

Diplomarbeit

Phytopharmaka und deren Anwendungsgebiete

Augenmerk auf die Behandlung von Atemwegserkrankungen

eingereicht von

Stefan Gleichweit

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler und
Univ.-Prof. Dr. med. univ. Josef Donnerer

Graz, 24.6.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24.6.2018

Stefan Gleichweit eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen Eltern ein Danke zukommen lassen. Ihr habt mein Studium finanziell ermöglicht und ich weiß, ihr hattet nicht die Möglichkeit dazu.

Vielen Dank an meine Tante Ingrid und meine Cousine Katrin für das Korrekturlesen der Arbeit.

Danke auch an Andrew, für die Korrektur des englischen Teils der Arbeit.

Dank gebührt ebenso meinem Betreuer Univ. Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckard Beubler für die Betreuung und Korrektur meiner Arbeit.

Zusammenfassung

Therapien mit pflanzlichen Arzneimitteln erfreuen sich großer Beliebtheit in der Bevölkerung. Als Phytotherapie wird die Anwendung von Arzneimitteln bezeichnet, welche ausschließlich aus Pflanzenbestandteilen hergestellt werden. Diese als Phytopharmaka bezeichneten Arzneimittel sind von pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln oder isolierten pflanzlichen Wirkstoffen abzugrenzen. Die Anwendung von rein pflanzlichen Arzneimitteln blickt auf eine lange Tradition zurück. Informationen zur Nutzung von Phytopharmaka, die gegenwärtig in Verwendung sind, basieren vorwiegend auf einem kollektiven Erfahrungsschatz und Überlieferungen in Form von Literatur. Die rationale Phytotherapie versucht sich von diesem altbewährten Ansatz zu trennen und den Einsatz auf eine wissenschaftliche Basis zu transformieren. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist ein Versuch, einen grundlegenden Überblick über das Thema Phytotherapie zu ermöglichen und die wichtigsten Anwendungsgebiete aufzuzeigen. Traditionell verwendete Pflanzen und deren Zubereitungen sollen auf ihr wissenschaftliches Erkenntnismaterial überprüft werden, um zwischen rationalen und traditionellem Einsatz differenzieren zu können.

Zu diesem Zweck wurde eine Literaturrecherche einschlägiger Fachliteratur, medizinischer Datenbanken und Monographien wichtiger Institutionen der Phytotherapie durchgeführt.

Die allgemeinen Anwendungsgebiete der Phytotherapie umfassen vorwiegend leichte und selbstlimitierende Erkrankungen. Die Behandlung von Atemwegserkrankungen aller Art stellt das mit Abstand größte Indikationsgebiet dar. Hier werden sie vorwiegend als Arzneimittel der Selbstmedikation, für die symptomatische Behandlung von Husten in Verbindung mit einfachen respiratorischen Infekten eingesetzt. Wissenschaftliche Daten in Form von klinischen Studien sind nur für einzelne Pflanzenpräparate vorhanden. Die Evidenz für den Einsatz bei respiratorischen Erkrankungen ist schwach. Ihre Wirkungen beruhen größtenteils auf sekretolytischen und peripher antitussiven Effekten. Weitere klinisch kontrollierte Studien stellen ein Zukunftsvorhaben dar, um den rationalen Einsatz dieser Phytopharmaka rechtfertigen zu können.

Abstract

Plant based medicines enjoy great popularity in European countries. For ages, medicinal herbs were used to treat and prevent diseases. The use and data of their effectiveness are largely based on experience and reports from tradition. This is however to be distinguished from phytotherapy. Although phytotherapy is also the use of medicines made exclusively from plant components or phytopharmaceuticals, it aims to ground their use in scientific study.

Nevertheless, scientific data on phytotherapy and phytopharmaceuticals are limited. Thus, the aim of this investigation is to provide an overview of phytotherapy and to highlight the most important areas of application. To do so, it includes a review of existing scientific literature supporting phytotherapy and phytopharmaceuticals. Key areas of this search were monographs published by the HMPC and websites of National Phytotherapy Society.

General applications of phytopharmaceuticals include predominantly self-limiting and minor diseases. Most of them are used to treat cough associated with upper respiratory diseases. Scientific data in the form of clinical studies however are only available for individual plant preparations. As such, evidence for use in respiratory diseases is weak. Their effects are largely due to secretolytic and peripheral antitussive effects. In conclusion, further clinically controlled studies are necessary to justify the rational use such phytotherapy.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Einleitung	1
Material und Methoden	2
1 Phytopharmakon	3
2 Traditionelle und rationale Phytotherapie	4
3 Zulassung von Phytoarzneimittel	4
4 Gesellschaften und Monographien	6
4.1 Kommission E	6
4.2 ESCOP	7
4.3 WHO	7
4.4 HMPC	7
5 Abgrenzungen zu Nahrungsergänzungsmitteln und anderen Therapierichtungen	8
6 Herkunft des Pflanzenmaterials	9
7 Droge	10
8 Drogenzubereitungen	10
8.1 Frischpflanzenzubereitungen	11
8.2 Teezubereitungen	11
8.3 Extrakte	11
9 Droge- Extrakt- Verhältnis (DEV)	13
10 Einteilung von Trockenextrakten	13
11 Qualität von Phytopharmaka	14
11.1 Qualitätsbeeinflussende Faktoren	14
11.2 Qualitätsprüfung	15
12 Darreichungsformen	15
13 Risiken, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Phytopharmaka	16
14 Phytotherapie bei Kindern	17
14.1 Dosierungen	17
14.2 Alkohol in Kinderarzneimittel	19
14.3 Aktuelle Empfehlungen für die Anwendung bei Kindern	20
15 Die häufigsten Anwendungsgebiete	21
16 Zulassungen in Europa	22
17 Phytotherapie bei Atemwegserkrankungen	23
17.1 Ätherische Öle und Ätherisch- Öl Drogen (Aromatika)	24
17.1 Schleimdrogen	28
17.2 Saponine	31
17.3 Ausgewählte Pflanzendrogen und Kombinationspräparate	36
17.3.1 Eukalyptusöl, Süßorangenöl, Myrtenöl, Zitronenöl- Mischung	36
17.3.2 Enzian, Schlüsselblume, Hollunderblüte, Eisenkraut- Kombinationsextrakt	38
17.3.3 Pelargoniumwurzel	40
17.3.4 Roter Sonnenhut	42
17.3.5 Efeu	45
17.3.6 Thymian	47
17.3.7 Eukalyptus	49
Diskussion	52
Literaturverzeichnis	55

Glossar und Abkürzungen

AGES	Österreichische Agentur für Ernährungssicherheit
AGM	Arzneimittelgesetz
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DEV _{nativ}	Natives Drogen-Extrakt Verhältnis
EMA	European medicines agency
ESCOP	European scientific cooperative on Phytotherapy
GACP	Good agricultural and collection practices
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
KOF	Körperoberfläche
LMSVG	Lebensmittelsicherheits- und Verbraucherschutzgesetz
m _{Extrakt}	Masse des Extraktes
m _{Droge}	Masse der verwendeten Droge
TUR	Traditional use registration
WEU	Well established use
WHO	World health organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Herstellung von Extrakten nach [26][27]:	12
Abbildung 2: Absatzzahlen Deutschland [43]	21
Abbildung 3: Traditionelle Registrierungen EU [45]	22
Abbildung 4: Registrierungen als "well-established-use" EU [40]	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: HMPC Pflanzdrogen für Kinder [38]	20
Tabelle 2: Ätherische Öle bei Atemwegserkrankungen nach [53-56]	26
Tabelle 3: Schleimdrogen bei Atemwegserkrankungen nach [53][62][63]	30
Tabelle 4: Saponindrogen bei Atemwegserkrankungen nach [53][68][69].....	33
Tabelle 5: Andere Drogen bei Atemwegserkrankungen nach [53][72][73]	35

Einleitung

Die Pflanzenheilkunde gehört zu den ältesten Therapiemöglichkeiten der Medizin. Aus Pflanzen und Pflanzenteilen werden Präparate, so genannte Phytopharmaka in verschiedensten Formen hergestellt, um Krankheiten und Beschwerden vorzubeugen oder zu lindern. [1] Die moderne Phytotherapie versteht sich als Teil der Schulmedizin, wird aber als solche nicht allseits anerkannt. Wirkungen und Nebenwirkungen dieser pflanzlichen Therapeutika lassen sich mit naturwissenschaftlichen Prinzipien erklären. Das Verständnis von Krankheit und Gesundheit, der Funktion und Aufbau des menschlichen Körpers gleicht dem der akademischen Medizin. Historisch gesehen, stellen pflanzliche Arzneimittel die ursprünglichste Form der Arzneitherapie dar. Bereits in den ersten medizinischen Überlieferungen wurden Pflanzen zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt. Die moderne Medizin hat viele wertvolle Wirkstoffe wie etwa Morphin oder Atropin der Pflanzenwelt zu verdanken. Die beispielsweise in Mohnpflanzen oder Tollkirschen gefundenen Wirkstoffe, wurden einst aus Pflanzen isoliert, um daraus Arzneimittel herzustellen. Gegenwärtig werden viele aus den Erkenntnissen der Pflanzenheilkunde gefundenen Reinstoffe synthetisch hergestellt. Pflanzliche Arzneimittel, die naturgebundene Gemische vieler Wirkstoffe darstellen, erfreuen sich aufgrund ihrer Natürlichkeit und vermeintlich geringen Nebenwirkungen nach wie vor großer Beliebtheit. Der Ausdruck Phytotherapie wurde von Henri Leclerc geschaffen. Leclerc war ein französischer Arzt der den Ausdruck in seinen zahlreichen Publikationen Anfang des 20. Jahrhunderts, sowie in seinem Buch „Précis de phytothérapie“ (Handbuch der Phytotherapie) verwendet hat. Durch die Publikation „Lehrbuch der Phytotherapie“ durch R.F. Weiß wurde der Begriff Phytotherapie in den deutschsprachigen Raum gebracht. Im englischen Sprachgebrauch wird vor allem die Bezeichnung „herbal medicine“ verwendet, weniger geläufig sind „phytomedicine“ oder „phytotherapy“. [2][3][4]

Material und Methoden

Diese Diplomarbeit stellt eine Literaturrecherche zum Thema Phytotherapie dar und befasst sich mit seinen Anwendungsgebieten. Um die Diplomarbeit in einem vernünftigen Ausmaß zu halten, wurden hauptsächlich Pflanzendrogen und Phytopharmaka für das häufigste Anwendungsgebiet, die Atemwegserkrankungen recherchiert. Ziel der Arbeit ist es, eine Übersichtsarbeit über das Thema zu schaffen und aktuelle wissenschaftliche Arbeiten einzubinden. Zu diesem Zweck wurde eine Recherche einschlägiger Fachbücher, Literaturdatenbanken und Fachzeitschriften durchgeführt. Wichtige Anhaltspunkte waren die Webseiten der deutschen, österreichischen und schweizerischen Phytotherapie Gesellschaften sowie die Webpräsenz der european medicines agency [5][6][7][8] Pflanzenmonographien der WHO, HMPC, ESCOP bzw. Kommission E wurden, insofern diese zugänglich waren, zu allen erwähnten Arzneipflanzen eingesehen. Genannte Fertigarzneimittel sind lediglich Beispiele und sollen keine Werbung der Produkte darstellen. Für die Verfassung dieser Diplomarbeit wurden keine Gelder benötigt und es wurden jegliche Beziehungen zu etwaigen Arzneimittelherstellern oder Gesellschaften für Phytotherapie unterlassen.

