



Freie Universität



Berlin

Institut für Pharmazie
Königin-Luise-Str. 2+4
D-14195 Berlin

Prof. Dr. Matthias F. Melzig
Pharmazeutische Biologie

Evidenz in der Phytotherapie – Chancen und Grenzen

Die (rationale) **Phytotherapie** ist eine auf wissenschaftlicher, allopathischer Grundlage basierende medizinische Behandlungsmethode.

Definierbare Inhaltsstoffe bzw. Inhaltsstoffgemische sind für die therapeutische Wirkung verantwortlich.

Es existiert eine klare Dosis-Effekt-Beziehung.

Arzneimittel dafür sind **Phytopharmaka**.

2013 Marktanteil in Deutschland laut BAH etwa 1,3 Mrd. Euro, ca. 22 % der Selbstmedikation.



Beratungsbedarf

Teezubereitungen sind keine Phytopharmaka im engeren Sinne, gehören aber zu den pflanzlichen Arzneimitteln.

Herstellung der Arzneiform zumeist durch den Anwender (Teebereitung).

Phytopharmaka = Arzneimittel, die als wirksame Bestandteile ausschließlich pflanzliche Zubereitungen enthalten (Pflanzenteile, Extrakte, Presssäfte oder Destillate), die im Sinne einer wissenschaftlich belegten Therapie angewendet werden.

der Extrakt ist der Wirkstoff
industriell gefertigte Arzneiformen



AMG-Forderung

**Abzugrenzen davon sind
Nahrungsergänzungsmittel,
diätetische Lebensmittel und
Medizinprodukte.**

Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit



Zulassungs- bzw. Registrierungsverfahren erforderlich

Pflanzliche Arzneimittel in Deutschland

rationale Phytopharmaka sind zugelassen

zur Zeit ca. **1400** (1189 Monopräparate und 229 Kombinationen)
= well established herbal medicinal products
(über die HMPC europaweit ca. 20 Drogen)

traditionelle pflanzliche Arzneimittel sind registriert

zur Zeit ca. **220** (110 Monopräparate und 111 Kombinationen)
= traditional herbal medicinal products
(traditionelle Phytopharmaka)

**Mai 2015: 276
Drogen in der PhEur
monografiert**

Standardzulassung (v.a. Teemischungen)

Nicht zulassungspflichtig sind in Apotheken hergestellte Rezeptur- und Defekturarzneimittel sowie Prüfpräparate für klinische Studien.

Über die nationale Zulassung bzw. Registrierung entscheidet in Deutschland das BfArM in Bonn, in Europa die EMA/HMPC in London.

Evidenz in der Phytotherapie = Anwendung von Phytopharmaka **auf der Grundlage klinischer Studien** und medizinischer Veröffentlichungen entsprechend der EbM

Evidenz = unmittelbare, mit besonderem Wahrheitsanspruch (unbezweifelbare) auftretende Einsicht

evidenzbasierte Medizin (EbM) = ursprünglich als der „gewissenhafte, ausdrückliche und umsichtige Gebrauch der aktuell besten Beweise für Entscheidungen in der Versorgung eines individuellen Patienten“.

EbM beruht demnach auf dem jeweiligen aktuellen Stand der klinischen Medizin **auf der Grundlage klinischer Studien** und medizinischer Veröffentlichungen, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen.

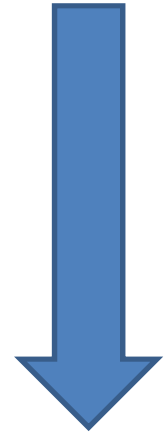
Kein Verfahren der modernen Chirurgie ist EbM-konform! *Haverich, 2015*

Nachweis der **klinischen Wirksamkeit** durch:

Evidenzgrad

- ▶ kontrollierte, randomisierte placebo- oder referenzkontrollierte Studien
- ▶ kontrollierte, randomisierte Cross-over-Studien
- ▶ nichtkontrollierte Studien
- ▶ Ein-Stichproben-Studien
- ▶ Anwendungsbeobachtung
- ▶ Fall-Kontroll-Studien
- ▶ Kohortenstudien
- ▶ Fallberichte
- ▶ Meinungen von Experten, Konsensusverfahren, medizinische Erfahrung

hoch



gering

Aber das interessiert den individuellen Patienten nicht!

