

PM QM

Fachzeitschrift für
pharmazeutische Medizin
und Qualitätsmanagement

2

ZUR SACHE

Bioequivalence Trials under Scrutiny

KLINISCHE PRÜFUNG

International Clinical Trials Day 2022 –
Rekrutierung in Klinische Studien

FORSCHUNG + ENTWICKLUNG

Der medizinische Datenstrom – Hintergrund,
praktische Beispiele und Kommentare



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



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

Pflanzen und deren Zubereitungen in Arzneimitteln und Lebensmitteln – Teil 4:
Entscheidend ist die Zweckbestimmung

Pflanzliche Zubereitungen als Arzneimittel oder Lebensmittel – Beispiel einer Abgrenzung

Pflanzen und deren Zubereitungen sind nicht mehr ausschließlich in Arzneimitteln und Tees enthalten. Sie sind auch beliebte Bestandteile von Nahrungsergänzungsmitteln und ergänzenden bilanzierten Diäten sowie von Kosmetika und Medizinprodukten. Prinzipiell ist ihre Verwendung in fast allen Darreichungsformen und in unterschiedlichen Kategorien möglich. Entscheidend dafür, ob pflanzliche Zubereitungen als Arzneimittel oder als Lebensmittel anzusehen sind, ist die Zweckbestimmung, für die ihre Verwendung gedacht ist. In den vorangehenden Teilen dieser Artikelserie wurden die unterschiedlichen Produktkategorien im Detail beleuchtet. Hier im letzten Teil soll exemplarisch am Beispiel Flohsamen gezeigt werden, wie die Samen ein und derselben Pflanze in den verschiedenen Kategorien (Fokus Arzneimittel und Lebensmittel) angeboten werden können.

| 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

Einleitung

Als Lebensmittel sind Flohsamenschalen in isolierter Form erhältlich sowie auch Bestandteil von verzehrsüblichen Lebensmitteln, denen sie gezielt zugesetzt werden, wie beispielsweise Backwaren. Ebenso sind sie als Arzneimittel und in Medizinprodukten erhältlich. Für den Verbraucher ist auf den ersten Blick meistens nicht ersichtlich, welcher Kategorie das Produkt zuzuordnen ist. Die Grenzen sind fließend, da sich physiologische und therapeuti-

sche Effekte oftmals schwer voneinander abgrenzen lassen. Am Beispiel von Flohsamen werden die Aspekte, die mit seiner Vermarktung in den unterschiedlichen Darreichungsformen verbunden sind, sowie die Voraussetzungen bzw. Konsequenzen, die sich ergeben, je nachdem, welche Kategorie vom Inverkehrbringer gewählt wird, praktisch aufgezeigt. Den Lesern, die sich über die Grundlagen der Inverkehrbringung informieren möchten, wird die Lektüre der vorangehenden Artikel dieser Serie empfohlen.

Zunächst erfolgt eine kurze Charakterisierung von Flohsamen, nachfolgend eine Darstellung der wesentlichen Unterschiede je nach Verwendung von Flohsamen als Lebensmittel (auch für besondere medizinische Zwecke) und Arzneimittel, die Voraussetzungen für die Verkehrsfähigkeit am Markt in der jeweiligen Produktkategorie und eine Skizzierung des wissenschaftlichen Nachweises, der zu erbringen ist.

Charakterisierung von Flohsamen und Flohsamenschalen

Flohsamen wird im deutschsprachigen Raum synonym für Psyllium verwendet. Psyllium wird aus der Pflanze *Plantago psyllium* gewonnen, aber auch die Schalen und Samen der Pflanze *Plantago ovata* (Plantaginaceae) werden mit Psyllium bezeichnet. Die Psylliumschale wird gewonnen, indem die Samen der *P. ovata* gemahlen werden, um die Hülsen zu entfernen.

Die aktive Substanz in der Psylliumschale besteht aus einem hohen Anteil an Hemizellulose, genauer gesagt, aus einem Xylan-Gerüst, verknüpft mit Arabinose-, Rhamnose- und Galakturonsäureeinheiten sowie Schleimstoffen [3]. Der Anteil an löslichen Ballaststoffen beträgt ca. 85 Prozent.

Aufgrund der β -Bindungen können die Polysaccharide von den menschlichen Verdauungsenzymen nicht hydrolysiert und somit nicht absorbiert werden. Zu einem geringen Anteil findet eine Fermentation durch die Dickdarmflora statt,



Flohsamen (Psyllium)

Eine Recherche im April 2022 ergab 110 Treffer zu Flohsamen

Die beispielhaft durchgeführte Recherche in einer Internet-Apotheke im April 2022 ergab 110 Treffer zu Flohsamen. Bei allen Produkten wird die Quellfähigkeit der enthaltenen Polysaccharide ausgenutzt, die einerseits zu einer Volumenzunahme des Stuhls führt und andererseits auch die Gleitfähigkeit erhöht. Dabei reicht die Palette der Produkte von indischen ganzen Flohsamenschalen mit der Auslobung „bio“ über Nahrungsergänzungsmittel mit Kombinationspartnern, zum Beispiel Inulin, Haferkleie, Sennesfrüchten, Akazienfasern, Bakterienkulturen bis hin zu gemahlene oder granulierten Produkten mit oder ohne Hilfsstoffe, die gesondert ausgelobt werden. Die nachfolgenden Beispiele dienen der Verdeutlichung:

Das zugelassene Arzneimittel Mucofalk® fit enthält als sonstigen Bestandteil Natriumalginat mit den zusätzlichen Indikationen:

- zur unterstützenden Behandlung von Durchfällen unterschiedlicher Ursache
- bei Erkrankungen, bei denen eine Erhöhung der täglichen Ballaststoffaufnahme angestrebt wird wie z. B. unterstützend bei Reizdarmsyndrom, wenn die Verstopfung im Vordergrund steht, und unterstützend zu einer Diät bei Hypercholesterinämie (erhöhten Blutfettwerten).

Luvos® Heilerde Ballaststoff plus ist ein Nahrungsergänzungsmittel, das Heilerde mit Curcuma enthält: Der laut Herstellangaben „einzigartige Innovationskomplex“ enthält zusätzlich „traditionell bewährten“ Chiasamen sowie Leinsamen und auch Flohsamen.

Auch ein Nahrungsergänzungsmittel in der Tradition von Hildegard von Bingen mit Bertramswurzel als Kombinationspartner ist auf dem Markt.

