



Centrum für Therapiesicherheit in der Chinesischen Arzneitherapie

www.ctca.de Kontakt: Bundesallee 141, D-12161 Berlin info@ctca.de

1. Vorsitzender: Dr. Axel Wiebrecht

C T C A l e t t e r N o . 1 / 2 0 1 2

In loser Folge möchten wir vom **Centrum für Therapiesicherheit in der Chinesischen Arzneitherapie (CTCA)** aktuelle Informationen zur Chinesischen Arzneitherapie (CA) unter besonderer Berücksichtigung von Sicherheitsbelangen interessierten Therapeuten, Apothekern und anderen involvierten Fachkreisen zur Verfügung stellen. Damit soll die Kommunikation zwischen CTCA und insbesondere den Mitgliedern der angeschlossenen Gesellschaften verbessert bzw. zum großen Teil erst hergestellt werden. Da Sicherheitsfragen bisher in der TCM-Welt nur unzureichend beleuchtet werden, versuchen wir dazu beizutragen, dass eine wichtige Lücke in der Wissensvermittlung geschlossen wird.

Dieses ist der erste Newsletter des CTCA. Weitere Ausgaben können Sie derzeit noch nicht abonnieren, weil die technischen Voraussetzungen dafür noch nicht existieren. Wir arbeiten jedoch daran. Vorläufig wird Sie daher der Newsletter primär über die angeschlossenen Gesellschaften erreichen.

Die das CTCA tragenden Gesellschaften sind (in alphabetischer Reihenfolge): die AG *Deutscher TCM-Apotheken* (TCM-Apo AG), die *AG für Klassische Akupunktur und TCM* (AGTCM), die *Deutsche Ärztegesellschaft für Akupunktur* (DÄGfA), die *Deutsche Wissenschaftliche Gesellschaft für TCM* (DGWTCM), die *Gesellschaft für die Dokumentation von Erfahrungsmaterial der Chinesischen Arzneitherapie* (DECA) und die *Internationale Gesellschaft für Chinesische Medizin* (SMS). Zusätzlich sind besonders qualifizierte Einzelpersonen im CTCA vertreten.

aktuelle Meldungen:

Das *Journal of Ethnopharmacology* hat eine Ausgabe (vom 30.04.2012) der Traditionellen Chinesischen Medizin gewidmet. Die Artikel sind frei zugänglich:

<http://www.sciencedirect.com/science/journal/03788741/140>

Unter den Beiträgen finden sich unter anderem:

- **Pharmakovigilanz und Arzneimittelsicherheit der CA in China**

Hierüber berichtet eine Autorengruppe maßgeblicher Institutionen, vorwiegend aus China (Zhang L et al.). In China existiert ein nationales *Zentrum für die Meldung und Überwachung von unerwünschten Arzneimittelreaktionen*, dem *Chinese State Food and Drug Administration (SFDA)* unterstellt. Bis 2010 gingen 3,15 Millionen **Nebenwirkungsmeldungen** ein, **13,8 % davon betrafen TCM-Mittel**. 99,7% von diesen sind Fertigarzneimitteln zuzuordnen, 0,4% Rohdrogen (die Summe von 100,1% geht wohl auf Rundungsfehler zurück).

Seit 2001 veröffentlicht das SFDA Informationsbulletins über Arzneimittelnebenwirkungen. In den 10 Jahren bis 2011 wurden 72 Warnmeldungen zu neuen Arzneimitteln herausgegeben, 9 davon betrafen TCM-Mittel (5 Injektionspräparate und 7 orale Mittel). Im Jahre 2003 wurden *Aristolochia manchuriensis*- und andere **Aristolochiasäure-haltige Drogen** verboten. Im Jahre 2006 wurde die Zulassung von 8 Injektionspräparaten wegen aufgetretener Nebenwirkungen zurückgezogen, als Ursache wurden Qualitätsmängel vermutet.

