

PHYTO

Therapie

AUSTRIA

**Schwerpunktthema:
Interaktionen durch Pflanzenstoffe
und pflanzliche Arzneimittel >S.4**

Pflanze des Monats: Kaffee >S.8

**Zulassung und Registrierung von
Arzneimitteln: Welche Verfahren gibt es? >S.13**

Mitteilungen der Gesellschaft und Termine >S.11 / Gewinnspiel >S.12



Der pflanzliche Arzneischatz

Die Zeitschrift der Österreichischen Gesellschaft für Phytotherapie



Medizinisch
Pharmazeutischer
Verlag

Sonnenbrand, Insektenstiche?

GCB-ALP080517



ALPINAMED® Kühlgel

**beruhigend bei leichtem Sonnenbrand
und Hautreizungen**

- ▲ kühlt sofort die Haut
- ▲ mit abschwellenden Eigenschaften
- ▲ lindert die Beschwerden
- ▲ aus essigsaurer Tonerde, Arnika und Parakresse
- ▲ exklusiv in der Apotheke



Dermatologisch
getestet ✓

Editorial



Liebe Leserin, lieber Leser!

Interaktionen

Eine neue und in jeder Beziehung wieder bunte Ausgabe der Phytotherapie Austria liegt vor Ihnen. Der Hauptartikel dieser Ausgabe ist den „Interaktionen durch Pflanzenstoffe und pflanzliche Arzneimittel“ gewidmet. Als Autor konnten wir Herrn Professor Volker Schulz aus Berlin gewinnen. Volker Schulz stellt die Interaktionen von Pflanzen-Inhaltsstoffen und gleichzeitig verabreichten synthetischen Arzneistoffen mit wissenschaftlicher Gründlichkeit dar, versäumt es aber nicht, die klinische Bedeutung vieler Interaktionen in Frage zu stellen.

Er hinterfragt insbesondere die von einzelnen Behörden geforderten vorbeugenden *in vitro*-Screeningtests für bestimmte Arzneipflanzen, die von der österreichischen Arzneimittelzulassungsbehörde niemals gefordert worden sind und nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft auch nicht gefordert werden. In einem Artikel über pflanzliche Interaktionen kann die Betrachtung von Johanniskraut (*Hyperici herba*) natürlich nicht ausbleiben. Als Leiter der Arbeitsgruppe „Pflanzliche Listeneinträge und Monographien“ bei der Europäischen Arzneimittelagentur in London darf ich Ihnen mit Stolz und Freude berichten, dass für die soeben in der ersten Diskussionsphase befindliche Gemeinschaftsmonographie „Johanniskraut“ Österreich als Rapporteur tätig ist.

Für die Österreichische Gesellschaft für Phytotherapie (ÖGPhyt) ist Volker Schulz kein Unbekannter: Er hat schon im Anschluss an die ÖGPhyt-Generalversammlung 2005 den Festvortrag gehalten – naturgemäß zum Thema „Interaktionen“. Vor nicht allzu langer Zeit wurde Professor Volker Schulz als Nachfolger von Professor Fritz Kemper zum Präsidenten der „Gesellschaft für Phytotherapie e. V.“ gewählt, die ich als die deutsche Schwestergesellschaft der ÖGPhyt bezeichnen möchte. Die Zusammenarbeit zwischen den Phytotherapie-Gesellschaften aus Deutschland und Österreich entwickelt sich sehr gut: Ich möchte nur daran erinnern, dass Mitglieder der ÖGPhyt die „Zeitschrift für Phytotherapie“ zu einem Sonderpreis beziehen können. Auch erhält die ÖGPhyt die Gelegenheit, sich in einer der nächsten Ausgaben der „Zeitschrift für Phytotherapie“ zu präsentieren. Ein Höhepunkt der Zusammenarbeit ist für die Zeit von 10. bis 12. September 2009 vorherzusehen, wenn die Gesellschaft für Phytotherapie e. V. und die ÖGPhyt eine gemeinsame Tagung in Berlin veranstalten werden. Zu dieser Veranstaltung möchte ich schon heute möglichst viele Mitglieder der ÖGPhyt herzlich einladen.

Liebe Leserin, lieber Leser, ich wünsche Ihnen wieder viel Freude beim Lesen dieser Ausgabe von Phytotherapie Austria, in der Sie selbstverständlich auch wieder die gewohnten Spalten wie die Mitteilungen der ÖGPhyt oder das Gewinnspiel finden können. Ihr

Heribert Pittner

Interaktionen durch Pflanzenstoffe und pflanzliche Arzneimittel



Der menschliche Körper ist mit einem biologischen Schutzschirm ausgerüstet, der Fremd- und Arzneistoffe filtert, aber auch durch solche in seiner Aktivität verändert wird. Letzteres kann Auswirkungen auf den Stoffwechsel vieler Wirkstoffe haben. Diesen so genannten „pharmakokinetischen Interaktionen“ liegen Aktivierungen oder Hemmungen transportierender oder metabolisierender Enzyme zugrunde. Adaptationsvorgänge dieser Art sind allgegenwärtig und werden auch durch Nahrungsinhaltstoffe oder durch die Einnahme einiger pflanzlicher Drogen ausgelöst. In letzterem Falle wurden vorbeugende Screening-Tests in vitro empfohlen, deren Trefferquote nach bisherigen Erfahrungen aber gering ist.

Gefahren für die Patienten gehen in aller Regel auch gar nicht von Pflanzeninhaltsstoffen oder pflanzlichen Arzneimitteln aus, sondern von co-medizierten synthetischen Arzneistoffen mit zu geringer therapeutischer Breite. Vorbeugende Maßnahmen müssen in erster Linie bei den Hochrisiko-Arzneimitteln ansetzen, zu denen Phytopharmaka nicht zählen.

Pflanzliche Sekundärstoffe als Produkte der Evolution

Pflanzliche Sekundärstoffe üben in der Natur eine Regler- und Brücken-Funktion aus, deren Wurzeln vermutlich bis in frühe Phasen der Evolution zurückreichen. Damals verfügten pflanzliche und tierische Organismen noch über vergleichbare biosynthetische Potentiale.

Eine Voraussetzung für die Entwicklung höherer tierischer Organismen waren übergeordnete Regelkreise, die wahrscheinlich zuerst über Stoffe mit hormonartigen Wirkungen vermittelt wurden. Zu diesem stofflichen Regelwerk im Tier könnten sich in der Pflanzenwelt (nach dem Prinzip von Mutation und Selektion) biochemische Analoga gesellt haben, deren evolutionärer „Zweck“ letztlich die Lenkung des Tiers im Sinne der Pflanze ist. Es läge somit in der entwicklungs-geschichtlichen Natur der pflanzlichen Sekundärstoffe begründet, dass diese einerseits in die physiologische Steuerung des Tiers eingreifen, andererseits aber auch zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse beim kranken Menschen geeignet sind.

Die einzelne Pflanze produziert diese Sekundärstoffe zwar nur in kleinen Mengen. Die intensiven Folgen nach Aufnahme durch das Tier könnten aber geeignet gewesen sein, das Gleichgewicht zwischen Pflanzen- und Tierwelt temporär zu stören. Die Evolution hat darauf offenbar mit enzymatischen Abfangsystemen reagiert. Diese sind bei Tier und Mensch vor allem an den Grenzflächen des Stoffaustausches (Darmepithel, Blut-Hirn-Schranke) sowie in den Stoffwechsel- und Ausscheidungsorganen (Leber, Niere) lokalisiert. Die Schutzfilter sind polyvalent und reagieren nicht nur mit einer Vielzahl biologischer Wirkstoffe sondern auch mit synthetischen Arznei- und Fremdstoffen.

Biologische Anpassung als Ursache von Interaktionen

Eine Folge davon sind Wechselwirkungen mit Arzneistoffen nahezu jeder Art. Man spricht von „pharmakokinetischen Interaktionen“. Charakteristisch dafür ist, dass die Interferenzen nicht die Wirkeigenschaften (Pharmakodynamik) sondern nur den Stoffwechsel der Arzneistoffe beeinflussen. Die Vermittlung erfolgt in erster Linie durch die fremdstoff-metabolisierenden Cytochrom-P-450[CYP-450]-Isoenzyme (vor allem CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C9) und durch das für den transzellulären Transport verantwortliche P-Glykoprotein (P-gp).



Prof. Dr. med. Volker Schulz

Beide Enzymsysteme sind im Körper dynamisch ausgelegt, d. h., sie passen sich in ihrer Aktivität den Mengen anflutender Fremdstoffe an, mit einer physiologischen Schwankungsbreite, die mehr als eine Zehnerpotenz betragen kann. Diese Anpassung ist hier das eigentliche Problem. Die pharmakokinetischen Richtgrößen der Arzneistoffe, die in aller Regel an gesunden Probanden unter normierten Standard-Bedingungen gemessen und ermittelt werden, sind manchmal nicht mehr repräsentativ für den realen Patienten in der therapeutischen Praxis.