1 Phytopharmakon

Das Wort Phytopharmakon ist zusammengesetzt aus dem griechischen „Phytos“, welches für Pflanze steht und „Pharmakon“, dem Arzneimittel. „Pflanzliche Arzneimittel“ bestehen laut § 1 des österreichischen Arzneimittelgesetzes aus pflanzlichen Stoffen, aus pflanzlichen Zubereitungen oder der Kombination aus beidem. Alle im Arzneimittel vorhandenen Wirkstoffe sind rein pflanzlicher Natur. Als pflanzliche Stoffe werden ganze Pflanzen oder Teile davon, pflanzliche Ausscheidungen, Algen, Pilze und Flechten in unverarbeitetem, aber meistens getrocknetem Zustand bezeichnet. Diese Stoffe sind durch die Angabe der Pflanzengattung und des verwendeten Teiles genau definiert. Pflanzliche Zubereitungen werden durch verschiedene Methoden wie zum Beispiel Extraktion, Destillation und Fraktionierung aus pflanzlichen Stoffen hergestellt. Zerriebene oder pulverisierte pflanzliche Stoffe, Tinkturen, Extrakte, ätherische Öle oder auch Presssäfte sind Beispiele hierfür. Isolierte Wirkstoffe pflanzlichen Ursprungs, wie das Parasympatholytikum Atropin, welches früher aus der Tollkirsche gewonnen wurde, zählen nicht zu den Phytopharmaka. Arzneimittel anderer Therapierichtungen, wie homöopathische oder anthroposophische Arzneimittel, sind ebenso davon abzugrenzen. Pflanzliche Arzneimittel sind Vielstoffgemische. Ihre Zusammensetzung ergibt sich aus den Inhaltsstoffen der verwendeten Pflanzen in deren natürlicher Variabilität und dem Herstellungsverfahren. Einzelne Inhaltsstoffe eines Phytopharmakons haben unterschiedliche pharmakologische Wirkungen. Die therapeutische Wirksamkeit resultiert aus der Gesamtheit dieser Einzelwirkungen und aus gegenseitigen Beeinflussungen der Stoffe. Phytopharmaka lassen sich in Hauptwirkstoffe, Nebenwirkstoffe, Begleitstoffe, Leitsubstanzen und Gerüststoffe aufteilen. Hauptwirkstoffe sind zweifelsohne für die klinische Wirksamkeit verantwortlich. Nebenwirkstoffe sind bezüglich der Wirkung, mitbestimmend. Pharmakologisch relevant sind aber auch die Begleitstoffe. Sie sind nicht direkt an der Wirksamkeit beteiligt, können aber die Pharmakokinetik wirksamkeitsbestimmender Stoffe beeinflussen. Als Leitsubstanzen werden jene Stoffe bezeichnet, die in der Qualitätsprüfung eine Rolle spielen. Sie müssen dabei nicht wirksamkeitsbestimmende Funktionen haben. Messungen der Leitsubstanzen dienen zu Kontrollzwecken und geben Auskunft über die Identität des Pharmakons.

Die für den Aufbau und die Stabilität der Pflanze verantwortlichen Gerüststoffe spielen pharmakologisch gesehen keine, beziehungsweise eine untergeordnete Rolle. [2][3]

2 Traditionelle und rationale Phytotherapie

Prinzipiell unterscheidet man in der Phytotherapie zwischen rationaler und traditioneller Anwendung. Ihren Ursprung findet die Phytotherapie in der traditionellen Anwendung. Sie basiert auf historischen Überlieferungen von Anwendungsbeobachtungen und kollektiven Erfahrungen. Im Laufe der Zeit konnten für viele, einst traditionell eingesetzte pflanzliche Arzneimittel, wissenschaftliches Erkenntnismaterial in Form von Tierversuchen, Beobachtungsstudien, aber auch klinischen Studien gesammelt werden. Der Einsatz von Phytopharmaka auf Basis naturwissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweise wird als rational bezeichnet. Ob ein Phytopharmakon als rational oder traditionell einzuschätzen ist, hängt von der wissenschaftlichen Erkenntnisbestätigung der einzelnen Arzneimittel ab. Die Art der Zulassung gibt einen Hinweis für die Einordnung. [2][9]

3 Zulassung von Phytoarzneimittel

Auf europäischer Ebene werden Genehmigungen zum Verkauf im europäischen Handelsraum von der „European medicines agency“ kurz EMA geregelt. Man unterscheidet verschiedene Verfahren der Zulassung von Arzneimitteln im europäischen Raum. Das nationale Verfahren erfolgt über die zuständigen Behörden der jeweiligen Länder und gilt ausschließlich für den Verkauf im entsprechenden Staat. In Österreich obliegt dieses derzeit dem österreichischen Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). Beim Verfahren der gegenseitigen Anerkennung liegt bereits eine Zulassung in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union vor, wodurch andere Mitgliedsländer das Arzneimittel in einem vereinfachten Verfahren zulassen können. Liegt keine Zulassung in einem EU-Land vor, kann der Weg einer dezentralen Zulassung für mehrere Länder eingeschlagen werden. Dieser dezentrale Weg wird bei den entsprechenden nationalen Behörden

angesucht. Die letzte Möglichkeit ist die zentrale Zulassung über die EMA für den gesamten EU-Raum. [10] Arzneispezialitäten, zu denen im österreichischen Arzneibuch beziehungsweise im europäischen Arzneibuch eine Monographie vorhanden ist und welche in der Apotheke hergestellt bzw. direkt abgegeben werden, unterliegen keiner Zulassung nach dem § 7 AMG. Ein Beispiel wäre das Süßholzwurzelextrakt, *Extractum liquoritiae fluidum*. Alle anderen pflanzlichen Fertigarzneimittel müssen über eines der oben genannten Verfahren zugelassen werden.

Grundsätzlich bestehen für Phytopharmaka die Möglichkeiten der „traditional-use Zulassung“, der „bibliographischen Zulassung“ und der Vollzulassung. [8] Phytopharmaka, welche seit mindestens 30 Jahren in medizinischer Verwendung sind und davon 15 Jahre im europäischen Wirtschaftsraum verwendet wurden, dürfen als „traditionelle Phytopharmaka“ zugelassen werden. Diese im § 12 AMG geregelte Registrierung traditioneller pflanzlicher Arzneispezialitäten, ermöglicht eine vereinfachte Zulassung für Phytopharmaka, welche ausschließlich ohne Verschreibung, zur peroralen, topischen oder inhalativen Anwendung bestimmt sind. Benötigt werden lediglich ein bibliographischer Nachweis der Unbedenklichkeit, eine plausible Erklärung der Wirksamkeit und der traditionellen Verwendung über den gegebenen Zeitraum. Auch Kombinationspräparate können als traditionelle pflanzliche Arzneimittel unter Angabe der Einzelnachweise von Wirkstoffen mit demselben Anwendungsgebiet zugelassen werden. Traditionelle pflanzliche Arzneimittel müssen als solche nach dem § 7 AMG, zusätzlich mit dem Hinweis der „ausschließlich auf langjährige Erfahrung, beruhende traditionelle Verwendung im Indikationsgebiet“ versehen werden. Ein Beispiel dafür wäre das für Husten und Erkältungen zugelassene Eukalyptusöl, *Eucalypti aetheroleum*. Eine weitere Möglichkeit, Phytopharmaka auf den Markt zu bekommen, ist eine bibliographische Zulassung nach §10a AMG oder auch „well-established-use“. Die beantragende Person muss hier keine eigenen Ergebnisse von präklinischen Studien vorlegen, wenn sie bibliographische Nachweise der medizinischen Verwendung von über 10 Jahren in der Union und klinische Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit darlegen kann. Die Studien müssen aktuell wissenschaftlichen Qualitätskriterien entsprechen und sollten mit der gleichen pflanzlichen Zubereitung (gleiche Stammpflanze, Pflanzenteil, Auszugsmittel etc.), wie das zur Registrierung angestrebte Arzneimittel generiert worden sein. Die

Zulassung gilt für jene definierten Indikationen, die im Rahmen der klinischen Studien geprüft wurden. Ein Phytopharmakon darf auch mit Vollzulassung registriert werden. Präklinische und klinische Studiendaten über Wirksamkeit, Toxikologie und Unbedenklichkeit sind, gleich wie bei synthetisch hergestellten Pharmaka, vorzuweisen. [11][12]

4 Gesellschaften und Monographien

Einige Institutionen und Gesellschaften haben es sich zur Aufgabe gemacht, Daten über Herstellung und Anwendung von Arzneipflanzen zu sammeln und in Monographien zu publizieren. Das veröffentlichte Material spielt eine wichtige Rolle als Orientierung für die Zulassung neuer Phytopharmaka. Die wichtigsten Expertenkommissionen werden in den nachfolgenden Punkten thematisiert:

4.1 Kommission E

In den Jahren 1978 bis 1995 bewertete die Kommission E 378 pflanzliche Stoffe und Zubereitungen. Bei der Kommission E handelte es sich um ein interdisziplinäres Expertengremium des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes in Deutschland. Publierte Monographien konnten positiv oder negativ ausfallen. 133 Negativ-Monographien wurden aufgrund schlechter Nutzen/Risiko-Verhältnisse oder spärlicher Datenlage ausgestellt. Die Positiv-Monographien der ehemaligen Kommission, waren eine Grundlage für die Zulassung und Nachzulassung vieler pflanzlicher Präparate in Deutschland. Sie enthalten die Bezeichnung der Stammpflanze, des verwendeten Materials, klinische Angaben über Wirkungen, Anwendungsgebiete, Dosierungen sowie Informationen über Toxikologie und Nebenwirkungen. Die seit 1994 nicht mehr aktualisierten Monographien entsprechen mittlerweile nicht mehr dem aktuellen Stand der Wissenschaft, grundlegende Informationen über die Stammespflanzen sind jedoch nach wie vor gültig. [3][13]

4.2 ESCOP

ESCOP steht für „european scientific cooperative on phytotherapy“ und bezeichnet die Dachgesellschaft der nationalen Phytotherapie- Gesellschaften in Europa. Sie hat sich zum Ziel gesetzt, den wissenschaftlichen Status der Phytopharmaka in Europa zu verbessern und die Akzeptanz in der naturwissenschaftlichen Medizin auszuweiten. Seit 1989 erstellte sie über 100 Monographien zu verschiedensten Arzneipflanzen. Ihr wissenschaftliches Komitee setzt sich aus vertretenden Personen der Phytotherapie-Verbände mehrerer europäischer Länder zusammen. Monographien der ESCOP geben den aktuellen Wissenstand über Herstellung und Anwendung der in Europa verwendeten Arzneipflanzen wieder und dienen als Orientierung bei der Zulassung neuer pflanzlicher Fertigpräparate. [14][15]

4.3 WHO

Seit 1998 publizierte die Weltgesundheitsorganisation fünf Bände mit 133 Monographien über ausgewählte Arzneipflanzen. Die Monographien enthalten ähnlich den Monographien der Kommission E und der ESCOP Informationen zur Anwendung und Herstellung. Wichtige Angaben zur Qualitätssicherung wie Daten zur Botanik, den Inhaltsstoffen, Reinheit und analytische Methoden sind ebenso darin enthalten. Das Ziel der WHO ist es, ihren Wissensstand auf internationaler Ebene zu verbreiten, um auch Ländern mit geringerer Forschungsdichte fundierte Informationen zu lokalen Heilpflanzen zu ermöglichen. Die monographierten Pflanzen beschränken sich im Gegensatz zu den Institutionen im Punkt 4.1 und 4.2 nicht auf ihre Verwendung in Europa. [16][17]

4.4 HMPC

Mit der EG-Richtlinie 2004/24/EG des europäischen Parlaments und Rates zur Zulassung von traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln, wurde die HMPC ins Leben gerufen. [18] Das „herbal medicinal product committee“ ist das wissenschaftliche Komitee der europäischen Zulassungsbehörde EMA. Ihre Hauptaufgabe ist die Erstellung von Monographien, um eine Harmonisierung der Zulassungen von

pflanzlichen Arzneimitteln in der EU zu erreichen. Mitglieder aus allen EU- Ländern sowie aus Norwegen und Island sind vertreten. Die HMPC Monographien gelten als Entscheidungsgrundlage für zentrale, aber auch nationale Zulassungen. Über 170 detaillierte Beurteilungsberichte wurden bis dato publiziert. Alle Berichte sind kostenfrei online einsehbar und werden regelmäßig aktualisiert. [19] Sie geben neben Informationen zur Stammpflanze und deren Zubereitungen ausführliche Erläuterungen über den aktuellen Stand der präklinischen und klinischen Forschung wieder. Bestandteil jedes Bewertungsberichts ist die Einteilung der pflanzlichen Drogen und Zubereitungen in „well-established-use“ oder „traditional use“. Ein well-established-use wird nur bei ausreichender wissenschaftlicher Erkenntnislage ausgesprochen. Zubereitungen, die von der HMPC als „medizinisch anerkannt“ eingeschätzt wurden sind als rationale Phytopharmaka zu werten. [20]

5 Abgrenzungen zu Nahrungsergänzungsmitteln und anderen Therapierichtungen

Pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel lassen sich durch ihr breites Angebot in Apotheken oftmals schwer von pflanzlichen Arzneimitteln unterscheiden. Nicht nur optisch gibt es Ähnlichkeiten zu Arzneimitteln, auch inhaltlich können sie mit traditionellen Phytopharmaka konkurrieren. Phytopharmaka sind als Arzneimittel dem Arzneimittelgesetz untergeordnet.

Das AMG regelt die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln. Nahrungsergänzungsmittel dienen der Ergänzung einer allgemeinen Ernährung und unterliegen dem Lebensmittelsicherheits- und Verbraucherschutzgesetz (LMSVG). Damit gehören sie rechtlich zu den Lebensmitteln.