Als reines Nahrungsmittel zum Beispiel für die Verwendung als Gelierhilfe wird das Produkt „Raab Vitalfood – Flohsamenschalen gemahlen Bio“ angeboten. Die Zusatzinformation lautet: „Die Schalen sind basisch und wirken so einer Übersäuerung entgegen. Erhöhte Blutzucker- und Cholesterinspiegel können gesenkt werden. Eignet sich zur Zubereitung von glutenfreiem Brot oder als Gelierhilfe zur Herstellung von Fruchtpudding.“ [1][2]

bei der es neben den entstehenden Abbauprodukten auch zu einer gering ausgeprägten Gasbildung kommt [3][4].

Flohsamen – Kategorie Lebensmittel

Flohsamenschalen werden Lebensmitteln zugesetzt, um den Ballaststoffgehalt zu erhöhen, aber auch in isolierter Form angeboten.

Beliebt ist die Inverkehrbringung von Flohsamen/-schalen in Nahrungsergänzungsmitteln und ergänzenden balanzierten Diäten:

- Nahrungsergänzungsmittel dienen der Ergänzung der Ernährung und sind zur Erhaltung der Gesundheit gedacht (Zielgruppe: gesunde Bevölkerung, die ihre Ernährung mit speziellen Ballaststoffen ergänzen möchte).
- Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät, Foods for Special Medical Purposes – FSMP) sind zum Diätmanagement von Erkrankungen/Beschwerden/Störungen

gedacht und wenden sich somit an Patienten, die gezielt eine Erkrankung mithilfe diätetischer Maßnahmen beeinflussen möchten.

Die Tabelle 1 fasst die charakteristischen Merkmale entsprechend der Zweckbestimmung als Nahrungsergänzungsmittel (NEM) und Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät) zusammen. Details zu den beiden Kategorien sind dem Artikel Nr. 2 dieser Artikelserie [27] zu entnehmen.

Flohsamen in Arzneimitteln

Flohsamen und ihre Schalen gehören zu den ältesten pflanzlichen Arzneimitteln. Das Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) hat im Juli 2006 eine Monografie für Flohsamen veröffentlicht und 2013 aktualisiert, die Flohsamen als Ganzes und als gepulverte Droge beschreibt. Die Monografie umfasst die allgemeine medizinische Verwendung (Well-Established Use – WEU) für die Indikationen habitu-

elle Obstipation oder Zustände, bei denen eine erleichterte Defäkation wünschenswert ist, wie z. B. nach rektalen oder analen Operationen oder bei Hämorrhoiden. Qualitätsanforderungen an Flohsamenschalen sind darüber hinaus im Europäischen Arzneibuch monografiert [5].

Für Flohsamenschalen, die ein um ein Vielfach höheres Quellvolumen haben, gibt es eine getrennte Monografie, die zusätzlich die Anwendung bei Erkrankungen umfasst, bei denen eine erhöhte Ballaststoffaufnahme sinnvoll ist. Dazu gehören das Reizdarmsyndrom und die unterstützende Behandlung der Hypercholesterinämie im Rahmen eines Diätmanagements [6].

Trotz des jahrhundertelangen Einsatzes des Flohsamens reichen die dokumentierten Daten im Bereich der Genotoxizität derzeit nicht aus, um einen sogenannten Listenbeitrag zu erstellen, der für die Begutachtung der Zulassungsanträge Europäischer Mitgliedstaaten bindend wäre. Allerdings gibt es bislang überhaupt nur 14 solcher Listeneinträge.

Kategorie bzw. Zweckbestimmung	Anwendbares Spezialgesetz*	Charakteristische Pflichtbezeichnung/Kennzeichnungselemente
Nahrungsergänzungsmittel (NEM)	2002/46/EG	<ul style="list-style-type: none"> - Nahrungsergänzungsmittel (NEMs) bestehend aus Flohsamenschalen - NEMs sind kein Ersatz für eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung - Warnhinweis: „Die angegebene empfohlene tägliche Verzehrsmenge darf nicht überschritten werden“ - Kleine, abgemessene Menge - Häufig in Kombination mit weiteren Nährstoffen - mögliche gesundheitsbezogene Angabe**: Flohsamenschalen unterstützen die Darmfunktion und erleichtern die Darmpassage
Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät) (Foods for Special Medical Purposes – FSMP)	DiätV EU 609/2013 EU 2016/128	<ul style="list-style-type: none"> - Zum Diätmanagement bei obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom - Keine gesundheitsbezogene Angabe, Zielgruppe sind Patienten mit Reizdarmsyndrom - Erklärung der diätetischen Zweckdienlichkeit, wie beispielsweise „mit der gezielten diätetischen Gabe von löslichen Ballaststoffen aus Flohsamenschalen, können Verstopfung und verstopfungsdominante Reizdarmsymptome günstig beeinflusst werden“ - Nur unter ärztlicher Aufsicht verwenden - Nicht zur Verwendung als einzige Nahrungsquelle geeignet - Diätetische Zweckbestimmung muss anhand wissenschaftlicher Daten belegt werden können

* Anwendbar zusätzlich zu den einschlägigen lebensmittelrechtlichen Bestimmungen.
 ** Es handelt sich derzeit um einen „pending Claim“, der – solange der Bewertungsprozess nicht abgeschlossen ist – unter Verantwortung des Inverkehrbringers verwendet werden kann, wenn der wissenschaftliche Nachweis erbracht werden kann.

Tabelle 1: Zusammenfassung charakteristischer Merkmale entsprechend der Zweckbestimmung als Nahrungsergänzungsmittel (NEM) und Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät).

Die Bedeutung von Flohsamen in der klinischen Anwendung

Eine Medical Subject Heading (MeSH)-Term Suche für „Psyllium“ in der Datenbank PubMed am 24.04.2022 ergab 592 Treffer, darunter 12 systematische Übersichtsarbeiten, 15 Meta-Analysen und 70 Veröffentlichungen allein in den letzten fünf Jahren, was das wissenschaftliche Interesse an dieser alten Arzneidroge auch in der heutigen Zeit belegt. Die neueste Veröffentlichung beschäftigt sich mit einem Problem unserer Zeit: dem Reizdarmsyndrom. In einer randomisierten Pilotstudie wird der Effekt einer Ernährung, die Polyole vermeidet, mit den Effekten von Flohsamenschalen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom verglichen. Demnach ist Psyllium in der Lage, eine durch Inulin bedingte Gasbildung zu verringern, unterbindet aber nicht den Gärungsprozess [7] [8]. In den letzten zehn Jahren sind einige Studien veröffentlicht wor-

den, die die positiven Effekte von Flohsamenschalen bei Erwachsenen [7] und Kindern [9] mit Reizdarmsyndrom zeigen. Die Forschung zu einer möglichen Wirkung von Flohsamenschalen auf das Mikrobiom und daraus mögliche resultierende Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit steht offenbar erst ganz am Anfang [10].