Wie nicht anders zu erwarten, kann die Aktivität der enzymatischen Biotransformation auch durch Inhaltsstoffe einiger Phytopharmaka beeinflusst werden. Entsprechende Befunde, insbesondere bei Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), haben manche Gegner dazu verführt, den entwicklungs-geschichtlich begründeten Zweck dieser Stoffwechselanpassung zulasten der Phytotherapie zu simplifizieren.

Der Schutz vor Toxinen aus der belebten Natur stand zeitweise ganz im Vordergrund der Diskussionen. Diese Hinlenkung vor allem auf pflanzliche Giftstoffe war aber irreführend, weil eben diese Stoffe in den heute gebräuchlichen Phytopharmaka weder in kritischen

Mengen vorkommen noch bedeutsame Substrate klinisch relevanter Interaktionen sind. Solche gehen vorwiegend von synthetischen Arzneimitteln mit zu geringer therapeutischer Breite aus, deren Ausscheidung und Entgiftung neben anderen eben auch durch Inhaltsstoffe von Pflanzen beeinflusst werden können.

Screening in vitro: Trefferquote nach dem Zufallsprinzip?

Die überbordende Welle „wider die gefährlichen Heilpflanzen“ fand seinerzeit auch im regulatorischen Bereich ihren Niederschlag. Im Jahre 2004 wurde von einigen Zulassungsbehörden ein vorbeugendes „Screening“ für sämtliche Phytopharmaka gefordert. Empfohlene Tests zur Prüfung in vitro auf mögliche Interaktionen mit anderen Arzneistoffen sollten mit einem Mindestspektrum von CYP-450-Isoenzymen sowie mit P-Glykoprotein, jeweils getrennt auf 3 Ebenen, nämlich denjenigen der Substratidentifikation, der Induktion und der Inhibition, durchgeführt werden. Als Medien sollten isolierte humane Darmwand- oder Leberzelllinien oder im Falle der CYP-450-Enzyme Mikrosomenpräparationen aus humanen Leberzellen dienen.

Entsprechende Reihenuntersuchungen mit diversen Drogen hatten allerdings vorweg schon den Verdacht geweckt, dass die Versuchsansätze mit pflanzlichen Gesamt-Extrakten in vitro, je nach Mischung, Konzentration und Zielsetzung des Prüfers, mit nahezu jeder Spezies zu „positiven“ Ergebnissen geführt werden konnten. Das deutsche BfArM hat daher im Zeitraum von 2005 bis 2007 ein Forschungsprojekt zur Prüfung der Validität diverser In-vitro-Surrogate in Auftrag gegeben und im Juli 2006 eine spezielle Arbeitsgruppe der Kommission E zur unabhängigen Bewertung der experimentellen und der klinischen Befunde eingesetzt.

Die Zweifel im Hinblick auf zurück liegende Ergebnisse wurden überwiegend bestätigt. Die prognostische Wertigkeit solcher Ergebnisse in vitro kann nunmehr aber nur noch durch direkte Vergleiche mit Studienergebnissen zur Pharmakokinetik am Menschen bestätigt oder verworfen

werden. Bisher haben Ergebnisse von Human-Studien mit Johanniskraut-, Ginkgo- und Mariendistelextrakten nur wenige Hinweise für brauchbare Korrelationen zwischen den in vitro erhobenen Verdachtsmomenten und den realen Messdaten am Menschen geliefert.

Welche pflanzlichen Drogen stehen gegenwärtig noch unter Verdacht?

Das deutsche BfArM sieht in der fachlichen Bewertung der Unbedenklichkeit derzeit nur noch bei 12 von 180 pflanzlichen Drogen die Möglichkeit, dass diese zu relevanten pharmakokinetischen Interaktionen beitragen könnten. Dabei handelt es sich um Artischocke, Brennessel, Eukalyptus, Mariendistel, Ginkgo, Herbstzeitlose, Johanniskraut, Kurkuma, Knoblauch, Kamille, Pfefferminze (Öl) und Süßholzwurzel. Bei der Mehrzahl davon sind die hergeleiteten Risiken aber bisher eher theoretischer als praktischer Natur. Wegen des besonderen Interesses an der Sicherheit pflanzlicher Arzneimittel sowohl bei Laien als auch in Fachkreisen sind die Hersteller solcher Arzneimittel dennoch aufgerufen, sich intensiv um geeignete Belege zur Unbedenklichkeit oder im Einzelfalle zur Verifizierung und Einengung des Risikos zu bemühen.

Viel zitierter Musterfall: Die „blutreinigende“ Droge Johanniskraut

Wie bereits erwähnt, kommt die Induktion von Fremdstoff metabolisierenden Enzymen einer physiologischen Schutzfunktion des Körpers gleich, die möglicherweise in der diskontinuierlichen Aufnahme pflanzlicher Sekundärstoffe durch Pflanzen fressende Tiere ihren phylogenetischen Ursprung hatte. Vom Prinzip her ist die Induktion der Enzymsysteme durch Phytopharmaka, wie Johanniskraut, also keineswegs negativ zu werten, sondern lässt sich, etwa mit dem bereits in alten Kräuterbüchern gebrauchten Begriff der „blutreinigenden Wirkung“, durchaus auch positiv darstellen. Bezug nehmend auf Johanniskraut, sei in diesem Zusammenhang auch daran erinnert, dass Stoffe, wie beispielsweise Phenprocoumon oder Cyclosporine, für den „normalen“ Organismus hoch gefährliche Substanzen sind, welche schnellstmöglich wieder aus dem Körper zu eliminieren sind.

Experimentelle Untersuchungen lassen als Mechanismus der durch Johanniskraut ausgelösten pharmakokinetischen Interaktionen eine Induktion der Fremdstoff metabolisierenden Cytochrom-P-450-Enzyme (vor allem 3A4, 2C9, 2C19, 2D6) sowie des Transportproteins P-gp schließen. Es ist bisher nicht gelungen, die Interaktionen auf nur einen bestimmten Johanniskraut-inhaltsstoff zurückzuführen, wenngleich es für das Hyperforin die meisten Belege gibt. Die Wechselwirkungen und Interaktionen durch Johanniskraut sind in den letzten Jahren gewissenhaft registriert und erforscht und in zahlreichen Originalpublikationen und mehreren Übersichten berichtet worden. Ernst zu nehmende Risiken sind nach heutigem Stand nur gesichert bei der gleichzeitigen Einnahme von Johanniskrautpräparaten zusammen mit den Immunsuppressiva Cyclosporin und Tacrolimus, mit Antikoagulantien vom Cumarintyp, sowie mit Virustatika wie Indinavir zur AIDS-Therapie.

Im Zentrum des öffentlichen Interesses: Johanniskraut und „Pille“

Das größte Öffentlichkeits-Interesse findet jedoch die mutmaßliche Interaktion von Johanniskraut mit oralen Kontrazeptiva. Johanniskraut erhöhte bei Modellversuchen in vitro die Aktivität des Cytochrom P 450 Enzyms 3A4, das für den Abbau im Körper von Ethinylöstradiol und Progestagenen als Wirkbestandteile oraler Kontrazeptiva verantwortlich gemacht wird. Zur Frage, ob die gleichzeitige Einnahme von Johanniskrautpräparaten den Konzeptionsschutz durch die „Pille“ aufheben könnte, liegen drei Studien mit insgesamt 46 Probandinnen vor. Während nach Ansicht der Autoren zweier Studien bei keiner von 30 Probandinnen eine Ovulation ausgelöst und damit auch nicht der Konzeptionsschutz durch Johanniskrautextrakt beeinträchtigt wurde, erhoben die Autoren bei der dritten Studie den Verdacht, dass letzteres bei 38 Prozent der Frauen der Fall gewesen sei.

Diese Vermutung steht allerdings im Gegensatz zu den objektiv in allen drei Studien gemessenen AUC-Werten von Ethinylöstradiol und Norethindron. →

Schwerpunkt

Gemäß internationalen Richtlinien für Interaktionsstudien werden Abweichungen der Blutspiegel innerhalb eines Bereichs von 80 bis 125 Prozent als klinisch nicht relevant eingestuft. Diese Toleranzbreite korreliert mit der eingangs erläuterten unvermeidlichen Variabilität der Körperspiegel für Arzneistoffe im Lebensalltag. Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, lagen die gemessenen Hormonspiegel bei allen drei Studien aber innerhalb dieser Spannweite. Im Übrigen sind die drei Studien ausschließlich mit so genannten „Mikropillen“ durchgeführt worden, deren Ethinylöstradiol-Anteile nur 20 µg oder 35 µg betragen. Solche Präparate haben, wie allgemein bekannt ist, per se ein Restrisiko unerwünschter Schwangerschaften von etwa 1 Prozent.