Pflanzliche Arzneimittel müssen für die Zulassung einen wissenschaftlichen Nachweis über Wirkung und Unbedenklichkeit erbringen können oder belegen, dass sie jahrelang traditionell medizinisch eingesetzt wurden. In jedem Fall wird die pharmazeutische Qualität der Präparate seitens der Zulassungsbehörde überprüft. Die Qualitätsanforderungen durch das Lebensmittelgesetz sind wesentlich geringer für Nahrungsergänzungsmittel. Große Unterschiede in der Qualität sind die Folge. Minimale Konzentrationen an wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe können

nicht gewährleistet werden. Sie sind daher eindeutig von Phytopharmaka abzugrenzen. [2][21]

Einige komplementärmedizinische Therapierichtungen wie die Bach-Blütentherapie, die Homöopathie oder auch die anthroposophische Medizin, verwenden ebenfalls Präparate pflanzlichen Ursprungs. Die Herstellung dieser Präparate ähnelt zum Teil den Verfahren, die auch bei der Herstellung von Phytopharmaka eingesetzt werden. Alternative Therapieverfahren wie die drei genannten, stützen sich auf Dogmas und Denk- Konstrukte, um die Wirksamkeit ihrer Therapien zu erklären. Die Blütentherapie, begründet vom englischen Arzt Edward Bach, nennt eine seelische Gleichgewichtsstörung als Ursache körperlicher Krankheiten. Durch eine Wiederherstellung dieses Ungleichgewichts durch pflanzliche Essenzen kann die Krankheit geheilt werden. Auch die Homöopathie und die anthroposophische Medizin bedienen sich eigener Thesen, die sich mit naturwissenschaftlichen Erkenntnissen nicht in Übereinstimmung bringen lassen. Im Unterschied zu diesen auf Dogmen gestützten Therapierichtungen, beruht die rationale Phytotherapie auf schulmedizinischen bzw. naturwissenschaftlichen Prinzipien.

Wirkungen von Phytoarzneimittel lassen sich auf Effekte an Rezeptoren im Körper zurückführen. Sie unterliegen einer Dosis-Wirkungsbeziehung und unterliegen als Arzneimittel strengen Qualitätsanforderungen. [2][22]

6 Herkunft des Pflanzenmaterials

Der Pflanze als Ausgangsmaterial kommt eine wesentliche Bedeutung zu, da sie für die Qualität der daraus entstehenden Arzneimittel maßgeblich verantwortlich ist. Ursprünglich kam ein großer Teil der verwendeten Pflanzen aus Wildsammlungen. Das wild gesammelte Pflanzenmaterial ist in seiner Zusammensetzung jedoch stark inhomogen. Um vergleichbare Konzentrationen wichtiger Inhaltsstoffe zu erreichen, ist die Sammlung und Mischung mehrerer Ernten notwendig.

Ein kontrollierter Anbau von Arzneipflanzen ermöglicht homogenere Zusammensetzungen der Inhaltsstoffe. Verwechslungen und Verunreinigungen beispielsweise durch Pestizide, können in Kulturen nahezu ausgeschlossen werden. Es ist auch möglich, durch Züchtungen die Konzentration gewünschter und

ungewünschter Inhaltsstoffe, zu beeinflussen. Die Herstellung und die Sammlung von Pflanzen als Ausgangsmaterial für pflanzliche Zubereitungen und Arzneimittel wurde in der WHO-Leitlinie: „Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants“ in 2003 festgeschrieben. [23] Eine europäische Version der HMPC wurde im Jahr 2006 veröffentlicht. [24] Informationen über die richtige Auswahl der Pflanze und des Saatguts sowie richtiges Vorgehen bei der Kultivierung bis zur Ernte und Lagerung sind darin festgehalten. Ziel ist es, eine gleichbleibende Qualität des Pflanzenmaterials und der daraus entstehenden Arzneimittel zu gewährleisten. [2]

7 Droge

Pflanzliche Drogen umfassen ganze oder zerkleinerte Pflanzen, Teile von Pflanzen, pflanzliche Ausscheidungen, Algen, Pilze oder Flechten im frischen oder getrockneten Zustand. Sie stellen die Basis der Phytotherapie dar und werden in Arzneimitteln oder Zubereitungen angewandt. Unabhängig, ob die Inhaltsstoffe der Droge bekannt sind, gilt sie oder die daraus entstehende Zubereitung in ihrer Gesamtheit als wirksamer Bestandteil des Phytopharmakons. [3][25]

8 Drogenzubereitungen

Zubereitungen pflanzlicher Drogen werden im Europäischen Arzneibuch und in der nationalen Ergänzung, dem österreichischen Arzneibuch, festgelegt. Prinzipiell werden sie durch Fraktionierung, Reinigung oder einen Konzentrationsprozess hergestellt. Die einfachste Zubereitung ist die zerkleinerte Droge. Meistens werden im Rahmen der Zubereitung unerwünschte oder überflüssige Stoffe entfernt, um wirksamkeitsrelevante Inhaltsstoffe zu konzentrieren. Zubereitungen werden in der Phytotherapie entweder direkt eingesetzt, oder zu Fertigarzneimitteln weiterverarbeitet. Die wichtigste Zubereitung ist das Trockenextrakt, welches als Grundlage für Tabletten, Dragees, Filmtabletten und viele andere Arzneiformen dient. Isolierte Inhaltsstoffe aus Drogen, wie zum Beispiel Cineol aus dem ätherischen Eukalyptusöl, zählen nicht zu den pflanzlichen Zubereitungen. [2][25]

8.1 Frischpflanz Zubereitungen

Zu den Zubereitungen aus frischen Pflanzen zählen die Frischpresssäfte, Urtinkturen, Frischpflanzendestillate und ölige Frischpflanzenauszüge. Frischpresssäfte werden durch Pressen von Pflanzenmaterial hergestellt. Die dafür verwendeten Pflanzen werden entweder direkt nach der Ernte verarbeitet oder zur Haltbarmachung tiefgefroren. Für die Herstellung dürfen keine Lösungsmittel, lediglich Wasser verwendet werden. Sie enthalten die wasserlöslichen Inhaltsstoffe der Pflanze und einen kleinen Teil an lipophilen Stoffen. Urtinkturen spielen vor allem in der Homöopathie eine Rolle. Damit sind Auszüge aus frisch geernteten Pflanzen oder Mischungen von Presssäften mit Ethanol gemeint. Durch Wasserdampfdestillation von frischen Pflanzen werden Frischpflanzdestillate hergestellt. Ölige Frischpflanzenauszüge werden mittels Pflanzenölen dem Pflanzenmaterial entzogen. Sie beinhalten vor allem die lipophilen Bestandteile des Ausgangsmaterials. [2][25]

8.2 Teezubereitungen

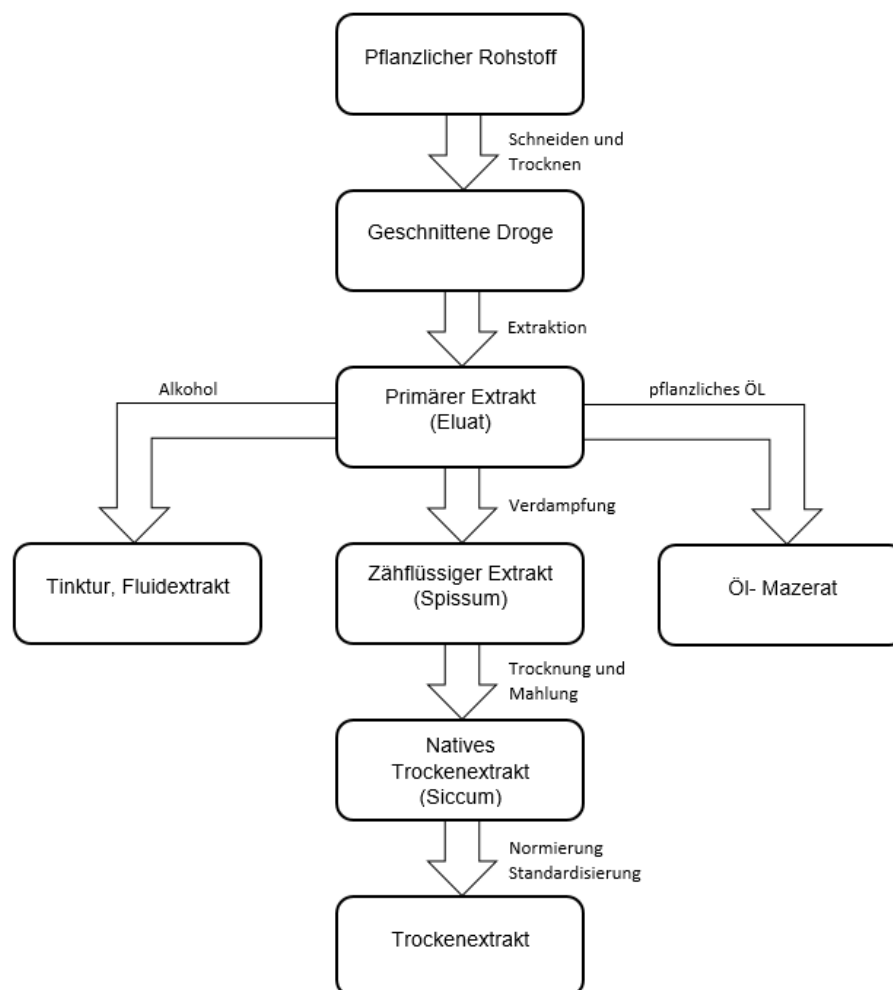
Eine traditionelle phytotherapeutische Darreichungsform ist die Teezubereitung. Mit dem Extraktionsmittel Wasser, werden durch Aufguss (Infus), Abkochung (Dekokt) oder Kaltauszug (Mazerat) trinkbare Zubereitungen hergestellt. Neben vielen Fertigpräparaten werden Teemischungen mittels magistraler Rezeptur verschrieben. [2]

8.3 Extrakte

Die meisten pflanzlichen Arzneimittel, die in der Phytotherapie Anwendung finden, werden aus Extrakten hergestellt. Ein Extrakt ist eine konzentrierte pflanzliche Zubereitung. Es kann flüssigen, halbfesten oder festen Zustand besitzen. Die Herstellung erfolgt durch Mazeration, Perkolation oder durch andere Extraktionsverfahren. Häufig verwendete Extraktionsmittel sind Ethanol, Methanol, Isopropanol, pflanzliche Öle oder andere Alkohole gemischt mit Wasser. Flüssige Extrakte mit dem Extraktionsmittel Alkohol, nennt man Tinkturen oder Fluidextrakte.

Wird als Lösungsmittel pflanzliches Öl verwendet, entsteht daraus ein Öl-Mazerat. Nach Abdampfung des Extraktionsmittels erhält man ein zähflüssiges Extrakt, das Spissum- Extrakt. Wird das Extraktionsmittel bis auf einen Rest von 4% entfernt, entsteht das native Trockenextrakt oder auch Siccum-Extrakt. In Spezialextrakten werden durch Einsatz bestimmter Extraktions- und Reinigungstechniken die ungewünschten Inhaltsstoffe reduziert und wirksamkeitsrelevante Stoffe konzentriert. Die Herstellung von Extrakten wird in Abbildung 1 schematisch dargestellt. [2][25]

Abbildung 1: Herstellung von Extrakten nach [26][27]:



Die zerkleinerte, getrocknete Droge dient als Basis für die Herstellung des Primärextraktes. Aus dem flüssigen Primärextrakt, können mittels Verdampfung und Trocknung oder dem Hinzufügen von Alkohol oder Öl Extrakte in fester oder flüssiger Form gewonnen werden.

9 Droge- Extrakt- Verhältnis (DEV)

Mit dem Drogen-Extrakt-Verhältnis wird das Mengenverhältnis zwischen Droge und erhaltenem Extrakt angegeben. Folgende Formel belegt dieses Verhältnis:

$$DEV_{\text{nativ}} = \frac{m_{\text{Droge}}}{m_{\text{Extrakt}}}$$

Ein DEV_{nativ} von 7:1 bedeutet zum Beispiel, dass aus sieben Teilen einer Droge, ein Teil Trockenextrakt hergestellt wird. Der Wert ist ein Maß für die Extraktausbeute, welche aus der Droge mit einem standardisierten Verfahren extrahiert wird. Das DEV ist vom verwendeten Pflanzenstoff, dem Extraktionsmittel und dem Extraktionsverfahren abhängig. Häufig wird das DEV_{nativ} nicht als fixes Verhältnis, sondern lediglich als Spanne angeführt. Das DEV wird in Fachinformationen von Phytoarzneimitteln in den meisten Fällen angegeben und ist ein wesentlicher Parameter für die Vergleichbarkeit von Extrakten. [12][25]

10 Einteilung von Trockenextrakten

In der Herstellung von Extrakten kann zwischen standardisierten, quantifizierten und anderen Extrakten unterschieden werden. Bei standardisierten Extrakten oder auch „normierten Extrakten“ sind die wirksamkeitsbestimmenden Stoffe bekannt. Ein festgelegter Gehalt dieser Stoffe kann durch die Zugabe von inerten Stoffen oder durch Mischung mehrerer Extrakt-Chargen erreicht werden. Inerte Materialien sind unter anderem Milchzucker oder Dextrin.