Die Bedeutung der Verwendung von Flohsamen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom wird auch daran deutlich, dass in der aktuellen S3-Leitlinie „Reizdarmsyndrom“ Flohsamenschalen als gängiges Therapieschema zur pharmakologischen Behandlung mit genannt werden [11].

In der Indikation „Behandlung der Obstipation von Patienten mit neurologischen Erkrankungen“ bewertete das Cochrane Institut die medizinische Evidenz von Therapien anhand von vier systematischen Übersichtsarbeiten [12][13] [14][15]. Hier hat auch Psyllium als stuhlvolumenvergrößerndes Agens

ein positives Votum erhalten, jedoch wird die insgesamt vorliegende Datenmenge und -qualität als nicht ausreichend bemängelt.

Alle diese Beispiele zeigen die nach wie vor vorhandene Bedeutung dieser alten Arzneipflanze auch in der modernen Therapie teils komplexer Krankheitsbilder.

Zulassungsprozedere

Wenn ein Unternehmer in Europa nun vor der Frage steht, ob er Flohsamen als Arzneimittel, Lebensmittel oder Medizinprodukt in Verkehr bringen möchte, sollte er im Vorfeld festlegen, welche Zweckbestimmung das Produkt erfüllen soll und welche Voraussetzungen für das Inverkehrbringen in der jeweiligen Kategorie notwendig sind.

„Zulassung“ als Lebensmittel

Lebensmittel unterlaufen keinen speziellen Zulassungsprozess. Der Lebensmittelunternehmer ist für

die Sicherheit und die Einhaltung der lebensmittelrechtlichen Bestimmungen verantwortlich. Wenn ein Unternehmen sich entscheidet, Flohsamen als Nahrungsergänzungsmittel, bilanzierte Diät oder normales Lebensmittel in Verkehr zu bringen, muss er die einschlägigen gesetzlichen Vorgaben des Lebensmittelrechts einhalten. Anforderungen bezüglich der Pflichtkennzeichnungselemente sind vorrangig in der Lebensmittelinformationsverordnung EU 1169/2011 [16] bzw. der Nahrungsergänzungsmittelverordnung zu finden.

An dieser Stelle wird auf den zweiten Artikel dieser Serie verwiesen [27]. Spätestens zum Zeitpunkt des ersten Inverkehrbringens müssen sowohl ein Nahrungsergänzungsmittel als auch eine bilanzierte Diät beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) angezeigt werden. Es sind unterschiedliche Formulare dafür zu verwenden. Bei der Anzeige eines Nahrungsergänzungsmittels ist die Vorlage des Etiketts ausreichend, bei der Anmeldung einer bilanzierten Diät ist es zusätzlich empfehlenswert, die diätetische Zweckbestimmung ausreichend wissenschaftlich zu begründen. Die genauen Informationen sind auf der Homepage des BVL zu finden [17].

Für die Verwendung gesundheitsbezogener Angaben kann nur auf Angaben zurückgegriffen werden, die in der Verordnung EU 432/2012 autorisiert wurden [18]. So ist es beispielsweise bei der Verwendung von Ballaststoffen aus dem Hafer- oder Gerstenskorn möglich, die Angabe „Haferkorn-Ballaststoffe tragen zur Erhöhung des Stuhlvolumens bei“ bzw. „Gerstenskorn-Ballaststoffe tragen zur Erhöhung des Stuhlvolumens bei“ zu verwenden. Weder für Flohsamen noch für Flohsamenschalen sind derzeit gesundheitsbezogene Angaben autorisiert. Es existiert allerdings ein für viele Botanicals typischer „Claim on Hold“: „Flohsamenschalen unterstützen die Darmfunktion und erleichtern die Darmpassage“.

Näheres hierzu: Siehe Kapitel „Ausblick/Besonderheiten außerhalb Europas“.

Die Kombination mit weiteren Nährstoffen, wie z. B. Vitaminen und Mineralstoffen, oder die Information zu weiteren charakteristischen Elementen wie „bio“, „frei von“-Angaben (Gluten, Lactose, Farbstoffen etc.) ist möglich, wenn die entsprechenden Verwendungsbedingungen erfüllt sind.

Zulassung als Arzneimittel

Ein pharmazeutischer Unternehmer, der ein Arzneimittel mit Flohsamenschalen auf den Markt bringen möchte, muss eine Arzneimittelzulassung oder Registrierung als Voraussetzung für das Inverkehrbringen vorweisen. Der einfachste Weg, eine solche zu erlangen, ist eine Bezugnahme auf die europäische Monografie, die den Flohsamenschalen die allgemein medizinische Verwendung anerkennt. Mit Bezug auf die Monografie kann ein Zulassungsdossier erstellt werden, wobei eine umfangreiche eigene systematische Literaturrecherche die Basis bildet und die Ergebnisse mit den Aussagen der Monografie abgeglichen und diskutiert werden müssen. Wichtig ist dabei, dass alle Aussagen im Hinblick auf das eigene Arzneimittel übertragbar sein müssen.

Auf diese Weise werden die Dosierteile für die Nicht-Klinik und Klinik erstellt und durch eine gutachterliche Bewertung vervollständigt. Dabei muss die Formulierung der Indikation (hier: habituelle Obstipation oder die Erleichterung der Defäkation für Flohsamen oder ergänzt um „Erkrankungen, bei denen eine Erhöhung der täglichen Ballaststoffaufnahme angestrebt wird, wie z. B. unterstützend bei Reizdarmsyndrom, wenn die Verstopfung im Vordergrund steht, und unterstützend zu einer Diät bei Hypercholesterinämie (erhöhten Blutfettwerten)“) für Flohsamenschalen wortwörtlich übernommen werden. Das Gleiche gilt für die Warnhinweise, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und die Dosierung. Weitere Hinweise auf

die möglicherweise positive Beeinflussung anderer Krankheiten oder der Nutzen einer erhöhten Ballaststoffzufuhr im Rahmen der täglichen Ernährung sind nicht möglich.