Der Wert einer medizinischen Behandlung muss für den **individuellen Patienten** beurteilt werden = *value based medicine* (biopsychosoziales Modell) oder *human based medicine* (HbM)



EbM kann daher nur ein Schritt auf dem Weg zur HbM sein

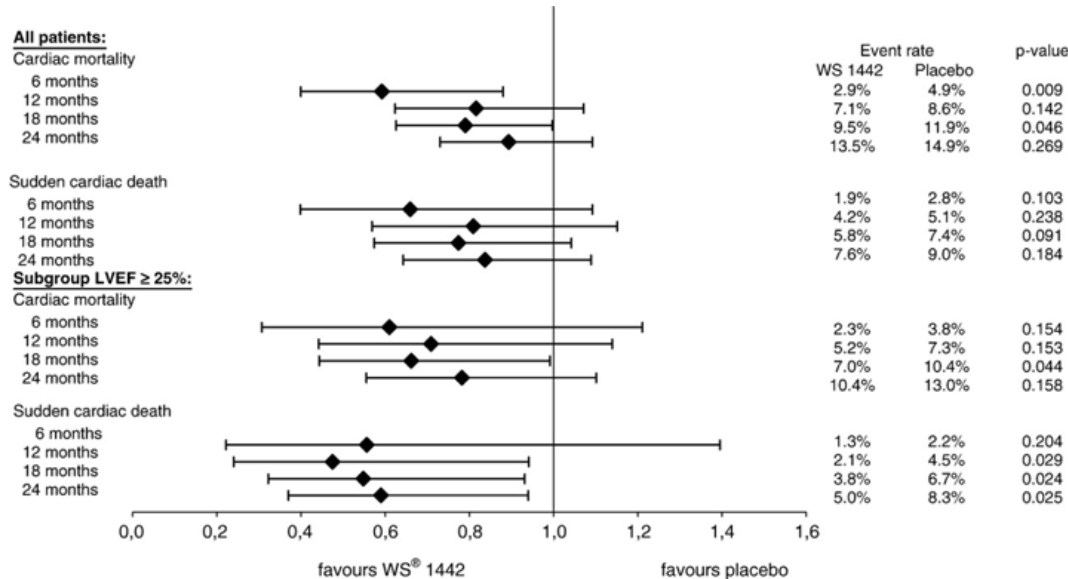
wichtigstes Beurteilungskriterium zur EbM ist heute die wissenschaftlich dokumentierte Evidenz einer Behandlung

stärkste Evidenz wird auf der Grundlage systematischer Übersichtsarbeiten (Metaanalysen) basierend auf randomisierten, kontrollierten klinischen Studien postuliert

3 Beispiele, die zum Nachdenken anregen

- 1. Weißdornblätter mit Blüten-Extrakte**
(zugelassenes Phytotherapeutikum)
- 2. Sennesblätterzubereitungen**
(Standardzulassung)
- 3. Opiumtinktur**
(zugelassenes Phytotherapeutikum)

The efficacy and safety of Crataegus extract WS® 1442 in patients with heart failure: The SPICE trial



14 klinische Studien mit klarer Überlegenheit des Weißdornextraktes gegen Placebo bezüglich der Herzleistung und des Sauerstoffverbrauchs

Schlussfolgerung:

signifikanter Benefit bezüglich Symptomkontrolle und herzphysiologischer Daten in einer Therapie mit Crataegus-Extrakten bei Herzinsuffizienz der Schweregrade NYHA I und II

European Journal of Heart Failure

Volume 10, Issue 12, pages 1255-1263, 29 NOV

2008 DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.10.004

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejheart.2008.10.004/full#ejhf2008-10-004-fig-0004>

Standardisierte Extrakte als Wirkstoff



Hawthorn extract for treating chronic heart failure

Ruoling Guo, Max H Pittler, Edzard Ernst

Editorial Group: [Cochrane Heart Group](#)

Published Online: 23 JAN 2008

DOI: 10.1002/14651858.CD005312.pub2



klinische Daten vorhanden/Metaanalysen - EbM-konform!

