

PM QM

Fachzeitschrift für
pharmazeutische Medizin
und Qualitätsmanagement

1



ZUR SACHE

"Lessons learned" aus der COVID-19-Pandemie: Gesundheitsdatennutzung heute und morgen

FORSCHUNG + ENTWICKLUNG

Privat-öffentliche Kooperationen bei der Forschung mit Versorgungsdaten

ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Kommerzialisierung von Nebenwirkungsmeldungen – Ein tragbares Geschäftsmodell?



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT
ASSOCIATION E.V.**

Pflanzen und deren Zubereitungen in Arzneimitteln und Lebensmitteln – Teil 3:
Besondere Herausforderungen bei nicht-klinischen und klinischen Untersuchungen

Spezielle Aspekte und Hürden in der Entwicklung von Phytopharmaka

Für die Zulassung eines aus pflanzlichen Bestandteilen bestehenden Arzneimittels (Phytopharmakon) müssen Hersteller Daten aus der Entwicklung vorlegen, z.B. Ergebnisse analytischer Untersuchungen, sowie präklinische oder klinische Studienergebnisse, um dessen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit zu belegen. Die Anforderungen an die vorzulegenden Daten und ihr Umfang sind ähnlich denen bei chemisch-synthetischen Arzneimitteln, nur dass für pflanzliche Arzneimittel vielfältige Besonderheiten bestehen, die als zusätzliche Herausforderungen auf dem Weg zu einer Zulassung gemeistert werden müssen. Der nachfolgende Beitrag fasst derartige Herausforderungen auf verschiedenen Ebenen zusammen und wirft so ein Streiflicht auf die Komplexität der Forschung mit Phytopharmaka.

| Dr. Bettina Dörr, Dr. Juliane Hellhammer, Dr. Andrea Klütting, Dr. Christoph Strehl, Dr. David Surjo, Dr. Meinolf Wonnemann – „Initiative Phytopharmaka“ im DGPharMed-Fachbereich Klinische Prüfung

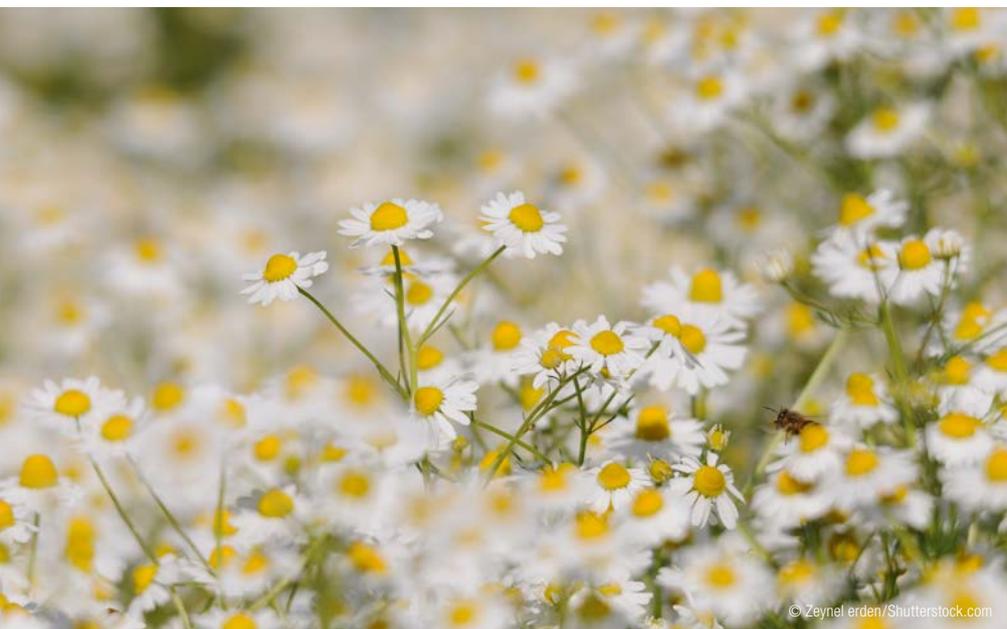
Eine der Haupt-Herausforderungen für Phytopharmaka lässt sich wie folgt zusammenfassen: „Bekanntlich werden Phytopharmaka leider immer noch – und dies auch von Experten – vornehmlich über die Arzneipflanze wahrgenommen. Dies ist deshalb so fatal, da die Produkte, die sich von einer bestimmten Arzneipflanze ableiten,

extrem heterogen in Qualität und hinsichtlich ihres therapeutischen Anspruchs sind, wie dies die Zulassungssystematik eindrucksvoll belegt.“ (T. Dingermann 2016, „Ist es möglich, gut beforschte Phytopharmaka zu kopieren?“, Statement auf Pressekonferenz des KFN – Komitee Forschung Naturmedizin, 07.02.2016)

Die Zusammensetzung des Prüfproduktes, abhängig z.B. von bestimmten Extraktionsverfahren, kann die klinischen Effekte beeinflussen. Daher können Ergebnisse eines Produktes in der Regel nicht auf andere Zubereitungen der gleichen Pflanze(n) übertragen werden: der Evidenznachweis für Phytopharmaka muss immer spezifisch für das jeweilige Arzneimittel erhoben werden [1]. Es gilt das Prinzip „Extrakt ist nicht gleich Extrakt“.

Herausforderung: In-vitro-Untersuchungen mit Phytopharmaka

Phytopharmaka sind pharmazeutische Zubereitungen entweder aus Schnitt- oder pulverisierter Droge oder es sind Flüssig- oder Trockenextrakte einer oder gleich mehrerer Pflanzen, Pflanzenteile mit oder auch ohne Hilfsstoffe. Dabei handelt es sich um Vielstoffgemische und nicht um chemisch definierte Einzelsubstanzen. Diese Vielstoffgemische können herstellungsbedingte und andere Verunreinigungen



© Zeynel erden/Shutterstock.com

gen aufweisen, die im Hinblick auf ihre Toxikologie untersucht werden müssen.

Spätestens wenn man vor der Aufgabe steht, eine In-vitro-Untersuchung durchzuführen, stellt sich die Frage, welche Aufbereitung des zu testenden Phytopharmakons für einen Versuchsansatz adäquat ist, weil (1.) der Assay machbar sein muss und (2.) die Ergebnisse für die Anwendung am Menschen übertragbar sein sollen. Daher ergeben sich die folgenden Aspekte:

1. Auswahl des Lösungsmittels

Sollte man sich bei der Untersuchung generell an der menschlichen Physiologie orientieren, z. B. an den üblichen Einnahme- oder Applikationsbedingungen im Menschen, oder aber sollte die Machbarkeit bzw. die Auswertbarkeit eines Versuches im Vordergrund stehen? Wurde z. B. ein Phytoextrakt durch ethanolischen Auszug hergestellt, so empfiehlt es sich, den In-vitro-Versuch ebenfalls in ethanolischem Medium durchzuführen, um sicherzustellen, dass auch alle möglicherweise pharmakologisch relevanten Inhaltsstoffe in Lösung gehen. Bei oraler Einnahme eines Trockenextraktes sind die physiologischen Bedingungen im menschlichen Gastrointestinaltrakt aber keinesfalls ethanolisch und Wirksubstanzen sind möglicherweise gar nicht bioverfügbar.

