

Phytotherapie als Teil der Versorgungsrealität

Volker Schulz und Karin Kraft

Die „Arzneimittelrichtlinie“ (AMR) verpflichtet unter § 8 die Beteiligten: „Vor einer Verordnung von Arzneimitteln ist vom Arzt zu prüfen, ob an Stelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind“. Diese Forderung kehrt in einer Reihe von Therapie-Leitlinien wieder. Der schlichte Austausch medikamentöser durch nichtmedikamentöse Therapien ist aber in komplexeren Behandlungssituationen weder praxistgerecht noch zweckmäßig. Ärzte, die auf ganzheitliche Behandlungen Wert legen, darunter viele mit der Zusatzbezeichnung „Naturheilverfahren“, wenden mit Erfolg Arzneimittel in Kombination mit nicht-medikamentösen Maßnahmen an. Die persönliche Zuwendung, das gehörte und das gesprochene Wort wie auch die Heilmittel der physikalischen Therapie stehen dabei gleichrangig neben der Arznei-Verordnung. Die Phytotherapie bieten gerade in solchen Fällen eine Option, die verlässlich für den Arzt, schonend für die Patienten und wirtschaftlich für die Krankenkassen ist.

Zweckdienliche Regelung im Arzneimittelgesetz

Die medizinische Nutzung von Heilpflanzen hat in Deutschland eine Jahrtausend-Geschichte. Bis zur Mitte des letzten Jahrhunderts dominierten pflanzliche Arzneimittel die gängigen Arzneibücher. Der Gesetzgeber hat im Rahmen des 2. Arzneimittelgesetzes (AMG) von 1976 dieser langen Tradition mit einer speziellen Regelung Rechnung getragen. Nach dem Willen des deutschen Parlaments sollte die Phytotherapie neben Homöopathie und Anthroposophie als „besondere Therapierichtung“ erhalten bleiben. Unter dieser Zielsetzung wurde verfügt, dass bei diesen Mitteln der Wirksamkeits-Nachweis nicht allein am Standard der heute für neue Wirkstoffe üblichen Prüf-Methodik zu messen sei. Phytotherapie sollte bei geeigneten Anwendungsgebieten auch als „konkurrierende Therapierichtung“ zur Pharmakotherapie mit herkömmlichen Arzneimitteln in Wettbewerb treten [1]. Die „Kommission E“ wurde vom Gesetzgeber als Fachgremium berufen, um die Einhaltung dieser Ziele zu gewährleisten.

Der Sonder-Regelung im Rahmen des AMG folgte eine gründliche Nacharbeit. Die Kommission E hat über fast zwei Jahrzehnte hinweg ein umfangreiches Erkenntnismaterial über europäische Arzneipflanzen zusammengetragen und in 380 Drogen-Monographien (davon 254 positiv und 126 negativ) bewertet. Ein Sammelwerk dieser Monographien ist 1998 sogar in den USA publiziert worden ist [2]. Gemeinsam mit der deutschen Zulassungsbehörde hat die Kommission E in ihrer beratenden Funktion dafür gesorgt, dass von früher mehreren Zehntausend registrierter pflanzlicher Fertigarzneimittel ein kleiner ausgewählter Teil (Tabelle 1) nach gültigem AMG zugelassen wurde. Diese Präparate unterliegen in vollem Umfang der Arzneimittel-Überwachung. Das bedeutet, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Qualität und Sicherheit von den Zulassungs- und Überwachungs-Behörden gewährleistet werden. Darin liegt ein grundlegender Vorteil gegenüber den immer beliebter werdenden Import-Arzneien zum Beispiel aus der traditionellen chinesischen, tibetianischen oder indischen Medizin, die in Deutschland in der Regel nur anwendbar sind im Rahmen des „individuellen Therapieversuches“, für dessen Risiken der behandelnde Arzt die persönliche Verantwortung zu tragen hat.