Schmerz 2012 · 26:568–586
DOI 10.1007/s00482-012-1246-1
Online publiziert: 28. September 2012
© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Published by Springer-Verlag -
all rights reserved 2012

Zusatzmaterial online

Dieser Beitrag enthält zusätzlich eine
englische Fassung.
Dieses Supplemental finden Sie unter:
dx.doi.org/10.1007/s00482-012-1246-1

S. Bader¹ · M. Weber² · G. Becker¹

¹ Palliativstation, Universitätsklinikum Freiburg

² Interdisziplinäre Einrichtung für Palliativmedizin, Universitätsmedizin Mainz

Ist die pharmakologische Therapie der Obstipation in der Palliativmedizin evidenzbasiert?

Eine systematische Literaturübersicht

... nur 2 Studien über Senna und Lactulose bzw. Senna und Docusat schlossen wenige Patienten mit ein, die keine Opioide einnahmen (von 130 Studien insgesamt) ...

...„Die **studienbasierte Evidenz zur Behandlung der Obstipation** bei Patienten in einer palliativen Situation ist somit als **gering einzustufen**, so dass Therapieempfehlungen in vielen Fällen auf Evidenz aus dem nichtpalliativen Bereich bzw. auf Expertenmeinungen zurückgreifen müssen.“ ...



Cochrane
Library

Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care

Bridget Candy, Louise Jones, Philip J Larkin, Victoria Vickerstaff, Adrian Tookman, Patrick Stone

Editorial Group: [Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group](#)

Published Online: 13 MAY 2015

DOI: 10.1002/14651858.CD003448.pub4

5 Studien bisher publiziert, die neben Senna aber auch andere Laxanzien untersucht haben, wie Lactulose, Paraffinöl oder Docusat,
keine Meta-Analyse durchführbar, zu wenig Daten und zu unterschiedliche Studien-Designs

Sennesblätter bzw. –extrakte

keine ausreichenden klinischen Daten für Metastudien



Schwache Evidenz

verantwortliche Wirkstoffe bekannt

Wirkungsmechanismus prinzipiell bekannt

keine Cochrane Reviews zu Diarrhoe vorhanden
10 klin. Studien zu Opium dokumentiert

nur 1 Studie zu Diarrhoe

Effect of antidiarrheal and antimotility drugs on ileal excreta.

Kramer P: American journal of digestive diseases, 1977, 22(4), 327:

Opiumtinktur war aktiv als verlässliches Antidiarrhoikum
49 Probanden

Opiumtinktur

keine ausreichenden klinischen Daten für Metastudien

sehr schwache Evidenz

verantwortliche Wirkstoffe bekannt

exakter Wirkungsmechanismus bekannt

Grenzen und offene Fragen des Evidenz-basierten Prinzips:

- 1. Zusammenhänge aus klinischen Studien (Korrelationen) zeigen nicht immer eine Kausalität an (Wirkung vs. Wirksamkeit).**
- 2. Eine zu enge Auslegung von EbM ist problematisch. So gibt es Sachverhalte, die seit langem und vollkommen geklärt sind, für die aber im Sinne der EbM keine ausreichenden Nachweise vorliegen.**
- 3. Bei einer hohen Eindeutigkeit von Ergebnissen verbieten sich weitere prospektive randomisierte Vergleichsstudien schon aus ethischen Gründen; die Tatsache, dass es zu einer Frage unzureichend belastbare „evidence“ gibt, darf daher nicht so interpretiert werden, dass diese negativ zu beantworten sei.**
- 4. Fast alle ärztlichen Handlungen, die komplett unstrittig sind („konsensbasiert“), sind nicht nachweisbasiert (also nicht „evidence based“) und werden es nie sein. Das Fehlen von bewiesenem Nutzen und Fehlen von Nutzen sind nicht das Gleiche.**