Im In-vitro-Versuch sind Versuchsreagenzien und -bedingungen oftmals wässrig bzw. es sinkt der Ethanolgehalt in der endgültigen Assaykonzentration so stark ab, dass eine vollständige Löslichkeit relevanter Extraktbestandteile nicht mehr ge-

geben ist. Ferner stört in vielen Fällen gerade Ethanol die In-vitro-Versuchsansätze sehr stark, sodass andere Lösungsmittel (z. B. Dimethylsulfoxid – DMSO) herangezogen werden müssen.

Noch problematischer wird es, wenn es sich um eher apolar ausgezogene Extrakte handelt, für die als Auszugsmittel zum Beispiel Hexan oder überkritisches CO₂ verwendet wurde. Eine ausreichende Löslichkeit im wässrigen Milieu kann für solche Extrakte meist ausgeschlossen werden. Zwar ist der menschliche Körper natürlich auch in der Lage, apolare Stoffe zu resorbieren, es stellt sich hier aber insbesondere die Frage, inwieweit die Versuchsbedingungen physiologische Gegebenheiten reflektieren. Ohne jedoch die Bioverfügbarkeiten einzelner Substanzen und deren physiologische Bedeutung für die Gesamtwirkung des Vielstoffgemisches zu kennen, werden sich Ergebnisse schwerlich interpretieren lassen.

Es kann zudem bei pflanzlichen Zubereitungen im Versuchsansatz immer zu Ausfällungen, besonders auch bei höheren Konzentrationen im Medium, kommen, welche einen Versuch extrem stören. Im ungünstigen Fall sind die für die Beurteilung relevanten Substanzen mit ausgefällt.

In jedem Falle ist man gut beraten, bei In-vitro-Assays mit Vielstoffgemischen auch immer die Löslichkeit einzelner Bestandteile unter verschiedenartigsten Bedingungen vorab analytisch zu prüfen, um keine falsch positiven oder falsch negativen Ergebnisse zu provozieren. Im Grenzfall könnten In-vitro-Assays

einmal mit und einmal ohne Ausfällungen nach Zentrifugation oder mit verschiedenartigen Lösungsmitteln durchgeführt werden, um resultierende Effekte miteinander vergleichen zu können. Dabei ist es leicht vorstellbar, dass xⁿ Versuchsansätze nicht nur zeit-, sondern auch kostenintensiv sind.

2. Konformität zu bestehenden Guidelines

Bei allen In-vitro-Untersuchungen sollte zunächst eruiert werden, ob zur Untersuchung die Bedingungen einer wissenschaftlichen Guideline berücksichtigt werden müssen. Leider sind diese meist für chemisch-synthetische Verbindungen konzipiert und müssen auf pflanzliche Vielstoffgemische übertragen werden.

Insbesondere sind hier sicherheitsrelevante Untersuchungen zu nennen, die den Anforderungen der Guten Labor Praxis (GLP) entsprechen müssen, wie z. B. der In-vitro-hERG-Assay (hERG = human Ether-a-go-go Related Gene; Kaliumkanal in Herzmuskelzellen), der potenzielle QT-Verlängerungen aufdecken soll, oder der Ames Test, der auf Mutagenität prüft [2][3]. Nicht wenige Pflanzenextrakte zeigen beispielsweise in mittleren bis höheren Konzentrationen ein löslichkeitsbedingtes positives Ergebnis im kardiologisch relevanten hERG-Assay, welches dann aufwendig z. B. mit In-vivo-Studien im Tier, um telemetrisch das QT-Intervall zu erfassen, überprüft werden muss (siehe Infobox 1).

In Folge muss dann häufig der positive In-vitro-Befund revidiert werden. Dies gilt auch für viele andere

Infobox 1:

QT-Veränderungen

Der hERG-Kanal (Abk. für engl. human Ether-a-go-go Related Gene) ist ein spannungsaktivierter, auswärtsgerichteter Kaliumkanal in Herzmuskelzellen und Nervenzellen des Nucleus subthalamicus. Veränderungen des Kanals führen zum Long- oder Short-QT-Syndrom, also einer pathologischen Verlängerung oder Verkürzung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm. Damit wird die Repolarisation des Aktionspotenzials verändert und als Folge davon können lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien) auftreten. Nachdem einige Pharmaka zu einer unbeabsichtigten Beeinflussung des hERG-Kanals geführt haben, schreiben Behörden vor, dass alle neuen Wirkstoffe auf ihre hERG-Aktivität getestet werden. Zur Identifizierung potenzieller hERG-Kanal-Blocker werden dabei biochemische Bindungsstudien des hERG-Kanals verwandt.

In-vitro-Untersuchungen. So werden Nutzen und Grenzen von Mutagenitäts- und Kanzerogenitätsstudien mit Phytopharmaka ebenfalls schon länger diskutiert [4].

Herausforderung: Analytik und Bioanalytik von Phytopharmaka

1. Analytische Charakterisierung

Um das Inhaltsstoffspektrum einer Pflanze bzw. eines Pflanzenextraktes vollständig zu erfassen, reicht ein einziges analytisches Verfahren zumeist nicht aus. Es ist nicht ungewöhnlich, dass sich analytische Verfahren über verschiedene Methoden erstrecken, wie z. B. Thin Layer Chromatography (TLC), High Pressure Liquid Chromatography (HPLC), Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC-MS/MS) und Gas Chromatography (GC). Neben Fingerprint-Analysen werden häufig nur einzelne analytische Leitsubstanzen, die nicht zwingend pharmakologische Wirkung tragen, quantifiziert.

Oftmals ist dabei intensiv zu überlegen, welche Leitsubstanzen man zu einer Quantifizierung, z. B. für Stabilitätsuntersuchungen, auswählen sollte. Eine tägliche analytische Herausforderung, bedingt durch die Vielzahl der Analyten, ist dabei besonders die Überlagerung von Signalen einzelner Komponenten, verbunden mit der Diskussion über Optimierungsmöglichkeiten des Verfahrens, um niedrigerer Bestimmungsgrenzen erreichen zu können. Eine vollständige Quantifizierung aller Inhaltsstoffe ist bei Phytopharmaka nur schwerlich möglich, aber in den meisten Fällen zum Glück auch nicht notwendig.

2. Bioanalytik

Zulassungsrelevante bioanalytische Arbeiten mit Phytopharmaka stellen im Vergleich mit der Untersuchung gut charakterisierter Einzelsubstanzen eine besonders hohe Herausforderung dar. Auch für Phytopharmaka gelten die in Europa gültigen hohen Anforderungen zur bioanalytischen Validierung, festgeschrieben in der

„Guideline on bioanalytical method validation“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency – EMA) aus 2009 [5]. Im Vergleich zur Gabe chemisch definierter Einzelsubstanzen mit Bestimmung von Muttersubstanz und beispielsweise ein bis zwei Metaboliten in Körperflüssigkeiten oder Geweben, potenzieren sich die Arbeiten und Schwierigkeiten für eine gelungene Validierung.

Eine Arzneipflanze besitzt oft nicht nur eine, sondern gleich mehrere bioverfügbare Wirksubstanzen womöglich aus unterschiedlichen Substanzkategorien, z. B. bei Cannabis die verschiedenen Cannabinoide, sowie Terpene und Flavonoide. Die schon oben beschriebene analytische Interferenz vieler Substanzen erzwingt die Auswahl gut analysierbarer stabiler Analyten, damit man den Anforderungen der Guideline gerecht werden kann. Simultanbestimmungen mehrerer Analyten aus einer Probe sind an der Tagesordnung, und trotzdem läuft man Gefahr, möglicherweise wirkungsrelevante Komponenten nicht valide charakterisieren zu können oder gar nicht zu erfassen. Hinzu kommt, dass relevante Analyten oft sehr unterschiedlich konzentriert vorliegen und gerade bei Kleintieruntersuchungen das stark limitiert zur Verfügung stehende Probenvolumen, welches eine Simultanuntersuchung nahezu unmöglich macht.