Sind die Hauptwirkstoffe nicht bekannt, gibt es die Möglichkeit, pharmazeutisch relevante Stoffe, sogenannte „active markers“ in einen definierten Bereich zu bringen. Diese quantifizierten Extrakte, werden ausschließlich durch Mischung mit mehreren Extrakt- Chargen eingestellt. Andere Extrakte werden durch ihr Herstellungsverfahren definiert. Wirksamkeitsbeeinflussende Stoffe sind hier noch nicht bekannt. [25][28]

11 Qualität von Phytopharmaka

Pflanzendrogen und deren Extrakte sind im Gegensatz zu Medikamenten mit chemisch definierten Wirkstoffen keine einheitlichen Substanzen. Phytopharmaka enthalten Vielstoffgemische, die in ihrer Zusammensetzung von Charge zu Charge unterschiedlich sind. Um die Unbedenklichkeit und Reproduzierbarkeit der Wirkungen von mehreren Medikamentenchargen gewährleisten zu können, müssen vergleichbare Arzneimittel hergestellt werden. Kriterien für die Qualität von Arzneimitteln mit definierten Wirkstoffen sind nur eingeschränkt auf Phytopharmaka anwendbar. Für pflanzliche Arzneimittel sind daher eigene Beurteilungskriterien wie Standardisierung, einheitliche Herstellungsverfahren und Qualitätskontrollen der Ausgangsdroge notwendig, um eine bestmögliche Homogenität der Phytopharmaka zu erreichen. [12][29]

11.1 Qualitätsbeeinflussende Faktoren

Für die Qualität eines Arzneimittels ist die Qualität des Rohstoffes wesentlich. Demzufolge ist die Pflanzendroge selbst und der Herstellprozess von entscheidender Bedeutung.

Wichtige qualitätsbestimmende Faktoren der Pflanzendroge sind:

- Auswahl der richtigen Pflanzenart und des richtigen Pflanzenteils
- Standortabhängige Faktoren (Klima, Bodenqualität, Schädlinge...)
- Erntezeitpunkt und Verarbeitung

Neben Faktoren, wie die richtige Auswahl des Pflanzenstoffes und konstante Abläufe bei der Ernte, Zerkleinerung, Trocknung und Lagerung gibt es einige nicht beeinflussbare Faktoren. Die genetische Variabilität von mehreren Pflanzengenerationen kann Grund für unterschiedliche inhaltliche Zusammensetzungen der Ernten sein, ebenso wie Belastungen durch Schädlinge und mögliche Strahlungseinwirkungen. Kleinste Unterschiede im Herstellungsverfahren, wie die Änderung der Drehzahl eines Mischwerks während einer Mazeration können zu messbaren Unterschieden in den Extrakten führen. Insofern ist die Wahl des richtigen Extraktionsmittels wesentlich für die

Zusammensetzung des Extraktes. Alkohol löst lipophile Stoffe und Wasser polare Stoffe besser aus der Pflanzendroge.

Die Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln muss in jedem Fall genau beschrieben werden! [12][25][29]

11.2 Qualitätsprüfung

Die Qualitätsprüfung von pflanzlichen Fertigarzneimitteln erfolgt vor allem durch technologische und analytische Prüfungen. Alle Schritte von der Pflanze als Ausgangsmaterial bis zum fertigen Arzneimittel werden laufend durch Inprozesskontrollen überprüft. Abschließend erfolgt eine quantitative und qualitative Beurteilung zuvor definierter Spezifikationen des Fertigprodukts. Die Herstellungskriterien nach der „good manufacturing practice“ müssen in jedem Fall gegeben sein. [30] Identitätsprüfungen erfolgen meist mittels chromatographischer Verfahren und sichern die eindeutige Identifizierung der eingesetzten Droge. Reinheitsprüfungen erfolgen zum Nachweis von Verunreinigungen durch Pestizide, Herbizide, Schwermetalle oder auch mikrobiellen Verunreinigungen. Der Gehalt an Wirkstoffen wird nach Art des Extraktes durchgeführt. Für standardisierte und quantifizierte Extrakte werden bestimmte aktive Inhaltsstoffe in einen vorbestimmten Bereich eingestellt. Sind wirksame Stoffe nicht bekannt, können ersatzweise „analytical marker“ oder auch Leitsubstanzen zur Standardisierung dienen. Für Konservierungsmittel und Antioxidantien werden ebenfalls quantitative Analysen durchgeführt. [20]

12 Darreichungsformen

Die rationale Phytotherapie bedient sich vorwiegend pflanzlicher Fertigarzneimittel. Diese weisen eine relativ konstante Zusammensetzung auf und sind in den verschiedensten Arzneiformen verfügbar. Arzneimittel aus selbst gesammelten oder angebauten Arzneipflanzen können zwar auch gewünschte Wirkungen haben, ob die gewünschten Wirkstoffe in ausreichendem Maß vorhanden sind, bleibt jedoch für Konsumenten und Konsumentinnen ungewiss. Ohne Untersuchungen

auf Kontaminationen darf auch die Gefahr von allergischen Reaktionen nicht unterschätzt werden.

Die meisten pflanzlichen Fertigarzneimittel werden peroral appliziert. Verschiedene flüssige und feste Arzneiformen wie zum Beispiel Teezubereitungen, Sirupe, Tropfen, Lösungen, Granulate, Tabletten, Dragees oder Kapseln stehen zur Verfügung. Feste Arzneiformen werden vor allem aus Trockenextrakten hergestellt, können aber auch als Tropfen daraus gelöst werden. Pflanzliche Medikamente, die zur intravenösen Injektion bestimmt sind, kämpfen mit Problemen, wie Trübungen und Ausfällungen. Die parenterale Darreichungsform ist mit Ausnahme der Mistelpräparate, selten vorzufinden [3][25]

13 Risiken, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Phytopharmaka

Allgemeine Risiken der Anwendung von Phytopharmaka sind:

- Verwendung qualitativ ungeeigneter Arzneimittel
- Falsche Nutzen/Risiko Abwägung
- Unkenntnis der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen

Die Verwendung von selbst hergestellten Phytoarzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln könnte Unter-, aber auch Überdosierungen zur Folge haben. Ein weiteres Risiko ist die falsche Abwägung des Nutzens zum Risiko durch eine Überschätzung des therapeutischen Effekts und oder Unterschätzung des Schweregrads der Erkrankung. Risiken von Phytopharmaka dürfen nur unter Kenntnis sämtlicher möglicher Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen parallel zugeführten Stoffen abgeschätzt werden. [2]

Informationen zu Nebenwirkungen und Wechselwirkungen sind in den Pflanzenmonographien der im Punkt 4 besprochenen Gesellschaften zu finden. Auf Nebenwirkungen ausgewählter Pflanzendrogen und Phytopharmaka bei Atemwegserkrankungen, wird im Kapitel 17 eingegangen. Weitere Ausführungen werden zu diesem Punkt unterlassen, da es sich um einen breiten Themenkomplex handelt, der den Rahmen dieser Diplomarbeit sprengen würde.

14 Phytotherapie bei Kindern

Die Anwendung von Phytopharmaka bei Kindern spielen in der Allgemeinmedizin und Pädiatrie, aber auch in der Selbstmedikation eine wichtige Rolle. Laut einer Befragung in Deutschland im Jahr 2014, werden 5,8% der Kinder und Jugendlichen pflanzliche Arzneimittel verabreicht. Zwei Drittel der verwendeten Phytoarzneimittel wurden für die Behandlung von Husten und Erkältungen eingesetzt. Etwa die Hälfte dieser pflanzlichen Arzneimittel wurde von Ärzten und Ärztinnen verschrieben. Besonders beliebt sind Efeu-, Thymian- und Eukalyptuspräparate. [31]

Die Pharmakotherapie bei Kindern ist aufgrund von wenigen für Kinder zugelassenen Arzneimitteln und mangelnden klinischen Untersuchungen eine Herausforderung für Ärzte und Ärztinnen. 2007 trat eine Verordnung der Europäischen Union über Kinderarzneimittel in Kraft, mit dem Ziel, die pharmazeutische Therapie für Kinder zu verbessern. Anhand der „EG-Verordnung Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel“ müssen für die Voll-Zulassung von Arzneimitteln, pädiatrische Studien gemäß eines Prüfkonzepts vorgelegt werden. Pflanzliche Arzneimittel, welche den Weg über die bibliographische oder traditional-use Zulassung gehen, sind von dieser Regelung ausgenommen. [32] Als Reaktion darauf hat das HMPC unabhängig von der Ausnahmeregelung, zahlreiche angepasste Monographien entsprechend den Vorgaben publiziert. In den neueren Monographien sind Anwendungseinschränkungen für den Gebrauch in den Altersgruppen <12 Jahre und 12-18 Jahre enthalten. Als Nachweise für die Anwendung bei Kindern werden neben klinischen Studien auch Anwendungsbeobachtungen berücksichtigt. [2] Eine weitere Fragestellung ist die wirksame Dosierung, welche im nachfolgenden Punkt thematisiert wird.

14.1 Dosierungen

Werden in Fachinformationen von Fertigarzneimitteln Dosisempfehlungen für die pädiatrische Population angegeben, basieren diese auf Studien mit Kindern. Viele Phytopharmaka werden ohne Grundlage von klinischen Studien an Kindern angewandt. Die Dosisfindung dieser Phytopharmaka ohne entsprechende Studien mit standardisierten Extrakten, findet meist anhand von Empfehlungen aus

Monographien oder aber durch Berechnungen anhand von Körpergewicht, Körperoberfläche und Alter statt. Eine weitere Quelle für Kinderdosierungen ist die von der Kooperation Phytopharmaka erschienene Publikation „Kinderdosierungen von Phytopharmaka“. [33]

Die Kooperation hat sich zum Ziel gesetzt, Dosierungsempfehlungen für Kinder basierend auf den Empfehlungen der ehemaligen Kommission E zu erarbeiten. Darin empfohlene Dosierungen basieren vorwiegend auf theoretischen Berechnungen. Berechnungen nach der Körperoberfläche und dem Körpergewicht sind international anerkannte Methoden um Dosierungen für Kinder anzupassen. Diese Berechnungen können auch bei Phytopharmaka angewendet werden.

Berechnung nach der Körperoberfläche für Kinder > 1,5 Jahren

$$\mathbf{Kinderdosis = Erwachsenendosis \cdot \left(\frac{KOF_{Kind}}{KOF_{Erwachsene}} \right)}$$

Durchschnittliche $KOF_{Erwachsene} = 1,73 \text{ m}^2$

Berechnung der Körperoberfläche nach Mosteller:

$$\mathbf{Körperoberfläche[m^2] = \sqrt{\frac{Körpergröße[cm] \cdot Körpergewicht[kg]}{3600}}} \quad [34]$$

14.2 Alkohol in Kinderarzneimittel

Alkohol ist grundsätzlich ein wichtiges Extraktionsmittel für die Herstellung vieler Pflanzenzubereitungen. Aufgrund toxikologischer Bedenken bei kurzfristiger, sowohl auch bei langfristiger Anwendung, sollten alkoholische Zubereitungen für Kinder gemieden beziehungsweise mit möglichst niedrigen Konzentrationen gewählt werden. Das HMPC empfiehlt die Verwendung von alkoholhaltigen Phytoarzneimitteln ab einem Alter von 2 Jahren und eine maximale Anwendungsdauer von einer Woche. [35]

Die Ethanolgehalte flüssiger Phytopharmaka liegen meist zwischen 10% und 70%. Die Angaben mögen hoch erscheinen, doch die therapeutischen Dosierungen sind gering.