Phytotherapie auf der Grundlage von Wirkstoff- und Erfahrungsg- geleiteten Empfehlungen durch Apotheker und Ärzte

1. Beispiel: Phytotherapeutika bei dyspeptischen Beschwerden

Wirkstoffgruppe: Bitterstoffe

Pharmakologie: Erregung von Bitterstoffrezeptoren ist gekoppelt an die Aktivierung des Parasympathikus und führt zur verstärkte Durchblutung und Sekretion der Drüsen im Verdauungstrakt

Nutzung: seit dem Altertum in der Schulmedizin und Volksheilkunde erfahrungsbasierte ärztliche Therapieempfehlung

Studienlage: 1 Studie in der *Cochrane Library* dokumentiert *Bitter tastants elicit distinct cardiovascular cephalic phase responses in humans. McMullen MK et al. Behavioural pharmacology, 2012, 23(5-6), 632*

2. Beispiel: Phytotherapeutika bei Infektionen im Mund- und Rachenraum

Wirkstoffgruppen: Gerbstoffe/Polyphenole
ätherische Öle

Pharmakologie: antimikrobielle Aktivität
Entzündungshemmung durch Inhibierung proinflammatorischer
Enzyme bzw. Zytokinproduktion/freisetzung

Nutzung: seit dem Altertum in der Schulmedizin und Volksheilkunde
erfahrungsbasierte ärztliche Therapieempfehlung

Studienlage: 29 Studien in der *Cochrane Library* dokumentiert
keine Metastudien dokumentiert
betreffen v.a. Mundwässer und Zahngele (Kosmetika) mit
Zusatz von ätherischen Ölen



**Empfehlungen können auf wissenschaftlich begründbarer Basis
gegeben werden – kein Widerspruch zur ärztlichen Praxis**

Chancen der Evidenz-basierter Medizin bezüglich der Phytotherapie

- **Verbesserung der Akzeptanz von nebenwirkungsarmen und preiswerten Therapieoptionen bei Ärzten und Patienten**
- **Schutz der Patienten vor Scharlatanerie und Fehlgebrauch von pflanzlichen Zubereitungen**
- **Aufzeigen neuer Therapiemöglichkeiten**

Meta-Studie 2013 zur Behandlung von unspezifischen Rückenschmerzen
Einschluss von 15 Studien mit insgesamt 2050 Patienten

Betrachtung von

***Harpagophytum procumbens*/Teufelskrallenwurzelextrakt**

(standardisiert auf 50 bis 100 mg Harpagosid pro Dosis, oral)

***Salix alba*/Weidenrindenextrakt**

(standardisiert auf 240 mg Salicin pro Dosis, oral)

***Capsicum frutescens*/Cayennepfefferextrakt**

(standardisiert auf ca. 0,1% Capsaicinoide, topisch, Salbe/Gel)

im Vergleich zu

Rofecoxib (Vioxx®), 12,5 mg Tagesdosis

**Nachweis/Evidenz einer vergleichbaren Wirksamkeit bei nur als gering
eingeschätzter Anzahl von Nebenwirkungen und ihrer Stärke**

2015 Übersichtsarbeit zum Einsatz von Amygdalin bzw. Amygdalin-haltigen Extrakten aus Aprikosensamen bzw. Samen anderer *Prunus*-Arten zur Tumorthherapie

Einschluss von 200 Publikationen seit 1951 (alle Publikationen in allen Sprachen):

