



**Stellungnahme
der
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.
zu dem vom Bundesausschuss
der Ärzte und Krankenkassen (BÄK)
vorgelegten Entwurf für die Neufassung**

- **des Abschnittes F der Arzneimittel-Richtlinien: Gesetzliche Verordnungsausschlüsse bei der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen,**
- **der Anlage 8 der Arzneimittel-Richtlinien: Übersicht nichtverschreibungspflichtiger, apothekenpflichtiger Arzneimittel § 34 Abs. 1 SGB V n.F.,**

Bezug: Schreiben des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zum Anhörungsverfahren vom 11.12.2003 nach § 92 Abs. 3a SGB V

Als wissenschaftliche Fachgesellschaft von Ärzten, Apothekern und Naturwissenschaftlern setzt sich die Gesellschaft für Phytotherapie für die wissenschaftliche Absicherung pflanzlicher Arzneimittel ein. Pflanzliche Arzneimittel haben einen unverzichtbaren Stellenwert in der Medizin. Die Nichtanwendung dieser Arzneimittel ist gleichbedeutend mit einer Einschränkung der ärztlichen Therapiefreiheit, sie hätte erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten als Nutzer dieser Arzneimittel. Zudem ist die hier in Betracht kommende Verbraucher- und Patientengruppe ihrem Umfang nach sehr erheblich: demoskopische Untersuchungen haben Größenordnungen von mehr als 70 % ergeben. Die hohe Akzeptanz sichert dieser Arzneimittelgruppe eine gute Compliance bei den Patienten, die die wichtigste Grundlage einer erfolgreichen Therapie ist.

Die Gesellschaft für Phytotherapie e. V. fordert daher, dass verordnete pflanzliche Arzneimittel den Patienten weiterhin im bisherigen Umfang, d.h. wenn sie medizinisch notwendig sind und ihr Einsatz gerechtfertigt ist, erstattet werden. Mit der heutigen Stellungnahme bezieht sich die Gesellschaft für Phytotherapie auch auf die drei bereits zum Thema „Positivliste“ gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit abgegebenen Stellungnahmen. Die erste Stellungnahme war die Antwort der Gesellschaft auf das Schreiben des BMG vom 20.01.2000, abgegeben im März 2000. Die zweite Stellungnahme der Gesellschaft bezog sich auf den Entwurf der Vorschlagsliste verordnungsfähiger Arzneimittel, abgegeben im September 2001. Die dritte Stellungnahme der Gesellschaft wurde im Dezember

2002 abgegeben zum Referentenentwurf des Positivlistengesetzes vom November 2002.

Die Gesellschaft ist alarmiert über die Verordnungseinschränkungen in der Phytotherapie infolge des am 01.01.2004 in Kraft getretenen Gesetzes zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GMG) und den damit praktisch vollständigen Ausschluss von Naturheilmitteln aus der vertragsärztlichen Versorgung. Deshalb nimmt die Gesellschaft auch zum vorliegenden Entwurf der Anlage 8 der Arzneimittel-Richtlinien Stellung.

1. Gesellschaftlicher und politischer Konsens ist verletzt

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes der Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GMG) zum 01.01.2004 ist zum ersten Mal in der Bundesrepublik Deutschland ein zentraler gesellschaftlicher politischer Konsens in der Medizin und insbesondere in der Anwendung von Arzneimitteln verletzt worden.

Das Heranziehen des sachfremden Kriteriums der Verschreibungspflicht (siehe unten) für die Zulässigkeit vertragsärztlicher Verordnungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung von Arzneimitteln benachteiligt einseitig die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen (insbesondere Phytotherapie, Homöopathie und Anthroposophie), die zu weit über 99 % - historisch bedingt - nicht verschreibungspflichtig sind. Diese Benachteiligung steht im eklatanten Widerspruch zu allen politischen Äußerungen der Vergangenheit und zu den Entscheidungen bei wichtigen Gesetzes-Reformwerken im Sozial- und Arzneimittel-Recht der letzten Jahre. Sogar noch mit dem Gesetzentwurf zum Positivlistengesetz vom November 2002 wurde der Therapieviefalt dadurch Rechnung getragen, dass die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen in einen Anhang zur Positivliste aufgenommen werden sollten und damit weiterhin zu Lasten der GKV verordnet werden konnten.

Dieser gesellschaftliche und politische Konsens wird mit dem Inkrafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes - GMG und insbesondere durch den Entwurf der darauf sich aufbauenden Neuregelungen in den Arzneimittel-Richtlinien vollständig aufgegeben. Die in der Begründung zum GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) aufgenommene Aussage, dass Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen, insbesondere der Anthroposophie, Homöopathie und Phytotherapie, zu berücksichtigen sind, erweist sich als reines Lippenbekenntnis.

Für fast alle Indikationsbereiche, die seit jeher die Domäne der naturheilkundlicher Medikamente, z.B. der Phytotherapie, sind, welche praktisch ohne Ausnahme nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, gibt es verschreibungspflichtige chemisch-definierte Arzneimittel, die nach den Bestimmungen des GMG weiterhin unbeschränkt ordnungsfähig sind. Dies ist eine eklatante Ungleichbehandlung, welche die Gesellschaft für Phytotherapie nicht bereit ist, hinzunehmen.

Die Gesellschaft für Phytotherapie fordert daher, pflanzliche Arzneimittel, welche die Anforderungen an Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllen, in denjenigen

Anwendungsgebieten auf die Ausnahmeliste nach Anlage 8 der Arzneimittel-Richtlinien zu setzen, bei denen in vergleichbaren Indikationen verschreibungspflichtige chemisch-definierte Arzneimittel zur Verfügung stehen. Nur dadurch wird gewährleistet, dass Arzneimittel der besonderen Therapierichtung weiterhin auch in der Praxis Berücksichtigung finden können.

2. Die "Belange" der Phytotherapie als Teil der ärztlichen Therapie

Es war stets gesellschaftlicher und politischer Konsens, den Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen, bzw. den Naturheilmitteln, einen vergleichbaren Stellenwert zuzumessen. Auch in der Begründung zum vorliegenden Gesetz kommt dies zum Ausdruck.

Worin bestehen nun die Belange der pflanzlichen Arzneimittel?

Wie beim 8. Wissenschaftlichen Kongress der Gesellschaft für Phytotherapie am 27. und 28. November 1997 in Würzburg im Konsens diskutiert und nachfolgend publiziert [1] worden ist, sind die Kriterien für die "Belange" der Phytotherapie die folgenden:

-) Die Phytotherapie ist eine rationale Therapieform und wichtiger Bestandteil der heutigen Medizin.
-) Jegliche ärztliche Verordnung/Therapie muß bedarfsnotwendig, patientenorientiert und qualitätsgesichert sein.
-) Phytopharmaka stellen sich dem Anspruch an den Wirksamkeitsnachweis. Dieser hat indikationsbezogen und patientenbezogen zu erfolgen, wobei eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen ist.
-) Forschung ist ein wichtiges und unverzichtbares Element für die Phytotherapie.
-) Besonderheiten pflanzlicher Arzneimittel ergeben sich aus
 - ihrer komplexen Zusammensetzung als Vielstoffgemische,
 - ihren langen Tradition in der Anwendung,
 - ihrem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis auch bei längerer Anwendung,
 - ihrer hohen Akzeptanz und Wertschätzung im Umfeld der Patienten, was entsprechend bei der Zulassung zu berücksichtigen ist.
-) Vielen pflanzlichen Arzneimitteln steht grundsätzlich der Weg nach Europa offen. Die Gesellschaft für Phytotherapie begrüßt die Arbeitsergebnisse der Arbeitsgruppe "Pflanzliche Arzneimittel" der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA und unterstützt die wissenschaftliche Tätigkeit der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP).
-) Pflanzliche Arzneimittel haben ihren Platz in der ärztlichen Therapie und in der Selbstmedikation. Sie sind auch Teil des Leistungskataloges der Krankenkassen. Kostendämpfungsmaßnahmen, die einseitig zu Lasten pflanzlicher Arzneimittel gehen, sind fachlich nicht begründet und werden abgelehnt. Falls jedoch Ausgrenzungen aus dem Leistungskatalog der Krankenkassen erfolgen müssen, so hat dies indikationsbezogen zu erfolgen, um nicht einseitig Therapierichtungen zu diskriminieren. Der

Sachverstand von Verordnern und Anwendern pflanzlicher Arzneimittel muß gehört und einbezogen werden.

3. Kriterien für die Aufnahme pflanzlicher Arzneimittel in die Ausnahmeliste

3.1 Kriterium schwerwiegende Erkrankungen

a) Definition des Bundessozialgerichts ist zu eng

Gemäß § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V können die vom Gemeinsamen Bundesausschuss in den Arzneimittel-Richtlinien (AMR) festgelegten nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden. Weder der Gesetzestext als solcher noch die Gesetzesbegründung konkretisieren den Begriff der schwerwiegenden Erkrankung. In der Gesetzesbegründung werden als Beispiele für schwerwiegende Erkrankungen die Onkologie, die Nachsorge nach Herzinfarkt sowie die Behandlung des Klimakteriums genannt.

Mangels gesetzlicher Definition steht dem Gemeinsamen Bundesausschuss mit Blick auf die Bestimmung von schwerwiegenden Erkrankungen ein Beurteilungs- bzw. Ermessensspielraum zur Verfügung. Bezug nehmend auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 (Az.: B 1 KR 37/00 R) definiert der Bundesausschuss eine Krankheit dann als schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder wenn sie aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt. Trotz der Vorgaben durch das Bundessozialgericht ist die vom Bundesausschuss gewählte Definition nicht zwingend und zu restriktiv.