Eine angemessene Konsequenz wäre somit nach gegenwärtigem Stand allenfalls die Empfehlung, bei gleichzeitiger Einnahme von Johanniskrautpräparaten keine „Mikropille“ sondern ein klassisch dosiertes Kontrazeptivum, z. B. ein solches mit 50µg Ethinylöstradiol-Anteil, anzuwenden. Darüber hinaus sollte mit eben einem solchen Präparat baldmöglichst eine weitere randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt werden, um endgültige Klarheit zu schaffen und die seit Jahren schwelende Diskussion in dieser zentral interessierenden Frage einer abschließenden Bewertung zuzuführen.

Weitere Interaktionsstudien mit Hypericum

Weitere Interaktionsstudien mit Hypericumextrakt wurden mit Digoxin, Amitriptylin, Cimetidin, Carbamazepin und Theophyllin durchgeführt. Keine Hinweise auf relevante Interaktionen wurden mit Cimetidin, Carbamazepin und Theophyllin festgestellt. Die AUC von Amitriptylin wurde nach 13-tägiger Vorbehandlung der Probanden mit 900 mg/d Hypericumextrakt um 22 Prozent reduziert. Digoxin (0,25 mg/d für 14 Tage) wies unter der Co-Medikation mit Hypericum-Extrakt (900 mg/d ab 6. Tag) eine Abnahme der AUC um 25-33 Prozent auf. Die klinische Bedeutung solcher Änderungen für die Therapie mit Digoxin und Amitriptylin ist gering; Meldungen über Interaktionskasuistiken hat es hierzu nie gegeben.

Gapefruit, Rotwein, Coca Cola: Was hat alltagstaugliche Arznei zu tolerieren?

Das Potential zur Aktivierung oder Hemmung von CYP-450 und P-gp ist, wie erwähnt, keineswegs nur Arzneistoffen eigen, sondern wurde in vergleichbarer Ausprägung bei einer Vielzahl von Nahrungs- und Genussmitteln festgestellt (Tabelle 2). Bei der Suche nach den dafür verantwortlichen Inhaltsstoffen ist man auch auf ubiquitär im Pflanzenreich verbreitete und keineswegs als schädlich einzustufende Verbindungen gestoßen, z. B. solche aus den Gruppen der Flavonoide und

Polyphenole. Die Aufnahme solcher Stoffe als Bestandteile von Phytopharmaka ist aber im Vergleich zur Zufuhr mit alltäglicher Nahrung eher gering.

Der Genuss eines einzigen Glases Rotwein kann deshalb, um ein Beispiel zu nennen, am Cyclosporin-Blutspiegel gegebenenfalls mehr verändern, als die 14-tägige Co-Medikation eines Johanniskraut-Präparates! Eine für die Praxis relevante Bewertung möglicher Arzneimittelwechselwirkungen mit Phytopharmaka darf daher nicht abgekoppelt von den Einflüssen des täglichen Lebens erfolgen.

Bei „alltagstauglichen“ Arzneistoffen sollten temporäre Veränderungen der Wirkspiegel im Körper um etwa ± 25 Prozent noch keine Gefahr für deren Wirksamkeit und Sicherheit darstellen. Das gilt in ganz besonderem Maße für sehr viel gebrauchte Arzneimittel, wie etwa Kontrazeptiva. Ist im besonderen Falle die notwendige Toleranzbreite nicht einzuhalten, so muss bei eben jenen Arzneistoffen die erforderliche Prophylaxe und Aufklärung getroffen werden. Es ist weder sinnvoll noch technisch möglich, den Beipackzettel jedes Arzneimittels mit allen Möglichkeiten von Überkreuz-Interaktionen zu belasten. Das gilt auch und vor allem für die gut verträglichen Phytopharmaka.

„Pharmakodynamische“ Interaktionen von pflanzlichen Arzneimitteln

Abschließend sei noch ergänzt, dass Wechselwirkungen von Arzneimitteln nicht nur, wie in den vorangegangenen Abschnitten berichtet, durch gegenseitige Beeinflussung des Stoffwechsels sondern auch durch direkte Überlappungen pharmakologisch-toxikologischer Effekte entstehen können. In diesem Falle spricht man von pharmakodynamischen Interaktionen, die aber mit Phytopharmaka noch seltener sind als pharmakokinetische Interaktionen. Wenige Verdachts-Beispiele sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 1: Drei Studien zur Frage der Interaktion von Johanniskraut-Extrakt und „Mikropille“ (n = 46). Die Abweichungen der Wirkspiegel liegen innerhalb der für Bioäquivalenznachweise tolerierten Streubreiten.

| Parameter | Kontroll-Zyklus | Mit Hypericum | Differenz |
|--|-----------------|---------------|-----------|
| Studie A: 18 x Ethinylöstradiol/Desogestrel 20/150 µg (Pfrunder et al., Br J Clin Pharmacol 56, 683-690, 2003). | | | |
| Ethinylöstradiol AUC [ng·h/L] | 437 | 437 | 0% |
| Studie B: 12 x Ethinylöstradiol/Norethindron 35/1000 µg (Hall et al., Clin Pharmacol Ther 74, 525-535, 2003) | | | |
| Ethinylöstradiol AUC [ng·h/L] | 2177 | 1661 | 23,4% ns |
| Norethindron [µg·h/L] | 132 | 118 | 10,6% ns |
| Studie C: 16 x Ethinylöstradiol/Norethindron 20/1000 µg, (Murphy et al., Contraception 2005; 71:4002-8) | | | |
| Ethinylöstradiol AUC [ng·h/L] | 994 | 854 | 14,1% + |
| Norethindron [µg·h/L] | 113 | 99 | 12,6% + |

Praktische Bedeutung könnten darunter allenfalls Johanniskraut und Ginkgo biloba haben.

Im Falle von Johanniskraut-Präparaten wären unerwünschte additive Effekte unter Co-Medikationen mit anderen photosensibilisierenden Arzneistoffen theoretisch denkbar. Solche sind aber nie berichtet worden. Das Risiko durch Photosensibilisierungen wird bei den am Menschen üblichen Dosierungen von Hypericum-Extrakten generell überschätzt. Unter der antidepressiven Johanniskrauttherapie gab es nie ernste phototoxische Hautreaktionen, die durch die angewendeten Dosierungen begründbar gewesen wären.

Der Verdacht auf Wechselwirkungen von Johanniskrautpräparaten mit synthetischen Antidepressiva aus der Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) wurde primär mit Modelluntersuchungen zum antidepressiven Wirkmechanismus begründet. Sechs klinische Kasuistiken so genannter Serotonin-Syndrome unter Johanniskraut-Co-Medikation (alle berichtet aus zwei Kliniken in den USA) schienen diesen Verdacht zunächst zu bestätigen. Bei genauerer Prüfung beruhten jedoch alle diese sechs Fälle auf Fehldiagnosen. In Europa wurde nie ein Serotonin-Syndrom im Zusammenhang mit Hypericum beobachtet.

Zu Ginkgo-biloba-Extrakt (GBE) sind in der Literatur 12 Kasuistiken von Blutungen berichtet worden, die zum Teil unter Co-Medikation mit Antikoagulantien auftraten. Diese Fälle wurden kürzlich zusammenfassend in einem Review bewertet. Auslösend für die Original-Berichte war für die Mehrzahl der Autoren der Antagonismus der Ginkgolide gegenüber dem so genannten plättchenaktivierenden Faktor, wie in der älteren Literatur wiederholt beschrieben wurde. Nach sorgfältiger Analyse der klinischen Daten kamen jedoch die Autoren dieses Reviews zu dem Schluss, dass ein Kausalzusammenhang zwischen der Therapie mit GBE und beobachteten Blutungen generell unwahrscheinlich erscheint. Diese Aussage wird inzwischen durch drei kontrollierte Doppelblind-Studien an 50 bzw. 24 bzw. 12 Probanden

Tabelle 2: Zeitpunkte der Erstberichte sowie prozentuale Ausmaße der Änderungen pharmakokinetischer Parameter durch Nahrungs- und Genussmittel am Menschen.

| Jahr | Autor | Nähr-/Genussmittel | Effekt auf Arzneien |
|------|------------|--------------------|---------------------|
| 1976 | Conney | Gegrilltes Fleisch | ↓75%** |
| 1979 | Pantuck | Kohlarten | ↓49%* |
| 1982 | Pantuck | Zigarettenrauchen | ↓20-40%* |
| 1989 | Bailey | Grapefruit | ↑30-300%* |
| 1991 | Bano | Pfeffer | ↑60-100%*,** |
| 1997 | Jaruratan | Coca-Cola | ↑40-300%* |
| 1996 | Kall | Broccoli | ↑10-40%*** |
| 1998 | Leclercq | Brunnenkresse | ↑50%* |
| 2001 | Malhotra | Seville Orangen | ↑76%* |
| 2001 | Tsunoda | Rotwein | ↑50%***; ↓30%* |
| 2002 | Piscitelli | Knoblauch | ↓50%*, ↓54%** |

