

Harmonisierung in der Pflanzenheilkunde

Europäische Standards für pflanzliche Arzneimittel

Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) wurde 2004 bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in London eingerichtet. Eine Kernaufgabe ist harmonisierte Monographien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit pflanzlicher Stoffe und pflanzlicher Zubereitungen zu erarbeiten. Inzwischen hat er mehr als 130 Monographien sowie über 30 Leitlinien zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit pflanzlicher Arzneimittel verabschiedet. Alle Dokumente sind auf der Website der EMA publiziert und repräsentieren den aktuellen regulatorischen Standard bei der Bewertung pflanzlicher Arzneimittel.

Werner Knöss

Die Nutzung von Arzneipflanzen und der Umgang mit pflanzlichen Arzneimitteln haben sich in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union über viele Jahrhunderte teilweise sehr unterschiedlich entwickelt. Um die Bewertung und den Marktzugang für pflanzliche Arzneimittel zu harmonisieren, wurde 2004 die Richtlinie 2004/24/EU (<http://eur-lex.europa.eu>) verabschiedet. Kernpunkte waren die Einrichtung des HMPC sowie die Definition „Traditioneller pflanzlicher Arzneimittel“. Es war offensichtlich geworden, dass für viele pflanzliche Arzneimittel nicht alle Unterlagen verfügbar waren, die für eine Zulassung entsprechend der Richtlinie 2001/83/EU erforderlich waren. Daher sollte eine Registrierung traditioneller pflanzlicher Arzneimittel eine Möglichkeit eröffnen, diese weiterhin im Spektrum der Arzneimittel zu erhalten. Aufgrund einer mindestens 30-jährigen Tradition sind die Anforderungen an Unterlagen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vereinfacht. Für die Anforderungen an die Qualität wurden keine neuen spezifischen

Regelungen getroffen. Mindestens 15 Jahre der traditionellen Verwendung müssen für die Europäische Union belegt sein. Darüber hinaus müssen traditionelle pflanzliche Arzneimittel für eine sichere Anwendung u. a. folgende Kriterien erfüllen:

- Eine Anwendung ist ohne Verschreibung, Diagnosestellung oder Beobachtung durch einen Arzt möglich.
- Die Anwendung erfolgt durch Einnahme, Inhalation oder äußerlich.
- Die Anwendungsgebiete sind für die Selbstmedikation geeignet, in der Regel trifft das auf Befindlichkeitsstörungen oder leichtere und selbstlimitierende Krankheiten zu.

Wenn es der traditionellen medizinischen Verwendung entspricht, so können traditionelle pflanzliche Arzneimittel auch zusätzlich Vitamine oder Mineralien enthalten.

Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC)

Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) ist einer von sieben





Well-established use

Voraussetzung für einen well-established use ist eine mindestens zehnjährige medizinische Verwendung als Arzneimittel in einem Land der EU mit ausreichender bibliographischer Dokumentation sowie akzeptierten und fachlich anerkannten Daten. Aus Sicht des HMPC ist für die Zuordnung zu dieser Kategorie mindestens eine gute klinische Studie erforderlich. Bei heterogener Datenlage sind die vorliegenden Erkenntnisse in ihrer Gesamtheit zu berücksichtigen.

Traditional use

Die Nachweise zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit beruhen beim traditional use vor allem auf einer mindestens 30-jährigen Tradition der medizinischen Verwendung, davon mindestens 15 Jahre in einem Land der EU. Durch verschiedene Vorgaben, zum Beispiel die Einschränkung der Art der Anwendung auf orale oder äußerliche Anwendung oder Inhalation sowie eine sichere Anwendung in der Selbstmedikation soll die Unbedenklichkeit der traditionellen pflanzlichen Arzneimittel sichergestellt werden.

Die Monographien des HMPC

Die HMPC-Monographien orientieren sich in ihrer Struktur an einer Fachinformation. Bis Ende 2014 hat der HMPC ca. 130 Monographien verabschiedet (<http://www.ema.europa.eu>; Auswahlfeld „find medicine“; Auswahlfeld „herbal medicine“). Im Rahmen der Bewertung wurde nur bei etwa einem Fünftel die Kategorie well-established akzeptiert. Ist die Datenlage für unterschiedliche Zubereitungen einer Droge uneinheitlich, können verschiedene Zubereitungs-

Beispiele für Monographien ausgewählter Arzneidrogen

Harpagophyti radix	traditional use
Hyperici herba	well-established use und traditional use
Pelargonii radix	traditional use
Valerianae radix	well-established use und traditional use
Passiflorae herba	traditional use
Ginseng radix	traditional use
Ginkgo folium	draft (well-established use und traditional use)

Tabelle 1

wissenschaftlichen Ausschüssen der EMA und hat sechs reguläre Sitzungen pro Jahr. Unterstützt wird die Arbeit durch Arbeitsgruppen. Eine Kernaufgabe des HMPC ist die Erarbeitung von Monographien, in denen die Angaben zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von pflanzlichen Arzneidrogen und deren Zubereitungen nach kritischer Bewertung zusammengefasst sind. Die HMPC-Monographien beinhalten aus regulatorischer Sicht den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand. Die nationalen Behörden der EU-Mitgliedsstaaten sollen sie bei der Bewertung von Anträgen auf Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln oder Registrierung traditioneller pflanzlicher Arzneimittel zu Grunde legen. Die Monographien sind nicht unmittelbar bindend, werden aber rechtlich als Empfehlungen ausgelegt, von denen die nationalen Behörden nur bei besonderer Begründung abweichen sollten. Wenn das vorliegende Datenmate-