- keine klinische Studie dabei, die den qualitativen Anforderungen der Cochrane Collaboration genüge
- publizierte Daten zur *in vivo* Wirksamkeit und einem Benefit bei Tumorpatienten werden durch die Daten nicht gestützt
- Auftreten beträchtlicher Risiken durch eine Zyanid-Vergiftung nach oraler Aufnahme ist wahrscheinlich
- **Nutzen-Risiko-Verhältnis von Laetrilen ist uneingeschränkt negativ**

Schutz der Patienten vor Vergiftungen und wissenschaftlich nicht begründbaren Therapien



J Med Econ. 2010 Mar;13(1):1-7. doi: 10.3111/13696990903451461.
A cost-effectiveness analysis of sinecatechins in the treatment of external genital warts.
 Langley PC.

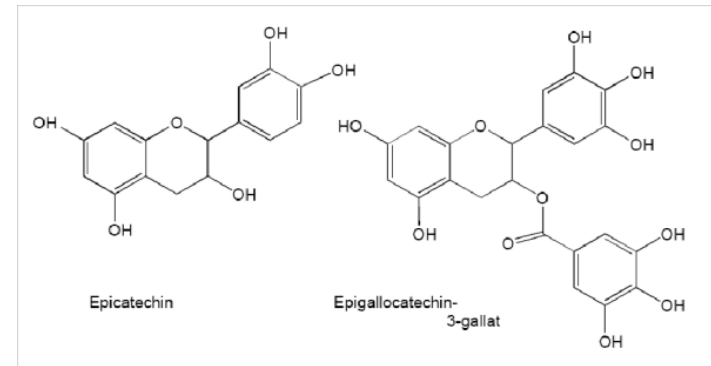
Bewertung der Kosten und Nutzen-Effizienz einer Behandlung äußerlicher Genitalwarzen mit Sinecatechinen/Gerbstoffzubereitung aus Grüntee (Veregen®) als first-line Therapie im Vergleich zu Imiquimod (Aldara®)



Zulassung durch die FDA 2010

Teepflanze

Camellia sinensis (L.) KUNTZE Theaceae



definierte Extrakte, standardisiert auf Grüntee-Phenole (**Sinocatechine**), die in Salbenform (10%) topisch zur Behandlung anogenitaler Warzen eingesetzt



Ergebnis: preiswerte und effektive first-line-Therapieoption

Kosten pro erfolgreich abgeschlossener Therapie

Grünte-Phenole: \$1,492

Imiquimod: \$2,289

Wirkungsmechanismus: immunstimulatorischer Effekt mit virostatischem Endpunkt, wirksam v.a. gegen Papillomviren

Anwendungsempfehlung: zur Therapie äußerlicher Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich bei immunkompetenten Erwachsenen

Verträglichkeit: gut bis sehr gut

seit 2010 ist Veregen[®] auch in den Behandlungsrichtlinien für sexuell übertragbare Krankheiten ("Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines") der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde als empfohlene Therapieoption gelistet.

2013 wurde Veregen[®] auch in die europäische Leitlinie zur Behandlung von Genitalwarzen aufgenommen.