* Fläche unter der Kurve (AUC); **Maximalkonzentration in Plasma; *** Ausscheidung mit dem Urin

Tabelle 3: Mögliche oder mutmaßliche „pharmakodynamische Interaktionen“ mit Phytopharmaka

| Phytopharmaka | Synthetika | Interaktion? |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------|
| Anthranoid-Drogen | Anderes Laxans | Diarrhoe |
| Knoblauch | Antihypertonikum | Orthostase |
| Baldrian | Anderer Sedativa | Müdigkeit |
| Johanniskraut | „Photosensitizer“ | Hypericismus |
| Johanniskraut | SSRI-Antidepressiva | Serotonin-Syndrom |
| Ginkgo-biloba-Extrakt | Aspirin und Anti-koagulantien | Blutungs-Neigung |

gestützt. Mit GBE in Tagesdosen bis zu 480 mg konnten dabei weder direkte Einflüsse auf hämostatische Parameter (Blutungszeit, Prothrombinzeit, PTT, ADP-, PAF-, Kollagen- und Arachidonat-induzierte Thrombozytenaggregation, Gerinnungsfaktoren) noch Interaktionen mit ASS oder Warfarin nachgewiesen werden.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Volker Schulz
Oranienburger Chaussee 25, D-13465 Berlin, E-Mail: v.schulz.berlin@t-online.de

Weiterführende Literatur: Butterweck V, Derendorf H, Gaus W, Nahrstedt A, Schulz V, Unger M (2004) Pharmacokinetic herb-drug interactions: Are preventive screenings necessary and appropriate? *Planta Med* 70: 784-91. Schulz V (2004) Arzneimittel-Interaktionen: Relevanz für Phytopharmaka? *Z Phytotherapie* 25: 283-288. Schulz V, John A (2004) Side effects and drug interactions. In: Müller WE (ed.) *St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety. Milestones in Drug Therapy*, Birkhäuser, Basel, Switzerland. Schulz V (2006) Therapierisiken durch Johanniskraut. *Deutsche Apotheker Zeitung* 146: 4280-91. Schulz V (2006) Risiken und Kosten bei der Therapie mit Antidementiva: Ginkgo-biloba-Extrakt (GBE) im Vergleich mit Acetylcholinesterasehemmern. *Arzneimittel, Therapie-Kritik* 38: 301-306. Unger M (2004) Wie Naturstoffe die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen beeinflussen. *Pharm Ztg* 149: 979-986.

Kaffee

Synonym für Pflanze wie Zubereitung, ein Lebensmittel mit eindeutig pharmakologischen Wirkungen.



Obwohl sicher seit vielen Jahrhunderten geschätzt, ist der Kaffeegenuss erst seit Mitte des 15. Jahrhunderts im arabischen Raum schriftlich dokumentiert. Die Kenntnis verbreitete sich besonders über die Türken, die Teile des heutigen arabischen Raums erobert hatten (so genannter „Türkentrunk“ im populären Kanon zu CAFFEE).

Die ersten Berichte in Mitteleuropa erfolgten durch den Augsburger Arzt Rauwolf, der das Getränk auf einer Reise in das heutige Syrien kennen gelernt hatte. Im Zuge der Eroberung weiterer Teile Europas durch die Türken eroberte auch der Kaffee Mitteleuropa, es etablierte sich ein reger Handel, 1645 wurde das erste Kaffeehaus in Venedig eröffnet.

1683 gründete Georg Franz Kolschitzky das erste Kaffeehaus in Wien. Es heißt, dass die Türken die Belagerung Wiens überstürzt abgebrochen haben und 500 Sack Kaffee in ihrem Lager zurückließen. Kolschitzky war Gefangener im Lager der Türken und hatte sich Kenntnisse über die Kaffeebereitung angeeignet.

Die Araber versuchten ihr Monopol auf Kaffeepflanzen zu erhalten, es gelangten aber Pflanzen in die Hände der damaligen Kolonialmächte und ab

dem 18. Jahrhundert wurde Kaffee rund um den Äquator kultiviert. Der relative Reichtum mancher Länder (zum Beispiel Costa Rica) basiert auf dem Export von Kaffee. Seit 1901 gibt es Instant-Kaffee, seit 1905 entkoffeinierten Kaffee (heute durch Extraktion des Coffeins mit flüssigem Kohlendioxid bereitet).

Die Herkunft des Namens „Kaffee“ wird auf zwei Weisen gedeutet: 1) Die Region Kaffa im äthiopischen Hochland wird als Heimat der Kaffeepflanze vermutet; 2) Er soll aus dem arabischen Wort ‚gahwah‘ abgeleitet sein. Dies bedeutet ‚Wein‘, der ja den Muslimen verboten ist. Das Kaffeetränk wurde als Ersatz betrachtet, daher auch der Ausdruck ‚Wein des Islam‘ für Kaffee.

Kaffee wird heute entlang des Äquators bis ca. 24° nördlicher und südlicher Breite kultiviert. Eine Mini-



maltemperatur von 10° C darf nicht unterschritten werden. Viele Sorten der Kaffeepflanzen vertragen direkte Sonnenbestrahlung nicht, weshalb Kaffee häufig gemeinsam mit höheren, Schatten spendenden Pflanzen (z. B. Bananen) kultiviert wird. Bei neueren Züchtungen kann auf die Beschattung verzichtet werden.



Die Kaffeepflanze wird zur Familie der Rubiaceae (Rötegewächse) gestellt, wichtige Arten sind *Coffea arabica*, *C. canephora* (Robusta-Kaffee), *C. liberica* und *C. excelsa*. Die Pflanzen sind immergrün, die weißen Blüten verströmen einen betörenden Duft. Die Fruchtreife dauert je nach Art und Standort 6 bis 11 Monate.

Die Frucht ist eine Beere, die zur Zeit der Fruchtreife dunkelrot gefärbt ist („Kaffeekirsche“, deshalb fälschlich oft auch als Steinfrucht bezeichnet). Das Fruchtfleisch schmeckt angenehm schleimig süß, es beinhaltet zwei gegenseitig abgeplattete, hellbraune Samen. Die Samen sind von einem Pergament-



häutchen und einem Silberhäutchen umgeben, die bei der Aufbereitung entfernt werden müssen. Kaffee wird noch immer händisch geerntet, unter anderem deshalb, weil immer nur ein Teil der Früchte reif ist.



Kaffee bester Qualität wird nass weiterverarbeitet, nach Einlegen in Wasser wird das Fruchtfleisch abgequetscht, nach einem Fermentationsvorgang kann der Schleim entfernt werden. Danach werden die Bohnen gewaschen und getrocknet, anschließend werden Pergament- und Silberhäutchen mechanisch entfernt.

Der Rohkaffee wird gehandelt, erst kurz vor Gebrauch wird geröstet (am besten bei ca. 200° C für etwa 15 Minuten). Durch sehr komplexe (u. a. Maillard-) Reaktionen entsteht das eigentliche Kaffearoma, von dem bisher über 700 Substanzen identifiziert wurden, die Zucker karamellisieren, es bildet sich die dunkle Farbe.

Arabica-Kaffee enthält etwa 0.9 bis 1.4 Prozent Coffein, Robusta-Bohnen bis zum Doppelten. Chlorogensäuren (5 bis 7 Prozent) werden für die



Magenunverträglichkeit verantwortlich gemacht, den bitteren Geschmack verursachen Diketopiperazine (Abbauprodukte von Proteinen), deren Gehalt nimmt mit steigender Rösttemperatur zu.

Die Arten der Extrakterstellung sind unüberschaubar und regional unterschiedlich. Überall weist aber der Kaffeeplausch einen wichtigen sozialen Stellenwert auf, der auch öfters gerne ironisch kommentiert wurde. Ein humorvolles musikalisches Beispiel dafür liefert J. S. Bach in der „Kaffeekantate“.



Reizmagen evidenzbasiert behandeln



Funktionelle Magen-Darm-Störungen sind ebenso häufig wie schwer zu behandeln. Die unklare Pathogenese macht es für Arzt und Patienten schwierig, die vielfältigen Symptome mit nur einem Arzneimittel zu beherrschen. Mit Iberogast® von Madaus steht eine nach den Kriterien der EBM (evidence based medicine) wirksame, pflanzliche Behandlungsmöglichkeit bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom zur Verfügung. Zahlreiche Studienergebnisse belegen das breite Wirkspektrum, sowie die rasche Wirksamkeit und gute Verträglichkeit des Präparates¹.