Grenzen pharmakologisch begründbarer Wirksamkeit

Der Begriff *pflanzliches Arzneimittel* lässt primär an stark wirkende Drogen denken. Bekannte Wirkstoffe wie Atropin, Digoxin oder Theophyllin sind zwar auch pflanzlicher Herkunft,

werden aber als chemisch definierte Reinsubstanzen im Sinne des heutigen AMG nicht mehr den pflanzlichen Arzneimitteln zugeordnet. Deren stoffliches Merkmal liegt vielmehr darin, dass die arzneilich wirksamen Bestandteile Drogen-Gesamtextrikte sind. Die „pflanzlichen Sekundärstoffe“ liegen in diesen Extrakten noch in ursprünglicher Verteilung vor. Begründet unter anderem mit deren entwicklungsgeschichtlicher Entstehung, werden diesen natürlichen Vielstoff-Gemischen Synergieeffekte im Hinblick auf die pharmakologischen Aktivitäten zugeschrieben [3, 4]. Mit experimentellen Daten konnte diese Hypothese aber bisher nur im präklinischen Bereich gestützt werden [3, 5, 6]. Der diesbezügliche klinische Nachweis wäre schwieriger zu realisieren. Nach heute gültigen Prüf-Regeln würden bei N Inhaltstoffen im Extraktgemisch wenigstens N + 1 Behandlungsarme in kontrollierten Studien erforderlich sein, was auch wirtschaftlich kaum zu rechtfertigen wäre. Die therapeutische Synergie der Inhaltstoffe pflanzlicher Gesamt-Extrakte, wie sie vorzugsweise von Forscherkreisen aus der Pharmazie begründet wird, ist unter diesem Aspekt weder zu beweisen noch zu widerlegen.

Ungeachtet des Wirkmechanismus werden die von der Kommission E positiv bewerteten Drogen aber durch ein pharmazeutisches, pharmakologisches, toxikologisches und klinisches Datenmaterial gestützt, das erst jüngst wieder geeignet war, 17 Buchbände einer seit 130 Jahren bestehenden Enzyklopädie zu füllen [7]. Dieser akademische Hintergrund erleichtert naturwissenschaftlich geprägten Ärzten den Zugang, was die Phytotherapie unter anderem auch von der Homöopathie und der Anthroposophie unterscheidet, die nach deutschem AMG ebenfalls den „besonderen Therapierichtungen“ zugeordnet wurden.

Eine Behandlungsmethode, die in jeder Hinsicht den gelehrten Regeln der Pharmazie und Pharmakologie folgt, ist die Phytotherapie dennoch nicht. Mit derlei Ansprüchen, die weit über den 1976 vom deutschen Gesetzgeber festgelegten Rahmen hinaus gehen, wurde im Gegenteil die Phytotherapie im Wettbewerb mit konkurrierenden synthetischen Arzneimitteln zunehmend verwundbar. Diese offene Flanke wurde in den letzten Jahren zu offensiven „Gegen-Beweisen“ genutzt, so zum Beispiel mit formal gut organisierten, finanziell aufwendigen, im methodischen Detail jedoch den Besonderheiten dieser Therapierichtung nicht gerecht werdenden Studien aus den USA [8-10]. Deren Gemeinsamkeit bestand darin, dass zwischen Phytopharmaka und Placebo keine statistischen Unterschiede der Wirksamkeit belegt werden konnten. Letzteres gelang allerdings bei teilweise mitgeführten synthetischen Standard-Präparaten auch nicht immer [8].

Quellen der Behandlungserfolge ehrlich zuordnen

Pflanzliche Arzneimittel werden häufig bei Befindlichkeits-Störungen sowie bei funktionellen und bei psychiatrischen Erkrankungen verordnet. Typische Anwendungsgebiete gehen aus der **Abbildung 1** hervor. Der Vergleich der Ergebnisse mehrerer Therapiestudien zur gleichen Indikation lässt große Streubreiten der Effektstärken unter Placebo-Behandlung erkennen. Ähnliches lässt sich auch bereits innerhalb multizentrischer Studien zwischen den beteiligten Praxen beobachten. Das alles spricht dafür, dass der Gesamterfolg der Arznei-Anwendung bei solchen Indikationen maßgeblich durch Einflüsse geprägt wird, die nicht auf die spezifischen Effekte der Wirkstoffe zurückzuführen sind. Dieser Beitrag zum Erfolg wird von Arzt zu Arzt unterschiedlich realisiert, woraus die großen Streubreiten innerhalb der bzw. zwischen den Studien resultieren. Aus der **Abbildung 1** könnte man schließen, dass das größere Potential zur Behandlungs-Optimierung gegenwärtig auf der nicht-arzneilichen Seite liegt. Besonders betont sei an dieser Stelle, dass dieses Phänomen nur an bestimmte Anwendungsgebiete gebunden ist und primär nichts mit der pflanzlichen oder synthetischen Herkunft der Wirkstoffe zu tun hat [11].