Für den Qualitätsteil des Dossiers müssen eigene Daten entwickelt und die kontinuierliche Produktion des Arzneimittels nach vorher festgesetzten und behördlich genehmigten Spezifikationen sichergestellt werden. Für die Flohsamen selbst gelten die Anforderungen gemäß der Good Agriculture and Collecting Practice (GACP), welche ein adäquates Qualitätssicherungssystem für Wildsammlung oder Anbau, die Ernte und die ersten Verarbeitungsschritte beschreibt.

Bereits an dieser Stelle muss – z. B. – eine negative Beeinflussung der Flohsamen durch unsachgemäße Lagerung, die beispielsweise zu Schimmelbildung führen könnte, ausgeschlossen werden. Eine Einhaltung der GACP-Bestimmungen muss durch den Verkäufer der Ware vorgelegt werden und ist bereits Bestandteil des Qualitätsdossiers. Für die nachfolgenden Schritte gelten dann die in EUDRALEX Volume 4, Teil 2 festgelegten Grundsätze der Guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe. Die für pflanzliche Wirkstoffe geltenden Anforderungen sind in Annex 7 [19] beschrieben.

Eine für die Freigabe der Wirkstoffchargen benannte verantwortliche Person kann den Wirkstoff dann freigeben und bestätigen, dass sie sich von der Einhaltung der guten Herstellungspraxis durch ein Audit überzeugt hat. Alternativ kann die Qualität des Wirkstoffs über das „Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia“ belegt werden. Dabei versichert der Hersteller dem Antragsteller/pharmazeutischen Unternehmer schriftlich, dass das Herstellungsverfahren seit der Erteilung des Eignungszertifikats durch die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM) nicht geändert wurde. Hersteller, die ihre Ware mit einem entsprechenden Zertifikat belegen können, müssen ihren Aufwand, der dazu notwendig ist, in den Preis einkalkulieren.

Verarbeitungsschritte, wie Mahlen oder Granulierung der Flohsamenschalen, die der Erhöhung der Quellfähigkeit um ein Vielfaches – im Vergleich zur unbearbeiteten Flohsamenschale – dienen, müssen nach den Maßgaben der guten Herstellungspraxis erfolgen und durch Qualitätskontrollen belegt werden. Umfangreiche Analysen zur mikrobiologischen Reinheit und zu Belastungen mit Schadstoffen gehören selbstverständlich dazu.

Auslobungen wie „bio“ oder die Beschreibung einer Innovation bei Zusatz eines sogenannten sonstigen Bestandteils, für die ebenfalls sehr strenge Qualitäts- und Sicherheitsanforderungen bestehen und deren Einhaltung nachgewiesen werden muss, sind nicht möglich.

Soll die Indikation erweitert werden, so kann das nur über den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit, also in der Regel mit mindestens einer großen, pivotalen Studie, gelingen (siehe dazu das nächste Kapitel „Wissenschaftlicher Nachweis“). Da in diesem Fall der Bezug zur Monografie nicht gegeben ist, müssen auch alle anderen Anforderungen für dieses Arzneimittel, z.B. für den Bereich der Toxikologie oder die Anwendung bei Kindern, durch entsprechende Daten belegt werden.

Die Tabelle 2 fasst die charakteristischen Merkmale entsprechend der Zweckbestimmung als Arzneimittel zusammen.

Wissenschaftlicher Nachweis

Grundsätzlich gilt, dass die Wirksamkeit eines Arzneimittels in einer entsprechenden Indikation belegt sein muss und durch die Zulassung bindend festgelegt wird. Dabei sind die Anforderungen an klinische Studien mit Phytopharmaka und mit chemisch definierten Arzneimitteln grundsätzlich die gleichen: Es gilt, einem hohen Anspruch hinsichtlich Qualität, Pharmakologie und Toxikologie zu genügen, und dies bedeutet, die Qualität, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Unbedenklichkeit der Präparate muss wissenschaftlich dokumentiert sein.

Der Prüfplan bzw. das Studienprotokoll der klinischen Studien orientiert sich dabei an anerkannten wissenschaftlichen Standards – meist randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien (RCTs) –, welche mono- oder multizentrisch, unter Umständen auch multinational durchgeführt werden. Geht es bei den RCTs mit pflanzlichen Extrakten in Arzneimitteln um bestimmte Patientenkollektive, bei denen die Wirksamkeit des Phytopharmakons als Primär- oder Begleitmedikation gezeigt werden soll, geht es bei RCTs mit einem Pflanzenbestandteil als Lebens- bzw. Nahrungsergänzungsmittel (NEM) eingesetzt um gesunde Probanden und eine Ergänzung der allgemeinen Ernährung.

Dabei ist Nahrungsergänzungsmitteln ein Verweis auf eine Lindere, Verhütung oder Beseitigung von Krankheiten untersagt. Ein Begriff wie z. B. das im Englischen gebräuchliche Wort „Nutraceutical“ (zusammengesetzt aus Nutrition und Pharmaceutical und häufig synonym mit dem Begriff „funktionelles Lebensmittel“ gebraucht) zeigt, dass die Abgrenzung zwischen Arzneimittel und Nahrungsmittel im Einzelfall durchaus schwierig sein kann. So wird bei Lebensmitteln zunehmend ein Nachweis für die physiologische/ernährungsspezifische Eigenschaft gefordert und der Verbraucher darf weder in die Irre geführt noch getäuscht werden. Physiologische Aussagen dürfen nur verwendet werden, wenn sie wissenschaftlich belegt werden können.

Da der Erhaltung der Gesundheit bzw. der Krankheitsprävention seit einigen Jahren zunehmend Bedeutung zukommt, handelt es sich hierbei um einen stark expandierenden Bereich. Neben den etablierten Zielparametern geht es bei Phytotherapeutika wie auch NEMs zunehmend um Aspekte wie die Lebensqualität und das Wohlbefinden, den funktionellen Status, die kognitive Funktionalität und die psychische Stabilität, den Wunsch, vital zu altern, und vieles mehr. Daher kommen neben den klassischen Wirksamkeitsnachweisen in der Phytothera-

Kategorie bzw. Zweckbestimmung	Anwendbares Spezialgesetz	Charakteristische Pflichtbezeichnung/Kennzeichnungselemente
Arzneimittel	Directive 2001/83/EC [21]	Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [20][21].
	Directive 2004/24/EC	Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
	Monografie: Community herbal monograph on <i>Plantago afra</i> L. et <i>Plantago indica</i> L., semen [5]	Herbal medicinal product for the treatment of habitual constipation. Herbal medicinal product in conditions in which easy defecation with soft stool is desirable, e.g. in cases of painful defecation after rectal or anal surgery, anal fissures and haemorrhoids.