Die neun Pflanzenextrakte in Iberogast® greifen im Sinne einer Multi-Target-Therapie in synergistischer Weise an allen wichtigen Ursachen des Reizmagen- und Reizdarmsyndroms an. Die Motilität des Magens wird dabei regionspezifisch moduliert, wobei das Antrum bei Hypomotilität stimuliert wird und der Corpus und Fundus bei Hypermotilität entspannt werden. Dieser Mechanismus erklärt die Wirksamkeit von Iberogast® bei Symptomen, die bei einer Dysmotilität des Magens auftreten (z. B. Völlegefühl und Oberbauchschmerzen). Zudem wird die Sensibilität des enteralen Nervensystems vermindert, was die häufig beobachtete gastrointestinale Hypersensibilität günstig beeinflusst. Zusätzlich verfügt Iberogast® über eine säuresekretionshemmende und mukossekretionssteigernde Wirkung im Magen. Es erhöht den Gehalt von schleimhautprotektiven Faktoren (PGE2, Mucus) und senkt den Gehalt an aggressiven Faktoren (Säure, Leukotriene) im Magen.

Die einzelnen Wirkkomponenten im Überblick:

Der Frischpflanzenextrakt aus **Iberis amara** (Bittere Schleifenblume) wirkt als prokinetische Komponente in Iberogast®. Er erhöht den Tonus der glatten intestinalen Muskulatur.

Der Extrakt aus der **Angelikawurzel** wirkt verdauungsfördernd, krampflösend und fördert die Magensaftproduktion. Die krampflösende Wirkung ist vor allem im Magen, aber auch im Darm sehr ausgeprägt.

Kamillenblüten-Extrakt wirkt entzündungshemmend, antibakteriell, krampflösend und wundheilungsfördernd, speziell auch in Magen und Darm.

Der Extrakt aus **Kümmelfrüchten** wirkt keimtötend und krampflösend, wie auch neuere Untersuchungen bestätigen. Er verbessert die Verträglichkeit von blähungstreibenden Speisen (z. B. Kohl, Bohnen).

Der Extrakt aus **Mariendistel Früchten** wirkt cytoprotektiv in Magen und Leber und regt die Regeneration der Leberzellen an.

Melissenblatt-Extrakt wirkt beruhigend und entblähend, insbesondere auch durch seine spasmolytischen Eigenschaften.

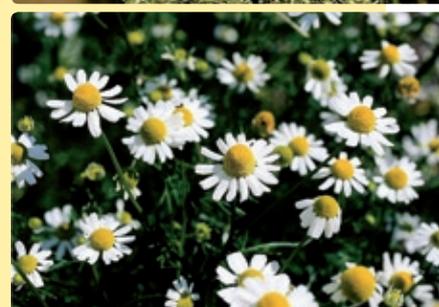
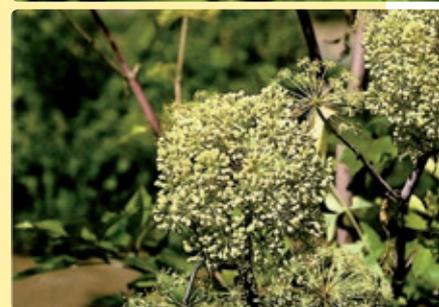
Der Extrakt aus den Blättern der **Pfefferminze** wirkt entblähend, krampflösend und regt die Gallenproduktion an. Im Magen wurden daneben auch entzündungshemmende Wirkungen nachgewiesen.

Schöllkraut-Extrakt wirkt krampflösend auf Gallenwege und Gastrointestinaltrakt, hat im Magen aber eine motilitätsfördernde Wirkung.

Der Extrakt aus der **Süßholzwurzel** wirkt krampflösend und beschleunigt die Abheilung von Magengeschwüren, wie neueste experimentelle Untersuchungen bestätigen.

Durch die Kombination von neun ausgewählten Heilpflanzen verfügen Iberogast® Tropfen über ✓ eine regionspezifische Wirkung auf die Motilität des Magens ✓ Wirkung auf den Tonus der Darmmuskulatur ✓ Wirkung auf die gastrointestinale Hypersensibilität ✓ Schleimhautprotektive Wirkung und Wirkung auf die Säureproduktion im Magen ✓ karminative Wirkung ✓ entzündungshemmende und antioxidative Wirkung

¹ Literatur und weitere Informationen: arzneimittel@madaus.at. Fachkurzinformation siehe Seite 14



Besuchen Sie uns auf der Homepage: www.phytotherapie.at

ÖGPhyt-Diplom „Phytotherapie“ –

als Diplom der Österreichischen Ärztekammer anerkannt!

Wir freuen uns mitteilen zu können, dass die Österreichische Ärztekammer durch einen Vorstandsbeschluss am 5. März 2008 die von der ÖGPhyt ausgearbeitete Richtlinie für ein ÖÄK-Diplom „Phytotherapie“ anerkannt hat.

Das bedeutet eine offizielle Anerkennung des ÖGPhyt-Diploms „Phytotherapie“, das mit einer zweijährigen Ausbildung inklusive Abschlussprüfung, entsprechend der Diplomordnung der ÖÄK, erworben werden kann.

Als Diplomverantwortlicher bzw. dessen Stellvertreterin wurden von der ÖGPhyt Herr Dr. Heinz Schiller, Feldkirchen/Donau bzw. Frau Dr. Marion Csanády, Freistadt, vorgeschlagen. Details über das Curriculum, Anmeldung etc. werden demnächst bekannt gegeben (www.phytotherapie.at, www.fam.at bzw. PHYTOtherapie Austria 4/08).

Der Seminar-Zyklus 2008/9, der wieder acht Seminare umfasst, hat mit dem ersten Wochenende (15./16. März 2008), in bewährter Weise vom FAM/Pöchlarn organisiert, schon begonnen. Die Seminare II, III, IV sind bereits ausgebucht (Wartelisten).

Wissenschaftlicher Beirat

Wir begrüßen Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Brigitte Kopp, Wien, Univ.-Prof. Dr. med. Reinhard Saller, Zürich, und Univ.-Prof. Dr. med. Volker Schulz, Berlin, sehr herzlich im Kreis der wissenschaftlichen Beiräte von PHYTOtherapie Austria und freuen uns auf eine erfolgreiche Zusammenarbeit!

AROMA-KONGRESS 2008

Im Rahmen des Aroma-Kongresses, der vom 26. bis 27. September 2008 in Wien gemeinsam mit der Akademie für Ganzheitsmedizin (GAMED) und der Österreichischen Gesellschaft für wissenschaftliche Aromatherapie (ÖGwA) abgehalten wird, finden zwei Satellitensymposien statt:

„Phytotherapie bei gastro-intestinalen Krankheitsbildern“ und „Phytotherapie bei Atemwegserkrankungen“.

Information (Programm, Anmeldung): www.gamed.or.at

Aus der Wissenschaft

von Astrid Obmann

Saponinaglyka aus Ginseng hemmen Angiogenese

Ginsengwurzel (*Panax ginseng* C. A. Meyer, Araliaceae) wurde lange als „Wundermittel“ der chinesischen Medizin bezeichnet und wird besonders in Asien, aber seit einigen Jahren auch im Westen als Arznei- und Nahrungsergänzungsmittel zur Erhaltung der Gesundheit und Steigerung der Vitalität verwendet. Die Pflanze wurde in zahlreichen Studien untersucht und bisher konnten immunmodulatorische Effekte, eine präventive Wirkung gegenüber Tumoren sowie eine Anti-Tumorwirkung festgestellt werden.

Als Wirksubstanzen gelten die Ginsenoside (Triterpensaponinglykoside), die im Gastrointestinaltrakt durch eine Reihe von Deglykosylierungsreaktionen zu den aktiven Aglyka 20(S)-Protopanaxadiol und 20(S)-Protopanaxatriol metabolisiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob der beschriebenen Anti-Tumorwirkung möglicherweise ein anti-angiogenetischer Effekt zugrunde liegt. Angiogenese ist mitverantwortlich für das rasche Wachstum eines Tumors, aber auch für die Progression anderer Erkrankungen wie der diabetesinduzierten Retinopathie, Psoriasis und rheumatoiden Arthritis.

In einem Testsystem an humanen Endothelzellen aus Nabelschnurvenen (HUVECs) konnte für beide Aglyka eine konzentrationsabhängige antiproliferative Wirkung gezeigt werden, wobei der Effekt bei 20(S)-Protopanaxadiol ausgeprägter war. Da diese Substanz auch apoptoseinduzierend wirkt, könnte 20(S)-Protopanaxadiol als Leitsubstanz für die Entwicklung neuer antiangiogenetischer Chemotherapeutika dienen.