Im Beispiel Prospan Hustentropfen [36] mit 47 Vol.-%, sind in einem Milliliter 371mg Ethanol enthalten. Die Einzeldosierung für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren beträgt 10 Tropfen, das entspricht 0,5ml mit 0,186g Ethanol. Die gleiche Menge an Ethanol ist vergleichsweise in 58ml Apfelsaft (0,04 Vol.%) enthalten. [37]

14.3 Aktuelle Empfehlungen für die Anwendung bei Kindern

In einer Übersichtsarbeit der HMPC aus 2017, sind alle von der HMPC monographierten Pflanzen mit einer Empfehlung zum Einsatz bei Kindern enthalten. Die meisten darin enthaltenen Pflanzendrogen werden für die Therapie bei Kindern nicht empfohlen. [38]

Gründe dafür sind: Kontraindikationen, Erkrankungen die für eine Selbstmedikation nicht geeignet sind und ärztliche Betreuung erfordern, für die pädiatrische Population nicht relevante Anwendungsgebiete und vor allem die mangelnde Datenlage. Die wenigen Pflanzendrogen, welche für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren geeignet sind werden in Tabelle 1 dargestellt. Von den aufgezählten Pflanzendrogen wurden nur bestimmte Extrakte aus Efeublättern für die angeführte Indikation als „well-established“ eingestuft. [39] Bei den restlichen Pflanzen handelt es sich um traditionelle Anwendungen. [40][41][42]

Tabelle 1: HMPC Pflanzendrogen für Kinder [38]

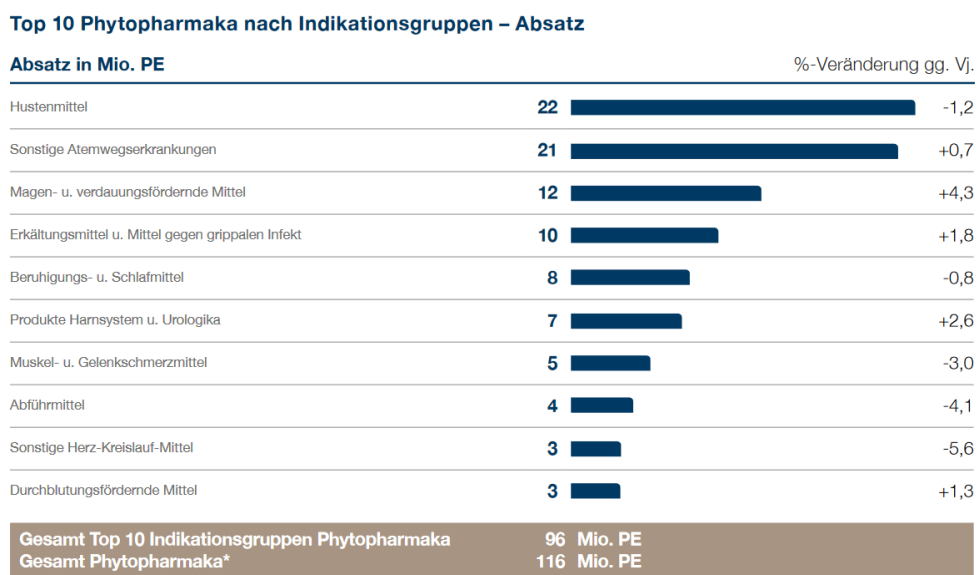
Pflanzendroge	Indikation	Zubereitung und Darreichung	Empfohlenes Alter
Efeublätter	Expektorans bei produktivem Husten	Trockenextrakte, Flüssigextrakt und Dickextrakt für die orale Einnahme	Ab 2 Jahren
Pfefferminzöl	Lokale Muskelschmerzen, Pruritus	Ätherisches Öl für die dermale Darreichung	Ab 4 Jahren
Wegraukenblätter	Heiserkeit und trockener Husten	Trockenextrakt für die bukkale und perorale Darreichung	Ab 6 Jahren bukkal Ab 3 Jahren peroral
Lindenblüten	Symptomatisch bei Erkältungskrankheiten	Teezubereitung	Ab 4 Jahren

15 Die häufigsten Anwendungsgebiete

Phytopharmaka finden vor allem in der Behandlung von leichten und mittelschweren Erkrankungen, Befindlichkeitsstörungen und chronischen Erkrankungen Anwendung. Durch die pleiotropen Eigenschaften sind sie besonders bei leichten Erkrankungen mit vielfältigen oder unspezifischen Symptomen wirksam. Diese können meist als einzige Therapieform möglich sein oder wie bei chronischen Erkrankungen adjuvant eingesetzt werden. Klassische Anwendungsgebiete sind die Behandlung von Husten, respiratorische Infekte, gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen, Angst und Unruhezustände, sowie urologische Erkrankungen. Die häufigsten Indikationsgruppen nach den Absatzzahlen in Deutschland 2016 sind in der Abbildung 2 dargestellt.

In der Klinik spielen Phytopharmaka eine untergeordnete Rolle. Verschreibungen finden vor allem im ambulanten Bereich, insbesondere in den Praxen niedergelassener Allgemeinmediziner/innen statt. Etwa 16% der Phytopharmaka werden mittels Rezept verschrieben, der größte Teil wird „over-the-counter“ für die Selbstmedikation verkauft. Für die Behandlung von akuten Erkrankungen und Notfällen eignen sich Phytopharmaka nicht. Wechselwirkungen dieser Vielstoffgemische mit anderen Wirkstoffen sind nicht ausreichend bekannt und in Akutsituationen zu unvorhersehbar. [2][43][44]

Abbildung 2: Absatzzahlen Deutschland [43]



*Dargestellt ist der gesamte OTC- und OTX-Markt 2016 für Phytopharmaka in Apotheken inklusive Versandhandel.
Quelle: IMS OTC® Report; IMS-OTC-Code-Ebene 2

16 Zulassungen in Europa

Die wichtigsten Einsatzgebiete nach Absatzzahlen finden sich auch in den Zulassungen wieder. Die meisten Phytopharmaka mit traditioneller bzw. well-established-use Zulassung in Europa, finden sich in der Indikationsgruppe Husten und Erkältung. Der überwiegende Teil der zugelassenen Präparate sind Monopräparate, sie enthalten nur eine pflanzliche Droge. Angeführt von Husten und Erkältungsmedikamenten, sind gastrointestinale Beschwerden und Stress die Einsatzgebiete mit der größten Auswahl an Präparaten. Die pflanzlichen Drogen mit den meisten Zulassungen in der EU, sind Efeublätter lat. *Hederae helices folium* und Ginkgoblätter lat. *Ginkgo folium*. Für beide gibt es 127 Zulassungen. 115 Well-established-use und 12 traditional-use Zulassungen für Efeublätter, sowie 111 (WEU) und 16 (TUR) für Ginkgo-Blätter. Im europäischen Vergleich sind in England mit 348 Registrierungen die meisten Phytopharmaka mit einer „traditional-use“ Einschätzung der HMPC registriert. Deutschland, das Land in dem die Phytotherapie den größten Stellenwert im europäischen Raum hat, führt mit 286 Registrierungen die Liste der „well-established-use“ Zulassungen an. Abbildung 3 und 4 zeigen die länderspezifischen Registrierungen bis Dezember 2016.[44][45]

Abbildung 3: Traditionelle Registrierungen EU [45]

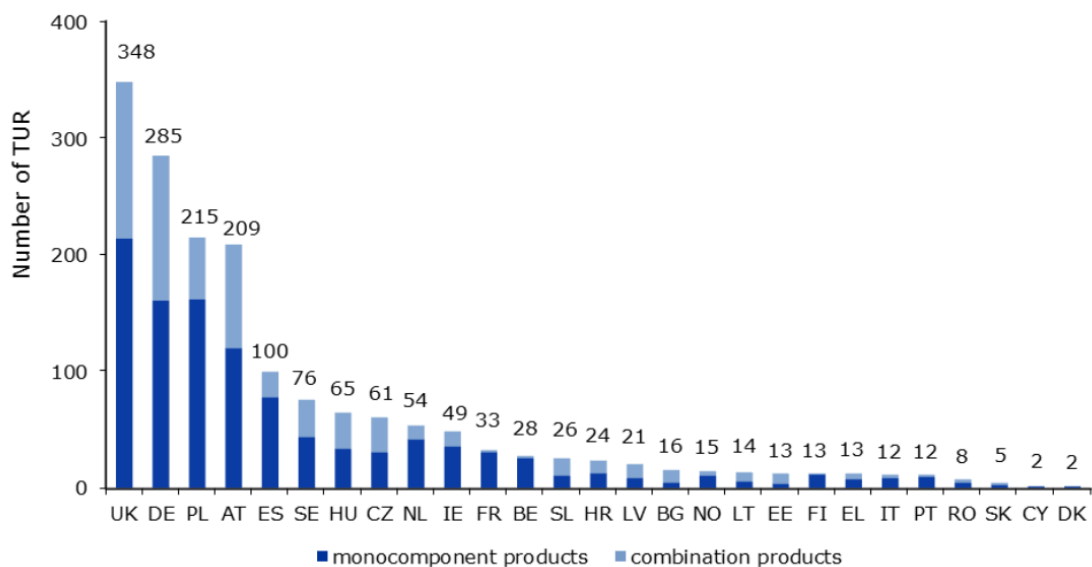
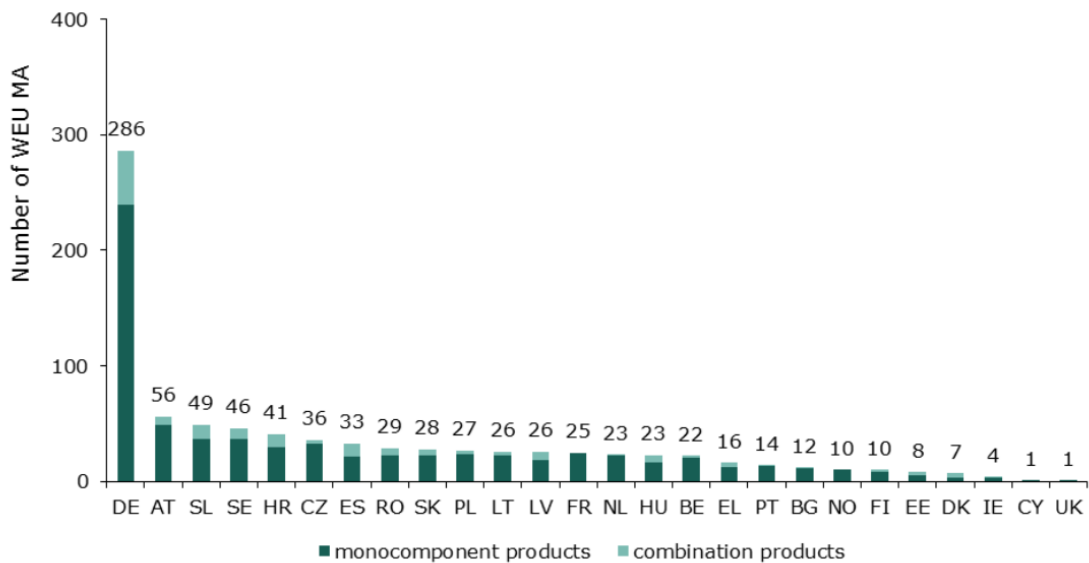


Abbildung 4: Registrierungen als "well-established-use" EU [40]



17 Phytotherapie bei Atemwegserkrankungen

Atemwegserkrankungen sind das häufigste Anwendungsgebiet von Phytopharmaka. Es entfallen in etwa 40% aller Phytoarzneimittel auf Husten und Erkältungspräparate. Entzündungen der oberen Atemwege lassen sich in den meisten Fällen auf Infektionen durch Viren zurückführen. Rhinoviren, Adenoviren, Coronaviren und der Influenzavirus sind häufige Erreger. [46] Sie gehören zu den häufigsten Infektionen weltweit und sind für einen wesentlichen Teil aller Krankenschreibungen verantwortlich. Primär bakterielle Entzündungen sind selten. Bakterielle Besiedelungen können jedoch Folge einer viralen Infektion sein. Aufgrund der dominierenden viralen Genese der Erkrankungen, ist eine Therapie mit Antibiotika in den meisten Fällen nicht sinnvoll. Im Moment gibt es kaum kausale Therapien für die viralen Atemwegsinfekte. Lediglich zur Behandlung der Influenza stehen die Neuraminidase-Hemmer Oseltamivir und Zanamivir zu Verfügung. [47] Die Therapie der Atemwegsinfektionen ist daher in den meisten Fällen symptomatisch. Phytotherapeutika bieten hier ähnliche Ansätze wie chemisch-synthetisch hergestellte Arzneimittel. Sie werden vor allem als Antitussiva und Sekretolytika bei Krankheiten mit trockenem oder produktivem Husten eingesetzt. Besonders in der Wintersaison sind sie beliebte Arzneimittel in der Selbstmedikation von unkomplizierten respiratorischen Infekten. Phytoarzneimittel entfalten als natürliche Vielstoffgemische theoretisch viele pharmakologische Wirkungen, die

sich gut mit den vielfältigen Symptomen von Atemwegsinfekten decken. Durch die vergleichsweise seltenen Nebenwirkungen und ihr Image als „natürliches Medikament“ stellen sie für viele Patienten und Patientinnen eine Alternative zu den gebräuchlichen chemisch- synthetischen Arzneimitteln dar.