Für den Wirksamkeitsnachweis im Zulassungsverfahren für Arzneimittel zählen derzeit aber ausschließlich die pharmakologisch interpretierbaren Effekte. Den Herstellern muss somit daran gelegen sein, den relativen Anteil der Wirkstoffe am Therapieerfolg so günstig wie möglich darzustellen. Trotz aller Regelwerke für die Durchführung klinischer Studien gibt es nach wie vor Möglichkeiten, Ergebnisse planungstechnisch in eine gewünschte Richtung zu lenken. Werden beispielsweise Wirkstoffe geprüft, die sich im Doppelblindversuch durch signalgebende Begleiteffekte von selbst als Verum zu erkennen geben, kann allein schon die gezielte Auswahl entsprechend motivierter Prüfer für eine solche Ergebnis-Lenkung ausreichen. Welche therapeutischen Fehlentwicklungen daraus gegebenenfalls resultieren konnten und können, sei hier am Beispiel einer bekannten Arzneigruppe dargelegt:

Die Antidepressiva wurden gegen Ende der Fünfziger Jahre eingeführt. Die Umsätze wuchsen weltweit schnell zu einem Milliardenmarkt. Etwa 30 neue Wirkstoffe, die im Laufe von 50 Jahren dazu kamen, wurden von Fachkreisen meist positiv aufgenommen. Noch in der Ausgabe 2000 des viel beachteten *Arzneiverordnungsreport* war zum Beispiel nachzulesen: „In welchem Umfang die Fortschritte der Arzneitherapie den Patienten zugute kommen, zeigen die kräftigen Verordnungsanstiege von innovativen Arzneimittelgruppen wie selektiven Antidepressiva (+30,7%)“ [12]. Inzwischen liest man zu dieser Arzneigruppe im gleichen Standardwerk Sätze wie: „Die klinische Testung neuer aufgrund theoretischer Überlegungen entwickelter Wirkprinzipien hat bislang enttäuscht. Breite Fortschritte in der Behandlung depressiver Patienten sind in den kommenden Jahren nicht primär von neuen Substanzen zu erwarten sein, sondern vom optimierten Umgang mit den vorhandenen Antidepressiva einschließlich rationaler Kombinations- bzw. Augmentationsstrategien“ [13].

Tatsächlich ergab kürzlich eine Meta-Analyse bei 35 aktuellen Therapiestudien mit Antidepressiva einen „Placebo-Anteil“ von 80% an allen erzielten Behandlungserfolgen [14]. Die *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* (AKdÄ) sah sich im April 2008 unter anderem zu folgender bemerkenswerter Stellungnahme veranlasst: *„Der Hinweis auf den hohen Anteil an Placeboeffekt an der Wirksamkeit von Antidepressiva ist kein grundsätzliches Argument gegen den Einsatz dieser Arzneimittel. Vielmehr handelt es sich auch beim Placeboeffekt um eine Wirksamkeit, die dem Patienten voll zugute kommt. Auch darf der so genannte Placeboeffekt keinesfalls mit Nichtbehandlung verwechselt werden. Neben dem Attributionseffekt, der auf der Erwartung einer positiven Wirkung durch das eingenommene Arzneimittel beruht, sind die jede Psychopharmakotherapie begleitenden stützenden ärztlichen Gespräche (Clinical management) und die von Vertrauen, Empathie und Hoffnung geprägte Arzt-Patienten-Beziehung therapeutisch wirksam“* [15].

Diese Formulierung der AKdÄ, die auch die Versorgungsrealität unterstützt, ist sehr zu begrüßen! Der große Anteil zeitintensiver ärztlicher Betreuung an den Erfolgen bei weitem nicht nur der antidepressiven Arzneitherapie findet darin endlich einmal die gebührende Anerkennung. Unter solchen Rahmenbedingungen verändern sich für die Praxis aber auch bestimmte Rangfolgen bei der Arznei-Auswahl. An Stellenwert gewinnen dabei: die Akzeptanz der Arznei durch die Patienten, die Verträglichkeit sowie die Kosten der Therapie. Bekanntlich sind aber gerade bei den pflanzlichen Arzneimitteln *Vertrauen, Empathie und Hoffnung* der Patienten besonders hoch. Unerwünschte Wirkungen werden, um bei dem Beispiel der Antidepressiva zu bleiben, bei älteren Trizyklika bei etwa jedem zweiten, bei neueren synthetischen Präparaten bei etwa jedem fünften, bei Johanniskraut-Extrakt aber erst bei etwa jedem 50. Patienten beschrieben [16, 17]. Die Tages-Behandlungskosten (DDD) liegen in gleicher Reihenfolge bei 0,59 – 0,69 € resp. 0,73 – 1,52 € resp. 0,47 € [13]. Das Beispiel macht deutlich, dass die Phytotherapie bei diesem wichtigen Anwendungsgebiet sehr geeignet sein kann, den Patienten Über-Behandlungen durch zu nebenwirkungsreiche und den Krankenkassen unnötige Kosten durch zu teure Arzneimittel zu ersparen.