Antitumor Agents. 261. 20(S)-Protopanaxadiol and 20(S)-Protopanaxatriol as Antiangiogenic Agents and Total Assignment of ¹H NMR Spectra
Yoshihide Usami, Yi-Nan Liu et al. J. Nat. Prod. 2008, 71, 478-481

Termine

Pharmakobotanische Exkursion

Universitätskurs, ÖGPhyt gemeinsam mit ÖPhG,
28. Juni bis 4. Juli 2008, WINDISCHGARSTEN/OÖ
www.univie.ac.at/ukw/Pharma.html

ÖGPhyt-Wochenend-Seminar Phytotherapie II

28. und 29. Juni 2008, PÖCHLARN/NÖ
www.phytotherapie.at, www.fam.at

12th International Congress „Phytopharm 2008“

2. bis 4. Juli 2008, ST. PETERSBURG/Russland
www.adaptogen.ru/phyto2008.html

XXIVth International Conference on Polyphenols

8. bis 11. Juli 2008, SALAMANCA/Spainien
www.polyphenols2008.com

7th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF

Natural Products with pharmaceutical, nutraceutical, cosmetic
and agrochemical interest
3. bis 8. August 2008, ATHEN/Griechenland
www.jointmeeting.2008athens.gr

39th International Symposium on Essential Oils (ISEO 2008)

7. bis 10. September 2008, QUEDLINBURG/Deutschland
www.gdch.de/iseo2008

Natural Products in Cancer Therapy

23. bis 26. September 2008, NEAPEL/Italien
www.phytochemicalsociety.org/naples

5. Internationaler TCM-Kongress

„TAO der Lebensbalance - Funktionskreis Leber“
25. bis 27. September 2008, GRAZ
www.tcmkongress.at

Aroma-Therapie-Pflege

26. und 27. September 2008, WIEN
www.gamed.or.at/g_programm.php

23. Südtiroler Herbstgespräche

„Phytos in Österreich, vom Wirkmechanismus bis zur Therapie“
23. bis 26. Oktober 2008, BOZEN/Italien
www.phytoherbst.at

WOCMAP IV 4th World Congress on Medicinal and Aromatic Plants

Using Plants to benefit People
9. bis 14. November 2008, KAPSTADT/Südafrika
www.icmap.org

**A****B**

Unsere Gewinnfrage diesmal:

Welcher der abgebildeten „Gelbblüher“ färbt beim Zerdrücken die Finger rot? (Johanniskraut)

Einsendeschluss ist der 31. Juli 2008

**C**

Einsendungen an: ÖGPhyt,
Dept. für Pharmakognosie,
Pharmaziezentrum d. Universität Wien,
Althanstraße 14, 1090 Wien,
Fax: ÖGPhyt: 01/42 77-9552,
e-Mail: info@phytotherapie.at

**D****E**

Aus den richtigen Einsendungen verlosen wir diesmal das Buch:

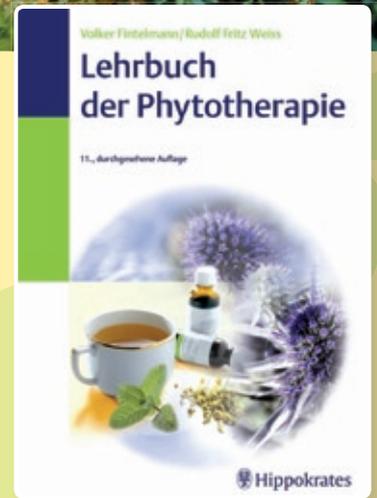
Volker Fintelmann/Rudolf Fritz Weiss

Lehrbuch der Phytotherapie

11. Auflage, 530 Seiten, Hippokrates Verlag, Stuttgart, € 82,20, ISBN: 3-8304-5345-0

Das Lehrbuch von Volker Fintelmann und Rudolf Fritz Weiss ist mittlerweile zu einem Klassiker der Phytotherapie geworden. Das Buch ist übersichtlich nach Indikationen angeordnet und bietet ausführliche Informationen über pflanzliche Arzneimittel und ihre Anwendungsgebiete.

Ein Farbleitsystem erleichtert das Nachschlagen, zahlreiche Abbildungen ergänzen das Werk. Tipps zur praktischen Anwendung, Zubereitungsformen, Rezepturen und Fertigarzneien liefern die Basis für eine erfolgreiche Therapie. Angaben zur Pharmakologie, klinische Anwendungen und therapeutische Empfehlungen runden das Buch ab. Eine Einführung liefert Informationen über die Grundlagen der Phytotherapie, ihre Geschichte, Informationen zur Qualitätssicherung und Richtlinien für die Rezeptur.



Die Auflösung des Gewinnspiels aus Phytotherapie 02/08:

Bei der abgebildeten Pflanze handelt es sich um *Berberis vulgaris* (Echte Berberitze, Sauerdorn).

Die Früchte enthalten im Gegensatz zu den anderen Pflanzenteilen keine Alkaloide, sind daher genießbar und in dieser Menge (5 Beeren) auch für ein vierjähriges Kind ungefährlich.

Aus den richtigen Einsendungen wurden folgende GewinnerInnen gezogen:

Mag. Josef Hauzinger, Dr. Maria Schwarz, Dr. Ilse Siedl, Melk

Sie erhalten in Kürze das Buch „Giftpflanzen – Pflanzengifte“ (ISBN: 3-933203-31-7) zugeschickt.

Wir gratulieren herzlich.

www.phytotherapie.co.at

Impressum

Herausgeber: Medizinisch pharmazeutischer Verlag gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Phytotherapie. **Medieninhaber (Verleger):** MPV Medizinisch pharmazeutischer Verlag GmbH, Kutschergasse 26, Postfach 63, 1180 Wien, Tel: 01 526 05 01, E-Mail: redaktionsbuero@mpv.co.at. **Geschäftsführer:** DI (FH) Gunther Herzele,

Redaktion: Mag. Tanja Schuch, **Fachredaktion:** Univ.-Prof. Dr. W. Kubelka, Univ.-Doz. Dr. R. Länger, Univ.-Doz. Dr. H. Pittner.

Titelfoto: Kaffee Blüte, Fotos: Reinhard Länger, **Grafik:** Graphic Art Studio-Atelier Baumgarten, Peter Bors, Tel: 0699/19 25 04 01, p.bors@bors.at, www.bors.at.

Anzeigenverkauf: Stefan Franke MAS, MSc, Franke Media keg, Inkustraße 1-7/Stiege 2, 3400 Klosterneuburg, Tel: 0699/11 51 98 80, s.franke@frankemedia.at, www.frankemedia.at.

Druck: AV + Astoria Druckzentrum GmbH, Faradaygasse 6, 1030 Wien. Abopreis für 6 Ausgaben 2008: Euro 28,50.

Das Medium „Phytotherapie Austria“ (ISSN 1997-5007) ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse sowie News. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers.

Copyright: Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Nachdruck oder Vervielfältigung – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

Wissenschaftliche Beiräte: Univ.-Prof. Dr. R. Bauer, Graz; Univ.-Prof. Dr. E. Beubler, Graz; Univ.-Prof. Dr. G. Buchbauer, Wien; Prof. Dr. V. Fintelmann, Hamburg; Univ.-Prof. Dr. Ch. Franz, Wien; Univ.-Prof. Dr. Th. Kartnig, Graz; Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. B. Kopp, Wien; Univ.-Prof. Dr. W. Markt, Wien; Univ.-Prof. Dr. A. Prinz, Wien; Univ.-Prof. Dr. R. Saller, Zürich; Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. H. Schilcher, München; Univ.-Prof. Dr. V. Schulz, Berlin; Univ.-Prof. Dr. H. Stuppner, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. H. Wagner, München; Univ. Prof. Dr. M. Wichtl, Mödling; Univ.-Prof. Dr. K. Widhalm, Wien.

Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln: Welche Verfahren gibt es?

Teil 1: Nationale Verfahren



Für die verschiedenen Arten von Arzneimitteln gibt es unterschiedliche Zulassungsverfahren, die durch das österreichische Arzneimittelgesetz (AMG) sowie durch internationale Verordnungen („Regulations“) und Richtlinien („Directives“) geregelt sind. Die Kenntnis der einzelnen Zulassungsverfahren soll es den Antragstellern ermöglichen, das für ihr Produkt am besten geeignete Verfahren zu wählen.

Ein wesentlicher Punkt für die Wahl des Zulassungsverfahrens ist die Frage, ob eine Arzneispezialität nur in Österreich oder auch in anderen Ländern der EU bzw. des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) in Verkehr gebracht werden soll. Der vorliegende Beitrag beschränkt sich auf die rein nationalen Verfahren.