Neben den infektiösen Atemwegserkrankungen werden Phytopharmaka auch bei Asthma und COPD eingesetzt. Auch in der Behandlung von Kindern mit Atemwegserkrankungen wird die Phytotherapie häufig angewandt. Klinische Daten sind dazu für einige Pflanzendrogen vorhanden, viele Präparate sind jedoch nicht an Kindern getestet worden, wie im Punkt 13 dargestellt.

Pflanzliche Drogen stehen als Mono-Darreichungen und Kombinationspräparate zur Verfügung. Traditionell bekannte Darreichungsformen sind Bronchial- und Erkältungstees. Lutschtabletten und Pastillen werden für lokale Entzündungen von Mund und Rachen verwendet. Antitussiva gibt es in Form von Tinkturen und Sirupen. Zur topischen Anwendung auf der Haut werden Extrakte für Erkältungsbäder oder Einreibungen verwendet. Die drei wichtigsten Gruppen, die in der Behandlung respiratorischer Erkrankungen Einsatz finden, sind Aromatika, Schleimdrogen und Saponine. Sie werden in den folgenden Kapiteln genauer erläutert. [2][3][44]

17.1 Ätherische Öle und Ätherisch- Öl Drogen (Aromatika)

Ätherische Öle oder im Englischen „essential oils“ sind Gemische aus unterschiedlichsten chemischen Verbindungen. Sie zählen zur Gruppe der Isoprenoide, deren Hauptbestandteile Mono- und Sesquiterpene sind. Ätherische Öle sind volatile Verbindungen und können, ihrer Volatilität geschuldet, durch Wasserdampfdestillation gewonnen werden. Andere Möglichkeiten der Herstellung sind Extraktion mittels Lösungsmitteln, Enfleurage oder Auspressen von Fruchtschalen. Ätherische Öle haben eine ölig imponierende Konsistenz, welche eine geringe Wasserlöslichkeit besitzen. Typischerweise weisen diese einen starken aromatischen Geruch auf, der an die Ausgangspflanze erinnert. Bei Raumtemperatur sind sie flüchtig, denn reine ätherische Öle ohne Zusatz von pflanzlichen Ölen verdunsten ohne Rückstand. Medizinisch werden vor allem natürliche ätherische Öle und einige wenige daraus isolierte Einzelstoffe, wie Cineol

verwendet. Ätherische Öle bilden die Grundlage der Aromatherapie. In der Behandlung von Atemwegserkrankungen kommen sie als Expektorantien und Rhinologika zum Einsatz. Aufgrund des breiten Wirkungsspektrums finden sie auch bei gastrointestinalen Beschwerden, Erkrankungen des Bewegungsapparats, Hauterkrankungen und als Mundpflege und Gurgelmittel Anwendung. Neben medizinischen Anwendungsgebieten werden sie auch in der Lebensmittelindustrie und der Parfümherstellung verwendet. Ätherische Öle müssen von Extrakten aus Ätherisch-Öl Drogen unterschieden werden. Bei der Extrakt- Herstellung gehen die ätherischen Öle während der Verdampfung und Trocknung häufig verloren und sind daher im Fertigextrakt kaum vorhanden. [2][25][48]

Pharmakologische Eigenschaften:

Aufgrund der chemischen Heterogenität der ätherischen Öle haben sie ein breites Wirkungsspektrum. Antibakterielle, antivirale und antimykotische Effekte werden ihnen in ausreichender Konzentration zugesagt. [49] Neben der keimhemmenden Aktivität wirken sie reizend auf Haut und Schleimhäute. Topisch auf der Haut angewandt sind sie hyperämisierend und haben Einfluss auf die Penetration von anderen Wirkstoffen. An respiratorischen Schleimhäuten angewandt, haben sie einen sekretions- steigernden Effekt und nehmen Einfluss auf verschiedenste Rezeptoren. Menthol zum Beispiel, das auf den TRPM8 Rezeptor in der Nase wirkt, führt zur Kälteempfindung und verleiht subjektiv das Gefühl von verbesserter Luftdurchgängigkeit. [50] Ätherische Öle sind in oraler und perkutaner Anwendungsform gut resorbierbar. Pharmakokinetische Daten über die Verteilung und Resorptionsgeschwindigkeiten sind kaum vorhanden. Ausgeschieden werden sie direkt über Harn und Atemwege, oder als Metaboliten. [51] Ein kleiner Teil wird über den Stuhl ausgeschieden. Die pharmakologischen Wirkungen von ätherischen Ölen können aufgrund der niedrigen Konzentration schlecht auf Fertigarzneimittel aus Extrakten von ätherisch-Öl Drogen übertragen werden. [2][25]

Nebenwirkungen und ihre Toxizität:

In hohen Konzentrationen können einige ätherische Öle Reizungen an Haut und Schleimhäuten bewirken. Allergien auf inhalative Aromatika und Kontaktdermatiden durch topische Anwendung der Haut wurden beobachtet. Eine Oxidation der ätherischen Öle durch unsachgemäße oder zu lange Lagerung können für toxische

Effekte mitverantwortlich sein. Systemische Nebenwirkungen bei Überdosierung sind Nephrotoxizität, Hepatotoxizität und neurologische Wirkungen. Diese reichen von Kopfschmerzen und Schwindel bis zu Krämpfen und Atemlähmungen bei Vergiftung. Nach peroraler Anwendung wurden vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall beschrieben. [25][52]

In Tabelle 2 finden sich häufig verwendete ätherische Öle für die Behandlung von Atemwegserkrankungen

Tabelle 2: Ätherische Öle bei Atemwegserkrankungen nach [53-56]

Pflanzendroge	Lat. Bezeichnung	Herkunftspflanze(n)	relevante Inhaltsstoffe	HMPC
Anisfrüchte / Anisöl	Anisi fructus/aetheroleum	Pimpinella anisum L.	trans-Anethol	J
Sternanisfrüchte	Anisi stellati fructus	Illicium verum HOOKER filius	Ätherisch Öl (Trans- Anethol, Limonen, α -Pinen, Linalool)	J
Eucalyptus-Öl/Blätter	Eucalypti folium/aetheroleum	Eucalyptus globulus Labill.; Eucalyptus polybractea; Eucalyptus smithii	1,8-cineol	J
Fenchel-Öl/Frucht (süßer/bitterer)	Foeniculi dulcis fructus/aetheroleum	Foeniculum vulgare Mill. subsp. vulgare var. dulce, Foeniculum vulgare Mill. ssp. vulgare var. vulgare	trans-Anethol, Fenchon	J
Pfefferminzöl	Menthae piperitae aetheroleum	Mentha x piperita L.	Menthol, Menthon, Methylacetat	J
Thymianblätter / Thymianöl	Thymi herba/ Thymi aetheroleum	Thymus vulgaris L., Thymus zygis L.	Thymol, Carvacrol	J
Fichtennadelöl	Piceae aetheroleum	Picea abies, Abies alba, Abies sachalinensis, Abies sibirica	Bornylacetat, Borneol	N
Kiefernadelöl	Pini aetheroleum	Pinus sylvestris, Pinus mugo ssp. pumilio, Pinus nigra, Pinus pinaster	Monoterpene, darunter α/β -Pinen, β -Phellandren, Camphen	N

Gereinigtes Terpentinöl	Terebinthinae aetheroleum rectificatum	Pinus palustris, Pinus pinaster	α/β -Pinen, Limonen	N
Lärchenterpentin	Terebinthina Laricina	Larix decidua M.	Ätherisches Öl (α -Pinen, Borneol), Harzsäuren	N
Campher	Camphora	Cinnamomum camphora L. SIEBOLD	2- Bornanon	N
Grindeliakraut	Grindeliae herba	Grindelia robusta, Grindelia squarrosa	Ätherisches Öl, Harz (u.a. Grindeliasäure)	J
Kamillenblüten	Matricariae flos	Matricaria recutita L.	α -Bisabolol, Bisabololoxide A/B, Matricin	J
Quendelkraut	Serpylli herba	Thymus serpyllum	Ätherisches Öl (Carvacrol, isomeres Thymol)	N
Salbeiblätter	Salviae folium	Salvia officinalis L.	Ätherisch Öl (β -Thujon, Cineol, Campher)	J

J Eine HMPC Monographie zur Pflanzendroge ist vorhanden

N Es ist keine HMPC Monographie vorhanden (5/2018)

Die aufgelisteten Drogen und ätherischen Öle werden in Österreich als Antitussiva und Expektorantien verwendet. Neben oralen Darreichungen, stehen sie perkutan in Form von Balsamen und Salben oder auch als Inhalationen zur Verfügung. Alle genannten Aromatika gibt es in Form von Kombinationspräparaten mit anderen pflanzlichen Drogen und Zubereitungen. Es sind nur wenige Fertigarzneimittel mit einzelnen pflanzlichen Drogen/Zubereitungen im Handel. Dazu zählen vor allem Teezubereitungen und Thymian- Hustenpräparate. [57][58] Monographien der HMPC sind zu neun Pflanzendrogen der aufgezählten Aromatika vorhanden. In keiner der Monographien wurden die ätherischen Öle und ätherisch-Öl Drogen für die Indikation Atemwegserkrankungen als medizinisch anerkannt eingestuft. Ein Grund hierfür ist ein Mangel an Placebo- kontrollierten Studien. Lediglich für Kombinationsextrakte aus Thymian und Primelwurzel waren die klinischen Daten für eine well-established-use Einschätzung für die Anwendung als Expektorans bei produktivem Husten ausreichend. [59]

17.1 Schleimdrogen

Pflanzliche Schleimstoffe sind Kohlenhydrate, welche in Wasser aufquellen und dadurch einen Schleimfilm bilden können. Sie werden auch als Polysachariddrogen bezeichnet. Schleimdrogen beinhalten unterschiedliche Anteile an Schleimstoffen. Nur in wenigen Fällen werden isolierte Schleimstoffe aus der Pflanzdroge gewonnen. Sie spielen in der pharmazeutischen Industrie und in der Lebensmitteltechnologie eine Rolle. Polysachariddrogen werden oral verabreicht und wirken lokal, da die großen Moleküle nicht unverändert resorbiert werden. Medizinisch genutzt werden sie bei Schleimhautreizungen im Mund und Rachenraum, bei trockenem Reizhusten und bei diversen gastrointestinalen Erkrankungen. Schleimstoffe werden in der Regel durch Extraktion mit kaltem oder heißem Wasser aus den Drogen gewonnen. Die Quellungszahl gibt laut Europäischem Arzneibuch das Volumen an, das 1g Droge nach vier Stunden Aufquellen einnimmt. Sie gibt Auskunft über Reinheit und Qualität der Pflanzdroge. [2][3][25]

Pharmakologische Eigenschaften:

Schleimdrogen sind hydrophil und haben die Eigenschaft durch die Aufnahme von Wasser schleimartige Kolloide zu bilden. Die wissenschaftliche Hypothese besagt, dass sie auf Schleimhäuten eine Schleimschicht bilden, welche reizlindernd und resorptions-vermindernd wirken kann. An den Schleimhäuten der Atemwege befinden sich Rezeptoren, durch deren Reizung Husten ausgelöst werden kann. Der Hustenreflex hat die physiologische Aufgabe, Fremdkörper und Sekrete aus den Atemwegen zu befördern. Beim trockenen Husten entfällt diese Aufgabe, zusätzlich wird nicht ausreichend Schleim gebildet, um die Schleimhäute vor Irritationen zu schützen. Die Applikation von pflanzlichen Schleimstoffen soll in diesem Fall eine Reizreduktion an den Rezeptoren bewirken und dadurch den Husten lindern. Die schleimbildende Wirkung ist vor allem bis zum Pharynx zu erwarten, da bei peroraler Gabe die Schleimhäute von Trachea und Bronchien kaum erreicht werden. Im Magen-Darm-Trakt können Polysachariddrogen durch die Bildung einer Schleimschicht bei entzündlichen Erkrankungen reizlindernd wirken.