Tabelle 2: Zusammenfassung charakteristischer Merkmale entsprechend der Zweckbestimmung als Arzneimittel.

pieforschung zunehmend auch neuropsychologische Testverfahren zum Einsatz.

Wo liegen nun die Besonderheiten beim wissenschaftlichen Nachweis von Wirksamkeiten mit Phytos?

Ganz grundlegend bleibt die Schwierigkeit bei der Bewertung der Studienergebnisse, die sich nicht automatisch auf scheinbar ähnliche Zubereitungen der gleichen Pflanze übertragen lassen, denn der Extrakt und seine Spezifikationen (zum Beispiel die Zusammensetzung der Auszugsmittel) bestimmen das spätere Produkt.

Je nach Zweckbestimmung und dem geplanten Einsatzbereich als Lebensmittel oder Arzneimittel sind die damit verbundenen regulatorischen Vorgaben mit den sehr unterschiedlichen Anforderungen an Inhalt und Umfang des wissenschaftlichen Nachweises Chance und Risiko zugleich. Während bei Phytopharmaka nach dem Dosis-Wirkungs-Prinzip bei bestimmten Erkrankungen der Therapieeffekt belegt werden muss, versucht man mit NEMs häufig Leistung zu optimieren, möglichen Gesundheitsproblemen früher zu begegnen oder begleitend Linderung zu verschaffen. Daher kommt hier beispielsweise der Auswahl eines geeigneten Probandenkollektivs eine besondere Bedeutung zu (Stichwort z. B. Biodiversität, personalisierte Ernährung).

Da Phytotherapeutika/NEMs sehr häufig als harmlos bzw. nebenwirkungsfrei, weil ja natürlich, gelten, ziehen RCTs häufig ein spezielles Probandenkollektiv an, welches per se gesundheitsbewusster lebt, sich daher nicht repräsentativ für allgemeine Aussagen eignet. Im Folgenden sind einige Punkte, die bei klinischen Studien mit NEMs ein besonderes Augenmerk verdienen, aufgeführt:

- Da es sich um ein gesundes Patientenkollektiv handelt, zudem der erwartete Effekt eines NEMs meist gering ist, ist eine größere Stichprobe mit einer längeren Einnahmezeit notwendig, um signifikante und physiologisch relevante Ergebnisse zu erreichen.

- Ein geeigneter primärer Endpunkt mit ausreichenden Messwiederholungen bestimmt ebenso wie die sekundären und u.U. explorativen Endpunkte die Dauer und Stichprobengröße des Forschungsprojekts.
- Da bei klinischen Studien mit NEMs eine längere Einnahmezeit notwendig ist, um einen Effekt zu zeigen, und längere Studien einen erheblichen Aufwand für die Studienteilnehmer mit sich bringen, ist bei solchen Studien mit größeren Drop-out-Raten zu rechnen. Dies muss bei der Berechnung der Größe der Studienpopulation ebenso berücksichtigt werden.
- Die Diversität bei Gesunden ist groß. Entweder müssen hier sehr große Kohorten, die spätere Subgruppenanalysen erlauben, eingeplant werden oder entsprechend differenziert Probandenkollektive nach entsprechenden Kriterien gescreent und – eventuell stratifiziert – eingeschlossen werden. Beides ist aufwendig und wirkt sich erheblich auf die Kosten einer solchen Studie aus. Zusammen mit dem Risiko eines negativen Studienergebnisses lässt das selbst einen investitionsfreudigen Unternehmer/Sponsor/Antragsteller zurückschrecken. Hinzu kommt, dass die Lebensmittelindustrie über keine längere „Tradition“ mit klinischen Studien verfügt, damit verbunden häufig unscharfe Vorstellungen über deren Verlauf und Umfang hat.
- Der allgemeine Lebensstil der Studienteilnehmer ist kaum zu kontrollieren. Ebenso die Einnahme von Studienprodukten und die bei den Flohsamenschalen so wichtige Maßnahme des Trinkvolumens. Elektronische Tagebücher mithilfe von Apps oder Wearables helfen, die Compliance ist jedoch gerade bei Gesunden in längeren Studien mitunter nicht sehr hoch. Dies impliziert, dass technische und personelle Ressourcen für Kontrolle und Maßnahmen im

Studienteam vorgesehen werden müssen, um Missings im Datensatz zu minimieren.

- Geeignete Methoden beinhalten neben Selbstauskunftsdaten geeignete anerkannte Messmethoden und Biomarker.

Implikationen des wissenschaftlichen Beleges für den Marktzutritt/die Vermarktung

Lebensmittel

Wenn ein Unternehmen einen wissenschaftlichen Nachweis vorlegen kann, dass ein Lebensmittel oder ein Nährstoff eine gesundheitsbezogene Funktion hat, kann ein Antrag auf die Verwendung einer gesundheitsbezogenen Angabe bei der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority – EFSA) gestellt werden. Ergeht hier ein positives Votum, so kann jeder Lebensmittelhersteller diese gesundheitsbezogene Angabe für sein Lebensmittel nutzen.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, bei der Antragstellung einen Schutz zu vereinbaren, der in der Regel fünf Jahre besteht. So hatte beispielsweise das Unternehmen BENE-Orafti ab dem 01.01.2016 für einen Zeitraum von fünf Jahren einen Schutz auf den zugelassenen Claim für das vom Unternehmen entwickelte Inulin: „Zichorieninulin trägt durch Erhöhung der Stuhlfrequenz zu einer normalen Darmfunktion bei.“

Arzneimittel

Sollte die Studie den erhofften positiven Ausgang haben, könnte eine Indikation lauten: „Zur Verringerung der Insulinresistenz beim prädiabetischen Patienten“ – zusätzlich zu entsprechenden Hinweisen eine eventuelle Begleitmedikation oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln betreffend. Selbst wenn ein gewisser Unterlagenschutz besteht und andere Arzneimittel diese Indikation nicht führen können, bleibt die Frage, ob sich die Investition für den pharmazeutischen Unterneh-

mer im Sinne eines "Return-on-Investment" lohnt. Zu diskutieren ist in diesem Zusammenhang auch die Frage der Erstattung seitens der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). In Deutschland zum Beispiel sind apothekenpflichtige Arzneimittel grundsätzlich – bis auf wenige Ausnahmen – nicht erstattungsfähig. Für Flohsamenschalen mit einer erweiterten Indikation müsste ein Antrag auf Erstattung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gestellt werden, der nach anderen Kriterien als denen, die für die Zulassung relevant sind, beurteilt wird.