Die Anträge für alle nationalen Verfahren sind beim Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Schnirchgasse 9, 1030 Wien, zu stellen, wobei die Einreichung in elektronischer Form sehr erwünscht ist.

Generell sind **Arzneispezialitäten** Arzneimittel, die im voraus stets in gleicher Zusammensetzung hergestellt und unter der gleichen Bezeichnung in einer zur Abgabe an den Verbraucher oder Anwender bestimmten Form in Verkehr gebracht werden (AMG § 1 Abs. 5).

Zur Antragstellung auf Zulassung oder zur Anmeldung einer Arzneispezialität sind berechtigt:

1. ein Gewerbetreibender, der auf Grund der Gewerbeordnung 1994 zur Herstellung der oder zum Großhandel mit der betreffenden Arzneispezialität berechtigt ist, oder
2. ein Betreiber einer inländischen öffentlichen Apotheke, oder
3. ein in einer anderen Vertragspartei des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ansässiger pharmazeutischer Unternehmer, der berechtigt ist, die betreffende Arzneispezialität in Verkehr zu bringen.

Als **Vollzulassungen** werden Zulassungsverfahren bezeichnet, bei denen der Antragsteller eigene Daten zu allen Teilen („Modulen“) des Dossiers vorlegt, also sowohl zur Qualität als auch zur Nichtklinik und zur Klinik; die genauen Zulassungserfordernisse sind in § 9a AMG festgelegt.

Eine Besonderheit stellt die **Bezugnehmende Zulassung** dar (AMG § 10 Abs. 1): Der Antragsteller ist nicht verpflichtet, die Ergebnisse der nichtklinischen Versuche und klinischen Prüfungen vorzulegen, wenn er nachweisen kann, dass es sich bei dem Arzneimittel um ein Generikum eines Referenzarzneimittels handelt und

1. die erstmalige Zulassung im Europäischen Wirtschaftsraum mindestens acht Jahre zurückliegt, oder
2. der Zulassungsinhaber des Referenzarzneimittels einer Bezugnahme auf seine Unterlagen zugestimmt hat.

Ein „Generikum“ ist ein Arzneimittel, das die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und dessen Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel durch geeignete Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde.

Eine weitere Erleichterung gibt es für Zulassungen von Arzneispezialitäten mit **allgemein medizinisch verwendeten Wirkstoffen** („Well established use“, AMG § 10a.) Der Antragsteller ist nicht verpflichtet, die Ergebnisse eigener



Univ.-Doz. Dr. Herbert Pittner

nichtklinischer Versuche oder klinischer Prüfungen vorzulegen, wenn er mittels detaillierter bibliographischer Unterlagen nachweisen kann, dass

1. der Wirkstoff seit mindestens 10 Jahren in der EU allgemein medizinisch verwendet wird und
2. die für die Zulassung anerkannte Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneispezialität gegeben ist.

Die Zulassung nach „Well established use“ bietet sich gerade für **bekanntepflanzliche Arzneimittel** an, für die die Bioäquivalenz mit einem Referenzarzneimittel im Regelfall nicht nachgewiesen werden kann.

Weitere Erleichterungen gibt es für Anträge auf Zulassung einer Arzneispezialität, die einer **Monographie des Arzneibuchs** entspricht (AMG § 9c).

Apothekeneigene Arzneispezialitäten sind Arzneispezialitäten,

- die bezüglich ihrer Wirkstoffe nur aus Bestandteilen hergestellt werden, die in der österreichischen Arzneitaxe angeführt sind,
- die hinsichtlich der Dosierung und der Art der Anwendung nicht der Rezeptpflicht unterliegen
- und die nur in der Apotheke abgegeben werden, in der sie ganz oder überwiegend hergestellt werden.

Einem Antrag auf Zulassung einer **apothekeneigenen Arzneispezialität** (AMG § 9d) müssen keine nichtklinischen und klinischen Daten beigefügt werden. Dem Antrag sind aber zusätzlich beizufügen:

1. Angaben zur Spezifikation der fertigen Arzneispezialität und



2. je eine kommentierende und bewertende wissenschaftliche Zusammenfassung zu den
- a) in den Zulassungsunterlagen enthaltenen pharmazeutischen Daten
 - b) der Fachliteratur entnommenen und für die Beurteilung der apothekeneigenen Arzneispezialität erforderlichen nichtklinischen pharmakologischen und toxikologischen Daten und
 - c) der Fachliteratur entnommenen und für die Beurteilung der apothekeneigenen Arzneispezialität erforderlichen Ergebnissen der klinischen Prüfungen.

Homöopathische Arzneimittel sind Arzneimittel, die nach einem im Europäischen Arzneibuch oder in einer aktuellen offiziell gebräuchlichen Pharmakopöe aus homöopathischen Ursubstanzen hergestellt werden. Ein homöopathisches Arzneimittel kann auch mehrere Wirkstoffe enthalten.

Einem Antrag auf **Zulassung einer homöopathischen Arzneispezialität** (AMG § 9b) müssen keine nichtklinischen und klinischen Daten beigelegt werden. Es sind aber anzuschließen:

1. Unterlagen, die für die toxikologische Beurteilung der Arzneispezialität von Bedeutung sind, und
2. Unterlagen über die spezifische homöopathische oder zutreffendenfalls über die spezifische anthroposophische Wirksamkeit.

Iberogast-Tropfen: Zusammensetzung: 100 ml enthalten alkoholischen Frischpflanzenauszug aus Iberis amara/Bittere Schleifenblume (15,0 ml), alkoholische Drogenergüsse aus Angelikawurzel (10,0 ml), Kamillenblüten (20,0 ml), Kümmel (10,0 ml), Mariendistelfrüchten (10,0 ml), Melissenblättern (10,0 ml), Pfefferminzblättern (5,0 ml), Schöllkraut (10,0 ml), Süßholzwurzel (10,0 ml). Auszugsmittel für alle Drogen: 30 Vol% Ethanol. Das Arzneimittel enthält 31 Vol% Alkohol. 1 ml entspricht 20 Tropfen. **Wirkstoffgruppe:** Pflanzliches Kombinationspräparat bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen. A03AX. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von funktionellen und motilitätsbedingten Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen- und Reizdarmsyndrom (einschließlich Magen- und Darmkrämpfen) sowie zur unterstützenden symptomatischen Behandlung bei Gastritis. **Gegenanzeigen:** Iberogast darf nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile eingenommen werden. **Hilfsstoffe:** Ethanol, Wasser. **Abgabe:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Steigerwald Arzneimittelwerk, Darmstadt, Deutschland. **Vertrieb:** Madaus, Wien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

NOSWEAT Biokraft-Kapseln. Zusammensetzung: 120 mg wässriger Trockenextrakt aus Salbeiblättern, standardisiert auf mind. 2,5% Rosmarinsäure als Leitsubstanz der Lamiaceengerbstoffe. **Wirkstoffgruppe:** Pflanzliches Antihidrotikum; V03AX. **Anwendungsgebiet:** Zur Beruhigung von übermäßiger Schweißabsonderung wie Nachtschweiß, feuchte Hände, als Begleiterscheinung des Klimakteriums, Fußschweiß, Achselschweiß. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Lactose, (hochdisperses) Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Magnesiumstearat, Farbstoffe E 132, E 171 und E 172. **Abgabe:** rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Madaus GmbH, Wien. **Weitere Angaben sind der Gebrauchsinformation zu entnehmen. Nosweat Biokraft-Kapseln sind zugelassen nach § 17a.**

Für homöopathische Arzneimittel gibt es neben der Zulassung auch die Möglichkeit der **Registrierung** (AMG § 11), wenn sie

1. als Humanarzneispezialität zur äußerlichen oder oralen Anwendung bestimmt sind
2. keine bestimmte therapeutische Indikation im Namen, in der Kennzeichnung oder gegebenenfalls in der Gebrauchsinformation aufweisen, und
3. nur in Verdünnungen abgegeben werden, die die Unbedenklichkeit der Arzneispezialität garantieren.

Mit der am 1. Jänner 2006 in Kraft getretenen Arzneimittelgesetz-Novelle wurde die Möglichkeit der **Registrierung traditioneller pflanzlicher Arzneispezialitäten** (AMG § 12) geschaffen, auf deren Besonderheiten ich in einer weiteren Folge von Phytotherapie Austria eingehen werde.

Mit dem vorliegenden Artikel wollte ich einen Überblick geben, welche **nationalen** Verfahren es für die Zulassung und Registrierung von Arzneispezialitäten gibt. Die **internationalen** Zulassungsverfahren werde ich in der nächsten Folge dieser Zeitschrift darstellen.

