraut, Meerzwiebel und Oleanderblättern. Obwohl 1988 für Oleanderblätter eine Negativmonographie veröffentlicht wurde, hat die Kommission E 1993 diese Vierer-Kombination positiv bewertet. Gilt hier nicht mehr die übliche Forderung, daß jeder Kombinationspartner einen positiven Beitrag zur Gesamtbeurteilung zu leisten hat? Unabhängig davon, daß Herzglykoside immer individuell dosiert werden müssen und daher im vertragsärztlichen Bereich nach § 34,3 SGB V in allen Kombinationen mit anderen Wirkstoffen auf der Negativliste genannt sind (z.B. die früher häufig angewendeten Mittel Theo-Lanicor, Theo-Lanitop, Nitro-Novodigal u.a.), wird hier eine Kombination positiv bewertet, in der sich ein Stoff mit einer Negativmonographie befindet. Welche Möglichkeiten werden in pflanzlichen Mitteln denn noch genutzt, um sich selbst zu diskreditieren? Der Hersteller Knoll kann mit dieser Kritik wahrscheinlich gut leben, denn noch 1998 wurde Miroton rund 126000 mal verordnet mit einem Umsatz in der GKV von 3,0 Mio. DM, ein angenehmes Ruhekeissen! Dennoch – so ganz sicher ist sich die Firma offensichtlich doch nicht: Sie bietet auch Miroton N ohne Oleanderblätter-Extrakt an.

Miroton ist nicht das einzige Kombinationsprodukt in diesem Bereich; weitere kombinierte Kardiaka sind Korodin Herz-Kreislauf, Diacard liquidum oder Septacord. Auch bei diesen Mitteln wäre die Überlegung gerechtfertigt, sie auf die Negativliste nach § 34,3 zu setzen; rund 40 Mio. DM entfallen auf solche Kombinationen. Selbst Kombinationen mit Aloe-Extrakt und Schöllkraut werden noch angeboten und verordnet, so z.B. das Mittel Aristochol Konzentrat Granulat (101 Tsd. Verordnungen;

1,4 Mio. DM).

Es gibt weitere Mittel, die sich bei näherer Betrachtung aufgrund ihrer Zusammensetzung nicht für eine rationale Phytotherapie anbieten. So enthält das mit Abstand am häufigsten verordnete pflanzliche Arzneimittel, das im Arzneiverordnungs-Report als hustenlösendes Mittel (Expektorans) klassifizierte Sinupret, die für dieses Indikationsgebiet nur zweifelhaft wirksame Enzianwurzel (s. Monographie vom 30.11.1985) und das grundsätzlich negativ monographierte Eisenkraut (Negativmonographie vom 01.02.1990). Dies sind schlechte Voraussetzungen für eine positive Bewertung aber gute Voraussetzungen für die Aufnahme in die Negativliste nach § 34,3 SGB V, in die Arzneimittel mit Inhaltsstoffen aufgenommen werden, die für das Therapieziel nicht erforderlich sind. Sinupret wurde 1998 rund 3,8 Mio. mal verordnet, Umsatz in der GKV 54,8 Mio. DM. Für Sinupret forte, ein Mittel in gleicher, aber höher dosierter Zusammensetzung, liegt nun sogar eine Zulassung nach AMG vor – eine mehr als unverständliche Entscheidung bei dieser Zusammensetzung und ein weiteres Argument dafür, daß es in der Therapie mit pflanzlichen Mitteln nicht so rational zugeht. Solche Entscheidungen diskreditieren letztlich die gesamte Phytotherapie!

Weitere Mittel mit eher unübersichtlicher und schwer erkennbarer Notwendigkeit der Inhaltsstoffe sind z.B. Iberogast (GKV-Umsatz 22 Mio. DM), Carminativum Hetterich N (GKV-Umsatz 2,3 Mio. DM), Harntee 400 (GKV-Umsatz 3,9 Mio. DM) oder Bronchicum Elixier N (GKV-Umsatz 6,0 Mio. DM). Diese Liste läßt sich ohne Mühe verlängern.

Fragwürdig sind auch Kombinationen, in denen sich unterschiedliche Therapierichtungen mischen. Phytotherapeutika plus chemisch synthetisierte Wirkstoffe, z.B. die Venenmittel Perivar N forte oder DIU Venostasin (GKV-Umsatz ca. 11,5 Mio. DM) und/oder Homöopathika in einem einzigen Mittel, z.B. Zeel Tabletten und Ampullen (GKV-Umsatz ca. 7 Mio. DM) entsprechen sicherlich nicht den klassischen Vorstellungen.

Eine rationale Arzneimitteltherapie beruht generell, bis auf ganz wenige Ausnahmen, auf der Anwendung von Monopräparaten; warum sollte dies bei pflanzlichen Arzneimitteln anders sein? Schließlich sollte im Hinblick auf Dosierung und Verträglichkeit ein Mittel ausgesucht werden können, dessen Wirksamkeit in der beanspruchten Indikation nachgewiesen wurde. Nicht ohne Grund gibt es nur wenige kontrollierte klinische Studien zu Kombinationspräparaten, denn die Vielarmigkeit solcher Studien ist bei einer Dreier- oder Vierer-, geschweige denn bei einer noch vielfältigeren Kombination kaum noch zu organisieren.