Definitionsvorschlag:

Statt dessen sollte der Bundesausschuss bei der Erstellung der Ausnahmeliste auf die folgende Definition von schwerwiegenden Erkrankungen zurückgreifen (siehe auch Stellungnahme des BAH):

„Schwerwiegend ist eine Erkrankung, die unbehandelt akut oder in Zukunft

- lebensbedrohlich oder für die Gesundheit und Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigend sein kann
- zum Tode führen kann
- zum Krankenhausaufenthalt führen kann
- zur wiederholten oder dauerhaften Arbeitsunfähigkeit führen kann
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen kann

- zu Missbildungen oder Geburtsfehlern führen kann
- zu einer Erkrankung der Krankheitsliste gemäß § 12 Heilmittelwerbegesetz (HWG) führen kann oder eine solche darstellt
- zu einer Erkrankung der Krankheitsliste gemäß Anlage 3 zur Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel führen kann oder eine solche darstellt.“

Im übrigen haben die verschiedenen Medizinischen Fachgesellschaften im jeweiligen Krankheits- bzw. Indikationsgebiet definiert, ob es sich bei der jeweiligen Krankheit um eine schwerwiegende oder nicht schwerwiegende Erkrankung bzw. um eine Befindlichkeitsstörung handelt. Diese allgemein anerkannten Definitionen der Medizinischen Fachgesellschaften sollten auch bei der Erstellung des Ausnahmekatalogs herangezogen werden; im besonderen Teil der Stellungnahme greift der Verband auf die Definitionen der jeweiligen Fachgesellschaften zurück.

b) Berücksichtigung normativer Vorgaben notwendig

Der Gesetzgeber hat seine Intention, Arzneimittel zur Behandlung schwerwiegender Erkrankungen dem GKV-Versicherten zur Verfügung zu stellen, in mehreren Regelungen zum Ausdruck gebracht. Nach § 34 Abs. 1 SGB V a.F. sind die Arzneimittel bei Verordnung der in den Ziff. 1 - 4 genannten Befindlichkeitsstörungen aus der GKV-Versorgung ausgegrenzt. Ausweislich der Begründung zu § 34 Abs. 1 SGB V a.F. ist aber die Verordnung ausgeschlossener Arzneimittel zu Lasten der GKV zulässig, wenn Beschwerden, zu deren Behandlung sie angewandt werden, im Zusammenhang mit einer schwerwiegenden Erkrankung stehen, eine Behandlung dieser Beschwerden aber notwendig ist, damit zugleich die Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung unterstützt wird. Damit soll ermöglicht werden, dass einerseits der Anwendungsbereich der Ausschlussregelung generell entsprechend dem üblichen Therapieziel dieser Arzneimittel auf dem Bereich der geringfügigen Gesundheitsstörungen beschränkt bleibt und andererseits der Arzt in der beschriebenen besonderen Therapiesituation zur Sicherung des Heilerfolges bei schwerwiegender Erkrankung das Arzneimittel auch zu Lasten der Krankenkasse verordnen darf.

Dieser Argumentation folgen auch die AMR. Sie geben unter Ziff. 16.1 den Wortlaut von § 34 Abs. 1 SGB V wieder und modifizieren den Verordnungsaußchluss z.B. für Abführmittel mit dem Zusatz "außer zur Behandlung von Erkrankungen z.B. im Zusammenhang mit Tumorleiden, Megakolon, Divertikulose, Divertikulitis, neurogene Darmlähmungen, vor diagnostischen Eingriffen und bei phosphatbindender Medikation bei chronischer Niereninsuffizienz". Auch bei den übrigen Ausschlussstatbeständen gibt es entsprechende Ausnahmeregelungen.

Im neuen Entwurf zum Ausnahmekatalog findet nun eine zusätzliche Einschränkung der bisherigen Verordnungsmöglichkeiten dadurch statt, dass nur verschreibungspflichtige Arzneimittel berücksichtigt werden. Dennoch bleibt die Intention des Verordnungsgebers erkennbar, die Erstattungsfähigkeit von

Negativlistenarzneimitteln für schwere Erkrankungen auch künftig sicherzustellen und von ihrem Einsatz bei Befindlichkeitsstörungen zu trennen.

Die Gesellschaft für Phytotherapie fordert:

Entsprechend der gesetzgeberischen Intention müssen diejenigen verschreibungsfreien Arzneimittel, die in Ziff. 16.1 der alten AMR bei den ausgeschlossenen Arzneimitteln als Ausnahmetatbestände zur Behandlung schwerwiegender Erkrankungen definiert sind, uneingeschränkt auch in den Ausnahmekatalog nach Ziff. 16.3 bzw. in die Anlage 8 der neuen AMR aufgenommen werden.

c) Alle im sog. HWG-Krankheitskatalog genannten Krankheiten sind schwerwiegend

Die Einstufung bzw. Definition von schwerwiegenden Erkrankungen ergibt sich auch aus den Darlegungen des Gesetzgebers im Heilmittelwerbegesetz (HWG), wo er eine Unterscheidung zwischen gewöhnlichen und schwerwiegenden Erkrankungen getroffen hat. So enthält das Heilmittelwerberecht in § 12 Abs. 1 HWG i.V.m. der Anlage zu § 12 eine Regelung, wonach die Werbung für Arzneimittel außerhalb der Fachkreise für die Erkennung, Verhütung, Beseitigung oder Linderung der in der Anlage zu § 12 aufgeführten Krankheiten oder Leiden untersagt ist.

Die gesetzgeberische Intention dieser Regelung ist es, der Verleitung des Patienten zur Selbstbehandlung bestimmter schwerwiegender Krankheiten entgegenzuwirken. Das Gesetz will den Laien damit vor nicht überschaubaren Gefahren schützen, die sich etwa auch dadurch ergeben, dass er das bei schweren und komplizierten Krankheiten und Leiden gebotene unverzügliche Aufsuchen eines Arztes unterläßt (Kleist/Albrecht/Hoffmann, Kommentar zum HWG, 2.A., § 12 Rdnr.3a; BGH Pharma Recht 95, 324; BGH Pharma Recht, 96, 353), denn bei gewissen gravierenden oder komplizierten Krankheiten birgt die Selbstdiagnose und -therapie durch den Kranken beachtliche Gesundheitsgefahren (vgl. Doepner, Kommentar zum HWG, 2.A., § 12 Rdnr 4). Entscheidend bei der Aufnahme in den Krankheitskatalog der Anlage zu § 12 HWG war also für den Gesetzgeber die Schwere und Komplexität einer Erkrankung.

Die Gesellschaft für Phytotherapie fordert:

Alle im sog. Krankheitskatalog in der Anlage zu § 12 HWG definierten Krankheiten und Leiden, auf die sich die Öffentlichkeitswerbung gemäß § 12 HWG nicht beziehen darf, sind schwerwiegende Erkrankungen im Sinne von § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V mit der Folge, dass die zur Behandlung dieser Krankheiten dienenden Arzneimittel in den Ausnahmekatalog gemäß § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V aufzunehmen sind.

3.2 Kriterium „Therapiestandard“

Das GKV-Modernisierungsgesetz legt im § 34 SGB V weiterhin fest, dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel verordnet werden dürfen, wenn sie als Therapiestandard gelten.

Es ist dem Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen zuzustimmen, wenn er im Entwurf der Arzneimittel-Richtlinien und Punkt 16.3 definiert, dass ein Arzneimittel dann als Therapiestandard gilt, wenn der therapeutische Nutzen ... dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Dem allgemeinen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse entsprechen alle Arzneimittel, die von der zuständigen Bundesoberbehörde zugelassen sind, darüber hinaus solche Arzneimittel die aufgrund aktueller nationaler und internationaler Monographien monographie-konform sind bzw. für die Studien nach aktuellen wissenschaftlichen Erfordernissen vorliegen.

Interessanterweise spricht der Text des Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen nur vom therapeutischen „Nutzen“ und lässt zumindest formal das „Risiko“ außer acht. Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel haben zu ihrem hohen therapeutischen Nutzen aber zusätzlich noch den Vorteil, dass sie in aller Regel unbedenklich und risikoarm sind. Letzteres begründet im übrigen die Tatsache, dass sie nicht verschreibungspflichtig sind.

3.3 Anmerkungen zum Kriterium „Verschreibungspflicht“

Zur Abgrenzung der Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist das Kriterium der Verschreibungspflicht ungeeignet. Nach § 48 AMG stellt die Verschreibungspflicht lediglich darauf ab, ob die Überwachung der Anwendung eines Arzneimittels durch den Arzt aufgrund seiner Risiken notwendig ist oder nicht. Die Beurteilung der Wirksamkeit spielt hier nur eine untergeordnete Rolle. Diese Rechtslage ist in Übereinstimmung mit dem EU-Recht (Richtlinie 2001/83).

Es könnte also sein, dass von zwei Arzneimitteln mit identischer Wirksamkeit in identischen Indikationen das eine aufgrund seiner höheren Risiken verschreibungspflichtig ist, das andere aber wegen geringerer Risiken nicht verschreibungspflichtig. Paradoxerweise wäre dann nach den Bestimmungen des GKV-Neuordnungs-Gesetzes das Präparat mit den höheren Risiken erstattungsfähig, das andere, welches für den Patienten sicherlich weit besser geeignet wäre, aber nicht.

Das Kriterium der Verschreibungspflicht ist auch aus einem anderen Grund sachfremd.

Grundlage der Einstufung der Verschreibungspflicht in Deutschland war schon immer - und nicht erst seit Inkrafttreten der EU-Richtlinie - eine stoffbezogene Risikobetrachtung. Deshalb hat sich die Verschreibungspflicht in Deutschland in den vergangenen Jahrzehnten auch ausschließlich unter diesem Gesichtspunkt und nicht unter dem Gesichtspunkt der Erstattungsfähigkeit entwickelt. Dies wird insbesondere deutlich, wenn man die Einstufung von Arzneimitteln in Deutschland

mit der Einstufung in anderen EU-Mitgliedsstaaten vergleicht. Zwei Beispiele werden hier genannt:

Acetylsalicylsäure zur Nachsorge bei Herzinfarkt unterliegt in Deutschland nicht der Verschreibungspflicht, wohl aber sind entsprechende Produkte in den meisten EU-Mitgliedsstaaten verschreibungspflichtig.

Präparate mit Ginkgo biloba Extrakt (z. B. zur Behandlung der Demenz) sind in Deutschland nicht verschreibungspflichtig, in anderen EU-Mitgliedsstaaten, Österreich, Belgien, Griechenland, Niederlande) aber verschreibungspflichtig.

Der Grund für diese „liberalere“ Handhabung in Deutschland war, dass die Grundlage in Deutschland in der Tat stets eine Risikobewertung war.

Alle Arzneimittel, ob verschreibungspflichtig oder nicht, waren in Deutschland bis auf die bereits erwähnten Ausnahmen immer grundsätzlich erstattungsfähig. Völlig konform mit dieser Regelung war es, dass es viele Arzneimittel gab, die - obwohl nicht verschreibungspflichtig - fast ausschließlich verordnet und erstattet wurden, da ihr Einsatz medizinischen Sachverstand erforderte.