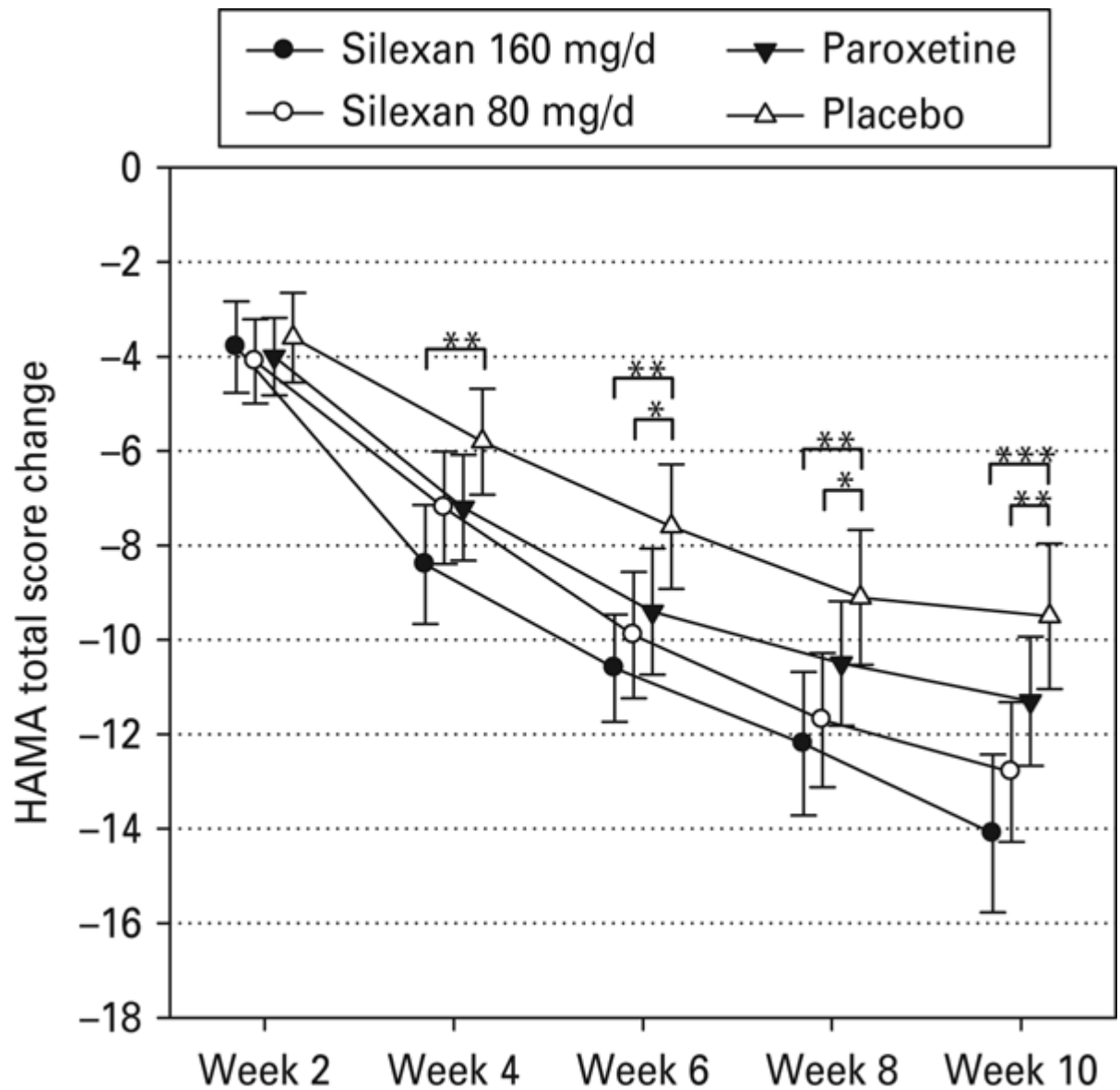


Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine

Siegfried Kasper , Markus Gastpar , Walter E Müller , Hans-Peter Volz , Hans-Jürgen Möller , Sandra Schläfke , Angelika Dienel

DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145714000017> 859-869 First published online: 1 June 2014

- Untersuchung einer oral applizierten **Lavendelölzubereitung** (Silexan) auf ihre anxiolytische Wirksamkeit bei generalisierten Angststörungen
- randomisierte, Doppelblind-Placebo-kontrollierte Studie im Vergleich zu Paroxetin
- 539 erwachsene Teilnehmer mit Hamilton Anxiety Scale (HAMA) total score ≥ 18 Punkte
- Bewertung der Wirksamkeit mit Hamilton Anxiety Scale (HAMA)
- 160 oder 80 mg Silexan bzw. 20 mg Paroxetine oder Placebo einmal täglich
- Studiendauer 10 Wochen



signifikante Senkung der
Angstzustände in allen
Behandlungsgruppen

bessere Wirksamkeit von
Silexan gegenüber Placebo
und 20 mg **Paroxetin** (untere
Grenze der üblichen
Tagesdosis von 20-40 mg)

HAMA: Hamilton Anxiety
Scale; two-sided *t*-tests:
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$,
*** $p < 0.001$, angle
brackets indicate which
group was compared to
placebo).