Die gesetzliche Krankenversicherung ist der größte und damit wichtigste Absatzmarkt für pflanzliche Arzneimittel. Die Transparenz der angebotenen Phytopharmaka nach den Kriterien Wirksamkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit ist aber eine Voraussetzung dafür, daß auch Vertragsärztinnen und -ärzte solche Mittel ohne Bedrohung von Wirtschaftlichkeitsprüfungen einsetzen können. Vor allem in den großen Indikationssegmenten müssen nach den seit kurzem verfügbaren Transparenz- und Qualitätskriterien (10) Bewertungen vorgenommen werden, damit das Handwerkszeug für eine Arzneimitteltherapie den heute gängigen Anforderungen entspricht. Zu diesen führenden Indikationsgebieten gehören in der GKV – nach Verordnungen und Ausgaben (1998) folgende pflanzliche Arzneimittelgruppen:

- Antitussiva und Expektoranzien 15,3 Mio. Verordnungen 204,8 Mio. DM
- Psychopharmaka 5,1 Mio. Verordnungen 188,4 Mio. DM
- Antidementiva 5,0 Mio. Verordnungen 298,0 Mio. DM
- Urologika 4,1 Mio. Verordnungen 199,3 Mio. DM

Daß pflanzliche Arzneimittel bei Vertragsärztinnen und -ärzten je nach Region unterschiedlich stark akzeptiert bzw. angewandt werden, zeigen auch die Analysen der Verordnungen bei der BARMER Ersatzkasse. Danach liegen die Ausgaben im Jahre 1999 pro Versichertem zwischen 11,32 DM in der KV Süd-Baden und 4,30 DM in der KV Hessen. Diese Unterschiede zeigen deutlicher als alles andere die noch immer bestehende Diskrepanz zwischen dem Anspruch der Phytotherapie und der Wirklichkeit: Viele Ärztinnen und Ärzte sind offensichtlich nicht besonders überzeugt vom Nutzen pflanzlicher Mittel – möglicherweise auch ein Ergebnis fragwürdiger, nicht qualitätsgesicherter, aber immer noch angebotener Arzneimittel, mit denen ein therapeutisches Ziel kaum erreicht werden kann.

22 Jahre sind nun seit dem Inkrafttreten des AMG mit seinen Anforderungen an Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität vergangen. Auf dem Markt der pflanzlichen Arzneimittel haben nur wenige Hersteller bislang die Herausforderung verstanden, ihre eigene Zukunftssicherung über den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und Qualität ihrer Produkte in Angriff zu nehmen. Leider sind die Stimmen aus Forschung und Lehre, die den Herstellern anachronistisch anmutender pflanzlicher Arzneimittel öffentlich die Leviten lesen, nach wie vor selten und leise. Die Seriosität der Phytotherapie steht auf dem Spiel. Sie wird sich, ohne daß man sich von bestenfalls Historischem und schlechtestenfalls auch noch Risikoreichem trennt, nicht mehr aufbauen lassen. Wir brauchen mehr Studien, wie sie z.B. zu Ginkgo-haltigen Mitteln oder zu Venenmitteln im Lancet erschienen sind (11, 12). Daß aber auch solche Untersuchungen nicht allgemein überzeugen können, kann nicht erstaunen, denn schließlich werden auch in diesen Untersuchungen Indikationsbereiche dargestellt, deren medizinische Relevanz umstritten ist. Dennoch zeigen diese Studien, daß solche Untersuchungen generell möglich und nötig sind, wenn die Phytotherapie nicht verblühen soll.

Literatur

1. Schulz, V., und Hänsel, R.: Rationale Phytotherapie. Ratgeber für die ärztliche Praxis. Springer, Berlin, Heidelberg 1996.
2. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 1999. Springer, Berlin, Heidelberg 1999.
3. [AMB 2000, 34, 17](#) und [22](#).
4. Philipp, M., et al.: Brit. Med. J. [1999,319,1534](#) und [AMB 2000, 34, 22](#).
5. Linde, K., und Berner, M.: Brit. Med. J. [1999, 319, 1539](#).
6. Volz, H.P., und Hänsel, R.: Psychopharmakotherapie 1995, **2**, 61.
7. Linde, K., et al.: Brit. Med. J. [1996, 313, 253](#).
8. Günther, J., und Antes, G.: Deutsch. Apoth. Ztg. 1999, **39**, 3683.
9. Loew, D., et al.: Phytopharmaka Report. Rationale Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln. Steinkopf, Darmstadt 1999, S. 25 ff.

10. Dingermann, T.: Welche Fortschritte gibt es bei der Beurteilung von Phytopharmaka? Wie sehen die neuesten Standards aus? Statement zu einem Vortrag im Presse Club München am 23.2.2000.
11. Kleijnen, J., und Knipschild, P.: Lancet [1992, 340, 1136](#).
12. Diehm, C., et al.: Lancet [1996, 347, 292](#).