**Mindestens 15 Jahre
der traditionellen
Verwendung müssen für
die Europäische Union
belegt sein.**

rial vollständig die Forderungen der Richtlinie 2004/24 EU erfüllt, so kann auch eine sogenannte „Listenposition“ erstellt werden. Diese bezieht sich auf die Registrierung für traditionelle pflanzliche Arzneimittel und entspricht in ihrem Aufbau einer Monographie. Eine Listenposition wird abschließend von der Europäischen Kommission veröffentlicht und ist in allen Mitgliedsstaaten bindend. Je nach den Daten, die für eine pflanzliche Substanz oder deren Zubereitungen verfügbar sind, werden in den HMPC-Monographien zwei Kategorien unterschieden:

formen einmal als well-established use und einmal als traditional use eingestuft sein. Zwei HMPC-Monographien wurden für Kombinationen zweier pflanzlicher Arzneidroge erstellt. Bislang konnten dreizehn Listenpositionen erstellt werden. Wenn ein Monographie-Projekt nicht positiv abgeschlossen werden kann, wird dies in einem „Public Statement“ kommuniziert. Auch diese enthalten die Information über eine harmonisierte Bewertung. Es wird ausgeführt, ob Risiken bestehen, genaue Angaben zur Dosierung fehlen oder ob die Voraussetzungen für eine 30-jährige Tradition nicht bestehen.

Die Erstellung der HMPC-Monographien ist ein transparenter Prozess, der auf öffentlich verfügbaren wissenschaftlichen Daten basiert und bei dem in mehreren Stufen öffentliche Beteiligung möglich ist. Die Monographie, der Bewertungsbericht, der Überblick über die Kommentare und eine Liste der Referenzen werden abschließend vom HMPC angenommen und auf der Website der EMA publiziert. Der HMPC implementiert zurzeit ein Verfahren, um nachhaltig die Aktualität dieses Standards zu gewährleisten. Die Monographien werden regelmäßig überarbeitet und falls erforderlich unter Berücksichtigung neuer Studien und Daten an den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand angepasst. In enger Zusammenarbeit mit dem EDQM wird die Arbeit soweit möglich mit der Erstellung von Monographien zur Qualität im Europäischen Arzneibuch abgestimmt. Bis Ende 2014 wurden in der Europäischen Union etwa 1.600 Registrierungen für traditionelle pflanzliche Arzneimittel erteilt. Die Anwendungsgebiete entsprechen insgesamt der in der Phytotherapie bekannten Nutzung. Nahezu die Hälfte sind Kombinationspräparate. Die Gesetzgebung hat also wunschgemäß zum Erhalt dieser Arzneimittel beigetragen. Die HMPC-Monographien unterstützen

Therapeutische Bereiche, in denen am häufigsten traditionelle pflanzliche Arzneimittel registriert wurden:

- Erkältung
- Verstimmungszustände
- gastrointestinale Beschwerden
- Erkrankungen der Harnwege und gynäkologische Erkrankungen
- Schlafstörungen
- Schmerz und Entzündungen
- Hauterkrankungen und kleinere Wunden
- Infusionsbezogene Reaktionen und Störungen der Immunabwehr sind relevante Nebenwirkungen.

Apotheker sollten also diese Quelle kennen und nutzen, um sich über den aktuellen Kenntnis- und Bewertungsstand in der Europäischen Union zu informieren.

den Prozess und ihre zunehmende Akzeptanz hat erheblich zur Harmonisierung beigetragen.

Ausblick

Die HMPC-Monographien repräsentieren für die EU-Mitgliedsstaaten einen offiziellen regulatorischen Standard. Die Harmonisierung der Bewertung ausgehend von ganz unterschiedlichen Traditionen in den Mitgliedsstaaten führt durchaus zu Restriktionen. In vielen Fällen sehen die HMPC-Monographien keine oder nur eine begrenzte Anwendung bei Kindern oder Heranwachsenden vor. Auch ist der Prozess der Harmonisierung noch nicht abgeschlossen. Von den bislang in Europa bedeutenden, etwa 180 Arzneidroge wurden bislang etwa 75 % bearbeitet. Die aktuelle Bewertung zeigt aber auch, dass für viele pflanzliche Substanzen oder Zubereitungen nur begrenzte Daten zum Beleg der

Wirksamkeit zur Verfügung stehen. Die HMPC-Monographien lösen die vielerorts als Standard betrachteten Monographien der Kommission E ab. Die Bewertung sollte auch in aktuellen Lehrbüchern sowie in der Ausbildung in den Heilberufen berücksichtigt werden. Zusammen mit den Begleitdokumenten sind die HMPC-Monographien öffentlich und kostenlos verfügbar. Sie stehen somit nicht nur regulatorischen Behörden, sondern auch Wissenschaftlern, den Angehörigen der Heilberufe sowie der Öffentlichkeit zur Verfügung. Apotheker sollten also diese Quelle kennen und nutzen, um sich über den aktuellen Kenntnis- und Bewertungsstand in der Europäischen Union zu informieren.

Prof. Dr. Werner Knöss
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte, Bonn