Die Ansicht „TCM-Mittel sind nicht toxisch“ gelte es genauso zu korrigieren wie eine unqualifizierte Übertreibung von Sicherheitsaspekten. Der Artikel unterstreicht die **Wichtigkeit des Einsatzes chinesischer Arzneien aufgrund einer TCM-Diagnose durch gut ausgebildete Verschreiber**. Es wird die Bildung einer international koordinierten Zusammenarbeit bzgl. der Nebenwirkungen der CA befürwortet. Bisher werden unerwünschte Arzneimittelreaktion international durch das *WHO Programme for International Drug Monitoring*, dem *Uppsala Monitoring Centre*, erfasst.

- **Daodi Drogen**

Ein weiterer Artikel (*Zhao Z et al.*) - Koautor ist der Amerikaner Eric Brand - befasst sich mit *Daodi* Drogen. Diese sind Drogen von besonderer Qualität, man könnte sagen Referenzdrogen; ausgezeichnet durch Güte des genetischen Materials, optimalen Anbauort, spezielle Kultivierung und authentische Art der Zubereitung. Auch ursprünglich aus dem Ausland eingeführte Drogen konnten an bestimmten Orten in China erstklassige Qualitäten erzielen.

- **Veröffentlichte Tierstudien zur CA**

Hierzu erscheint eine Auswertung anhand der MEDLINE-Datenbank von *Garcia NT et al.* Zur CA insgesamt sind dort für die Jahre 2000 bis 2011 fast 50% mehr Veröffentlichungen verzeichnet als für die 50 Jahre vorher. 25 % davon sind Tierstudien, mit einem ähnlichen Zuwachs in den Jahren 2000 bis 2011 wie die Gesamtzahl der Veröffentlichungen. Eine besondere Bedeutung haben die Tierversuche für die Krebstherapie.

- **Vergleich der Wirksamkeit von Granulaten mit der von Rohdrogen**

Diese interessante Fragestellung wird von den Autoren *H. Luo, Q. Li, A. Flower, G. Lewith* und *J. Liu* beleuchtet. Leider erlaubte die schlechte methodische Qualität der 56 ausgewerteten Studien keine definitiven Aussagen, auch wenn 55 der 56 Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Dekokten und Granulaten hinsichtlich Wirksamkeit zeigten. Der Mitautor Andrew Flower äußerte auf der RCHM Conference 2012 Zweifel an einer therapeutischen Gleichwertigkeit: „Because of the likelihood of strong publication bias (granules have become quite fashionable in China), Andrew did not believe this conclusion, but some encouragement could still be gained from it.“ (RCHM Journal 9(1),2012:41)

- **Irrationale Kriterien für die Erlangung eines legalen Status für chinesischer Arzneien in Europa**

Darauf geht u.a. ein Artikel von *Fan PT et al.* ein, der sich mit den Regulierungsvorschriften für die CA in verschiedenen Ländern befasst. Für Europa werden einige Fälle geschildert, die die Irrationalität der hiesigen Zulassungspraxis demonstrieren.

Fall 1: Im April 2011 suchte eine in Großbritannien angesiedelte chinesische Firma, die **Granulate und Fertigarzneimittel** vertreibt, angesichts der Deadline des Inkrafttretens der Richtlinie zur Registrierung traditioneller Arzneimittel (THMD) eine Unternehmensberatung auf. Die Firma dachte, es reiche, in Zukunft die Vorgaben zu erfüllen, und war sich wegen Sprach- und kultureller Barrieren nicht über die Anforderungen der europäischen Gesetze im Klaren. Verwirrung herrschte darüber, ob auch Granulate als Fertigarzneimittel einzustufen sind. Ferner nahm an, da man legalerweise Produkte in den USA auf dem Markt hatte, dass man damit auch die Anforderungen in Europa erfülle. Das war mit Nichten der Fall. Im Mai

erhielt die Firma einen unangemeldeten Besuch von der englischen Arzneimittelbehörde MHRA, nachdem der Zoll eine Lieferung wegen des Verdachts des illegalen Arzneimittelimports beschlagnahmt hatte. Zur Zeit der Abfassung des Artikels war der Vorgang durch das MHRA (wohl bzgl. der Einstufung der Granulate) noch nicht beschieden. Die Firma hat daraufhin den Vertrieb ihrer Fertigprodukte eingestellt, verkauft aber weiterhin Granulate in Erwartung eines endgültigen Bescheids. Möglicherweise kann das Verfahren mit einer empfindlichen Geld- oder gar Gefängnisstrafe für den Geschäftsführer ausgehen.