Stark quellende Drogen werden als Quellstoffe zur Stuhlregulation genutzt. Präklinische Studien die den Wirkmechanismus als Antitussivum beweisen, sind nicht vorhanden. Der bioadhäsive Effekt von Schleimdrogen an Mundschleimhaut wurde jedoch *in vivo* nachgewiesen. [60]

Diverse sekundäre Wirkungen wie zum Beispiel antimikrobielle, antiinflammatorische, antivirale und antioxidative Effekte wurden in präklinischen Studien von Isländisch Moos beobachtet. [61] Inwieweit diese Wirkungen klinische Auswirkungen haben, ist nicht bekannt. [35]

Nebenwirkungen und Toxizität

Schleimdrogen sind nebenwirkungsarme Stoffe. Bei Verabreichung ist eine Resorptionsverzögerung von anderen peroral eingenommenen Medikamenten möglich. [3][25]

Tabelle 3 zeigt die gängigsten Schleimdrogen für die Behandlung von Atemwegserkrankungen

Tabelle 3: Schleimdrogen bei Atemwegserkrankungen nach [53][62][63]

Schleimstoffdroge	Lat. Bezeichnung	Herkunftspflanze	relevante Inhaltsstoffe	HMPC
Eibischwurzel / Eibischblätter	Althaeae radix / Althaeae folium	Althaea officinalis L.	15 % Schleimstoffe	Wurzel J
Isländisches Moos	Lichen islandicus	Cetraria islandica (L.) Ach. s.l.	50% Wasserlösliche Schleimstoffe (Lichenin, Isolichenin)	J
Wollblumen (Königskerzen)	Verbasci flos	Verbascum densiflorum B., Verbascum phlomoides L.	3% Schleimstoffe, Iridoide, Flavonoide, Invertzucker	J
Malvenblüten / Malvenblätter	Malvae flos/ Malvae folium	Malva silvestris L., Malva sylvestris L. ssp.v mauritiana, Malva neglecta W.	8% Schleimstoffe	N
Spitzwegerichkraut	Plantaginis lanceolatae herba	Plantago lanceolata L.	2-6% Schleimstoffe, 2-3% Iridoldglykoside. 8% Phenylethanoide	J

J Eine HMPC Monographie zur Pflanzendroge ist vorhanden

N Es ist keine HMPC Monographie vorhanden (5/2018)

Huflattichblätter lat. Farfarae herba, welche auch dieser Rubrik zugehörig sind, erhielten von der Kommission E eine negative Monographie. [64] Es sind keine WHO oder HMPC Monographien dazu vorhanden. Sie beinhalten kanzerogene Pyrrolizidinalkaloide, welche in der Leber zu hepatotoxischen Metaboliten abgebaut werden. Aufgrund der §5 Verordnung vom 1.8.1994, dürfen Arzneimittel welche Tussilago farfara L. beinhalten, ohne Nachweis der Unterschreitung der Pyrrolizidinalkaloid- Grenzwerte nicht mehr in den Umlauf gebracht werden. [65] Von den aufgezählten Pflanzendrogen wurden vier von der HMPC monographiert. Alle Pflanzendrogen und Zubereitungen wurden von der HMPC aufgrund der schwachen Studienlage als traditionelle Phytopharmaka eingestuft. Fertigpräparate mit Schleimdrogen sind vorwiegend in Form von Kombinationspräparaten vorhanden. Bekannte Vertreter sind die Bronchostop Präparate, welche

Kombinationen aus Eibischextrakt und Thymianextrakt darstellen. [66] Für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen werden Schleimdrogen peroral als Teezubereitung, Saft, Sirup, Lösung oder Lutschpastillen verwendet.

17.2 Saponine

Der Name Saponin leitet sich vom lateinischen „Sapo“ –Seife ab. In Wasser gelöst, können sie wie Seifen die Oberflächenspannung senken und Schaum erzeugen. Chemisch gesehen sind sie glykosidische Pflanzenstoffe. An einen Zucker bindet ein hydrophobes Aglykon, ein so genanntes Sapogenin.

Anhand des Sapogenins lassen sie sich in drei Gruppen einteilen. Triterpensaponine, Steroidsaponine und Steroidalkaloidsaponine.

Saponine kommen sehr verbreitet in Pflanzen vor. Sie finden sich in vielen Heilpflanzen wie Efeu oder Ginseng, aber auch in Lebensmitteln wie Spinat, Hafer oder Erdnüssen. In Wasser und Ethanol sind sie gut löslich. Saponine sind Oberflächen- und optisch aktive Stoffe, mit Affinität zu Cholesterol und wirken hämolytisch. Diese kratzend und bitter schmeckenden Stoffe können prinzipiell in allen Pflanzenteilen vorkommen. In höherer Konzentration vorwiegend in Wurzeln, Rinden und Samen. Zur Herstellung von Phytopharmaka werden vorzugsweise Extrakte mit wässrigen und ethanolischen Lösungsmitteln verwendet. In der Medizin sind sie aufgrund von entzündungshemmender und antiödematöser Eigenschaften als Venenmittel im Einsatz. Ginseng- Präparate sind zur Stimulierung von Gedächtnis und Lernfähigkeit im Einsatz. In der Behandlung von Atemwegserkrankungen werden sie als Expektorantien und Antitussiva verwendet. [3][25][48]

Pharmakologische Eigenschaften:

Nach oraler Gabe werden die pharmakologischen Eigenschaften unterteilt in Effekte durch den Detergens-Charakter und Effekte in der Blutbahn. Saponine haben in der Blutbahn eine hämolytische Wirkung, indem sie die Membrane von roten Blutkörperchen beschädigen. Nach peroraler Gabe ist diese jedoch gering ausgeprägt, da sie dank ihrer polaren Natur nur in sehr geringem Umfang resorbiert werden. Pharmakokinetische Untersuchungen am Menschen sind bis dato

mangelhaft. Die Wirkung als Expektorans wird durch eine reflektorische Reizung des Parasympathikus erklärt. Die Irritation der Magenschleimhaut induziert den Reiz und führt über den Nervus vagus zur gesteigerten Sekretion von Becherzellen der Bronchialschleimhaut. Dieser sekretolytische Effekt, durch Verdünnung des Bronchialsekretes, soll expektorierend wirken und sekundär auch den Hustenreiz mindern. Ob die Irritation der Magenschleimhaut auf den Detergens-Charakter oder auf die hämolytischen Eigenschaften zurückgeht, ist ungeklärt. [48]

Eine bronchospasmolytische Wirkung, durch einen indirekten Effekt auf β 2-adrenerge Rezeptoren wurde bei Efeuextrakten gezeigt. [67]

Einige Saponine erwiesen sich im Tierversuch und in vitro als entzündungshemmend. Die experimentell- nachgewiesene Eigenschaft, Ödeme zu verhindern, erklärt die Verwendung als Venenmittel. Aufgrund der chemischen Heterogenität der Saponine resultieren unterschiedlichste pharmakologische Eigenschaften. Die hämolytische Aktivität beispielsweise, ist vom Sapogenin anhängig. Der Zuckeranteil hat verstärkenden oder schwächenden Einfluss. Glycyrrhizin zählt chemisch gesehen zu den Saponinen, dem in der Süßholzwurzel vorkommende Stoff fehlen jedoch die typischen pharmakologischen Wirkungen. [25]

Nebenwirkungen und Toxizität:

Saponine wirken nach peroraler Gabe irritierend auf Magen und Darm. Dies kann in leichten Fällen zu Reflux- Beschwerden, akutem Erbrechen und Durchfall führen. Vor allem die emetische Wirkung ist stark dosisabhängig. Bei langfristiger Einnahme sind Schäden an Magenschleimhaut in Form von Erosionen möglich. Intravenös verabreicht wirken sie hämolytisch und zerstören Erythrozyten. In oraler Dosierung sind toxische Wirkungen aufgrund der schlechten Resorption jedoch selten. [25][48]

Wichtige Saponindrogen für die Behandlung von Atemwegserkrankungen werden in Tabelle 4 dargebracht.

Tabelle 4: Saponindrogen bei Atemwegserkrankungen nach [53][68][69]

Saponindroge	Lat. Bezeichnung	Herkunftspflanze(n)	Relevante Inhaltsstoffe	HMPC
Efeublätter	Hederae heli- cis folium	Hedera helix L.	2,5–6 % Triterpensaponine (α -Hederin)	J
Primelwurzel / Primelblüten	Primulae radix / Primulae flos	Primula veris, Primulae elatior L.	3–12 % Triterpensaponine / 0,5-1,5% Saponine	J
Seifenrinde	Quillajae cortex	Quillaja saponaria	10 % Triterpensaponine	N
rote Seifenwurzel	Saponariae rubrae radix	Saponaria officinalis L.	2–8 % Saponine, Triterpenglykoside, Saponariosid A/B	N
Senegawurzel	Polygalae radix	Polygala senega L.	6–10 % Saponine, Triterpenglykoside (Senegin)	N
Süßholzwurzel	Liquiritiae radix	Glycyrrhiza glabra L.	2-15% Triterpensaponine	J

J Eine HMPC Monographie zur Pflanzendroge ist vorhanden

N Es ist keine HMPC Monographie vorhanden (5/2018)

Saponinextrakte werden in Form von Hustensäften, Sirupe, Lösungen und Pastillen bei Atemwegserkrankungen eingesetzt. Getrocknete und geschnittene Drogen sind

in diversen Teemischungen verfügbar. Die meisten Saponindrogen sind Teil von Kombinationspräparaten. Eine Ausnahme bilden die Efeublätterextrakte, welche in einigen Arzneimitteln auch als Monoextrakt enthalten sind. HMPC Monographien sind für Efeublätter, Primel und Süßholzwurzel vorhanden. Bis auf Efeu, wurden alle Drogen aufgrund mangelnder qualitativ hochwertiger klinischer Untersuchungen als traditionelle Phytopharmaka eingeschätzt. Neben den Efeuextrakten gilt die Nutzung des Kombinationsextrakts Thymian/Primelwurzel für die Behandlung von Husten in Verbindung mit respiratorischen Infekten, als medizinisch anerkannt. [70][71]

Weitere Drogen für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Andere Drogen bei Atemwegserkrankungen nach [53][72][73]

Pflanzendroge	Lat. Bezeichnung	Herkunftspflanze(n)	Relevante Inhaltsstoffe	HMPC
Andornkraut	Marrubii herba	Marrubium vulgare L.	Bitterstoffe, Gerbstoffe, äth. Öl	J
Bibernellwurzel	Pimpinellae radix	Pimpinella saxifraga L., Pimpinella major L.	Ätherisches Öl, Saponine, Cumarine	N
Holunderblüten	Sambuci flos	Sambucus nigra L.	Flavonoide, Hydroxyphenylcarbonsauren	J
Pelargonien Wurzel	Pelargonii radix	Pelargonium sidoides, Pelargonium reniforme	Phenolcarbonsauren, Polyphenole	J
Blasser Sonnenhut Wurzel	Echinaceae pallidae radix	Echinacea pallida	Polysaccharidproteine, Polyacetylene, Alkamide	J
Purpurfarbener Sonnenhut Blätter/ Wurzel	Echinaceae purpureae herba/ radix	Echinacea purpurea L.	Polysaccharidproteine, Polyacetylene, Alkamide	J
Eisenkraut	Verbenae herba	Verbena officinalis L.	Iridoide, Phenylethanoide, Flavonoide	N
Sonnentaukraut	Droserae herba	Drosera rotundifolia L., Drosera ramentacea B., Drosera longifolia L., Drosera intermedia H.	1,4-Naphthochinonderivate, Flavonoide, Schleimstoffe	N

J Eine HMPC Monographie zur Pflanzendroge ist vorhanden

N Es ist keine HMPC Monographie vorhanden (5/2018)

Neben den Pflanzendrogen in den drei wichtigsten Gruppen, gibt es eine Reihe weiterer Pflanzen, welche bei der Behandlung von respiratorischen Erkrankungen Anwendung finden. Aus Gründen der Vollständigkeit wurden in Tabelle 5 weitere Drogen, die in Österreich als Fertigpräparat verfügbar sind, mit ihrem traditionellen Anwendungsgebiet, aufgelistet. Der Großteil der genannten Drogen findet sich ausschließlich in Kombinationspräparaten für die perorale Anwendung wieder.

Ausnahmen bilden die Pelargonienwurzel-Extrakte und Sonnenhut-Extrakte, welche auch als Einzeldrogen Bedeutung haben. Die Indikationsgebiete für diese

Drogen sind homogen, vor allem für respiratorische Infekte mit begleitendem Husten. Unter den genannten Pflanzendrogen mit HMPC Monographie, erhielten nur die Blätter des purpurfarbenen Sonnenhuts eine well-established-use Einschätzung für die Behandlung einfacher Infekte der oberen Atemwege. [74] Einige weitere Pflanzendrogen, die in Österreich nur als Teezubereitungen bei Erkältungskrankheiten eingesetzt werden, sind: Brunnenkressekraut lat. Nasturtii herba, Vogelknöterichkraut lat. Polygoni avicularis herba, Weidenrinde lat. Salicis cortex und Mädesüßblüten/-kraut lat. Spiraeae flos/herba [2][53]

17.3 Ausgewählte Pflanzendrogen und Kombinationspräparate

Für den größten Teil der bei Atemwegserkrankungen eingesetzten Pflanzendrogen und Phytopharmaka existieren keine beziehungsweise kaum klinische Untersuchungen. Im folgenden Abschnitt wird vor allem auf die Pflanzendrogen und Fertigpräparate eingegangen, zu denen ein Mindestmaß an wissenschaftlicher Evidenz in Form von klinischen Studien, geschaffen wurde. Sie repräsentieren die am besten untersuchten Präparate und gleichzeitig beliebte Phytoarzneimittel für die Anwendung bei respiratorischen Infekten in Österreich.