Können die Anforderungen an die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit den höheren Preis aus Patientensicht rechtfertigen und die Beratungsleistung der Apotheke wertgeschätzt werden? Oder reiht sich das neue Arzneimittel in die Reihe der frei verkäuflichen Arzneimittel im Massenmarkt der Drogeriemärkte ein? Wie kann es gelingen, neue Erkenntnisse zu alten Arzneipflanzen evidenzbasiert zu integrieren?

Ausblick/Besonderheiten außerhalb Europas

Pflanzliche Heil- und Lebensmittel aus Europa und auch aus außereuropäischen Regionen finden schon seit dem Altertum bei uns Verwendung. Es gibt zahlreiche Beispiele von ursprünglich nicht in Europa heimischen Pflanzen und Pflanzenbestandteilen, die heutzutage in Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, Kosmetika und Phytotherapeutika auf dem europäischen Markt zu finden sind. Begriffe wie „Superfood“, „Ayurveda“, „Traditionelle Chinesische Medizin“ oder „japanische Medizin“, „Unani-Medizin“ (ein im indischen Subkontinent gebräuchlicher Begriff für graeco-arabische Medizin) zeigen auf, dass mittlerweile ein fortbestehendes Bewusstsein und ein starkes wirtschaftliches Potenzial für nicht europäische Gesundheitsprodukte in Europa vorhanden ist. Nicht zuletzt deswegen wurden die Forde-

runge nach angemessenen "Access-Benefit-Sharing Standards" für die wirtschaftliche Nutzung gestellt und im sogenannten "Nagoya Protocol" [22][23] die Prinzipien zur ethischen Produktentwicklung festgelegt, welches viele EU-Staaten bereits ratifiziert haben.

Europa darf derzeit wohl als führend in der Formulierung, Extraktion und Herstellung von pflanzlichen Inhaltsstoffen für pflanzliche Arznei- und Nahrungsergänzungsmittel sowie für pflanzliche Duftstoffe, Aromen und Kosmetika gelten. Europäische Standards zur Wirksamkeit und Sicherheit sind dabei klaren Regeln zur Herstellung und Verbreitung unterworfen, welche auch aufgrund der europäischen Erweiterung immer noch vor der großen Herausforderung einer Harmonisierung bestehender nationaler Regelungen stehen. Nicht wenige Mitgliedstaaten betrachten die Gesundheit und Sicherheit ihrer Bürger weiterhin als besonderes nationales Anliegen. Nicht zuletzt ist dies ein Grund für die oft verzögerte Ratifizierung von EU-Rechtsvorschriften, denn ihre Auslegung ist in einem nationalen Kontext oft sehr unterschiedlich. Infolgedessen kann die behördliche Zulassung in einigen Mitgliedsgruppen schneller und einfacher sein als in anderen [24].

Die meisten Pflanzen und Pflanzenbestandteile können ohne besondere Anforderungen an Sicherheit und Qualität gehandelt und importiert werden. Es sollten lediglich Prinzipien der Good Agricultural and Collection Practices (GACP) beachtet werden [25]. Sobald aber ein Herbal Drug als botanischer Bestandteil oder Wirkstoff eines registrierten oder zugelassenen Arzneimittels verwendet wird und sobald diese zu Fertigerzeugnissen verarbeitet werden, gelten strengere und kategoriespezifische Anforderungen. Um eine gleichbleibende Qualität zu gewährleisten, unterliegt die Verarbeitung zu Arzneimitteln, Lebensmitteln oder Kosmetika z. B. den Good Manufacturing Practices (GMP) [19]. Pflanzliche Produkte,

die nicht in Europa heimisch oder hier neu sind, müssen dabei in vollem Umfang den EU-Rechtsvorschriften entsprechen, insbesondere den Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit.

Die verschiedenen Zulassungsarten für pflanzliche Lebens- und Arzneimittel wurden im Detail in den bereits publizierten Beiträgen dieser Artikelserie besprochen [26][27][28].

Für historisch nicht bei uns etablierte Heil- und Lebensmittel ist der Zugang zum europäischen Wirtschaftsraum derzeit stark reguliert. Nicht nur durch das Inkrafttreten des Nagoya Protokolls [22][23], sondern auch wegen der zunehmenden regulatorischen Hürden, ist die Lebensmittel- und pharmazeutische Industrie besonders bei der Entwicklung von Produkten botanischer Herkunft oft zögerlich. Oftmals sind die zu erwartenden Investitionen so hoch, dass die wirtschaftlichen Chancen als zu gering erachtet werden. Dies betrifft insbesondere die zahlreichen mittelständischen Phytopharmaka-orientierten Europäischen Unternehmen.

Sollte eine Pflanze in ihrem Ursprungsland sowohl als Lebensmittel als auch als Kräutermedizin verwendet werden, kann es zudem sein, dass diese Pflanze im Ursprungsland zwar als Lebensmittel reguliert ist, die EU bzw. die nationale Behörde eines EU-Mitgliedstaates sie jedoch aufgrund der auch medizinischen Verwendung nicht als Lebensmittel, sondern als Arzneimittel einstufen wird.

Sollte ein Hersteller vorhaben, ein pflanzliches Nahrungsergänzungsmittel auf den Markt zu bringen, muss bedacht werden, dass der Zulassungsprozess für gesundheitsbezogene Angaben zu Botanicals im Rahmen der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 (Claims-Verordnung) [29] noch nicht abgeschlossen ist, weil deren wissenschaftliche Bewertung durch die EFSA noch nicht abschließend erfolgt ist. Die EU-Kommission hatte die wissenschaftliche Bewertung von gesundheitsbezogenen Angaben zu Bota-