Herausforderung: In-vivo-Untersuchungen mit Phytopharmaka

In-vivo-Tierstudien mit Phyto-Zubereitungen müssen im Wesentlichen in gleicher Weise wie bei chemisch definierten Arzneistoffen durchgeführt werden.

Besonderheiten bestehen durch Einschränkungen hinsichtlich des Applikationsweges und von Fall zu Fall bei der Wahl der Dosierung und den damit zu erwartenden Effekten. In der Regel kann aber eine parenterale Gabe an das Tier nicht durchgeführt werden, es sei denn, es handelt sich um Drogenextrakte,

die wenige einzelne charakterisierte Reinstoffe enthalten, die in ihrer pharmakologischen bzw. toxikologischen Wirkung gut eingeschätzt werden können.

Viele Extrakte enthalten jedoch Saponine, Gerbstoffe oder möglicherweise für Tier und Mensch toxische Bestandteile, die z. B. bei oraler Administration nicht bioverfügbar sind. Selbst wenn ein Phytoextrakt z. B. durch Sterilfiltration absolut schwebstofffrei hergestellt werden kann, so bleibt immer ein großes Restrisiko schwerer Schädigungen des Tieres bei parenteraler Applikation. Eine parenterale Applikation ist z. B. notwendig, wenn die absolute Bioverfügbarkeit (Ausmaß und Geschwindigkeit) bestimmter Substanzen bestimmt werden soll.

Es sollte überdies damit gerechnet werden, dass systemische Bioverfügbarkeiten im Vergleich zur Gabe eines Reinstoffes durch die begleitende pflanzliche Matrix eventuell stark voneinander abweichen können. Nach oraler Gabe werden sowohl eine starke Erhöhung wie auch eine Abnahme an Bioverfügbarkeit bei verschiedensten Pflanzenzubereitungen berichtet [6][7]. Verantwortlich dafür ist in den meisten Fällen eine unterschiedliche Interaktion des Vielstoffgemischs mit Transportern, Enzymen oder Rezeptoren des Gastrointestinaltraktes.

Herausforderung: Pharmakokinetische (PK) und pharmakodynamische (PD) Untersuchungen mit Phytopharmaka

Wie für chemisch definierte Arzneistoffe auch, erwarten die Behörden für Phytopharmaka neben der Klärung des Wirkmechanismus die Klärung einer Dose-Response-Beziehung, die nach Möglichkeit durch ein PKPD-Modell simulativ unterstützt werden sollte [8]. Neben der Pharmakokinetik müssen in nicht-klinischen und klinischen Untersuchungen deshalb auch bereits Erkenntnisse zu den erwartbaren pharmakodynamischen Effekten nach Einfach- und Mehrfachgabe generiert werden. Wiederum je-

Pharmakokinetisches Arbeitsgebiet		Klasse I	Klasse II	Klasse III
Nicht-klinische Pharmakokinetik (PK)				
in vitro	Biopharmazie			
	Löslichkeit	•	•	•
	Permeation	•		
	BCS Klassifikation	•		
	Absorption	•		
	Dissolution/Liberation	•		
	Drug Metabolism Pharmacokinetics (DMPK)			
	Identifikation Metabolite	•		
	Stabilität Metabolite	•		
	Metabolische Pathways	•		
	Beteiligte Enzymsysteme	•		
	Biomarker-Identifikation	•	•	•
	Pharmakodynamik	•	•	•
	Interaktionen	•		
	in vivo Tier	Absorptionsstudien	•	
Generelle PK (ADME), Einzel-/Mehrfachgabe		•		
Identifikation Metabolite		•		
Stabilität Metabolite		•		
Metabolische Pathways		•		
Dosiseskalation => PK Linearität		•		
Massebilanz-Analysen		•		
Zielgewebekonzentration		•		
Biomarker-Identifikation		•	•	•
Pharmakodynamik		•	•	•
Interaktionen		•	•	•
Toxikokinetik		•		
Klinische Pharmakokinetik				
Phase I	First in Man Studien, Einfach-/Mehrfachgabe	•		
	Generelle PK (ADME)	•		
	Dosiseskalation => PK Linearität	•		
	unterschiedliche Arzneiformulierungen	•		
	unterschiedliche Applikationswege	•		
	Food effects	•		
	Bioäquivalenzstudien	•		
	Biomarker-Bestimmung	•	•	•
	Pharmakodynamik	•	•	•
	Interaktionsstudien	•	•	•
Phase II	Spezielle Populationen (Niere, Leber, Kinder, Ethnien etc.)	•		
	Metabolische Pathways	•		
	Biomarker-Bestimmung	•	•	•
	Pharmakodynamik	•	•	•

ADME = Absorption, Distribution, Metabolismus, Elimination; BCS = Biopharmaceutics Classification System; DMPK = Drug Metabolism Pharmacokinetics; PK = Pharmakokinetik

Tabelle 1: Untersuchungsmöglichkeiten bei Pflanzendrogen unterschiedlicher Kategorie.

doch haben phytopharmazeutische Zubereitungen bei Erfüllung dieser Forderungen entscheidende Limitationen.

1. Pharmakokinetik (PK)

Das Arbeitsfeld eines Pharmakokinetikers bei der nicht-klinischen und klinischen Entwicklung eines Arzneimittels umfasst ein sehr breites Gebiet. Angefangen bei den Grenzbereichen zur Biopharmazie und Drug Metabolism Pharmacokinetics (DMPK), deren Arbeiten meist in vitro stattfinden, folgen pharmakokinetische Studien mit Klein- und größeren Tieren bis hin zu den klinischen Humanversuchen der Phase I und II (eine Übersicht über übliche Studienarten und -ziele bietet Tabelle 1).

Bei Gabe von Einzelsubstanzen lassen sich die Untersuchungen und Studien in der Regel Guideline-konform durchführen und die zunehmenden Erkenntnisgewinne zu Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination (ADME), zur Pharmakodynamik (PD) und nicht zuletzt für eine vernünftige Dosis-Wirkungsbeziehung im Menschen sind enorm. Diese aufeinander aufbauende auch durch Guidelines unterstützte Vorgehensweise ist sinnvoll und zielführend. Phytopharmaka als Vielstoffgemische besitzen jedoch oft nicht nur ein, sondern mehrere Wirkprinzipien und oft sind bei ihnen relevante pharmakologisch aktive Substanzen noch gar nicht bekannt. Dies trifft auch auf den Einfluss der Matrix zu, in die diese Stoffe eingebettet sind.

Bei Phytopharmaka könnte man vereinfacht zwischen drei Ausgangssituationen unterscheiden:

- Klasse I-Phytopharmaka: pharmakologisch oder toxikologisch relevante Inhaltsstoffe sind im Wesentlichen geklärt
- Klasse II-Phytopharmaka: relevante Inhaltsstoffe werden vermutet
- Klasse III-Phytopharmaka: relevante Inhaltsstoffe sind gänzlich unbekannt.

Einige Pflanzenbeispiele mit ihrer Zuordnung sind in Tabelle 2 gezeigt.