Eine ganze Reihe andere EU-Mitgliedstaaten (insbesondere Frankreich) haben eine davon abweichende Tradition, indem früher die Verordnungsfähigkeit an die Verschreibungspflicht geknüpft wurde. In Anpassung an die EU-Richtlinie zur Verschreibungspflicht, die eine reine Risikobewertung vorschreibt gibt es dort Entwicklungen in diese Richtung. Das deutsche GKV-Modernisierungsgesetz hat sich in diesem Bereich dagegen von der EU-Richtlinie weiter entfernt und widerspricht somit den Bestrebungen der Europäischen Harmonisierung.

3.4 Beispielhafte Vorschlagsliste zur Aufnahme pflanzlicher Arzneimittel in die Ausnahmeliste

Das GKV-Modernisierungsgesetz beauftragt in § 34 Absatz 1 SGB V den gemeinsamen Bundesausschuss, im Rahmen der Arzneimittel-Richtlinien diejenigen nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel festzulegen, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten. Dabei ist der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu den Begriffen „schwerwiegende Erkrankung“ und „Therapiestandard“ in dieser Stellungnahme ist die Gesellschaft für Phytotherapie der Meinung, dass grundsätzlich zugelassene Phytopharmaka - sofern nicht andere Ausschlussgründe zutreffen - in die Ausnahmeliste aufzunehmen sind.

Nachfolgende Liste beispielhafter pflanzlicher Arzneimittel (Monopräparate), für die die Forderung der Gesellschaft für Phytotherapie zutrifft, ist nicht abschließend:

Arzneidroge bzw. Extrakt	Monographie der Kommission E	Anwendungsgebiete
Zentrales Nervensystem		
Ginkgo-biloba-Extrakt (50:1)	Ginkgo folium (BAZ 133, 19.07.94)	Demenz vom vaskulären und vom Alzheimer-Typ
Johanniskraut-Extrakt	Hyperici herba (BAZ	Leichte und mittelschwere

	288, 05.12.88) aktualisiert 1998	depressive Episoden
Herz-Kreislauf		
Weißdornblätter mit Blüten	Crataegi folium cum flore (BAZ 133, 19.07.94)	Nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend Stadium II nach NYHA
Roßkastaniensamen	Hippocastani semen (BAZ 71, 15.04.94)	Beschwerden bei chronischer venöser Insuffizienz
Ginkgo-biloba-Extrakt (50:1)	Ginkgo folium (BAZ 133, 19.07.94)	Periphere arterielle Verschlusskrankheit im Stadium II nach Fontaine
Magen-Darm-Leber-Galle		
Pfefferminzöl	Menthae piperitae aetheroleum (BAZ 50, 13.03.86)	Reizdarmsyndrom
Mariendistel Früchte	Cardui marianae fructus (BAZ 50, 13.03.86)	Toxische Leberschäden, chronische Hepatitis, Leberzirrhose
Harnwege		
Sägepalmenfrüchte	Sabal fructus (BAZ 43, 02.03.89)	Benigne Prostatahyperplasie Stadium I und II
Brennnesselwurzel	Urticae radix (BAZ 173, 18.09.86)	Benigne Prostatahyperplasie Stadium I und II
Kürbissamen	Cucurbitae peponis semen (BAZ 223, 30.11.85)	Benigne Prostatahyperplasie Stadium I und II
Gynäkologie		
Keuschlammfrüchte	Agni casti fructus (BAZ 226, 02.12.92)	Prämenstruelle Beschwerden, Mastodynie
Traubensilberkerzen-Wurzelstock	Cimicifugae racemosae rhizoma (BAZ 43, 02.03.89)	Prämenstruelle und klimakterische Beschwerden
Haut, Gelenke, Schmerzen		
Kamillenblüten		Entzündliche Erkrankungen der Haut und der Schleimhäute
Teufelskrallenwurzel	Harpagophyti radix (BAZ 43, 02.03.89)	Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates
Pfefferminzöl (extern)	Menthae piperitae aetheroleum (BAZ 50, 13.03.86; 128, 14.07.93)	Spannungskopfschmerz

In den Anhängen 1 und 2 werden Johanniskrautextrakt-haltige und Ginkgo biloba Extrakt-haltige Arzneimittel vertieft betrachtet. Sie stehen stellvertretend für die therapeutische Wertigkeit von Phytopharmaka.

3.5 Wissenschaftlicher Erkenntnisstand

Zur Aufnahme von Stoffen in die Ausnahmeliste sind nach Auffassung der Gesellschaft für Phytotherapie e. V. die von behördlichen und anderen innerhalb und außerhalb Deutschlands tätigen anerkannten wissenschaftlichen Organisationen wie der Kommission E, der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Arbeitsgruppe "Pflanzliche Arzneimittel" der Europäischen Zulassungsagentur EMEA aufgestellten Kriterien anzusetzen sowie diejenigen Kriterien der Anforderungen an die Zulassungsunterlagen für den Wirksamkeitsnachweis aus nationaler und europäischer Gesetzgebung. Dies umfasst auch die Anerkennung von klinischen Prüfungen und Anwendungsbeobachtungen als Wirksamkeitsnachweis unabhängig davon, ob sie bei einer Arzneimittelzulassungsbehörde vorgelegt wurden. Diese Prüfungen müssen einer Qualitätsüberprüfung standhalten, wobei der Planungs-, Durchführungs- und Dokumentationsstandard für die jeweilige Fragestellung adäquat sein muss und auch nicht nach GCP durchgeführte Untersuchungen einbezogen werden können.

a) Richtlinie 2001/83/EG ("well-established medicinal use")

Mit der Kommissionsrichtlinie 1999/83/EG vom 8. September 1999 [3] ist die Richtlinie 75/318/EWG (jetzt übernommen in die Richtlinie 2001/83) insoweit geändert worden, als in Teil 3 und Teil 4 des Anhanges ein neuer Abschnitt I eingefügt wird, der für den Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bekannter Stoffe den Begriff "allgemein medizinisch verwendet" präzisiert. Hiernach zählen zu den Faktoren, die berücksichtigt werden müssen bei der Feststellung, ob ein Bestandteil eines Arzneimittels "allgemein medizinisch verwendet" wird, der Zeitraum der Verwendung, quantitative Aspekte der Verwendung des Stoffes, der Grad des wissenschaftlichen Interesses an der Verwendung des Stoffes (dies kommt insbesondere in wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Ausdruck) und die Kohärenz wissenschaftlicher Bewertungen. Als Zeitraum werden mindestens zehn Jahre angegeben, gerechnet von der ersten systematischen und dokumentierten Verwendung des betreffenden Stoffes als Arzneimittel in der EU. Die Änderungsrichtlinie wird derzeit in Deutschland im 3. und 4. Abschnitt der Arzneimittelprüfrichtlinien unter Beibehaltung der ergänzenden Erläuterungen des 5. Abschnittes der Arzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG umgesetzt.

b) Arzneimittelprüfrichtlinien

Der fünfte Abschnitt der Arzneimittelprüfrichtlinien [2] definiert folgende Anforderungen an die Zulassungsunterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff:

"Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial sind toxikologische, pharmakologische und klinische Unterlagen anzusehen in Form von
- kontrollierten Studien,

- nichtkontrollierten Studien,
- Anwendungsbeobachtungen (vgl. § 67 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes)
- Sammlungen von Einzelfallberichten, die eine wissenschaftliche Auswertung ermöglichen.

Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial gilt auch das nach wissenschaftlichen Methoden aufbereitete medizinische Erfahrungsmaterial, z. B. in Form von wissenschaftlicher Fachliteratur und von Gutachten von Fachgesellschaften."

c) Kommission E (und Kooperation Phytopharmaka)

Die Kommission E beim damaligen Bundesgesundheitsamt/heute Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat sich für eine therapeutische Eignung und damit für eine positive Beurteilung von pflanzlichen Zubereitungen innerhalb der mehr als 300 von ihr bis 1994 erstellten und im Bundesanzeiger publizierten Aufbereitungsmonographien ausgesprochen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Kommission E auch eine erhebliche Zahl von pflanzlichen Zubereitungen negativ bewertet hat. Dies ist unstrittig Ausweis einer kritischen Evaluation.

In die Aufbereitungstätigkeit der Kommission E ist das von der Kooperation Phytopharmaka bereitgestellte wissenschaftliche Erkenntnismaterial externer Gutachter eingeflossen. Diese wissenschaftliche Organisation erstellt seit 1994 aktuelle wissenschaftliche Ausarbeitungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Vielzahl von Arzneipflanzen, für die sich in den letzten Jahren seit Erstellung der Kommission E-Monographien neue Erkenntnisse ergeben haben.

d) ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy)

ESCOP hat 1989 als europäische Dachorganisation nationaler wissenschaftlicher Gesellschaften für Phytotherapie, in der fast alle Fachgesellschaften der europäischen Mitgliedstaaten sowie weltweit weitere Organisationen vertreten sind, mit der Erstellung "europäischer" Monographien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneipflanzen und deren Zubereitungen unter erheblicher Beteiligung der Europäischen Kommission über ein von dort finanziertes Forschungsprogramm begonnen, von denen derzeit 80 fertiggestellt und Vertretern der Europäischen Zulassungsbehörden vorliegen. Die ESCOP-Monographien lehnen sich in ihrem Aufbau an die europäische Leitlinie "Summary of Product Characteristics" (SPC) an und enthalten Aussagen zu den in einer SPC geforderten Angaben. Insbesondere wird auf pharmakologisch-toxikologische und klinische Aspekte eingegangen, die Aussagen werden durch ein umfangreiches Literaturverzeichnis belegt. ESCOP-Monographien repräsentieren damit sowohl den wissenschaftlichen Erkenntnisstand zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit als auch die fachlichen Meinungen vieler Wissenschaftler aus dem europäischen Bereich.

Eine Übersicht der wissenschaftlichen Monographien von ESCOP befindet sich in der Anlage zu dieser Stellungnahme (Anhang 1)

e) Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Die 4. Internationale Konferenz der Arzneimittelzulassungsbehörden (ICDRA) hatte bei ihrer Tagung in Tokio im Jahr 1986 die Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgefordert, eine Liste der wichtigsten weltweit verwendeten Arzneipflanzen zu erstellen und internationale Standards hierzu festzusetzen. Die erste Serie von Arzneipflanzen wurde im Jahr 1994 von einem Expertengremium der WHO ausgewählt und umfaßte solche Pflanzen, die in den Regionen der WHO verwendet werden und für die eine ausreichende wissenschaftliche Dokumentation zur Begründung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zur Verfügung stand. Die nachfolgend vom WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine an der Universität Chicago erstellten und mit Expertengremien aus aller Welt abgestimmten Monographien sind im Jahr 1996 publiziert worden. [4].