Ist die Evidenz klinischer Studien mit Phytotherapeutika wirklich so gering?



Journal of Clinical Epidemiology 60 (2007) 787–794

Journal of
Clinical
Epidemiology

Matched-pair study showed higher quality of placebo-controlled trials in Western phytotherapy than conventional medicine

Linda Nartey^a, Karin Huwiler-Müntener^a, Aijing Shang^a, Katharina Liewald^a,
Peter Jüni^a, Matthias Egger^{a,b,*}

^aDepartment of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Berne, Switzerland

^bMRC Health Services Research Collaboration, Department of Social Medicine, University of Bristol, United Kingdom

Accepted 2 November 2006

Abstract

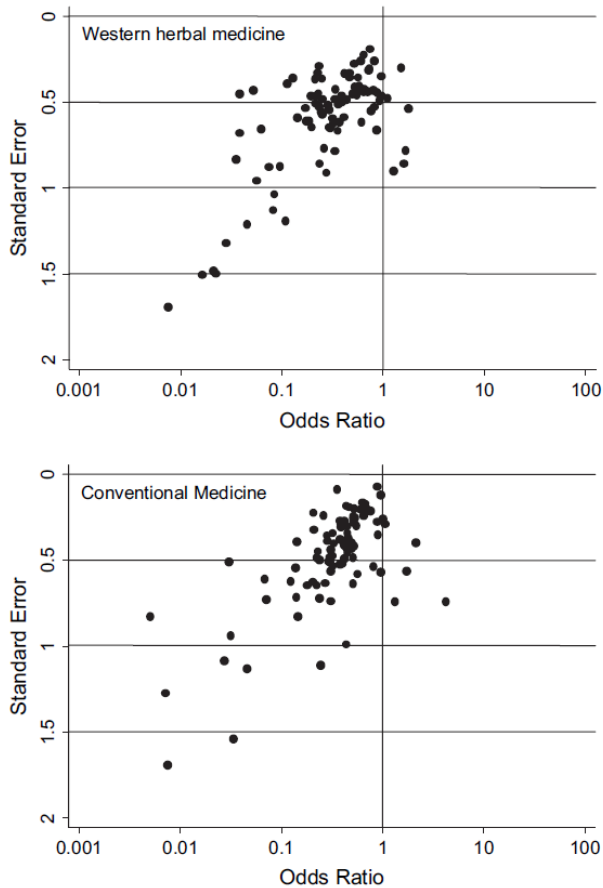
Objectives: Herbal medicine (phytotherapy) is widely used, but the evidence for its effectiveness is a matter of ongoing debate. We compared the quality and results of trials of Western phytotherapy and conventional medicine.

Study Design and Setting: A random sample of placebo-controlled trials of Western phytotherapy was identified in a comprehensive literature search (19 electronic databases). Conventional medicine trials matched for condition and type of outcome were selected from the Cochrane Central Controlled Trials Register (issue 1, 2003). Data were extracted in duplicate. Trials described as double-blind, with adequate generation of allocation sequence and adequate concealment of allocation were assumed to be of higher methodological quality.

Results: Eighty-nine herbal medicine and 89 matched conventional medicine trials were analyzed. Studies of Western herbalism were smaller, less likely to be published in English, and less likely to be indexed in MEDLINE than their counterparts from conventional medicine. Nineteen (21%) herbal and four (5%) conventional medicine trials were of higher quality. In both groups, smaller trials showed more beneficial treatment effects than larger trials.