Pflanzen und Phytopharmaka der Klasse I sind bei Weitem in der Unterzahl. Hier wären beispielsweise gut untersuchte Giftpflanzen, d.h. Pflanzen, die für den Menschen ganz oder in Bestandteilen schon in kleinen Mengen giftig sind, wie Fingerhut oder Tollkirsche etc., zu finden. Aus Klasse I-Drogen könnten standardisierte Extrakte, aus Klasse II-Drogen zumindest quantifizierte Extrakte hergestellt werden. Bei Klasse III-Drogen bleibt einzig die Kontrolle über ein normiertes Herstellungsverfahren [9].

Tabelle 1 zeigt auf, welche Untersuchungen dem Pharmakokinetiker bei Drogen der unterschiedlichen Klassen möglich sind. Es wird schnell klar, dass bei Klasse I-Drogen mit Ausnahme einer intravenösen Applikation im Prinzip sämtliche Untersuchungen wie auch bei chemisch-definierten Arzneistoffen durchführbar wären. Für Drogen der Klasse II und III reduzieren sich die Möglichkeiten auf ein paar wenige indirekte Messungen. Die Sinnhaftigkeit pharmakokinetischer oder toxikokinetischer Untersuchungen ist bei diesen Drogen äußerst fraglich und dennoch begehen einem in der Literatur immer wieder Arbeiten, die sich rein an analytischen Marker-Substanzen orientieren, ohne dass diese pharmakologische Relevanz besitzen [10][11][12].

Sicherlich kann aus pharmakokinetischen Untersuchungen mit rein analytischen Markersubstanzen in vielen Fällen ein Rückschluss auf das Verhalten der Darreichungsform nach Gabe gezogen werden, jedoch ist das meist schon durch In-vitro-Dissolutionstests möglich. Bei Tieruntersuchungen, bei denen nicht die finale Darreichungsform appliziert wird, entfällt selbst dieser Rückschluss. Aus pharmakokinetischer Sicht sind solche Untersuchungen nicht zielführend, denn Pharmakokinetik sollte generell nicht um der Pharmakokinetik Willen, sondern mit dem Ziel eines relevanten Erkenntniszugewinnes durchgeführt werden. Dies bedeutet auch, dass bei wichtigen Untersuchungen der Arzneimittelent-

wicklung (z. B. bei First-in-Man oder Phase I Studien) pharmakokinetische Erhebungen mit rein analytischen Markersubstanzen in der Regel ebenfalls nicht sinnvoll sind.

2. Pharmakodynamik (PD)

Die Erarbeitung pharmakodynamischer Daten und Dose-Response-Beziehungen kann bei allen der drei vorherig genannten Phytopharmaka-Klassen I, II und III gelingen. Das Aufstellen eines PKPD-Modells jedoch kann, wenn überhaupt, nur mit Drogen der Klasse I glücken, da nur hier allein sinnhafte pharmakokinetische Daten zur Verfügung stehen. Selbst hier gelingt es allerdings meist nur dann, wenn ein eindeutiger, wirkungsbestimmender Inhaltsstoff für die gesehenen pharmakodynamischen Effekte verantwortlich gemacht werden kann. Letzteres ist aber bei pflanzlichen Zubereitungen eher die Ausnahme als die Regel. Oftmals trägt zumindest eine gesamte Wirkstoffgruppe die PD-Effekte, sodass eine Zuordnung zu dem PK-Profil einer Substanz allein nicht möglich wird.

Weit komplizierter wird es, wenn nicht nur eine, sondern mehrere Wirkstoffgruppen und unterschiedliche pharmakologische Targets an der Wirkung beteiligt sind, und gar unmöglich erscheint es, wenn es sich beim Phytopharmakon nicht nur um eine Pflanze, sondern um eine Pflanzenmischung handelt.

Es ist darum immer von Fall zu Fall im Vorfeld der Planung klinischer Entwicklungsprogramme sorgfältig zu überlegen und mit den Behörden zu besprechen, welche Untersuchungen notwendig, möglich und ökonomisch vertretbar sind.

Herausforderung: Klinische Prüfungen mit Phytopharmaka

Die Besonderheiten von Phytopharmaka bei der Durchführung von klinischen Prüfungen begründen sich ebenfalls in Ihrem Vielstoffcharakter. Wie bereits erwähnt, ergeben nicht-klinische pharmakokinetische und toxikokinetische Studien nur einen Sinn, so-

Klasse I	Klasse II	Klasse III
Pharmakologisch relevante Inhaltsstoffe bekannt	Pharmakologisch relevante Inhaltsstoffe angenommen	Pharmakologisch relevante Inhaltsstoffe unbekannt
Sennesblätter (Sennae folium)	Traubensilberkerzen-Wurzelstock (Cimicifugae racemosae rhizoma)	Brennnesselkraut (Urticae herba)
Roskastaniensamen (Hippocastani semen)	Kürbissamen (Cucurbitae semen)	Holunderblüten (Sambuci flos)
Johanniskraut (Hyperici herba)	Mönchspfefferfrüchte (Agni casti fructus)	Frauenmantelkraut (Alchemillae herba)
Mariendistelkraut (Cardui Mariae herba)	Wacholderbeeren (Juniperi pseudo-fructus)	Schachtelhalmkraut (Equiseti herba)
u. v. a	Salbeiblätter (Salviae officinalis folium)	Alantwurzelstock (Helenii rhizoma)
	Rosmarinblätter (Rosmarini folium)	Baldrian (Valerianae radix)
	u. v. a	u. v. a

Tabelle 2: Beispiele verschiedener Pflanzendrogen nach Bekanntheit pharmakologisch relevanter Inhaltsstoffe und deren Einordnung.

denn für die Wirkung relevante pharmakologische oder toxikologische Inhaltsstoffe überhaupt benannt werden können. Dies trifft aber für die Mehrzahl der Pflanzen und den daraus hergestellten Zubereitungen nicht zu. First-in-Man oder auch Phase I-Untersuchungen können sinnvollerweise nur dann pharmakokinetisch begleitet werden, wenn diese Grundvoraussetzung erfüllt ist. In allen anderen Fällen muss sich die Etablierung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung einzig und allein an rein pharmakodynamisch erhobenen Efficacy- und Safety-Daten ausrichten. Es ist nicht unüblich, dass deshalb die klinischen Phasen von pflanzlichen Arzneimitteln direkt bei einer Prüfung der Phase II mit der Dosisfindung im Patienten beginnen, so es denn keine sicherheitsrelevanten Bedenken gibt.

Die Anforderungen, die im Zulassungsverfahren an ein neues Arzneimittel gestellt werden, sind für chemisch definierte Einzelsubstanzen oder pflanzliche Vielstoffgemische gleich. Letzten Endes müssen seine Wirksamkeit

und Unbedenklichkeit in dem jeweils beantragten Anwendungsgebiet durch präklinische und klinische Untersuchungen belegt werden. Solche mit einem Zulassungsverfahren als Arzneimittel verbundenen sehr hohen Anforderungen besitzen aktuell aber eine geringere Relevanz bei der Marktzulassung vermeintlicher Kopien z. B. durch Registrierung als „traditionelles pflanzliches Arzneimittel“ [28].

Als „Wirkstoff“ ist bei Phyto-Arzneimitteln das ganze Produkt anzusehen, sofern nicht Wirkungen auf einzelne Inhaltsstoffe heruntergebrochen werden können, z. B. bei cineolhaltigen Produkten. Anders als bei den Biologicals kennt man bei den Phytopharmaka das wirksamkeitsbestimmende Prinzip in der Regel nicht oder nicht ausreichend. Vergleichsuntersuchungen zu Pharmakokinetik/Pharmakodynamik zwischen Original und Kopie können daher nicht durchgeführt werden, obwohl sie einen zentralen Teil bei der Bewertung eines Biosimilars im Vergleich zum Original darstellen [28].