Die Monographien der WHO beinhalten neben einem detaillierten Teil zur Prüfung der pharmazeutischen Qualität Kriterien zur Bewertung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, wobei verschiedene Stufen von Anwendungsgebieten unterschieden werden: Solche, die mit klinischen Studien belegt sind, solche, die in der Literatur oder nationalen Monographiesystemen beschrieben sind und schließlich solche, die sich auf die traditionelle Verwendung beziehen. Neben der Bereitstellung wissenschaftlicher Informationen über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist es Intention der WHO-Monographien, die Mitgliedstaaten bei der Entwicklung eigener Monographiesysteme zur Bewertung von Arzneipflanzen-Zubereitungen zu unterstützen. Neben den bereits publizierten 28 Monographien sind 30 weitere im Publikationsvorgang, zusätzlich ist ein dritte Serie mit der gleichen Anzahl an Monographien in Bearbeitung.

f) Arbeitsgruppe "Pflanzliche Arzneimittel" der EMEA

Im Oktober 1999 hatte die Arbeitsgruppe "Pflanzliche Arzneimittel" (Herbal Medicinal Products, HMP) der EMEA der Fachöffentlichkeit den überarbeiteten Entwurf "Draft points to consider on the evidence of the safety and efficacy required for well-established herbal medicinal products in bibliographic applications" zur Kommentierung und der Bitte um Berücksichtigung zur Verfügung gestellt. Dieses Arbeitspapier enthält Kriterien zur Bewertung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von pflanzlichen Arzneimitteln (als bekannte Stoffe) und führt aus, dass deren Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis von Art und Niveau der Indikationen abhängen sollen. Zur Behandlung geringerer Störungen sei ein niedrigeres Evidenz-Niveau adäquat, insbesondere wenn die Anwendung über einen längeren Zeitraum, die Erfahrung mit dem pflanzlichen Arzneimittel und unterstützende pharmakologische Daten berücksichtigt werden. Das Niveau der Evidenz und der Grad der Empfehlungen müssten der Natur der zu behandelnden Krankheit entsprechen.

Die Gesellschaft für Phytotherapie fordert, dass bei der Erstellung der Ausnahmeliste nach diesen Grundsätzen vorzugehen ist.

4. Beurteilung von Kombinationen

Pflanzliche Arzneimittelkombinationen sind nach Auffassung der Gesellschaft für Phytotherapie dann positiv zu beurteilen und in die Ausnahmeliste aufzunehmen, wenn sie den Beurteilungskriterien für fixe Arzneimittelkombinationen der Kommission E [6] entsprechen, die weitgehend einem Vorschlag der Gesellschaft für Phytotherapie e. V. [7] entsprechen. Hiernach können fixe Kombinationen pflanzlicher Arzneimittel positiv beurteilt werden, wenn

- "1. additive synergistische Wirkungen der Kombinationspartner mit gleichen oder verschiedenen Angriffspunkten vorliegen und / oder
2. es zu einer überadditiven Wirkung der fixen Kombinationen gegenüber den einzelnen Kombinationspartnern kommt und / oder
3. unerwünschte Wirkungen einzelner Kombinationspartner verringert oder aufgehoben werden (z. B. bei gleichsinnig wirkenden Kombinationspartnern durch Dosisreduktion) und / oder
4. die Kombination eine Therapievereinfachung oder Verbesserung der Therapiesicherheit mit sich bringt. Dies kann der Fall sein, wenn
 - eine Verbesserung der Compliance (z. B. durch eine Verringerung der Einnahmefrequenz und / oder eine Vereinfachung des Dosierungsschemas) und / oder
 - eine Verbesserung der Resorption und / oder
 - eine Vermeidung galenischer Inkompatibilitäten erreicht wird und / oder
5. einer der arzneilich wirksamen Bestandteile eine oder mehrere der unerwünschten Wirkungen eines anderen Bestandteils relevant mindert oder aufhebt, wenn die unerwünschte Wirkung üblicherweise auftritt."

Nach der im Januar 1999 fertiggestellten und publizierten "Note for guidance on fixed combination of herbal medicinal products with long-term marketing experience - guidance to facilitate mutual recognition and use of bibliographic data" zu pflanzlichen Kombinationen der Arbeitsgruppe "Pflanzliche Arzneimittel" der EMA sind fixe Kombinationen dann zu akzeptieren, wenn die Kombination auf validen therapeutischen Prinzipien beruht. Demnach ist es notwendig, die möglichen Vorteile gegen die möglichen Nachteile abzuwägen, um festzustellen, ob ein Produkt die Anforderungen in Bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllt [8].

5. Akzeptanz von pflanzlichen Arzneimittel bei Ärzten und Patienten

Einer Bevölkerungsbefragung des Instituts für Demoskopie Allensbach 2002 [9] zu Folge zählen heutzutage 73 % der Bevölkerung zu den Naturheilmittelverwendern, 47 % der Befragten erwarten, dass in 50 Jahren in Deutschland noch mehr Menschen als heute Naturheilmittel verwenden. Begünstigt wurde nach den Ergebnissen dieser Studie die Verbreitung von Naturheilmitteln auch durch die Furcht vor möglichen Nebenwirkungen chemisch definierter Arzneimittel. Die Bevölkerung schätzte hierbei die Gefahr unerwünschter Wirkungen von

Naturheilmitteln deutlich als gering ein (82 % der Befragten), die von chemisch-synthetischen Arzneimitteln überwiegend als wesentlich höher.

Auch zeigte die Bevölkerungsbefragung des Instituts Allensbach deutlich auf, dass immer mehr Menschen fordern, die Wahl der Medikamente dem Arzt zu überlassen und damit dessen Therapiefreiheit zu stärken. 33 % der Befragten fordern, den Ärzten mehr Entscheidungsfreiheit zu geben, damit sie mit ihrem Sachverstand und ihrer Erfahrung bestimmen können, welche Medikamente für den Patienten sinnvoll sind. Auch bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Naturheilmitteln misst die Bevölkerung dem Erfahrungswissen von Ärzten weiterhin große Bedeutung zu. Vielen Naturheilmittelverwendern ist es wichtig, dass Naturheilmittel auch in Zukunft vom Arzt auf Kassenrezept verschrieben werden können [9].

Eine Marktuntersuchung der IFAG Basel AG bestätigt die hohe Akzeptanz pflanzlicher Arzneimittel beim Arzt [10]. Dieser Bericht dokumentiert die repräsentative Erfahrung von 404 Allgemeinärzten in Deutschland. Nach eigener Einschätzung verordnen ca. 89 % der befragten Ärzte pflanzliche Arzneimittel, der Verordnungsanteil liegt nach den Ergebnissen dieser Befragung im Durchschnitt bei ca. 15 %. Etwa 46 % der Praxen haben einen Verordnungsanteil von 20 bis > 30 %, dies sind vor allem solche Praxen, die auf der Grundlage von Evidenz und Erfahrung eine gewisse Spezialisierung im Bereich "Phytopharmaka" gewonnen haben.

Die Ergebnisse einer Datenerhebung zur Verordnung von Phytopharmaka in ärztlichen Praxen in Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 1995 zeigt auf, dass die Phytotherapie sehr oft vor allem in der allgemeinärztlichen Praxis eingesetzt wird. So verordnen 84,8 % der antwortenden Mediziner pflanzliche Heilmittel. 78,8 % verwenden sie alternativ zu einem synthetischen Arzneimittel und 67,1 % verschreiben diese Arzneimittel adjuvant. Bei gleichwertiger Indikationsmöglichkeit entscheiden sich 62,9 % eher für ein Phytopharmakon als für ein synthetisches Präparat. Die Allgemeinmediziner im KV-Bezirk Nordrhein erklärten bei dieser Befragung, dass sie zukünftig zu 91,0 % weiterhin Phytopharmaka verschreiben wollten, sie würden in 89,0 % eine Erweiterung der universitären Ausbildung im Bereich Phytotherapie begrüßen [11].

Die Gesellschaft für Phytotherapie ist der Meinung, dass diesem breiten Willen von Ärzten und Patienten bei der Erstellung der Ausnahmeliste Rechnung getragen werden muss.

6. Besonderer Teil der Stellungnahme zur Ausnahmeliste

Es folgen die Anhänge:

- Anhang 1: Monographien der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)
- Anhang 2: Johanniskraut zur Behandlung von Depressionen
- Anhang 3: Ginkgo Extrakt bei der Indikation Demenz

Köln, den 14. Januar 2004

Literaturverzeichnis

- [1] Kemper, FH. Mitteilungen der Gesellschaft für Phytotherapie. Zeitschrift für Phytotherapie 1998;19:104.
- [2] Bekanntmachung der Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 5. Mai 1995. Bundesanzeiger Nr. 96a vom 20. Mai 1995.
- [3] Richtlinie 1999/83/EG der Kommission vom 8. September 1999 zur Änderung des Anhangs der Richtlinie 75/318/EG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologischen-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimittelspezialitäten. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 243/9 vom 15. September 1999, jetzt übernommen in die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 06.11.2001, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 311/67 vom 28.11.2001.
- [4] WHO (Hrsg.). WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol.I. World Health Organization, Geneva 1999, Vol. II (im Druck).
- [5] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA/HMPWG/23/99/updated Draft vom 25.10.1999 und noch mal überarbeitet im Dezember 2002.
- [6] Beurteilungskriterien für fixe Arzneimittelkombinationen. Bundesgesundheitsblatt 3/1989.
- [7] Kemper FH et al. Risikogestuftes Beurteilungsmodell für (pflanzliche) - Kombinationsarzneimittel. In: Gesellschaft für Phytotherapie (Hrsg.). Beurteilung pflanzlicher Kombinationsarzneimittel. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1988:57-63.
- [8] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA/HMPWG/15/99 vom 28. Januar 1999.
- [9] Allensbacher Archiv, regelmäßig durchgeführte Trendanalysen zur Akzeptanz von Naturheilmitteln, die letzten beiden Studien IFD-Umfrage 6039, Januar 1997 und IFD-Umfrage, Januar 2002 (im Auftrag des BAH unter fachlicher Beratung der GPhy).
- [10] 3. IFAG-Pharma-Enquête Praxis 1998/1999. Repräsentative schriftliche Umfrage in 404 Praxen der Allgemeinmedizin in Deutschland.
- [11] Kraft K., Schütz J., Phytopharmaka in NRW. Datenerhebung zur Verordnung

von Phytopharmaka in ärztlichen Praxen in Nordrhein-Westfalen im Rahmen einer Inauguraldissertation. In: Kooperation Phytopharmaka (Herausgeber) und Medizinische Universitäts-Poliklinik, Bonn (1995)