Arznei und „Droge Arzt“ als Einheit bewerten

Der eingangs zitierte Verpflichtung gemäß § 8 AMR setzt eine strikte Trennung zwischen medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien voraus. Die Effizienz wäre folglich auch separat zu evaluieren, wie das gegenwärtig durch das *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin (IQWiG)* auch bereits geschieht. Bevorzugter Maßstab sind bisher die Placebo-Verum-Differenzen aus kontrollierten Therapiestudien. Die Bemessung des Gesamt-Nutzens allein an diesen Differenzen unterstellt jedoch, dass die Placebo-Einnahme einschließlich begleitender ärztlicher Betreuung keinen eigenen Nutzen beim Patienten bewirken würde und deshalb mit Nicht-Therapie gleichzusetzen wäre. Dem wurde unter anderen von der AKdÄ bereits zu Recht widersprochen! Einige wenige statistische Analysen, die sich bisher mit dieser Frage befasst haben, kamen sogar zu dem Schluss, dass die Schwelle der therapeutischen Relevanz überhaupt erst durch die Kombination aus medikamentösen und nicht-medikamentösen Einflüssen überschritten wird [11, 18]. Im Umkehrschluss würde das aber bedeuten, dass bei separater Bewertung weder der medikamentöse noch der nicht-medikamentöse Anteil für sich allein den notwendigen Evidenzgrad erreichen könnten. Mit kontrollierten Studien herkömmlicher Art lässt sich die Wirksamkeit der kombinierten Behandlung also nicht beweisen.

Die isolierte statistische Bewertung therapeutischer Teilhandlungen birgt somit die Gefahr, dass integrierte Behandlungsmethoden, die sich in der Praxis als nützlich, ausreichend und zweckmäßig erwiesen haben, für wertlos erklärt werden. Der Wunsch vieler Patienten nach kombinierten Behandlungen, bei denen menschliche Zuwendung und bestverträgliche Arznei zusammen wirken, dürfte von derlei Maßregeln zwar unberührt bleiben. Die Patienten werden aber, bleibt ein entsprechendes Angebot bei Ärzten aus, vermehrt etwa bei Heilpraktikern ihre Zuflucht nehmen. Der Drift von Patienten in paramedizinische Umfeldern wird Vorschub geleistet, wenn aufgrund methodisch fehlerhafter Evaluierungen die Erstattung durch die GKV für entsprechende Therapien entfällt und sich deshalb der große zeitliche Aufwand in der ärztlichen Praxis nicht mehr lohnt.

Schlussfolgerungen und Konsequenzen

Der Mehraufwand für die Patienten-Betreuung bei kombinierten Behandlungen im oben genannten Sinne brachte dem behandelnden Arzt kaum jemals eine adäquate Vergütung ein. Bis vor wenigen Jahren ergab sich jedoch noch ein gewisser wirtschaftlicher Ausgleich durch vermehrte Patienten-Kontakte. Mit dem Ausschluss fast aller Phytopharmaka aus der Erstattungsfähigkeit im Gefolge des GKV-Modernisierungsgesetzes vom April 2004 wurde aber für viele Patienten die Apotheke anstelle der Arztpraxis zur primären Anlaufstelle, um pflanzliche Arzneien zu erhalten. Die Therapie erfolgt nun vorwiegend in Selbstmedikation und damit außerhalb von ärztlicher Diagnostik und Betreuung. Das entspricht weder dem kombinierten Wirkungsmodus der Phytotherapie noch deren Wettbewerbs-Zweck, wie er im deutschen Arzneimittelgesetz von 1976 verankert worden war. Die Versorgungsrealität wird zudem durch den Verlust von ärztlicher therapeutischer Kompetenz und Zuständigkeit verändert.