1. Klinische Endpunkte und Messung klinisch bedeutsamer Unterschiede

Da Inhaltsstoffe und Wirkprinzipien nicht vollständig entschlüsselt sind, können in klinischen Prüfungen mit Phytopharmaka häufig nur Surrogat-Parameter gemessen werden, also solche Messwerte, deren Änderung die Wirksamkeit einer Therapie auf die untersuchte Symptomatik und den Krankheitsverlauf indirekt anzeigen sollen. Bei ihrer Verwendung sollte im Prüfplan gut begründet werden, warum sie als Hinweis auf klinisch relevante Endpunkte genügen. Gerade bei „indirekten“ Endpunkten aus Fragebögen gibt es zahlreiche Kritik hinsichtlich ihrer Validität [29]. Oftmals muss erst (noch) der in der Praxis, aus Sicht der behandelnden Ärzte und/oder Patienten, relevante messbare „minimale“ (klinisch) bedeutsame Unterschied diskutiert werden (Beispiel: BSS – Bronchitis Severity Score, der regelmäßig in Prüfungen mit pflanzlichen Erkältungspräparaten eingesetzt wurde [14] [15][18][20][21][22]).

Wie schwierig aber deren statistische Bestimmung ist, zeigt die zuletzt geführte Diskussion zum Umgang mit Skalen, bzw. um die Darstellung patientenrelevanter Behandlungsunterschiede auf solchen Skalen, in der Nutzenbewertung [30][31]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hält verteilungsbasierte Verfahren zur Bestimmung einer individuellen „Minimal Important Difference“ (MID) wegen des fehlenden klinischen Bezugs für seine Zwecke für untauglich und sieht bei ankerbasierten Verfahren das Problem teilweise sehr heterogener Ergebnisse. Deswegen ist das IQWiG in der aktuellen Version seines Methodenpapiers vom Konzept einer MID abgegangen und verwendet stattdessen einen „generischen“ Unterschied von 15 Prozent der (theoretischen) Spannweite einer Skala als Untergrenze für einen minimalen, vom Patienten wahrnehmbaren Unterschied (die Wahl dieser Grenze wird im Methodenpapier näher begründet) [32].

2. Wirkweise und Metabolisierung

Für Phytopharmaka wird oftmals nicht nur ein Wirkort (z. B. ein einzelner Rezeptor) angenommen, sondern eine breit gefächerte Wirkweise. Auch der Fremdstoffmetabolismus durch das menschliche Mikrobiom könnte bei den Vielstoffgemischen pflanzlicher Präparate eine größere Rolle spielen als bei chemisch mit wenigen Einzelstoffen definierten Produkten. Multiple Effekte durch mehrere, die Wirkung bestimmende Inhaltsstoffe und Abbaustoffe, sind allerdings in restriktiven Settings, wie z. B. in einer doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung, oftmals nicht direkt einzeln, sondern nur im Gesamtbild messbar.

3. Klinische Entwicklung

Je nach klinischem Entwicklungsprogramm ist zu überlegen, welche Studientypen geplant werden müssen. In der Regel entfallen Prüfungen zur Erstanwendung am Menschen und zur Dosisfindung (exploratorische Pharmakokinetik) bei den Präparaten aus Arzneipflanzen

mit einer bestehenden Monografie. Die Nutzung von Surrogat-Markern für die Wirkung der aktiven Komponenten ist lediglich explorativ und ein konfirmatorisches Testen nicht möglich.

Ein Hauptteil der klinischen Prüfungen mit Phytopharmaka fällt in den Bereich der Phasen III und IV (vor und nach der Zulassung) zur Testung ihrer Wirksamkeit bei den als Anwendungsbereich vorgesehenen Indikationen. Die randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte klinische Prüfung gilt dabei immer noch als der „Goldstandard“ für Wirksamkeitsnachweise. Bei pflanzlichen Produkten ist zu bedenken, dass aufgrund ihrer Beschaffenheit (Farbe, Geruch, Konsistenz) ein Placebo in vielen Fällen nur unter Aufwand oder gar nicht herzustellen ist. Alternative Herangehensweisen, wie die Verblindung nur der Prüfer, bergen das Risiko der zufälligen Entblindung. Zudem führen sie in der Regel auch zu einer strikten Herabstufung der Validität der Ergebnisse in klassischen Metaanalysen und Reviews.

Infobox 2:

Bedeutung der rationalen Phytotherapie in Pandemiezeiten

Zu Beginn der COVID-19-Pandemie gab es das Phänomen, dass aufgrund bekannter präklinischer Erkenntnisse mögliche protektive Wirkungen gegen das SARS-COV-2-Virus – physikalisch oder immunstimulierend – manchen Zubereitungen mit pflanzlichen Inhaltsstoffen auch in vivo zugeschrieben wurden. Überlegungen zum Einsatz pflanzlicher Mittel „gegen“ eine SARS-COV-2-Infektion entbehren durch Referenz auf lediglich In-vitro-Untersuchungen aber der wissenschaftlichen Grundlagen für einen kurativen medizinischen Einsatz (siehe z. B. die Meldung in der Deutschen Apotheker Zeitung – DAZ vom 24.09.2020: „Run auf Schweizer Echinacea-Extrakt – Eine fehlgedeutete In-vitro-Studie erzeugt falsche Hoffnungen im Kampf gegen COVID-19“ [13]).

Nutzbar bleiben für Mediziner bei dieser Erkrankung somit nur die bekannten und im Falle eines leichten Verlaufes situativ zur Erhöhung der Lebensqualität einsetzbaren Präparate, insbesondere Phytotherapeutika mit einer nachgewiesenen Wirksamkeit z. B. auf die Dauer und Intensität eines akuten Hustens bei Erkältungsinfekten (dazu zählen ein Präparat aus Efeu [14][15], eines aus Cineol [16], eines aus Myrtol [17][18], eines aus der Kapland-Pelargonie [19][20], ein Kombinationspräparat aus Efeu und Thymian [21] und ein Kombinationspräparat aus Primeln und Thymian [22]), für die eine oftmals bessere Datenlage konstatiert wird, als für synthetische Expektorantien [23]. Gerade pflanzliche Präparate werden oftmals nicht zur Heilung, sondern unterstützend zur Erhöhung der Lebensqualität eingesetzt.

Die Relevanz und die Möglichkeit des Zugangs zu pflanzlichen Präparaten in Pandemiezeiten mag für ein Industrieland wie Deutschland keine besondere Bedeutung haben. In anderen Regionen der Welt wird allerdings intensiv im Pflanzenreich nach sicheren Therapiemöglichkeiten gesucht [24][25], und schnell angefertigte Übersichtsarbeiten versuchen, vorhandenes Wissen zusammenzutragen [26][27]. Diese Übersichten können am Ende aber natürlich nicht die klinische Testung in der konkreten Indikation ersetzen. Aber nur für solche klinisch getesteten Phytopharmaka ist eine evidenzbasierte und in diesem Sinne „rationale“ Phytotherapie begründbar, durch Sicherstellung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit.