Anhang 1

European Scientific Cooperative on Phytotherapy (Europäische wissenschaftliche Gesellschaft für Phytotherapie)

ESCOF MONOGRAPHS 2003

Alphabetical list of 80 monographs

ABSINTHII HERBA	Wormwood	Wermutkraut
AGNI CASTI FRUCTUS	Agnus Castus	Keuschlammfrüchte
ALLII SATIVI BULBUS	Garlic	Knoblauchzwiebel
ALTHAEAE RADIX	Marshmallow Root	Eibischwurzel
ALOE CAPENSIS	Cape Aloes	Kap-Aloe
ANISI FRUCTUS	Aniseed	Anis
ARNICAE FLOS	Arnica Flower	Arnikablüten
BETULAE FOLIUM	Birch Leaf	Birkenblätter
BOLDO FOLIUM	Boldo	Boldoblätter
CALENDULAE FLOS	Calendula Flower	Ringelblumenblüten
CARVI FRUCTUS	Caraway	Kümmel
CENTAURII HERBA	Centauray	Tausendgüldenkraut
CHELIDONII HERBA	Greater Celandine	Schöllkraut
CIMICIFUGAE RHIZOMA	Black Cohosh	Traubensilberkerzenwurzelstock
CINNAMOMI CORTEX	Cinnamon	Zimtrinde

CRATAEGI FOLIUM CUM FLORE	Hawthorn Leaf and Flower	Weißdornblätter mit Blüten
CURCUMAE LONGAE RHIZOMA	Turmeric	Curcumawurzelstock
CYNARAE FOLIUM	Artichoke Leaf	Artischockenblätter
ECHINACEAE PALLIDAE RADIX	Pale Coneflower Root	Blaßfarbene Sonnenhutwurzel
ECHINACEAE PURPUREAE HERBA	Purple Coneflower Herb	Purpursonnenhutkraut
ECHINACEAE PURPUREAE RADIX	Purple Coneflower Root	Purpursonnenhutwurzel
ELEUTHEROCOCCI RADIX	Eleutherococcus	Eleutherococcus
EUCALYPTI AETHEROLEUM	Eucalyptus Oil	Eucalyptusöl
FILIPENDULAE ULMARIAE HERBA	Meadowsweet	Mädesüß
FOENICULI FRUCTUS	Fennel	Fenchel
FOENUGRAECI SEMEN	Fenugreek	Bockshornsamen
FRANGULAE CORTEX	Frangula Bark	Faulbaumrinde
GENTIANAE RADIX	Gentian Root	Enzianwurzel
GINKGO FOLIUM	Ginkgo Leaf	Ginkgoblätter
GINSENG RADIX	Ginseng	Ginseng
HAMAMELIDIS AQUA	Hamamelis Water	Hamameliswasser
HAMAMELIDIS CORTEX	Hamamelis Bark	Hamamelisrinde
HAMAMELIDIS FOLIUM	Hamamelis Leaf	Hamamelisblätter
HARPAGOPHYTI RADIX	Devil's Claw	Teufelskrallenwurzel
HEDERAЕ HELICIS FOLIUM	Ivy Leaf	Efeublätter
HIPPOCASTANI SEMEN	Horse-chestnut Seed	Roskastaniensamen
HYPERICI HERBA	St. John's Wort	Johanniskraut
JUNIPERI FRUCTUS	Juniper Berry	Wacholderbeeren
LICHEN ISLANDICUS	Iceland Moss	Isländisch Moos
LINI SEMEN	Linseed	Leinsamen
LIQUIRITIAE RADIX	Liquorice Root	Süßholzwurzel
LUPULI FLOS	Hop Strobile	Hopfenzapfen

MATRICARIAE FLOS	Matricaria Flower	Kamillenblüten
MELILOTI HERBA	Melilotus	Steinkleekraut
MELISSAE FOLIUM	Melissa Leaf	Melissenblätter
MENTHAE PIPERITAE AETHEROLEUMq	Peppermint Oil	Pfefferminzöl
MENTHAE PIPERITAE FOLIUM	Peppermint Leaf	Pfefferminzblätter
MYRRHA	Myrrh	Myrrhe
MYRTILLI FRUCTUS SICCUS	Bilberry Fruit, Dried	Heidelbeeren
ONONIDIS RADIX	Restharrow Root	Hauhechelwurzel
ORTHOSIPHONIS FOLIUM	Java Tea	Ortosiphonblätter
PASSIFLORAE HERBA	Passiflora	Passionsblumenkraut
PIPERIS METHYSTICI RHIZOMA	Kava-Kava	Kava-Kava-Wurzelstock
PLANTAGINIS LANCEOLATAE FOLIUM	Ribwort Plantain	Spitzwegerichkraut
PLANTAGINIS OVATAE SEMEN	Ispaghula	Indische Flohsamen
PLANTAGINIS OVATAE TESTA	Ispaghula Husk	Indische Flohsamenschalen
POLYGALAE RADIX	Senega Root	Senegawurzel
PRIMULAE RADIX	Primula Root	Primelwurzel
PSYLLII SEMEN	Psyllium	Flohsamen
RHAMNI PURSHIANI CORTEX	Cascara	Cascararinde
RHEI RADIX	Rhubarb	Rhabarberwurzel
RIBIS NIGRI FOLIUM	Blackcurrant Leaf	Schwarze Johannisbeerblätter
ROSMARINI FOLIUM CUM FLORE	Rosemary	Rosmarinblätter mit Blüten
RUSCI ACULEATI RHIZOMA	Butcher's Broom	Stechender Mäusedorn
SALICIS CORTEX	Willow Bark	Weidenrinde
SALVIAE FOLIUM	Sage Leaf	Salbeiblätter
SENNAE FOLIUM	Senna Leaf	Sennesblätter
SENNAE FRUCTUS ACUTIFOLIAE	Alexandrian Senna Pods	Alexandrin Sennesfrüchte
SENNAE FRUCTUS ANGUSTIFOLIAE	Tinnevelly Senna Pods	Tinnevelly Sennesfrüchte

SERENOAE REPENTIS FRUCTUS	Saw Palmetto	Sägepalmenfrüchte
SOLIDAGINIS VIRGAUREAE HERBA	Golden Rod	Goldrutenkraut
TANACETI PARTHENII HERBA/FOLIUM	Feverfew	Mutterkraut
TARAXACI FOLIUM	Dandelion Leaf	Löwenzahnblätter
TARAXACI RADIX	Dandelion Root	Löwenzahnwurzel
THYMI HERBA	Thyme	Thymiankraut
URTICAE FOLIUM/HERBA	Nettle Leaf/Herb	Brennnesselblätter/ -kraut
URTICAE RADIX	Nettle Root	Brennnesselwurzel
UVAE URSI FOLIUM	Bearberry Leaf	Bärentraubenblätter
VALERIANAE RADIX	Valerian Root	Baldrianwurzel
ZINGIBERIS RHIZOMA	Ginger	Ingwerwurzelstock

Alle Monographien sind publiziert in:

ESCOP Monographs

2nd ed. ESCOP

Thieme Verlag

Stuttgart 2003

Anhang 2

Johanniskrautextrakt zur Behandlung von Depressionen

Indikation Depression

Bei depressiven Störungen handelt es sich um schwerwiegende Erkrankungen, die unerkannt zu unnötigem Leiden und zur Gefährdung des Patienten, im schlimmsten Fall bis zum Suizid führen können.

Depressive Störungen besitzen eine hohe gesundheitspolitische und gesellschaftspolitische Relevanz. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt die Auswirkungen von Depressionen auf die Arbeitsfähigkeit (z. B. Krankschreibungstage) und auf die Lebensqualität der Betroffenen deutlich höher ein, als diejenigen von anderen „Volksleiden“ wie Diabetes mellitus, Herz-Kreislauferkrankungen oder Rückenschmerzen.

In Deutschland stehen depressive Episoden mit einer aktuellen Prävalenzrate von 11,2 % an der Spitze der Erkrankungshäufigkeiten (Härter et al. 2003, 1). Zudem leiden viele Patienten an komorbiden Störungen, insbesondere an Angststörungen und Suchterkrankungen, aber auch die Komorbidität depressiver Störungen mit körperlichen Erkrankungen ist hoch. Ca.

15 % der Patienten mit einer schweren, wiederholt auftretenden depressiven Erkrankung empfinden ihren Zustand so unerträglich, dass Sie sich das Leben nehmen. Ca. 50 % unternehmen einen Suizidversuch. In Deutschland kommen jährlich 11.000 Suizide und ca. 100.000 Suizidversuche vor (Kompetenznetz Depression 2003, 2).

Da im Einzelfall der schwerwiegende Verlauf nicht vorausgesagt werden kann, ist das

Anwendungsgebiet leichte bis mittelschwere depressive Störungen zur Beschreibung der therapiepflichtigen Patienten adäquat.

Johanniskrautextrakt zählt zum Therapiestandard

Nach der gesetzlichen Vorlage ist gemäß § 34 Abs. 1 der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen, hierzu zählt auch die Phytotherapie. Im Rahmen der Phytotherapie sind zugelassene Arzneimittel.

Therapiestandard bei der Behandlung leichter bis mittelschwerer depressiver Störungen.

Nach den Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetzes

Depression/Suizidalität spielen bei den Phytopharmaka allein die Johanniskrautextrakte eine Rolle in der Behandlung der leichten bis mittelschweren Depression (Härter et al. 2003, 3).

Auch von der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), der europäischen Dachorganisation nationaler wissenschaftlicher Fachgesellschaften für Phytotherapie wurden standardisierte Johanniskraut-Extrakte positiv bewertet und für die Behandlung leichter bis mittelschwerer depressiver Störungen als Therapiestandard wissenschaftlich anerkannt (ESCOP, 4).

Wissenschaftliche Stellungnahme

Für den Einsatz von zugelassenen Arzneimitteln mit Johanniskrautextrakt ist die therapeutische Relevanz der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Erfolgswahrscheinlichkeit gegeben.