Kategorie	Chance	Risiko
Nahrungsergänzungsmittel (NEM)	<ul style="list-style-type: none"> - Nur eine Anmeldung notwendig, kein langwieriger Zulassungsprozess - Mehr Bewerbungsmöglichkeiten als bei den anderen Kategorien - Kombination mit weiteren Nährstoffen möglich und nicht festgelegt 	Physiologische/ernährungsspezifische Zweckbestimmung ist teilweise schwer nachweisbar und birgt somit das Risiko der Irreführung/Täuschung
Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät) (Foods for Special Medical Purposes – FSMP)	<ul style="list-style-type: none"> - Nur eine Anmeldung notwendig, kein langwieriger Zulassungsprozess - Im Rahmen der Pflichtbezeichnung kann eine Erkrankung/Beschwerde/Störung genannt werden, ein Sonderfall bei den Lebensmitteln, da ansonsten ein Krankheitsbezug verboten ist - Zugabe weiterer zweckdienlicher Nährstoffe möglich 	Ausreichender wissenschaftlicher Beleg der diätetischen Zweckbestimmung sowie des medizinisch bedingten Nährstoffbedarfs häufig schwierig Derzeit unterschiedliche Sichtweise über Zulässigkeit durch Behörden und Gerichte
Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> - Zulassung entweder als Arzneimittel oder Registrierung als traditionelles pflanzliches Arzneimittel, dann allerdings „nur“ mit den Indikationen, die gemäß der Monografie verabschiedet wurden, und dem Hinweis, dass es sich um ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel handelt, das nur aufgrund seiner langjährigen Verwendung für das Anwendungsgebiet registriert ist 	Hohe Investitionen, Risiko, dass klinische Studien nicht das erwünschte Ergebnis zeigen, oft kein Unterlagenschutz und keine Erstattungsfähigkeit, Übertragbarkeit von Anforderungen der Guidelines der chemisch-synthetischen Arzneimittel oft nicht gegeben und auch nicht zielführend

Tabelle 3: Zusammenfassung der Chancen und Risiken der vorgestellten Kategorien am Beispiel von Flohsamen.

nicals im September 2010 von der Bewertung aller anderen gesundheitsbezogenen Angaben abgekoppelt. Aus diesem Grund sind die Anträge zu gesundheitsbezogenen Angaben für die meisten Pflanzen noch im Stadium "on hold". Die im Jahr 2012 von der EU-Kommission erstellte Liste enthält 2.078 „ausgesetzte“ gesundheitsbezogene Angaben über pflanzliche Stoffe. Diese Angaben dürfen unter der Verantwortung der Unternehmer noch so lange auf dem EU-Markt verwendet werden, bis eine endgültige Entscheidung getroffen wird [30].

Wenn eine Pflanze nicht für mindestens 15 Jahre auf dem EU-Markt präsent und auch möglicherweise als nicht für die Selbstmedikation geeignet eingeschätzt wird, kann sie ebenfalls nicht als "Traditional Herbal Medicinal Drug Product" registriert werden. Für eine Marktzulassung bliebe dann nur noch die Option einer Arzneimittel-Vollentwicklung, die für ein Phytopharmakon hohe Investitionen und erhebliche Risiken mit

sich bringt. Letzteres gilt auch für Pflanzen- und Pflanzenbestandteile, die in ihrem Ursprungsland rein als Heil- und nicht als Lebensmittel angewandt werden. In der Folge bedeutet dies, dass in ihrem Ursprungsland gut etablierte und traditionell bekannte Heilmittel, wie z. B. Pflanzen der Traditionellen Chinesischen Medizin, heutzutage der Bevölkerung in der EU vorenthalten sind, obwohl durchaus der industrielle Wille und das Know-how zur Vermarktung in der EU vorhanden wären. Das mit einer Arzneimittel-Vollentwicklung einhergehende Risiko verbunden mit den abzuwägenden wirtschaftlichen Chancen stoppt – trotz möglicherweise starkem medizinischen Bedarf – sehr schnell interessante Forschungen und Entwicklungsbemühungen in diesem Bereich.

Zusammenfassung

Bei der Vermarktung von Pflanzen bzw. Pflanz Zubereitungen bestehen grundsätzlich verschiede

ne Möglichkeiten, sie sowohl als Arzneimittel als auch als Bestandteil von anderen Kategorien (Lebensmittel, Kosmetikum, Medizinprodukt) zu vermarkten. Wichtig ist, dass sich ein Inverkehrbringer zu Beginn der Produktentwicklung für die entsprechende Kategorie entscheidet.

Jede Kategorie hat bestimmte Voraussetzungen, beginnend bei der Rohstoffauswahl bis hin zur Bewerbung, die einzuhalten sind. In den ersten Beiträgen dieser Artikelserie wurden die gesetzlichen Anforderungen und Abgrenzungskriterien der beiden Kategorien Arzneimittel und Lebensmittel eingehend beleuchtet. Im vorliegenden letzten Teil wurde am Beispiel von Flohsamen dargestellt, wo die Unterschiede bei der Vermarktung als Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel und als Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät) liegen.

Im Stoffwechsel sind die Grenzen zwischen physiologischer und therapeutischer Wirkung fließend. Aus diesem Grund kann auch keine

klare Linie gezogen werden, die eine eindeutige Zuordnung zu den unterschiedlichen Kategorien ermöglicht. Bei Fragen der Abgrenzung müssen einzelfallspezifisch verschiedene Aspekte beleuchtet und abgewogen werden. Bei der Vermarktung muss auf die Einhaltung der relevanten gesetzlichen Vorgaben je nach Kategorie geachtet werden.

Für Pflanzen und ihre Zubereitungen existieren viele Chancen der Verwendung, aber auch Risiken, wenn der Inverkehrbringer die Grenzen überschreitet. Daher ist es den Autoren abschließend wichtig, dass der Inverkehrbringer sich mit den relevanten gesetzlichen Anforderungen vertraut macht und bei der Bewerbung den Verbraucher eindeutig über die Eigenschaften des Produktes je nach Kategorie informiert.

Nahrungsergänzungsmittel dienen der Ergänzung der Ernährung des gesunden Menschen, Arzneimittel dienen der Behandlung einer Erkrankung. Die Kategorie der bilanzierten Diäten als spezielle Lebensmittelgruppe dient dem Diätmanagement bei einer Erkrankung. Bei der Inverkehrbringung dieser Produktkategorie ist es empfehlenswert, sich eingehend mit den rechtlichen Bedingungen auseinanderzusetzen, da viele Tücken im Detail stecken, somit ein hohes Risiko besteht, die Grenzen zu überschreiten und folglich die diätetische Zweckbestimmung nicht erfüllt wäre.

Die Tabelle 3 fasst die Chancen und Risiken der vorgestellten Kategorien am Beispiel von Flohsamen abschließend zusammen. |

Referenzen

[1] Beispiel 1 aus der Recherche via „Google“: Raab Vitalfood – Flohsamenschalen gemahlen Bio 150g. URL: tinyurl.com/4md2uxkk (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [2] Beispiel 2 aus der Recherche via „Google“: Luvos Heilerde Bio Ballaststoff Plus Kapseln 60 St. URL: www.google.de/shopping/product/5817885810559848128 (letzter Aufruf: 07.06.2022).