Conclusions: Our findings challenge the widely held belief that the quality of the evidence on the effectiveness of herbal medicine is generally inferior to the evidence available for conventional medicine. © 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Clinical trials; Western herbal medicine; Conventional medicine; Methodological quality; Random allocation; Publication bias



Phytotherapeutische Studien wurden:

- in erheblichem Umfang in anderen Sprachen als Englisch publiziert
- tendierten dazu kleiner und von geringer methodischer Qualität zu sein
- häufig wurde ein positiver Effekt gezeigt

aber

die gleichen Unterschiede wurden auch in klinischen Studien für konventionelle Arzneimittel gezeigt, die fast ausschließlich in Englisch publiziert wurden

“odds ratios” zeigen einen Benefit für die Behandlung, sowohl mit Phytos als auch mit konventionellen Arzneimitteln

Standard-Fehler	Phytos:	0.18 bis 1.69
	konventionelle Arzneimittel	0.07 bis 1.69

Die Heterogenität war in beiden Studiengruppen ähnlich groß.

Paradebeispiel für einen wissenschaftlichen Glaubenskrieg

Echinacea



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Echinacea zur Vorbeugung und Behandlung von Erkältungskrankheiten

- Meta-Analyse/Review:** 24 kontrollierte klinische Studien mit 4631 Teilnehmern
- Untersuchungsgegenstand:** Wirksamkeit verschiedener Echinacea-Präparate zur Vorbeugung und Behandlung von Erkältungen
- Untersuchungsziel:** Vergleich der Vielzahl von Echinacea-Produkten, die aus verschiedenen Arten und Bestandteilen für unterschiedliche Darreichungsformen hergestellt wurden, mit Plazebo
- Probleme:** aufgrund der erheblichen Unterschiede der getesteten Präparate war es schwierig, eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen



Ergebnisse:

**Cochrane
Library** Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Deutsche
Zusammenfassung

*„...Obwohl es möglich zu sein scheint, dass manche Echinacea-Präparate zur Behandlung von Erkältungen wirksamer sind als Placebo, ist insgesamt die Evidenz für eine klinisch relevante Wirkung schwach...
... fast alle Präventionsstudien wiesen auf eine kleine vorbeugende Wirkung von Echinacea hin...“*

Mögliche Ursachen: Gehalt an Alkamiden in den Präparaten (als CB2-Agonisten im Immunsystem wirksam) nicht standardisiert oder bekannt

Und was bedeutet das für die Apothekenpraxis?

Literaturrecherche ergaben, dass zum Gehalt an Alkamiden verlässliche Daten nur für *E. purpurea* vorliegen

- der Gehalt ist in Wurzel höher als in oberirdischen Pflanzenteilen
- der Alkamidgehalt wird durch phenolische Begleitstoffe stabilisiert

Empfehlung von Präparaten aus *E. purpurea* –Phytotherapeutika –
z.B. Echinacin, Esberitox, Episcorit, Naturreiner Heilpflanzensaft Sonnenhut Presssaft

Zusammenfassung

Zugelassene Phytotherapeutika sind eine medizinisch anerkannte, sichere und naturwissenschaftlich begründete Therapieoption – Erfahrungswissen ist ein wichtiges Evidenzkriterium!

Entscheidungsgremien für die **Evidenz-basierte** Bewertung von Phytotherapeutika und die Erstellung von Monografien sind:

- national: **Kommission E**
- EU: **HPMC** (Herbal Medicinal Products Committee)-EMA
- EU: **ESCOP** (European Scientific Cooperative on Phytotherapy)
- international: **WHO**

im Zweifelsfall informieren Sie sich in aktueller Fachliteratur: z.B.

Wichtl „Teedrogen und Phytopharmaka“ 6. Auflage 2016

[In der Schweiz haben alle Bürger seit dem 1.1.2016 unmittelbaren kostenlosen Zugang zur Cochrane-Library und allen Artikeln!]