Qualitativ hochwertige Johanniskrautextrakte hemmen, ähnlich bestimmten synthetischen Antidepressiva, die Aufnahme so genannter Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin in die Nervenzellen des ZNS.

Die Ergebnisse von 37 kontrollierten Doppelblindstudien mit mehr als 4000 Patienten weisen eine therapeutische Wirksamkeit von standardisierten Johanniskrautextrakten bei Patienten mit leichten und mittelschweren Depressionen nach (Schulz 2003, 5). Im Rahmen der ärztlich gestützten Therapie waren die Johanniskraut-Präparate bei leichten bis mittelschweren depressiven Episoden vergleichbar wirksam wie herkömmliche synthetische Antidepressiva.

Dies unterstreichen die Ergebnisse der erstmals an einer großen Patientenzahl durchgeführten plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit Johanniskraut-Extrakt WS® 5570 (Lecrubier et al. 2002, 6). In die Studie eingeschlossen waren 375 ambulante Patienten mit leichten bis mittelschweren depressiven Episoden. Nach 6-wöchiger Therapie mit 3 x 300 mg / d zeigte sich in der Verum-Gruppe im Vergleich zu Plazebo eine statistisch signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik. Bei der Mehrheit der Patienten wurden auch gleichzeitig vorhandene Angstsymptome positiv beeinflusst. Der Johanniskraut-Extrakt war sehr gut verträglich.

Geringes Nebenwirkungspotential

Johanniskraut-Extrakte haben wenig Nebenwirkungen (Härter et al. 2003, 1). Im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen wurden lediglich bei 1 bis 3 % der mit Johanniskraut-Präparaten Behandelten unerwünschte Ereignisse beobachtet. Das sind etwa 10- bis 30fach weniger unerwünschte Ereignisse als bei der Behandlung mit synthetischen Antidepressiva (Schulz, 2003, 5).

Wie alle Präparate in dieser Indikationsgruppe sollten Johanniskraut-Präparate nicht gleichzeitig mit anderen Antidepressiva eingenommen werden. Die Komedikation mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (bestimmte Immunsuppressiva und Virustatika sowie Antikoagulanzen vom Cumarintyp) sollte unterbleiben.

Preisgünstigkeit der Therapie

Die Tagesbehandlungskosten liegen bei den Johanniskrautpräparaten wie auch bei den alten, aber sehr nebenwirkungsreichen trizyklischen Antidepressiva, derzeit bei etwa 40 Cent. Bei den neuen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern-(SSRI)-Antidepressiva betragen sie dagegen rund 1,50 € pro Tag. Die resultierenden Belastungen für die Krankenkassen sind keineswegs unbedeutend. Im Jahr 2001 wurden für die vertragsärztliche Verordnung synthetischer Antidepressiva etwa 500 Millionen € ausgegeben und damit mehr, als für sämtliche Phytopharmaka zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zusammengenommen (Schulz 2003; 7).

Fazit

Unter Inanspruchnahme der im Gesetz vorgesehenen Therapiemöglichkeit „der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen“ sind zugelassene Johanniskrautpräparate als Therapiestandard zur Behandlung leichter bis mittelschwerer depressiver Störungen in die Ausnahmeliste gemäß § 34 Abs. 1 GMG für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel aufzunehmen.

Literatur zu Johanniskraut

- (1) HÄRTER, M., BERMEJO, I., SCHNEIDER, F., GAEBEL, W., NIEBLING, W., BERGER, M.
Umfassendes ambulantes Qualitätsmanagement in der Versorgung depressiver Patienten.
In: Härter, M. et al. (Hrsg): Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis. Supplementband Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 97 (IV), 9-15, 2003
- (2) Kompetenznetz Depression
<http://www.kompetenznetz-depression.de>
- (3) HÄRTER, M., BERMEJO, I., SCHNEIDER, F. et al.:
Versorgungsleitlinien zur Diagnostik und Therapie depressiver Störungen in der hausärztlichen Praxis.
In: Härter, M. et al. (Hrsg): Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis. Supplementband Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 97 (IV), 16-35, 2003
- (4) ESCOP Monographs
Hyperici herba – St. John´s Wort
ESCOP, second edition, Exeter 2003
- (5) SCHULZ, V.
Johanniskrautextrakt als pflanzliches Antidepressivum
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz,
Band 46, Heft 12, 2003
- (6) LECRUBIER, Y., CLERC, G., DIDI, R., KIESER, M.
Efficacy of St. John´s Wort Extract WS 5570 in Major Depression: a double-blind, placebo-controlled trial
Am J Psychiatry 159:8, 2002, 1361-1366
- (7) SCHULZ, V
Pflanzliche Arzneimittel und evidenzbasierte Medizin.
Thesen zur Rationalität der Phytotherapie
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz,
Band 46, Heft 12, 2003

Anhang 3

Ginkgo-Extrakt bei der Indikation Demenz

Indikation Demenz

ATC-Code der WHO, z. B.

N06DX = other anti-dementia drugs

N06DX02 = Ginkgo biloba

Die Demenz ist eine schwerwiegende Krankheit mit chronisch progredientem Verlauf. Zunehmende kognitive Störungen führen zu einer Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der Patienten. Diese sind in der Folge nicht mehr in der Lage, selbstständig und ohne Hilfe in ihrer gewohnten Umgebung zurechtzukommen. Gegen Ende des Krankheitsverlaufs werden auch die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigt, die Patienten werden bettlägerig. Bei den höchsten Schweregrade einer Demenz wird aufgrund der Pflegebedürftigkeit rund um die Uhr in vielen Fällen eine Heimunterbringung erforderlich. Gegen Ende des mehrjährigen Krankheitsverlaufs versterben die Patienten zumeist an krankheitsbedingten Komplikationen. (26).

Ginkgo-biloba (Indikation Demenz) - Beispiel: Tebonin

Ginkgo-biloba Extrakt-haltige Arzneimittel sind für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

Zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der

Leitsymptomatik:

Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen. Zur primären Zielgruppe gehören dementielle Syndrome bei primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen aus beiden.

Die primär degenerative Demenz umfasst: Alzheimer-Krankheit, frontotemporale Demenz, Lewy-Körperchen-Krankheit sowie Demenzen bei Morbus Parkinson, Morbus Pick, Chorea Huntington und Systemdegeneration und weitere (31).

Zugelassene Ginkgo-biloba-haltige Arzneimittel zählen zum Therapiestandard

Nach der gesetzlichen Vorlage ist gemäß § 34 Abs. 1 der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen, hierzu zählt auch die Phytotherapie. Im Rahmen der Phytotherapie ist z. B. Tebonin®

Therapiestandard bei der Behandlung dementieller Syndrome.

Die Wertigkeit von Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®] in der Demenztherapie ist international bestätigt:

Die WHO erkennt Ginkgo biloba als Antidementivum an. In der Gruppe "Antidementia drugs" ist Ginkgo biloba mit dem Code "N06DX02" gelistet (20). Die wissenschaftlichen Daten, auf deren Basis die WHO ihre Ginkgo-Entscheidung traf, basieren fast ausschließlich auf den Studienergebnissen mit Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®].

Die WHO-Produktmonographie „Folium Ginkgo“ bestätigt die klinische Wirksamkeit im Bereich Demenz für EGb 761[®] (21).

In der American Herbal Pharmacopeia wird Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®] als der am besten untersuchte pflanzliche Wirkstoff eingestuft. Die umfangreichen klinischen Daten belegen eindeutig die Wirksamkeit als Antidementivum (22).

Auch von der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ES COP), der europäischen Dachorganisation nationaler wissenschaftlicher Fachgesellschaften für Phytotherapie wurde Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®] positiv bewertet und für die Behandlung der Demenz als Therapiestandard wissenschaftlich anerkannt (23).

In dem 2002 erschienenen 4. Altenbericht zu „Risiken, Lebensqualität und Versorgung Hochaltriger – unter besonderer Berücksichtigung demenzieller Erkrankungen“ wird besondere Aufmerksamkeit auf die Behandlung der Alzheimerkrankheit und anderer Störungen der Hirnleistung gerichtet (24). Als „aktuell wirksamste“ Therapie nennt der Bericht Antidementiva, deren Verfügbarkeit es „sicherzustellen“ gilt. Die Anwendung von Antidementiva führt bei den Patienten „zu einer längeren Erhaltung der Leistungsfähigkeit des Gehirns und der Fähigkeit, den Alltag zu bewältigen“. Eine Nichtbehandlung sei „keinesfalls zu vertreten“. Zu den durch die Sachverständigenkommission positiv bewerteten Antidementiva zählt u. a. Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761[®].

Verschiedene medizinische Fachgesellschaften sind mit der Erstellung von Therapieleitlinien zur Demenz befaßt, die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP) und dem Bundesverband Deutscher Nervenärzte (BVDN), der Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands (mittlerweile Deutscher Hausärzteverband) (BDA) sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

Aktuell liegen in Deutschland drei verschiedene Therapieempfehlungen vor: die Behandlungsleitlinie Demenz der DGPPN (25), das Demenz-Manual des BDA (26) und die Therapieempfehlung Demenz in 2. Auflage der AkdÄ (27).

Während die DGPPN-Leitlinien und das Demenz-Manual den Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®] als Antidementivum anerkennen, wird er in der Therapieempfehlung der AkdÄ anhand selbstfestgelegten Evidenzkriterien zur Wirksamkeitsdokumentation widersprüchlich gewertet.

Es liegt eine aktuelle Stellungnahme der zuvor genannten Fachgesellschaften und der Hirnliga e.V. (Liga zur Erforschung, Erkennung und Behandlung der Hirnleistungstörungen – Morbus Alzheimer) vor, die mit dieser Wertung nicht einverstanden sind (28). Die von der AkdÄ verwendeten Evidenzkriterien entsprechen nicht den AWMF-Leitlinien (29), noch wurden die von der AWMF angegebenen Kriterien in Bezug auf die Substanzbeurteilung für EGb 761[®] durchgängig befolgt.

Wissenschaftliche Stellungnahme - Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®]

Für den Einsatz von Arzneimitteln mit dem Ginkgo biloba Extrakt EGb 761 mg ist die therapeutische Relevanz der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Erfolgswahrscheinlichkeit gegeben.