Fall 2: Dantonic®, von der Firma Tasly als Mittel bei Angina legal als Arzneimittel in 26 Ländern und legal als Nahrungsergänzungsmittel in 32 Ländern einschließlich den USA vertrieben. Dantonic® (enthält Danshen, Sanqi und Borneolum syntheticum) ist kein traditionelles Mittel, sondern wurde Anfang der 90'er Jahre nach Kriterien der Chinesischen Medizin entwickelt. Die beiden Heilkräuter sind auch als Lebensmittel bekannt. Interessanterweise wurde das Mittel in den Niederlanden behördlicherseits als Nahrungsergänzungsmittel anerkannt. Die schwedische Arzneimittelbehörde stufte das Mittel jedoch als Arzneimittel ein, weil die Bestandteile in der EU nicht als Nahrungsmittel verwendet werden, pharmakologische Eigenschaften haben und Monografien in der Chinesischen Pharmakopöe auf ihre medizinische Bestimmung verweisen. Gleichzeitig kann das Produkt nicht die erleichterte Registrierung nach der THMPD-Richtlinie nutzen, da seine traditionelle Verwendung in der EU nicht dokumentiert ist.

Fall 3: Phytopica®, von Phytopharm für die Gesundheit der Haut von Hunden entwickelt und anfangs unter Lizenz von Intervet/Schering Plough, UK. Das Mittel basiert auf einer traditionellen Rezeptur, und obwohl eine Registrierung als **Humanarzneimittel** angestrebt wurde, wird es wohl als **Veterinärnahrungsergänzungsmittel** mit „health claim“ registriert werden. Das ursprüngliche Extrakt aus 10 pflanzlichen Bestandteilen (Zemaphyte®) wurde als Humanarzneimittel entwickelt und hatte durch Studien bei Neurodermitis Aufsehen erregt. Die Registrierung wurde aber aufgegeben, weil die Herstellung nach GMP und die weiteren notwendigen Studien zu teuer geworden wären. Am Ende blieben 3 pflanzliche Extrakte als Bestandteile übrig (Rehmannia, Paeonia und Glycyrrhiza). Dadurch war das Mittel ein neues Produkt, das in dieser Form in China oder Europa noch nicht verwendet wurde, und wurde patentfähig. Die Firma konnte das Produkt als **Veterinärnahrungsmittel** vermarkten.

***Kommentar:** Langjährige therapeutische Erfahrung mit TCM-Arzneien erweist sich mitunter als nachteilig für einen legalen Marktzugang in Europa, während neue Produkte ohne ausreichende Erprobung es leichter haben können, als Nahrungsergänzungsmittel legalisiert zu werden. Der Vertrieb von **Fertigarzneimitteln**, soweit sie als solche eingestuft werden, kann empfindliche Strafen nach sich ziehen. Dem europäischen Bürger, der sich legal durch Tabakprodukte, Alkohol oder durch Teilnahme am Straßenverkehr umbringen kann, werden viel risikoärmere, lang erprobte und potenziell hilfreiche Mittel zur Wiederherstellung seiner Gesundheit unter dem Vorwand des Gesundheitsschutzes vorenthalten.*

Studie mit CA zu rezidivierenden Harnwegsinfekten

Nach „gigantischen“ Vorarbeiten hat der o.g. **Andrew Flower** im letzten Jahr eine Forschungsförderung über 270.000 £ vom *National Institute for Health Research* in England bekommen, um im Rahmen eines 5-Jahres-Projekts die Rolle der CA bei der Behandlung rezidivierender Harnwegsinfekte zu erforschen. Zunächst wird eine historische Untersuchung über das Konzept der **Lin Krankheit** in der Chinesischen Medizin vorgenommen. Auch pharmakologische Daten sollen gesucht werden, die eine naturwissenschaftliche Plausibilität unterstützen könnten. Hinweise gibt es auch darauf, dass chinesische Drogen mit dem Inhaltsstoff Berberin, zusammen mit Antibiotika gegeben, Resistenzmechanismen von Bakterien gegen Antibiotika hemmen könnten. Eine **vorläufige 12wöchige Beobachtungsstudie** mit 15 Frauen wurde bereits durchgeführt, um die Machbarkeit der Studie zu demonstrieren. Aus praktischen Gründen verwendete man Granulate. Die Ergebnisse werden als ermutigend bezeichnet (RCHM Journal 9(1),2012:40-1). Wir gratulieren Andrew Flower zu seinem Projekt und wünschen viel Erfolg.