Da es sich bei vielen Phytopharmaka noch um in der Grundlagenforschung befindliche Vielstoffgemische handelt, kann es sein, dass neue Erkenntnisse hinzukommen und im laufenden klinischen Entwicklungsplan zu berücksichtigen sind. So wird beispielsweise der bereits seit 1950 auf dem deutschen Markt befindliche Efeu-Extrakt in Prospan® noch heute intensiv präklinisch beforscht. Neue Hinweise, z. B. auf eine mögliche Beeinflussung zwischen Kombinationen von Arzneipflanzen wie Efeu und Thymian [33], könnten der Auslöser für weitere, auch klinische Untersuchungen werden. Hersteller von Phytopharmaka sind daher gut beraten, sich hinsichtlich entsprechender Fachpublikationen auf dem Laufenden zu halten und auch dafür Ressourcen einzuplanen.

Da die klinische Entwicklung von Phytopharmaka zeitaufwendig ist und in der Regel den budgetären Rahmen sprengt, der kleineren und mittelständischen Herstellerfirmen zur Verfügung steht, bleibt ihnen im bestehenden Regulativ oftmals nur der Weg zur Evidenzgenerierung durch Anwendungsbeobachtungen und Kooperationen in Registerstudien. Die Förderung unabhängiger klinischer Prüfungen, Beobachtungsstudien und Register durch öffentliche Mittel ist wünschenswert, spielt in der aktuellen Forschungsförderung offensichtlich aber eine untergeordnete Rolle.

4. Transport und Lagerung

In den Vielstoffgemischen pflanzlicher Präparate können komplexe inhärente Wechselwirkungen bestehen, weshalb bei den Herstellern phytopharmazeutischer Präparate die Qualitätskontrolle der Stabilität eine besondere Rolle spielt. Es gibt strukturelle Unterschiede von Naturstoffen im Vergleich mit synthetischen Arzneistoffen (mehr Ringe, weniger Stickstoffatome, mehr chirale Zentren, mehr Sauerstoffatome) und bei diesen somit eine insgesamt größere Diversität [34]. Organisches Material ist zudem ein potenzieller Keimboden für Pilze, Bakterien oder auch Ungeziefer; die Sicherstellung

der korrekten Lagerung, gerade an den Prüfzentren, sollte daher ein Fokus beim Monitoring sein.

Oftmals ist auch die Lieferfähigkeit des Pflanzenrohmaterials von Saison und Jahrgang abhängig; das Einplanen einer Charge für Prüfmedikation, gerade bei kleineren Herstellern, ist daher in der Planungsphase frühzeitig zu bedenken.

5. Patientenrekrutierung

Im Verlauf klinischer Prüfungen kann sich die Rekrutierung von Teilnehmern als eine Herausforderung darstellen, insbesondere bei einer akuten Erkrankung, da pflanzliche Arzneimittel bei Patienten und Ärzten oftmals als eine „milde“ oder „kann-nicht-schaden“ Option wahrgenommen werden. Eine Wahrnehmung von Phytopharmaka als eine Art von „Alternativmedizin“ sowie generelle Vorbehalte gegen nicht klar chemisch definierte Arzneimittel können Skepsis schüren und erschweren in manchen Fällen den Zugang zu gut geschulten, institutionellen Prüfzentren.

Dessen sollten sich die Planer von Prüfungen mit pflanzlichen Stoffen, insbesondere auf internationaler Ebene, im Rahmen der Feasibility und Zentrumsidentifikation bzw. -schulung bewusst sein und dies ggf. auch im Risikomanagementplan berücksichtigen. Die Zusage von Patienten zur Studienteilnahme kann in phytoaffinen Ländern leichter sein.

Der Trend zur Nachhaltigkeit und grünen Lösungen eröffnet zukünftig womöglich aber auch eine Chance, mehr Interesse für phytopharmazeutische Behandlungen zu wecken.

6. Vigilanz

Phytopharmaka sind Arzneimittel; ihr sicherer Einsatz wird in Deutschland durch die gleichen Maßnahmen wie bei chemisch definierten Arzneimitteln überwacht. Dies gilt jedoch nicht für Länder außerhalb Europas und pflanzliche Produkte, die keinen Arzneimittelstatus besitzen.

Zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit sind somit entspre-

chende Vigilanzmaßnahmen notwendig und gegebenenfalls eigenständige Untersuchungen zur Sammlung und Auswertung der Erfahrungen bei der Anwendung von Phytopharmaka. Mögliche Gefahren sind zu identifizieren und abzuwehren und sofern notwendig, sind öffentliche Informationen über identifizierte Risiken bereitzustellen.

7. Phytopharmaka und Kinder

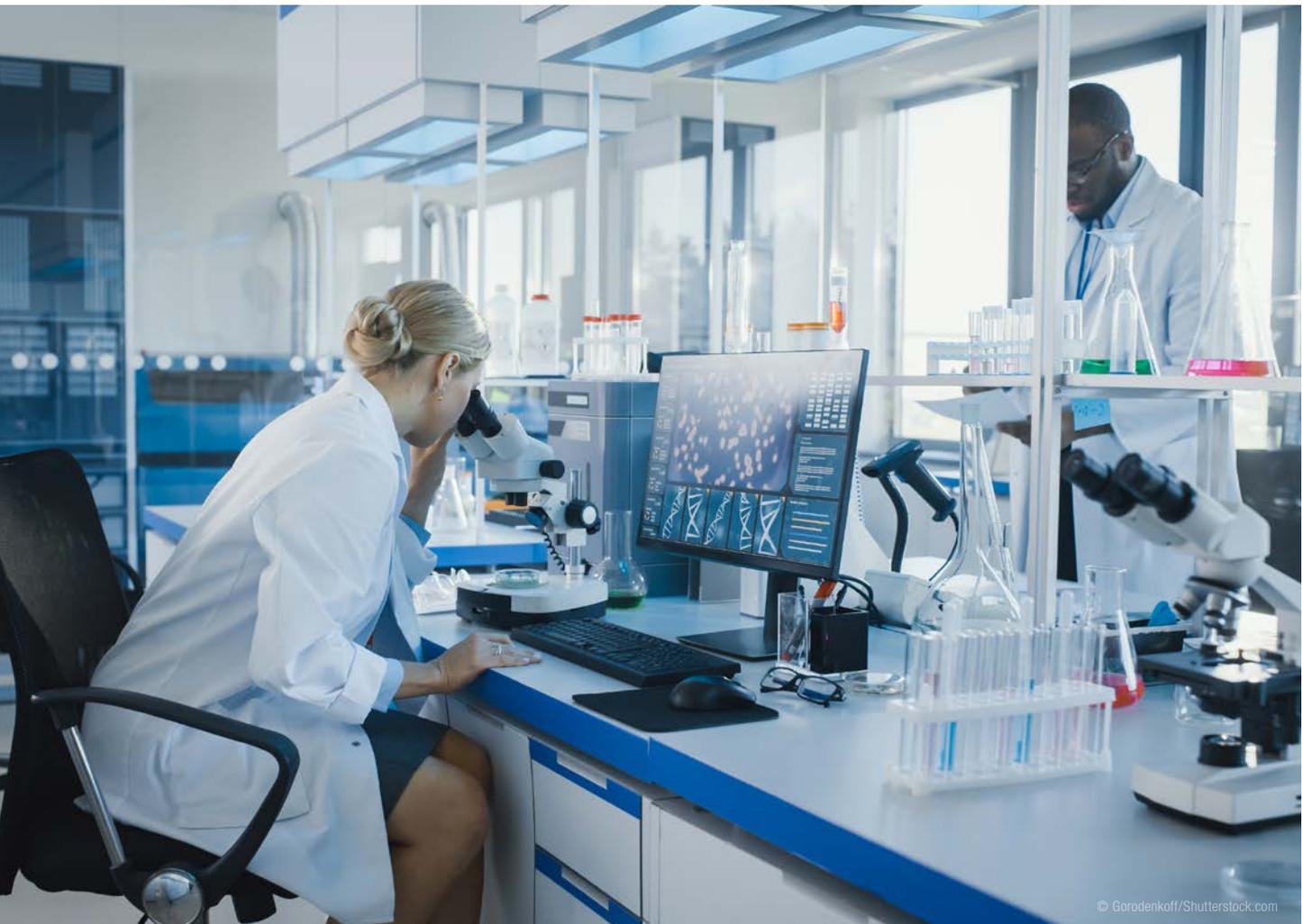
Gerade bei selbstlimitierenden Erkrankungen könnte ein Phytopharmakon bei Kindern zur Krankheitsverkürzung und zur Linderung des Leidensdrucks eingesetzt werden. Doch dazu muss eine Dosis-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden können, die in einem pädiatrischen Prüfkonzept vorgelegt, genehmigt und geprüft werden muss. Zu den Herausforderungen der Untersuchungen gilt das oben Gesagte. Auch die nicht unerheblichen Kosten müssen berücksichtigt werden, immer auch unter dem Gesichtspunkt, dass Studien möglicherweise nicht die gewünschten Ergebnisse erbringen.