Pharmakologische Wirkungen

Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®] besitzt ein multifaktorielles Wirkprinzip. Experimentell sind mit dem Spezialextrakt EGb 761[®] die folgenden pharmakologischen Wirkungen festgestellt worden:

- Mitochondrienschutz
- Neuroprotektion:
Verbesserung des neuronalen Energiestoffwechsels, Schutz vor Hypoxie- und Ischämiefolgen, Membranprotektion (Schutz vor Peroxidation von Membranlipiden und Erhalt der Membranfunktion), Hemmung von programmiertem Zelltod (Apoptose), protektive und kurative Effekte bei Hirnödemen, Radikalfänger in den Mitochondrien
- Effekte auf zentrale cholinerge Systeme, Verringerung altersbedingter Neurotransmitterdefizite
- Radikalfängereigenschaften
- Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes und der Mikrozirkulation

Die pharmakologischen Wirkungen von EGb 761[®] sind vielfältig und als sogenanntes multifaktorielles Wirkprinzip charakterisiert. Neuere Untersuchungen zeigen Mitochondrien-stabilisierende bzw. –schützende Eigenschaften von Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®]. Die Schutzwirkung von EGb 761[®] auf die Mitochondrien kann viele der bekannten pharmakologischen Wirkungen auf die Nervenzellen erklären. Die degenerativen Prozesse bei progressiver Demenz werden unter der Therapie mit EGb 761[®] verzögert. Diese Eigenschaften von EGb 761[®] können nicht alleine über die Radikalfänger-Eigenschaften der Flavonoide erklärt werden,

sondern gehen auf eine direkte Beeinflussung der mitochondrialen Funktion durch andere Inhaltsstoffe – besonders Bilobalid – zurück.

Dazu konnte in klinisch-pharmakologischen Untersuchungen an Probanden und Patienten eine typische für nootrope/antidementiv-wirksame Substanzen charakteristische Wirkung aufgezeigt und neuroprotektive Effekte dokumentiert werden.

Im Bereich der Mikrozirkulation steigert EGb 761[®] die Durchblutung durch verschiedene pharmakologische Wirkungen, u. a. einer Verbesserung der Fließfähigkeit mit einer Senkung der Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation und Abnahme der Vollblut- und Plasmaphysikosität.

Ein Abstractband mit über 400 Publikationen zu den wichtigsten pharmakologischen und klinischen Ergebnissen von Untersuchungen mit EGb 761[®] wurde von DeFeudis zusammengestellt und 1998 überarbeitet. Hieraus ist die grossangelegte Forschungsaktivität zur Toxikologie, Pharmakologie und Klinik ersichtlich (1).

Klinische Wirksamkeit bei dementiellen Erkrankungen

Der Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®] wurde über mehrere Jahrzehnte in klinischen Studien untersucht. Diagnosestellungen in älteren klinischen Studien waren Hirnleistungsstörungen, cerebrovaskuläre Insuffizienz, hirnorganisches Psychosyndrom, und Demenz vom Alzheimer-Typ. Eine größere Zahl von Studienergebnissen dokumentieren die klinische Wirksamkeit in diesen Indikationen. Bei dementiellen Erkrankungen stellen dies, ohne auf einzelne Studienergebnisse einzugehen, mehrere Metaanalysen und Reviews deutlich dar (Weiß H., Kallischnigg G., 1991; Kleijnen J., Knipschild P., 1992; Letzel et al., 1996) (17, 7, 12).

Da die Wirksamkeitsnachweis-Kriterien häufig Veränderungen unterlagen, wird hier im weiteren hauptsächlich auf die Nachweise nach aktuell gültigen Kriterien eingegangen.

Zwei großangelegte Studien mit über 500 Patienten entsprechend den aktuellen internationalen Anforderungen an das Studiendesign liegen vor (Kanowski et al., 1996, Le Bars et al., 1997) (5, 6, 8, 9). Als Zielvariablen zum Nachweis der Wirksamkeit bestimmten Kanowski et al. den klinischen Gesamteindruck (Clinical Global Impression, CGI), die kognitive Leistungsfähigkeit (Syndrom-Kurz-Test, SKT) und die Alltagsaktivitäten (Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala, NAB) bei 216 Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit und Multiinfarktdemenz.

Le Bars et al. demonstrierten die Wirksamkeit von EGb 761[®] mit Hilfe der Testverfahren CGI, Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) für die Kognition und Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument (GERRI) an 305 Patienten. Eine Zusatzauswertung nach 26 Wochen Behandlung ermöglicht einen

direkten Vergleich mit den Ergebnissen von Antidementiva-Studien anderer Substanzen, bei denen generell die Wirksamkeit nur für eine Dauer von ca. ½ Jahr überprüft wurde. Auch hier bestätigte sich eine vergleichbare klinische Wirksamkeit. Eine weitere Zusatzauswertung der Studie belegt die Wirksamkeit von EGb 761[®] auch bei Patienten mit einer stärkeren Ausprägung der Demenzerkrankung (10).

Sowohl in den Intent-to-treat-Analysen, als auch in den Per-protocol-Analysen beider Studien ergaben sich signifikant bessere Ergebnisse zugunsten von Verum. Anhand eines validen Umrechnungsfaktors wurden die Ergebnisse der Kognition (SKT) bei Kanowski et al., in die aktuell häufiger für die Kognition verwendete ADAS-Cog Skala umgerechnet. Auch nach Umrechnung war ein Wirksamkeitsnachweis für EGb 761[®] gegeben, der für diese Studie mit höherer Dosierung noch evidenter war (6).

Die Planung und statistische Auswertung der Studien erfolgten auf Basis der international gültigen Guidelines für die statistischen Prinzipien klinischer Studien. Die Ergebnisse früherer Studien und Studien mit kleiner Patientenzahl (2,13) werden durch beide Studien mit einem aktuellem Studiendesign bestätigt. Die Empfehlungen zum Studiendesign des europäischen Arzneispezialitätenausschusses (Committee for Proprietary Medicinal Products) (30) zum Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels in der Therapie der Demenz bei Alzheimer-Krankheit und der vaskulären Demenz sind durch diese Studien hinsichtlich der diagnostischen Kriterien und der Studienergebnisse erfüllt.

Wirksamkeitsnachweis nach CPMP

Studien	Kognitive Leistungsfähigkeit	Global-Klinisches Gesamtbild	Alltags-Aktivität
Ginkgo-Extrakt EGb 761® Kanowski et al, 1996, n = 216, 24 Wochen, 240 mg/d, Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz ITT	SKT signifikant	CGIC signifikant	NAB nicht signifikant
Le Bars et al., 1997, n = 309, 52 Wochen, 120 mg/d, Alzheimer Demenz, vaskuläre Demenz ITT	ADAS-Cog signifikant	CGIC nicht signifikant	GERRI signifikant

ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognitive Subscale

GERRI = Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument

CGIC = Clinical Global Impression of Change

SKT = Syndrom-Kurztest

NAB = Nürnberger Alters-Beobachtungsskala

In einer vergleichenden Darstellung hat Wettstein (19) die Ergebnisse der wichtigsten Studien (23 - 30 Wochen Dauer) verschiedener Acetylcholinesterase-Hemmer mit den ½-Jahres-Studienergebnissen der Ginkgo-Studien verglichen. Als Kriterien dienten die mittlere Verzögerung der Krankheitssymptomprogression (berechnet anhand der ADAS-Cog-Ergebnisse für die Kognition) gegenüber Placebo, die Differenz der Responderraten bei Verum und Placebo und die Differenz der Abbrecherquoten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Als Ergebnis zeigt sich im Vergleich von Acetylcholinesterase-Hemmern mit dem Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® eine vergleichbare klinische Wirksamkeit der untersuchten Substanzen bei einer deutlich besseren Verträglichkeit des Phytopharmakons.

Ziel einer Metaanalyse (Oken B. S. et al., 1998) (14) war eine Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von standardisiertem Ginkgo-Extrakt auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) anhand einer Übersicht und Auswertung der aktuellen Publikationen. Vier plazebokontrollierte

Studien mit insgesamt mehr als 400 leicht bis mittelgradig dementen AD-Patienten erfüllten die genannten Kriterien und wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Studienmedikation aller anerkannten Studien war der Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®] (2, 5, 8, 17). Die mittlere Effektgröße auf die kognitive Funktion wurde mit 0,41 ($p < 0,0001$) ermittelt und ist damit mit der unter Donepezil (Acetylcholinesterase-Hemmer, Rogers et al. 1998) berechneten mit 0,42 - 0,48 vergleichbar. Es wurde ein signifikanter Effekt einer 3- bis 6-monatigen Behandlung mit 120 - 240 mg Ginkgo Spezialextrakt auf kognitive Leistungen bei der Alzheimer-Demenz, gemessen mit standardisierten kognitiven Testbatterien nach CPMP, gefunden.

Schulz verglich kontrollierte Therapiestudien (24 – 56 Wochen Dauer), die mit Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®] und Cholinesterase-Hemmern bei Demenzpatienten durchgeführt wurden (Schulz 2003, 18). Die Auswertung ergab nach halbjähriger Therapie eine Größenordnung der Therapieeffekte (ADAS-Cog-Scores) von Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761[®] (etwa 2 Punkte) und Cholinesterase-Hemmern (2 bis 4 Punkte). Im Gegensatz zur Behandlung mit EGb 761[®] traten unter den Cholinesterase-Hemmern bei bis zu 90 % der Patienten Brechreiz und Erbrechen auf. Es besteht der Verdacht, dass der scheinbare

Vorsprung in der Effektstärke methodische Ursachen im Sinne der Entschlüsselung der Therapiegruppen hat. Sein Fazit lautet: Vor diesem Hintergrund und den mehr als 10-fach häufigeren unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Cholinesterase-Hemmern sowie deren 3- bis 6-fach höheren Therapiekosten scheint die Therapie mit EGb 761[®] nach wie vor die Methode der Wahl.

Fazit

Eine vergleichende Bewertung der Studiendaten zu Acetylcholinesterase-Hemmer und

EGb 761[®] kommt zu dem Ergebnis, dass beide Substanzklassen in ihrer Wirksamkeit vergleichbar sind (14, 17, 18).