Zur Abhilfe sollten für eine von diesen Problemen besonders betroffene Gruppe von Ärzten, die derzeit gültigen „Arzneimittelrichtlinien“ (AMR) modifiziert werden. In Deutschland verfügen etwa 13.500 Ärzte über eine Weiterbildung im Sinne der von den Landesärztekammern verliehenen Zusatz-Qualifikation „Naturheilverfahren“ [19]. Diese Ärzte setzen mehr Zeit als andere Fachkollegen in vergleichbarer Tätigkeit für die persönliche Patienten-Zuwendung ein. Deshalb sollte zunächst dieser Gruppe von Ärzten, gültig für Patienten aller Altersklassen, diejenigen Sonderregelungen gemäß Ziffer 16.1 AMR

eingräumt werden, die heute für die Verordnung nicht verschreibungspflichtiger Arzneien in der Pädiatrie resp. für Kinder bis 12 Jahren gelten. Damit würden Ärzten mit der Zusatzbezeichnung „Naturheilkunde“, die sehr oft Hausärzte sind und damit die Hauptansprechpartner der Patienten, sinnvolle Anreize zur mehr schonenden und sparsamen Behandlungen gesetzt. Nutzen und Wirtschaftlichkeit wären praxisnah nachprüfbar. Mit der Einführung einer solchen Regelung würde auch dem vom Gesetzgeber vorgegebenen Zweck der Phytotherapie als konkurrierender Therapierichtung wieder mehr Raum im Bereich der vertragsärztlichen Verordnung gegeben.

Literatur:

1. Bundestagsausschuss für Jugend, Familie und Gesundheit. Präambel in Vorbereitung des 2. AMG vom 24. August 1976. Bundestagsdrucksache 7/5091/15.
2. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds): The complete German Commission E monographs. Austin, Texas: American Botanical Council 1998.
3. Gilbert B, Alves LF: Synergy in plant medicines. *Current Medicinal Chemistry* 2003; 10: 13-20.
4. März RW, Kraft, K: Synergistische Effekte – ‚simplex of complex‘ in der Phytotherapie. *Z Phytother* 2005; 26:76-78.
5. Wagner H: Phytomedicine in the twenty-first century: new developments and challenges. *FACT* 2003; 8: 392-6.
6. Williamson EM: Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine* 2001; 8: 401-9.
7. Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Reichling J, Schulz V (Eds): Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. 6. Auflage, Band 1 – 17. Berlin Heidelberg New York: Springer 2006.
8. Hypericum Depression Trial Study Group: Effect of Hypericum perforatum (St. John's Wort) in Major Depressive Disorder. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 287: 1807-14.
9. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL: Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354: 557-66.
10. Newton MK, Reed SD, LaCroix AZ et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo. *Ann Intern Med* 2006; 145: 869-79.
11. Schulz V: Pflanzliche Arzneimittel und Evidenz basierte Medizin - Thesen zur Rationalität der Phytotherapie. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2003; 46: 1080-5.
12. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2000*. Berlin Heidelberg New York: Springer 2000, Seiten 1-4.
13. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2007*. Berlin Heidelberg New York: Springer 2007, Seiten 779-809.
14. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellenwert von Antidepressiva in der Depressionsbehandlung. *AKdÄ Newsletter* 2008-120 vom 17. April 2008.
16. Schulz V. Therapierisiken durch Johanniskraut? *Deutsche Apotheker Zeitung* 2006; 146: 4280-91.
17. Linde K, Knüppel L. Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders – a systematic review. *Phytomedicine* 2005; 12: 148-157.

18. Sorgatz H: Placebo-Effekt bei 62 Schmerzstudien mit 27.000 Teilnehmern. Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Metaanalyse der LONTS-Kommission. Pressekonferenz, Darmstadt 2007.
19. Weidenhammer W: Forschung zu Naturheilverfahren und Komplementärmedizin – Luxus oder Notwendigkeit. Dtsch Arztebl 2006; 103: A 2929-30.

Tabelle 1: In Deutschland nach vollständigem Abschluss der Bewertung aller Altpräparate Ende 2005 gemäß gültigem Arzneimittelgesetz zugelassene Phytopharmaka.

Gruppe	Vollständige Bewertung	Traditionelle Regelung
Mono-Präparate	1613	323
Kombi-Präparate	201	282
Zusammen	1814	605

Abbildung 1: Anteile am Gesamterfolg von Arznei-Therapien in placebo-kontrollierten Studien. Weiß = Minimal-Erfolge unter Placebo in allen Studien; grau = Maximal-Erfolge unter Placebo in einzelnen Studien; schwarz = rein pharmakologisch begründeter Erfolg, der unter optimalen Rahmenbedingungen für das Verum bleibt [nach 11].