Sicherheitsthema:

Coptidis Rhizoma (*huang lian*) in der Schwangerschaft

Offensichtlich ist noch wenig bekannt, dass Coptidis Rhizoma (*huang lian*) wegen wahrscheinlicher embryotoxischer Wirkungen ein ernstes Sicherheitsrisiko in der Schwangerschaft darstellt. Noch sind Vorträge von namhaften Dozenten zu hören, die bisher davon anscheinend keine Kenntnis genommen haben.

Den Goldstandard für die Beurteilung eines teratogenen Risikos für den Embryo stellt die prospektive epidemiologische Studie am Menschen dar. Die einzige relevante derartige Studie zur CA ist die von *Chuang et al.* aus Taiwan [1]. Hier wurden Schwangere, die ein großes Krankenhaus in Taiwan von 1984 bis 1987 zur Schwangerschaftsvorsorge aufsuchten, über die Einnahme von chinesischen Arzneien im 1. Trimenon befragt. Die Einnahme sonstiger Arzneimittel, Erkrankungen, Schwangerschaftskomplikationen usw. sowie spätere Missbildungen bei den ausgetragenen Kindern wurden anhand verschiedener medizinischer Register erhoben. Es wurden 14.511 Lebendgeburten ausgewertet, bei 2.459 von diesen hatten die Mütter in der betreffenden Zeit chinesische Arzneien eingenommen. Nach Adjustierung für verschiedene Einflussfaktoren stellte sich heraus, dass die Einnahme von Coptidis Rhizoma (*huang lian*) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für **Missbildungen des Nervensystems** (8,62fache Risikoerhöhung) **und der äußeren Genitalorgane** (3,82fache Risikoerhöhung) einherging. Die Risikoerhöhungen basierten auf geringen Fallzahlen, waren aber statistisch signifikant. Auch wenn der Zusammenhang nicht mit letzter Sicherheit hergeleitet werden kann, ist das Ergebnis sehr ernst zu nehmen, solange es nicht durch andere Ergebnisse widerlegt wird. Auch für eine Rezeptur, nämlich **AN TAI YIN** (bestehend aus 13 Komponenten), wurde ein signifikant erhöhtes Missbildungsrisiko festgestellt, und zwar des muskuloskeletalen und Bindegewebes und des Auges.

In einer weiteren Studie derselben Autoren [2] wurden die Kinder nach durchschnittlich knapp 15 Jahren auf Krebsfälle nachuntersucht. Hatten die Mütter im 1. Trimenon Coptidis Rhizoma (*huang lian*) eingenommen, war das **Krebsrisiko** signifikant um den Faktor 2,23 erhöht, wobei besonders vermehrt Gehirntumoren auffielen (Risiko 4,79fach).

Quellen:

- [1] Chuang CH, Doyle P, Wang JD, Chang PJ, Lai JN and Chen PC. Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations: an analysis of data from a pregnancy cohort study. *Drug Saf* 2006;29:537-48
- [2] Chuang CH, Doyle P, Wang JD, Chang PJ, Lai JN and Chen PC. Herbal medicines during pregnancy and childhood cancers: an analysis of data from a pregnancy cohort study (letter). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:1119-20



- **Haben Sie Nebenwirkungen unter Chinesischer Arzneitherapie erlebt?**
→ Bitte melden Sie diese unter Verwendung unseres Meldeformulars
http://www.ctca.de/sites/default/files/CTCAMeldebogen_0.pdf
- **Haben Sie Fragen zu Risiken, Interaktionen oder Qualitätsproblemen?**
→ Scheuen Sie nicht, uns unter info@ctca.de zu kontaktieren!