Univ.-Doz. Dr. Heribert Pittner
AGES PharmMed, Schnirchgasse 9, 1030 Wien

23. Südtiroler Herbstgespräche

**Wissenschaftliche Fortbildung zur Phytotherapie
Bozen/Südtirol, Italien, 23. bis 26 Oktober 2008**



Zur Einstimmung auf die Tagung gibt es eine Pharmakobotanische Exkursion, die den Blick vom Apotheken- bzw. Arztalltag auf die herbstliche Pflanzenwelt und Landschaft Südtirols lenken soll (Reinhard Länger, Johannes Saukel). Zum abendlichen Eröffnungssessen serviert der bekannte Physiker und Buchautor Herbert Pietschman Gedanken zum Thema „Moderne Forschung – traditionelles Wissen: unüberbrückbare Gegensätze?“.

Die speziellen Vorträge beginnen mit einer Auffrischung über Wirkmechanismen von Pflanzenstoffen (Sabine Glasl, Wien) und der Risiko-Nutzenbewertung von Phytopharmaka aus molekularer Sicht (Florian Überall, Innsbruck) und führen weiter zu dem kontroversiell diskutierten Thema Misteltherapie (Leo Auerbach, Wien).

Dass unter den Begriff „Gerbstoffe“ auch Substanzen mit Herz- und Hormonwirkung fallen (Herbert Kolodziej, Berlin), ob die Sicherheit pflanzlicher Arzneimittel durch Cumarine beeinträchtigt wird (Dieter Loew, Wiesbaden) und ob Phytos Arzneimittel mit Zukunft sind (Kurt Hostettmann, Genf), damit beschäftigen sich weitere Vorträge.

Ein Workshop: „**Phytos aktuell am Markt**“ wird die Teilnehmer bei der Bewertung von neuen, „guten“, aber auch „wertlosen“ Präparaten zur Mitarbeit fordern (Sonja Sturm, Innsbruck, Reinhard Länger, Wien).

Ein 5-Punkte-Gespräch mit Auditoriumsdiskussion: „**Phytos in Österreich**“ wird Möglichkeiten und Probleme aus der Sicht von Behörde, Arzneibuch, Industrie, Apotheke und Arzt beleuchten (Reinhard Länger, Yvonne Gaspar, Martin Peithner, Gerhard Kobinger, Heinz Schiller). Die Vortragenden werden während der Tagung, aber auch bei den Gesprächskreisen in kleiner Runde für spezielle Fragen zu Verfügung stehen. Als ein Höhepunkt des Rahmenprogrammes ist eine Besichtigung von Burg Sigmundskron mit dem Reinhard Messner Mountain Museum und anschließendem Törggelen in Pauls eingeplant.

Einzelheiten, Anmeldeformular etc. entnehmen Sie bitte: www.phytoherbst.at



Leserbrief

Kamillentee – Erbrechen: zur Diskussion

Zuschrift: Bei Hausbesuchen ist mir Folgendes aufgefallen: Patienten mit Gastroenteritis haben Durchfall, meist auch Erbrechen. Wenn man fragt, seit wann das Erbrechen aufgetreten ist, erzählen sie, dass es sich verschlechtert hat, seit sie Tee getrunken haben. In diesen Fällen ist fast ausschließlich Kamillentee auf dem Nachtkästchen! Trinken sie einen anderen Tee, wie z. B. Käsepappeltee, so ist keine weitere Verschlechterung des Erbrechens eingetreten. Es gibt auch Fälle, bei denen das Erbrechen erst eingesetzt hat, nachdem die Patienten Kamillentee getrunken hatten.

Dr. L. Z.

Fragen an unsere LeserInnen: Sind das Einzelfälle, Zufallsbefunde, gibt es ähnliche Erfahrungen, kann tatsächlich der Kamillentee Auslöser des Erbrechens sein?

Schreiben Sie uns bitte Ihre Erfahrungen und Meinungen!

Zuschriften an: astrid.obmann@univie.ac.at

PHYTONEWS

von Astrid Obmann

Waldfrüchte liefern elektrischen Strom

Im Center of Hybrid and Organic Energy (www.chose.uniroma2.it) der römischen Universität Tor Vergata wurde eine neue Generation von organischen Solarzellen entwickelt. Mit Hilfe von Farbstoffen aus Brombeeren oder Preiselbeeren werden nach dem Prinzip der Chlorophyll-Photosynthese Sonnenstrahlen in elektrische Energie umgewandelt. Vergleicht man die Herstellungskosten je Quadratmeter Spitzenleistung mit jenen der herkömmlichen Siliziumtechnik, so beläuft sich der Kostenvorteil der „organischen Zellen“ auf über 90 Prozent. Nächstes Ziel ist eine weitere Kostenreduktion durch Verlängerung der mittleren Lebensdauer der Zellen, wodurch sich Einsparungseffekte bei den Materialkosten ergeben. Für die innovative Technologie interessiert sich auch der australische Solartechnikanbieter Dyesol, der noch in diesem Jahr eine Italien-Niederlassung in Rom einrichten und in die erste Fertigungslinie investieren will.

Quelle: <http://www.pressestext.at/pte.mc?pte=080214034>

Pflanzen im Einsatz gegen Feinstaub

Das Institut für Agrar- und Stadtökologische Projekte (IASP) der Humboldt-Universität Berlin (www.hu-berlin.de) hat anhand einer Literaturstudie die Auswirkungen von Hecken oder Pflanzengruppen auf Staub- und Luftverunreinigungen untersucht. Ausschlaggebend sind dabei die Art und Form der Bepflanzung. So filtert eine mit Efeu begrünte Mauer nur dann am besten den Straßenstaub, wenn der Efeu hofseitig gepflanzt wurde. Weiters senken Pflanzen in der Stadt nicht nur die Lufttemperatur, sondern erhöhen auch die Luftfeuchtigkeit, senken die Schallreflexion und beeinflussen Strömungsverhältnisse und Windgeschwindigkeiten. Die Wissenschaftler meinen, dass in weiterführenden Untersuchungen genauere Erkenntnisse zum Filterungspotential gewonnen werden müssen und die Ergebnisse in die Planung und Errichtung städtischer Grünelemente einbezogen werden sollen.

Quelle: <http://www.pressestext.at/pte.mc?pte=080214034>

Pflanzenschädling liefert Wirkstoff gegen Krebs

Ein Forscherteam des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg hat aus dem Pilz *Helminthosporium carbonum*, der normalerweise in der Landwirtschaft Ernteauffälle bei Mais verursacht, ein Toxin isoliert und dieses an Neuroblastomzellen in ersten Versuchen erfolgreich getestet. Das HC-Toxin blockiert Histondeacetylasen (HDAC), die als neues Target für Chemotherapeutika gelten. Unter dem Einfluss des HC-Toxins verlieren Neuroblastomzellen manche ihrer krebstypischen Eigenschaften: sie teilen sich seltener, zeigen weniger invasives Wachstum und ähneln auch äußerlich wieder gesunden Nervenzellen. Bis aus dem Wirkstoff möglicherweise ein Medikament hergestellt werden kann wird es aber noch dauern – die Forschungsarbeiten stehen erst am Anfang.

Quelle: <http://www.pressestext.at/pte.mc?pte=080117002>

Alpinamed® Kühlgel

beruhigend bei leichtem Sonnenbrand, Insektenstichen und Hautreizungen

Eine einzigartige Kombination für heiße Sommertage: das Alpinamed® Kühlgel mit hohem Gehalt an essigsaurer Tonerde ergänzt durch Extrakte aus Spilanthes und Arnikablüten.

Die essigsaurer Tonerde ist seit vielen Jahren als adstringierende, entzündungshemmende Komponente bei Hautreizungen durch externe Einflüsse etabliert. Unterstützt wird die Wirkung der Tonerde durch Auszüge aus der Parakresse (Spilanthes). Von der Parakresse kennt man die lokalanästhetische und abschwellende Wirkung. Bei Prellungen und Verstauchungen, bei Sonnenbrand und Insektenstichen kommt diese Wirkung wohltuend zum Tragen.

Der Extrakt aus Arnikablüten enthält ätherische Öle, die unter anderem Azulen, Thymol und Thymoläther enthalten. Von Helenalin, einem weiteren Bestandteil des Extraktes, ist die abschwellende, entzündungshemmende Wirkung wissenschaftlich belegt.

Bei leichten Sportverletzungen wie Prellungen, Quetschungen, Zerrungen und Verstauchungen sowie leichtem Sonnenbrand und Insektenstichen verschafft das Alpinamed® Kühlgel Linderung. Nicht auf offene Wunden auftragen!



**NUR NICHT
INS SCHWITZEN
KOMMEN!**



NOSWEAT® Kapseln

- ▶ reduzieren die Schweißbildung bis zu 52 %
- ▶ bei Streß, Übergewicht, in den Wechseljahren
- ▶ rein pflanzliche Inhaltsstoffe
- ▶ Wirkung innerhalb von 2 Stunden