Sicherheitsdaten werden in den Altersgruppen unter 18 Jahren im besten Fall durch Beobachtungsstudien erhoben, neben der vorgeschriebenen Erfassung von Nebenwirkungsmeldungen im Rahmen der Pharmakovigilanz.

Eine Dosisbegründung liegt bislang nur bei wenigen Phytopharmaka vor. Dies führt dazu, dass gerade Kinder und Jugendliche von der Anwendung von Phytopharmaka ausgeschlossen werden. Oftmals ist die Anwendung bei Kindern nur durch Fortführung historischer Zulassungen gegeben.

8. OTC Phytopharmaka

Pflanzliche Arzneimittel können oftmals ohne Verschreibung als apothekenpflichtiges Arzneimittel abgegeben werden (Over the Counter – OTC). Da nicht jeder Krankheitsfall für die Selbstmedikation mit Phytopharmaka geeignet ist, ist ein nicht zu vernachlässigender, wichtiger Sicherheitsaspekt daher auch die mit einem



Inverkehrbringen in Deutschland einhergehende fachgerechte Beratung durch Apotheker.

Bei diesen OTC-Phytopharmaka machen auch nicht-interventionelle, Apotheken-basierte Studien Sinn. Vielversprechende Versuche gibt es zudem beim Aufbau von herstellerübergreifenden Phytoregistern, z.B. der „Erfahrungsdatenbank“ PhytoVis der „Kooperation Phytopharmaka“ [35]. Entsprechende Daten zur sicheren Verwendung können bei der Abgabe freiverkäuflicher Arzneimittel über Drogeriemärkte im sogenannten „Mass Market“ Geschäft nicht generiert werden.

Fazit

Bei der Durchführung nicht-klinischer und klinischer Untersuchung von Phytopharmaka begegnen den Forschenden vielfäl-

tige Herausforderungen. So muss bei In-vitro-Untersuchungen das richtige Lösungsmittel gewählt und die Konformität zu bestehenden Guidelines beachtet werden. Die analytische Charakterisierung und Bioanalytik sind angesichts des Vielstoffcharakters ein zeitaufwendiges Unterfangen.

Die vielfältigen Besonderheiten pflanzlicher Zubereitungen bedingen Herausforderungen auch bei In-vivo-Untersuchungen, z.B. durch Einschränkungen hinsichtlich des Applikationsweges, die Dosierungsmöglichkeiten oder den zu erwartenden und messbaren Effekten. Klinische Studien stellen nicht nur bei der Wahl geeigneter Endpunkte, sondern auch an rein organisatorische Gesichtspunkte (Rekrutierung, Compliance, Transport und Lagerung, Vigilanz) besondere Anforderungen. Letztendlich können erhaltene Ergebnisse dann dabei jeweils nur für

das getestete, definierte Arzneimittel mit seiner exakten Pflanzenzubereitung gelten.

Eine evidenzbasierte Therapie mit einem Phytopharmakon fußt somit auf der Sicherstellung der produktspezifischen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit.

Angesichts ihrer gesundheitsökonomischen Relevanz und des leichten Zugangs zu pflanzlichen Präparaten ist die weitgehend noch fehlende finanzielle Förderung unabhängiger klinischer Prüfungen, Beobachtungsstudien und Register durch öffentliche Mittel, gerade in Pandemiezeiten, als eine politische Herausforderung anzusehen.

Ausblick

In einem zusammenfassenden, letzten Teil dieser Artikelreihe zu „Pflanzen und deren Zubereitun-

gen in Arzneimitteln und Lebensmitteln“ sollen in der nächsten Ausgabe dieses Journals neben derartigen Risiken auch mögliche Chancen näher beleuchtet werden. I

Literatur

[1] Gießen H: Klinische Evidenz: Aus mehreren Quellen schöpfen. *Phytokompass 20 Jahre KFN*; 2020: S. 11–12.

[2] ICH Topic S7B: The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals – Note for Guidance on the nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (CPMP/ICH/423/02) – November 2005.

[3] ICH guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. EMA/CHMP/ICH/126642/2008 – June 2012.

[4] Eisenbrand G, Tang W: Nutzen und Grenzen von Mutagenitäts- und Kanzerogenitätsstudien 1997 in *Phytopharmaka III – Forschung und klinische Anwendung*, Loew & Rietbrock, Steinkopf Darmstadt, ISBN 3-7985-1094-6, S. 3–16.

[5] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on bioanalytical method validation; EMA/CHMP/ EWP/192217/2009 Rev. 1 corr.2**, 21 July 2011.

[6] Uchida E, et al.: Absorption and Excretion of Ascorbic Acid Alone and in Acerola (*Malpighia emarginata*) Juice: Comparison in Healthy Japanese Subjects. *Biol. Pharm. Bull.* 2011; 34(11):1744–1747.

[7] Chang-Hong W, et al.: Pharmacokinetic behavior of gentiopicroside from decoction of *Radix Gentiana*, *Gentiana macrophylla* after oral administration in rats: a pharmacokinetic comparison with gentiopicroside after oral and intravenous administration alone. *Arch Pharm Res* Vol 2007; 30(9):1149–54.

[8] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products; EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1; 20 July 2017.

[9] Doerr B, et al.: Pflanzliche Arzneimittel: Zulassungsarten und spezielle Herausforderungen im Überblick. *PM QM* 2021; 23(2):102–109.

[10] Anderson GD, et al.: Pharmacokinetics of valerenic acid after single and multiple doses of valerian in older women. *Phytother Res* 2010 Oct; 24(10):1442–46. doi.org/10.1002/ptr.3151 (letzter Abruf: 24.01.2022).

[11] Graefe EU, et al.: Urinary metabolites of flavonoids and hydroxycinnamic acids in humans after application of a crude extract from *Equisetum*

arvense. *Phytomedicine* 1999; Oct; 6(4):239–46. doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80015-4 (letzter Abruf: 24.01.2022).

[12] Jiang M, et al.: Pharmacokinetic Analysis of Rosmarinic Acid and its Analog in Rat Plasma Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Chromatogr Sci* 2021, bmab074. doi.org/10.1093/chromsci/bmab074 (letzter Abruf: 24.01.2022).

[13] Budinger V: Run auf Schweizer Echinacea-Extrakt – Eine fehlgedeutete In-vitro-Studie erzeugt falsche Hoffnungen im Kampf gegen COVID-19. *DAZ* 39/2020: S. 26; URL: www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-39-2020/run-auf-schweizer-echinacea-extrakt (letzter Abruf: 24.01.2022).