Gelegentlich wird die im Jahr 1999 veröffentlichte Dissertation von van Dongen (Maastricht) von Kritikern dazu herangezogen, die Wirksamkeit von von Ginkgo-Extrakt EGb 761[®] bei Demenz in Zweifel zu ziehen. Dabei wurde ein entscheidender Punkt nicht beachtet: Die Studie, die der Dissertation zugrunde liegt, war keine Demenz-Studie (Le Bars 2002, 11). Ziel der Studie war es die Effekte von EGb 761[®] bei älteren Heimbewohnern zu untersuchen. Diese litten hauptsächlich an altersbedingten leichten kognitiven Störungen (Age-Associated Memory Impairment, AAMI), nur wenige an einer wahrscheinlichen Demenz. Eine genaue Diagnostik mit objektivierenden bildgebenden Verfahren und mit in der Diagnose der Demenz erfahrenen Fachärzten wurde nicht durchgeführt. Für die Einschlussdiagnose AAMI liegen bis heute keine validierten Verfahren vor, die als Nachweiskriterien für die Entität der Krankheit und damit Voraussetzung für den Wirksamkeitsnachweis einer Substanz eingesetzt werden können. Mangels statistischer Power ist eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit von EGb 761[®] bei Demenz aufgrund der Daten dieser Untersuchung nicht möglich.

Die Ergebnisse dieser Dissertation widerlegen die in den methodisch einwandfreien Demenzstudien von Kanowski et al. (5) und LeBars et al. (8) nachgewiesene Wirksamkeit von EGb 761® bei Demenz bei Alzheimer-Krankheit und vaskulärer Krankheit nicht.

Geringes Nebenwirkungspotential

Nebenwirkungen sind unter Tebonin® sehr selten: leichte Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen oder allergische Hautreaktionen (Fachinformation).

Die jüngst angestoßene Diskussion zu einem möglicherweise erhöhten Blutungsrisiko bei Einnahme von Ginkgo-Zubereitungen veranlasste uns, die in der Mitteilung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vom 16.08.2002 im Deutschen Ärzteblatt genannten 20 Verdachtsmeldungen auf Gerinnungsstörungen sorgfältig zu analysieren (Juretzek, 4). Weder aus Literaturberichten, klinischen Studien und breitem therapeutischem Einsatz, noch aus spezifischen experimentellen und humanpharmakologischen Untersuchungen ergeben sich Hinweise auf ein Risikopotential des Ginkgo-Spezialextraktes EGb 761®, das über das bereits in der Gebrauchs- und Fachinformation beschriebene hinausgeht. Im Gegenteil weisen die Daten eher darauf hin, dass die vorliegenden sporadischen Einzelfallberichte nicht auf einem reproduzierbaren, systematischen Anwendungsrisiko von Ginkgo-Extrakt beruhen und sich die Häufigkeit ihres Auftretens im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Ginkgo-Zubereitungen im Rahmen zufälliger Schwankungen bewegt.

Fazit: Vor dem Hintergrund, dass der Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® seit mehr als zwei Jahrzehnten auf dem Markt ist und somit bei millionenfacher Anwendung nur sporadische Einzelfälle mit völlig unklarem Zusammenhang gefunden worden sind, ergibt sich kein Anwendungsrisiko des Extraktes.

Nebenwirkungen der standardmäßig als Antidementiva eingesetzten Cholinesterase-Hemmer sind cholinergischer Art, wie Übelkeit (38 %) und Erbrechen (23 %). Sehr häufig treten auf: Durchfall, Appetitlosigkeit, Schwindel, häufig treten auf: Kopfschmerzen, Somnolenz, Tremor, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, vermehrtes Schwitzen. Gelegentlich wurden Synkopen, selten Krampfanfälle, Angina pectoris, schwere Bradykardie Magen- und Duodenalulcera beobachtet. Weibliche Patienten waren in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtsverlust empfindlicher als männliche Patienten. (Fachinformationen Aricept®, Exelon®, Reminyl®).

Preisgünstigkeit der Ginkgo-Therapie

Im Falle der antidementiven Therapie betragen die Behandlungskosten pro Tag bei optimaler Dosierung und Packungsgröße gegenwärtig etwa 1,40 € bei den Ginkgoextrakten gegenüber 4,30 – 7,10 € bei den Cholinesterase-Hemmern (17).

Fazit

Unter Inanspruchnahme der im Gesetz vorgesehenen Therapiemöglichkeit „der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen“ sind zugelassene Arzneimittel mit Ginkgo biloba Extrakt als Therapiestandard zur Behandlung der Demenz in die Ausnahmeliste gemäß § 34 Abs. 1 GMG für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel aufzunehmen.

Literatur zu EGb 761[®] (Indikation Demenz)

- (1) DE FEUDIS, F.V.
Ginkgo biloba extract (EGb 761[®])
From chemistry to the clinic
Ullstein Medical Verlag, Wiesbaden 1998
- (2) HOFFERBERTH, B.
The efficacy of EGb 761 in patient with senile dementia of the Alzheimer type.
A double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation.
Human Psychopharmacol. 9, 1994, 215-222
- (3) ITIL, TM., ERALP, E., TSAMBIS, E., ITIL, KZ., STEIN, U.
Central nervous system effects of Ginkgo biloba, a plant extract
Am J Therapeut 3, 1996, 63-73
- (4) JURETZEK, W., KADDOUR, H., HABS, M.
Blutungsgefahr unter Ginkgo?
Hausarzt 19, 2002, 76-78

JURETZEK, W.
Stellungnahme (gemäß Mitteilung über die 19. Sitzung der Kommission E am 3. Juli 2002) September 2002
- (5) KANOWSKI, S., HERRMANN, W.M., STEPHAN, K., WIERICH, W., HÖRR, R.
Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb 761[®] in outpatients suffer from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi infarct dementia
Pharmacopsychiatry 29, 1996, 47-56
- (6) KANOWSKI, S.
Ginkgo biloba extract EGb 761[®] in Dementia: Intent-to-treat analyses of a 24-week, multicenter, double-blind, placebo controlled, randomised trial.
Publikation in Vorbereitung, 2001
- (7) KLEIJNEN, J., KNIPSCHILD, P.
Ginkgo biloba for cerebral insufficiency
Lancet 340, 1992, 1136-1139
- (8) LE BARS, P.L., KATZ, M.M., BERMAN, N. et al.
A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia
J Am Med Assoc (JAMA) 278, 1997, 1327-1332
- (9) LE BARS, P., KIESER M., ITIL, K.Z.
A 26-week Analysis of a double-blind Placebo-Controlled Trial of the Ginkgo Biloba Extract EGb 761[®] in Dementia.
Dement Geriatr Cogn Disord 2000;11:230-237
- (10) LE BARS. P., VELASCO, M. A., FERGUSON, E. C. et al.
The influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761[®] in dementia of the Alzheimer type
Neuropsychobiology 45, 2002, 19-26

- (11) LE BARS, P.
Conflicting Results on Ginkgo Research
Forsch Komplementarmed Klass Naturheilk 9, 2002, 19-20
- (12) LETZEL H., HAAN J., FEIL W.B.
Nootropics: Efficacy and tolerability of Products from three active Substance Classes.
J Drug Dev Clin Pract 8, 1996, 77-94
- (13) MAURER, K., IHL, R., DIERKS, T., KREBS, E., FRÖLICH, L.
Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type
J. Psychiatr. Res. 31, 1997, 645-655
- (14) OKEN, B. S. et al.
The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer Disease.
Arch Neurol, 55, 1998, 1409-1415
- (15) SCHULZ, V.
Pflanzliche Arzneimittel und evidenzbasierter Medizin.
Thesen zur Rationalität der Phytotherapie.
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz,
Band 46, Heft 12, 2003
- (16) SCHULZ, V.
Therapie der Alzheimer Demenz. Ginkgo-Extrakt versus Cholinesterase-Hemmer.
Was von Therapie-Studien und –Leitlinien verschwiegen wird.
Der Allgemeinarzt, 10, 2003, 816-820
- (17) WEISS, H., KALLISCHNIG, G.
Ginkgo-biloba-Extrakt (EGb 761): Meta-Analyse von Studien zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit bei Hirnleistungsstörungen bzw. peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
Münch Med Wochenschr 133, 1991, 138-142
- (18) WESNES, K., SIMMONS, D., ROOK, M., SIMPSON, P.
A double-blind placebo-controlled trial of Tanakan in the treatment of idiopathic cognitive impairment in the elderly.
Hum Psychopharmacol 2:1987, 159-169
- (19) WETTSTEIN A.
Cholinesterasehemmer und Ginkgoextrakte – in der Demenztherapie vergleichbar?
Fortschritte der Medizin, Originalien I, 117, 1999, 11-18

Stellungnahmen Fachgesellschaften / Berufsverbände

- (20) WHO-ATC-Klassifikation 2000, Gruppe N06D „Antidementia drugs“. WHO, Oslo, 2000

- (21) WHO monographs on selected medicinal plants - Folium Ginkgo
Vol 1. World Health Organization, Geneva, 1999
- (22) American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium
Editor: Roy Upton Herbalist
Ginkgo Leaf Dry Extract – Standards of Analysis, Quality Control and Therapeutics
Scotts Valley, USA, 2003
- (23) ESCOP Monographs
Ginkgo Folium – Ginkgo Leaf
ESCOP second edition Exeter 2003
- (24) BUNDESMINISTERIUM FÜR FAMILIE, SENIOREN, FRAUEN UND JUGEND
Vierter Bericht zur Lage der älteren Generation in der Bundesrepublik Deutschland:
Risiken, Lebensqualität und Versorgung Hochaltriger – unter besonderer
Berücksichtigung demenzieller Erkrankungen, April 2002
- (25) BEHANDLUNGSLEITLINIE DEMENZ aus: Praxisleitlinien in Psychiatrie und
Psychotherapie der Deutschen Gesellschaft für Psychotherapie und
Nervenheilkunde (DGPPN), (Hrsg.). Band 3, Steinkopff-Verlag, 2000
- (26) BERUFSVERBAND der Allgemeinärzte Deutschlands (BDA) (1999) Demenz-
Manual,
2. Auflage, Kybermed Verlag, Emsdetten, 1999
- (27) Therapieempfehlungen Demenz der Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft,
2. Auflage, 2001, Arzneiverordnungen in der Praxis
- (28) Gemeinsame Stellungnahme der DGGPP, DGGPN, Hirnliga zu den
Therapieempfehlungen Demenz der AkdÄ, 2. Auflage, 1. Juli 2001
- (29) Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
(AWMF): Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie – Kriterien für die
Qualität von Leitlinien, AWMF online: www.uni-duesseldorf.de/AWMF
- (30) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on
Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease.
CPMP/EWP/553/95, London, 24.07.1997

Allgemeine Literatur zur Demenz

- (31) MÜLLER, W. E. (Hrsg.)
Dementielle Erkrankungen: Erkennen und Behandeln
LinguaMed Verlags-GmbH, Neu-Isenburg 1999