[3] Hensel, A., Hose S. (2001). Indische Flohsamenschalen – Eine alte Droge für moderne Zivilisationskrankheiten. Deutsche Apotheker Zeitung (36). URL: www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2001/daz-36-2001/uid-8154 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [4] European Medicines Agency (EMA) – Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Assessment report on Plantago ovata Forssk., seminis tegumentum. 14 May 2013 – EMA/HMPC/199775/2012. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-plantago-ovata-forssk-seminis-tegumentum_en.pdf (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [5] European Medicines Agency (EMA) – Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Community herbal monograph on Plantago afra L. et Plantago indica L., semen. 14 May 2013 – EMA/HMPC/599747/2012. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-plantago-afra-l-et-plantago-indica-l-semen_en.pdf (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [6] European Medicines Agency (EMA) – Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Community herbal monograph on Plantago ovata Forssk., seminis tegumentum. 14 May 2013 – EMA/HMPC/199774/2012. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-plantago-ovata-forssk-seminis-tegumentum_en-0.pdf (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [7] Chouinard, L. E. (2011). The role of psyllium fibre supplementation in treating irritable bowel syndrome. *Can J Diet Pract Res*, 72(1), e107-114. doi.org/10.3148/72.1.2011.48 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [8] Gunn, D., Abbas, Z., Harris, H. C., Major, G., Hoad, C., Gowland, P., Marciani, L., Gill, S. K., Warren, F. J., Rossi, M., Remes-Troche, J. M., Whelan, K., & Spiller, R. C. (2022). Psyllium reduces inulin-induced colonic gas production in IBS: MRI and in vitro fermentation studies. *Gut*, 71(5), 919-927. doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324784 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [9] Shulman, R. J., Hollister, E. B., Cain, K., Czyzewski, D. I., Self, M. M., Weidler, E. M., Devaraj, S., Luna, R. A., Versalovic, J., & Heitkemper, M. (2017). Psyllium Fiber Reduces Abdominal Pain in Children With Irritable Bowel Syndrome in a Randomized, Double-Blind Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 15(5), 712–719. e714. doi.org/10.1016/j.cgh.2016.03.045 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [10] Jalanka, J., Major, G., Murray, K., Singh, G., Nowak, A., Kurtz, C., Silos-Santiago, I., Johnston, J. M., de Vos, W. M., & Spiller, R. (2019). The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *Int J Mol Sci*, 20(2). doi.org/10.3390/ijms20020433 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [11] Layer, P., et al.: Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) – Juni 2021 – AWMF-Registriernummer: 021/016. *Z Gastroenterol* 2021; 59(12): 1323-1415. doi.org/10.1055/a-1591-4794 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [12] Coggrave, M., Norton, C. (2013). Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD002115. doi.org/10.1002/14651858.CD002115.pub4 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [13] Coggrave, M., Norton, C., Cody, J.D. (2014). Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD002115. doi.org/10.1002/14651858.CD002115.pub5 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [14] Coggrave, M., Wiesel, P., Norton, CC. (2006). Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD002115. doi.org/10.1002/14651858.CD002115.pub3 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [15] Wiesel, PH., Norton, CS., Brazzelli, M. (2001). Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002115. doi.org/10.1002/14651858.Cd002115 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
 [16] Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2011 betreffend die Information der Verbraucher über Lebensmittel und zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 1924/2006 und (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Richtlinie 87/250/EWG der Kommission, der Richtlinie 90/496/EWG des Rates, der Richtlinie 1999/10/EG der Kommission, der Richtlinie 2000/13/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, der Richtlinien 2002/67/EG und 2008/5/EG der Kommission und der Verordnung (EG) Nr. 608/2004 der Kommission. *Amtsblatt der Europäischen Union*, 22.11.2011; L 304/18–63. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/>

- LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:de:PDF (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [17] Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Lebensmittel für spezielle Verbrauchergruppen. URL: www.bvl.bund.de über das Menü „Bereich“: Lebensmittel > Für Antragsteller und Unternehmen > Lebensmittel für spezielle Verbrauchergruppen (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [18] Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. Official Journal of the European Union, 25.05.2012; L 136/1-40. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:en:PDF> (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [19] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7, Current Step 4 Version. 10 November 2000. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf> (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [20] European Medicines Agency (EMA): Herbal medicinal products. URL: www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [21] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/2021-05-26> (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [22] Regulation (EU) No 511/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on compliance measures for users from the Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and the Fair and Equitable Sharing of Benefits Arising from their Utilization in the Union. Official Journal of the European Union; 20.05.2014; L 150/59-71. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0511> (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [23] Secretariat of the Convention on Biodiversity (2011). Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and the Fair and Equitable Sharing of Benefits Arising from their Utilization to the Convention on Biological Diversity. URL: <http://hdl.handle.net/11329/1274> (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [24] Brendler, T., Denzil Phillips, L. (2014). European Union Market Access Categories and Regulatory Requirements for Novel Natural Products. In: Novel Plant Bioresources: Applications in Food, Medicine and Cosmetics. 4 April 2014 (pp. 107–124). doi.org/10.1002/9781118460566.ch8 (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [25] World Health Organization (WHO) (2003). WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42783/9241546271.pdf;jsessionid=34AD4D0CB9B728A5D2BDDE0205C8328C?sequence=1> (letzter Aufruf: 07.06.2022).
- [26] Doerr, B., Hellhammer, J., Klüeting, A., Strehl, C., Surjo, D., Wonnemann, M., (2021). Pflanzliche Arzneimittel: Zulassungsarten und spezielle Herausforderungen im Überblick. PM QM, 23(2):102–109.
- [27] Doerr, B., Hellhammer, J., Klüeting, A., Strehl, C., Surjo, D., Wonnemann, M., (2021).

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 Auftragsforschungsinstituts 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 Klüting 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.klueing@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 industriegeplanten Forschungsprojekt. Anschließend arbeitete er 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 Wonnemann 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

Pflanzliche Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln und bilanzierten Diäten. PM QM, 23(3):172–178.
[28] Doerr, B., Hellhammer, J., Klueing, A., Strehl, C., Surjo, D., Wonnemann, M., (2022). Spezielle Aspekte und Hürden in der Entwicklung von Phytopharmaka. PM QM, 24(1):28–38.
[29] Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel. Amtsblatt der Europäischen Union;

30.12.2006; L 404/9–25. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=celex%3A32006R1924> (letzter Aufruf: 07.06.2022).
[30] Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2015 on novel foods, amending Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council and repealing Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council and Commission Regulation (EC) No 1852/2001. Official Journal

of the European Union; 11.12.2015; L 327/1–22. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32015R2283> (letzter Aufruf: 07.06.2022).