[14] Schaefer A, et al.: A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie* 2016; 71: 504–09; doi.org/10.1691/ph.2016.6712 (letzter Abruf: 24.01.2022).

[15] Schaefer A, et al.: Efficacy of two dosing schemes of a liquid containing ivy leaves dry extract EA 575 versus placebo in the treatment of acute bronchitis in adults. *ERJ Open Res* 2019; 5(4): 00019-2019; doi.org/10.1183/23120541.00019-2019 (letzter Abruf: 24.01.2022).

[16] Fischer J, Dethlefsen U: Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough* 2013; 9:25.

[17] Matthys H, et al.: Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung* 2000; 50:700–11.

[18] Gillissen A, Wittig T, Ehmen M, et al.: A multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol(R) forte in acute bronchitis. *Drug Res (Stuttg)* 2013; 63:19–27.

[19] Timmer A, et al.: *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections 5. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. doi.org/10.1002/14651858.CD006323.pub3 (letzter Abruf: 24.01.2022).

[20] Matthys H, et al.: Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:1413–22.

[21] Kemmerich B, et al.: Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough.

A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 652–60.

[22] Kemmerich B.: Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57: 607–15.

[23] Kardos P, et al.: German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir Med* 2020; 170:105939.

[24] Nkeck JR, et al.: An alert on the incautious use of herbal medicines by sub-Saharan African populations to fight against the COVID-19. *Pan Afr Med J* 2020; 35(Suppl 2):26.

[25] ACEDHARS UNILAG COVID-19 Response Team, et al.: COVID-19 Pandemic: A Case for Phytomedicines. *Nat Prod Commun* 2020; 15(8):1934578X20945086.

[26] Silveira D, et al.: COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol* 2020; 11:581840.

[27] Attah AF, et al.: Therapeutic Potentials of Antiviral Plants Used in Traditional African Medicine With COVID-19 in Focus: A Nigerian Perspective. *Front Pharmacol* 2021; 12:596855.

[28] Dingermann T: Ist es möglich, gut beforschte Phytopharmaka zu kopieren? Statement auf Pressekonferenz des KFN – Komitee Forschung Naturmedizin, 7.2.2016. URL: https://kfn-ev.de/pressekonferenzen/2016/kfn-weihnachtspressekonferenz/751-6-statement-dingermann-3-seiten/file (letzter Abruf: 24.01.2022).

[29] Sierocinski E, et al.: Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(8): 1113–22. doi.org/10.1007/s00228-021-03090-4 (letzter Abruf: 24.01.2022).

[30] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. URL: www.g-ba.de/beschlusse/5217/ (letzter Abruf: 24.01.2022).

[31] Ecker Ch, et al.: Stellungnahme der Ecker + Ecker GmbH zur Änderungen der Modulvorlage. URL: www.ecker-ecker.de/pdf/2021_07_22_Stellungnahme_Änderung_Modulvorlage_Ecker+Ecker.pdf (letzter Abruf: 24.01.2022).

[32] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. ISBN 978-3-9815265-3-0. URL: www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf (letzter Abruf: 24.01.2022).

[33] Bussmann H, et al.: A comparative study on the influence of an ivy preparation and an ivy/thyme combination on the beta2-adrenergic signal

transduction. Heliyon 2020; 6(5): e03960. doi: org/10.1016/j.heliyon.2020.e03960 (letzter Abruf: 24.01.2022).

[34] Feher M, Schmidt JM: Property distributions: differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry. J Chem Inf Comput Sci 2003; 43(1):218–27.

[35] Kooperation Phytopharmaka: Versorgungsforschung mit Phytopharmaka. URL: www.koop-phyto.

org/projekte/phytovis-versorgungsforschung-mit-phytopharmaka/ (letzter Abruf: 24.01.2022).

HINWEIS:

Beachten Sie auch den Beitrag auf Seite 44: „Diätetisches Lebensmittel oder ‚Präsentations‘-Arzneimittel? Urteil vom 17.09.2021 – BVerwG 3 C 21.20“ unter „Recht § Regularien UP TO DATE“.

AUTOREN



Dr. Bettina Dörr gründete 2006 ihr eigenes Unternehmen und bietet Beratung, Vortrags- und Autorentätigkeit zu medizinisch-wissenschaftlichen sowie regulatorischen Fragestellungen an. Zu ihren Spezialgebieten gehören die Produktkategorien der Nahrungsergänzungsmittel und Lebensmittel für spezielle Verbrauchergruppen, die bilanzierten Diäten. Sie ist von der IHK München & Oberbayern als Sachverständige für die Abgrenzung von Arzneimitteln und Lebensmitteln öffentlich bestellt und vereidigt und greift auf ein umfangreiches Repertoire an gerichtlichen und außergerichtlichen Fragestellungen, auch im Bereich der pflanzlichen Inhaltsstoffe, zurück.

Kontakt:
doerr@sv-dr-doerr.de



Dr. Juliane Hellhammer ist Psychoneuroendokrinologin, Leiterin des Auftragsforschungsinstitut daacro, Trier, mit Schwerpunkt ZNS und psychotrope Wirkung von Substanzen. Das Institut bietet von Beratung über Durchführung klinischer Studien bis Publikation alles aus einer Hand an. Ein Labor zur Analyse von Hormonen im Speichel und ein Stress-Zentrum ergänzen das Angebot.

Kontakt:
hellhammer@daacro.de



Dr. Andrea Klütting ist Apothekerin (M.D.R.A.) und seit 1998 in der pharmazeutischen Industrie tätig, wo sie in verschiedenen Funktionen den Lebenszyklus von Arzneimitteln, insbesondere von Phytopharma, begleitet. Seit Oktober 2021 arbeitet sie bei der Hermes Arzneimittel GmbH als Senior Manager im Bereich Pharmaceutical Affairs.

Kontakt:
andrea.kluetting@hermes-arzneimittel.com



Dr. Christoph Strehl hat Diplom-Biologie mit Hauptfach Zoologie und Nebenfächern Pharmazeutische Biologie, Genetik und Rechtsmedizin studiert. Seit seiner Promotion an der Universität Würzburg ist er im Bereich der klinischen Forschung tätig, wo er sowohl für Contract Research Organizations (CROs) als auch Hersteller arbeitete. Seit März 2019 ist er Leiter der Klinischen Forschung bei Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG im Raum Frankfurt am Main.

Kontakt:
C.Strehl@engelhard.de



Dr. David Surjo promovierte in der Biologie im Bereich der präklinischen Arzneimittelentwicklung in einem industriegesponserten Forschungsprojekt. Anschließend arbeitete 16 Jahre für Auftragsforschungsinstitute in den relevanten GxP Feldern. 2021 wechselte er zur Bavaria Weed GmbH und betreut seitdem in der Funktion als CEO den Ausbau des Geschäfts im Bereich der Herstellung von Medicinal Cannabis Produkten.

Kontakt:
david.surjo@bavariaweed.com



Dr. Meinolf Wonne-mann ist seit 2012 bei der Bionorica SE beschäftigt. Sein Wissen im Bereich Phytopharmaka erstreckt sich vom präklinischen bis klinischen Entwicklungsbereich mit besonderer Expertise in den Bereichen Drug Metabolism and Pharmacokinetics (DMPK), Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD), Bioanalytik und Biometrie.

Kontakt:
meinolf.wonnemann@gmx.de