Auf folgende Fertigpräparate und Pflanzendrogen wird genauer eingegangen: Myrtol, Sinupret, roter Sonnenhut, Perlargoniumwurzel, Efeu, Thymian, Eukalyptus. Die Auswahl richtete sich nach der Häufigkeit der Verordnungen, den am häufigsten empfohlenen OTC-Präparaten, dem Vorkommen in medizinischen Leitlinien und von der HMPC als „well-established“ eingestufte Pflanzendrogen. [75][76][77]

17.3.1 Eukalyptusöl, Süßorangenöl, Myrtenöl, Zitronenöl-Mischung

Myrtol ist der Markenname eines Gemischs aus verschiedenen rektifizierten ätherischen Ölen. Die Mischung besteht aus rektifiziertem Eukalyptusöl, rektifiziertem Süßorangenöl, rektifiziertem Myrtenöl und rektifiziertem Zitronenöl in einem Verhältnis von 66:32:1:1. In Österreich ist Myrtol als Fertigpräparat „Gelomyrtol®“- 120mg/300mg Kapseln zugelassen. Die Leitsubstanzen des Präparats sind 1,8-Cineol, Limonen und α -Pinen. Sie werden nach Hydroxylierung

und anschließender Glucoronidierung vorwiegend über den Harn ausgeschieden. Ein kleinerer Teil wird abgeatmet. Indikationen laut Hersteller sind die Sekretolyse bei akuter und chronischer Sinusitis und Bronchitis. Für Erwachsene werden bei akuten Entzündungen drei-viermal 300mg täglich, für chronische Krankheitsbilder zweimal täglich 300mg empfohlen. [78]

Pharmakologische Eigenschaften:

Daten zur Pharmakokinetik von Gelomyrtol sind kaum vorhanden. Eine Studie zeigt vergleichbare AUC Werte von 1,8-Cineol im Blut nach Gabe von zerriebenen und ganzen Gelomyrtol Kapseln. [79] Die Wirkungen von Myrtol werden durch die Verbesserung der mukoziliären Clearance erklärt. Zähflüssiger Schleim wird verdünnt und schneller abtransportiert, wodurch eine bessere Durchgängigkeit der Atemwege erreicht wird. Die Verkürzung der mukoziliären Transportzeit wurde in einigen Studien am Menschen und im Tiermodell beobachtet. Ein möglicher positiver Einfluss auf die Schlagfrequenz der Zilien ist nicht gänzlich geklärt. [80][81][82] Auch anti-oxidative und anti-inflammatorische Effekte werden der Ätherisch-Öl-Mischung zugeschrieben. Der entzündungshemmende Effekt wird durch die Hemmung der Zytokin Produktion erreicht. Durch die Reduktion der Leukotriene C4/D4/E4, die als Mediatoren zur Bronchokonstriktion dienen, sind bronchospasmolytische Effekte möglich. [83]

Klinische Daten:

Es sind einige Placebo-kontrollierte Studien für die Anwendungsgebiete Sinusitis und Bronchitis vorhanden. In einer multizentrischen Studie zur Behandlung der akuten Sinusitis wurde Gelomyrtol für 6(+/- 2) Tage an 331 Patienten/innen getestet. [84] Im Vergleich mit einer Placebo-Gruppe und einer weiteren „Ätherisch-Öl-Gruppe“ welche nicht weiter definiert wurde, zeige Gelomyrtol einen signifikanten Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe hinsichtlich eines Symptomscore's für Sinusitis. Der Score beinhaltet insgesamt neun Parameter, unter anderem folgende Leitsymptome: Kopfschmerzen, Schmerzen beim Vorbeugen und Druckempfindlichkeit der Trigeminaustrittspunkte.

Zur Behandlung der akuten Bronchitis konnte in zwei Studien eine Verbesserung der Symptome, vor allem die Anzahl der Hustenanfälle und ein leichteres Aushusten gegenüber der Vergleichsgruppe gezeigt werden. [85][86] Eine Verringerung der

Exazerbationen und die Notwendigkeit von Antibiotikatherapien wurde in einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie an 246 Patienten/innen mit chronischer Bronchitis dargelegt. [87] Neben den Indikationsgebieten Sinusitis und Bronchitis, wird auch eine mögliche Anwendung in der Behandlung der COPD erforscht. Über eine Behandlungsdauer von sechs Monaten zeigte eine Placebo-kontrollierte Studie aus 2016 eine Reduktion der Exazerbationen an 64 COPD- Patienten/innen. [88]

Nebenwirkungen:

Das Präparat wurde in den zuvor genannten Studien als gut verträglich beschrieben. Gelegentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Oberbauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Ein Fall einer schweren Nebenwirkung in Form eines anaphylaktischen-Schocks wurde dokumentiert. Es handelte sich dabei um eine Allergie auf Dibutylphthalat, ein Weichmacher der in der pharmazeutischen Produktion der Kapseln verwendet wird. [89]

Anwendung bei Kindern:

Placebo-kontrollierte Studien an Kindern wurden bislang nicht durchgeführt. In einer Beobachtungsstudie an 511 Kindern mit akuter und chronischer Sinusitis sowie Bronchitis wurde eine gute Verträglichkeit beobachtet. Leichte Nebenwirkungen wurden in 1% aller Fälle beobachtet. Dem Hersteller zufolge sind die empfohlenen Tagesdosierungen für Kinder von 3-6 Jahren 480mg in mehreren Einzeldosen. Für Kinder zwischen 7-11 Jahren gelten Tagesdosierungen von 900mg. Für chronische Krankheitsbilder mit folglich längerer Anwendung, werden niedrigere Dosierungen empfohlen. [78][90]

17.3.2 Enzian, Schlüsselblume, Hollunderblüte, Eisenkraut-Kombinationsextrakt

Sinupret ist der Name eines beliebten pflanzlichen Arzneimittels für die Anwendung als Expektorans akuter und chronischer Katarrhe der Atemwege. Es handelt sich hierbei um ein Kombinationsextrakt (BNO-101) aus Enzianwurzel lat. *Gentianae radix*, Schlüsselblumenblüte mit Kelch lat. *Primulae flos cum calycibus*, Gartensauerampferkraut lat. *Rumicis herba*, Holunderblüte lat. *Sambuci flos* und

Eisenkraut lat. *Verbenae herba* im Verhältnis 1:3:3:3:3. In Österreich ist das Kombinationsextrakt als Dragee, Tablette, Sirup und Tropfenform im Handel. [91]

Pharmakologische Eigenschaften:

Daten zur Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit sind keine vorhanden. Dem Kombinationspräparat Sinupret werden expektorierende, antiinflammatorische und antiinfektiöse Wirkungen zugesagt. Antiinflammatorische Effekte und antivirale Wirkungen insbesondere gegen die Erreger HRV 14, RSV und Adeno 5 wurden *in vitro* und *in vivo* beobachtet. [92][93] Eine Steigerung der Chlorid Sekretion am respiratorischen Epithel führt zur Verflüssigung des Sekrets. [94] Durch die gleichzeitige Erhöhung der Ziliären Schlagfrequenz lässt sich zumindest theoretisch die Verbesserung des Schleimabtransportes erklären. [95]

Klinische Daten

Nach den Leitlinien der DEGAM [96] kann für die Behandlung der akuten Rhinosinusitis das Mischextrakt BNO-1016 empfohlen werden. Das BNO-1016-Extrakt ist in Österreich als „Sinupret intens“ (Handelsname in Deutschland: Sinupret extract) -überzogene Tabletten verfügbar. Laut Hersteller ist die Pflanzenmischung vierfach konzentrierter im Vergleich zum BNO-101 Extrakt (Sinupret Dragees). Die DEGAM Leitlinie bezieht sich in ihrer Empfehlung vorwiegend auf eine deutsche Studie aus dem Jahr 2016, (Jund et al.). [97] Darin wurden die gesammelten Daten von zwei Placebo-kontrollierten Studien an insgesamt 600 Patienten/innen mit akuter Rhinosinusitis analysiert. Es zeigten sich signifikante Symptomlinderungen (major symptom score) und ein rascherer Symptomrückgang in der Verumgruppe nach 15 tägiger Therapie mit 480mg BNO 1016. Melzer et al., stellten im Review aus 2006 ebenfalls positive Effekte auf die Symptome der Sinusitis mit dem BNO-101 Extrakt fest. [98] Es wurden darin zwei Placebo-kontrollierte randomisierte Doppelblindstudien eingeschlossen, in denen Sinupret adjuvant zu einer antibiotischen Therapie eingesetzt wurde. Das genannte Review (Melzer et al.) als auch die aktuelle Studie zum BNO-1016 Extrakt (Jund et al.) wurden vom Hersteller finanziert, worauf die Wertigkeit der Ergebnisse in Frage gestellt werden müssen.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen und Hypersensibilitätsreaktionen der Haut, seltener schwere anaphylaktische Reaktionen können auftreten. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden keine beschrieben. [97]

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung bei Kindern sind kaum Untersuchungen vorhanden. Dem Hersteller zufolge ist die Anwendung der Tropfen ab 2 Jahren dosisadaptiert möglich. Die Anwendung des BNO-101 wird ab 6 Jahren, des BNO-1016 Extrakts ab 18 Jahren empfohlen [91][99]

17.3.3 Pelargoniumwurzel

Die Extrakte aus den Wurzeln, der aus Afrika stammenden, Pelargonienarten *lat. Pelargonium sidoides* und *Pelargonium reniforme*, werden seit Jahrzehnten für die Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt. Ursprünglich wurde das Pelargonien- Präparat gegen Tuberkulose vom Engländer Charles Henry Stevens nach Europa gebracht. Das HMPC hat die Extrakte aus der Pelargoniumwurzel als traditionelle Arzneimittel für die Behandlung oberer respiratorischer Infekte eingestuft. [100] Die Indikationengebiete nach ESCOP sind Atemwegsinfektionen und banale Erkältungen. Monographien der Kommission E und der WHO wurden keine erstellt. Die am häufigsten verwendeten Drogenzubereitungen der Pelargonienarten, sind das „Flüssigextrakt (DEV 1:8-10) Extraktionsmittel Ethanol 11% (m/m)“ und das daraus zubereitete „Trockenextrakt (DEV 4-25:1) Extraktionsmittel Ethanol 11% (m/m)“. [101] Der Flüssigextrakt, welcher auch unter dem Namen EPs® 7630 zu finden ist, wurde am ausgiebigsten untersucht. Die wichtigsten Inhaltsstoffe des Extraktes sind Cumarine, phenolische Verbindungen und Gerbstoffe. Das in Deutschland als „Umckaloabo“ vertriebene Medikament, ist in Österreich unter dem Namen „Kaloba“ in Form von Tropfen, Sirupen und Filmtabletten im Handel. [102] Neben dem genannten Flüssigextrakt und dem daraus entstehenden Trockenextrakt, sind in Österreich noch weitere Phytopharmaka mit dem (DEV:4-7:1) 14% Ethanol Trockenextrakt [103] und einer (DEV:1:10) 15% Ethanol Tinktur [104] im Handel.

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakokinetische Daten zur Metabolisation, Aufnahme und Elimination liegen bis dato keine vor. Zum therapeutisch relevanten Inhaltsstoff, dem Cumarin, sind einige Informationen vorhanden. Etwa 2-6% des Cumarins erreichen den systemischen Kreislauf, wobei ein großer Teil beim first-Pass Effekt in der Leber metabolisiert wird. Die identifizierten Cumarinderivate im Extrakt zeigen keine strukturelle Ähnlichkeit mit Antikoagulantien. Vorwiegend vorhanden ist das Derivat 7-hydroxycoumarin, welches keine hepatotoxische Aktivität vorweist. [105] Die genauen Mechanismen wie der klinische Effekt bei Atemwegserkrankungen zustande kommt, sind nicht gänzlich geklärt. Dem Extrakt der Pelargoniumwurzel werden antiinfektive und immunmodulatorische Wirkungen zugesagt. *In-vitro* wurden eine schwache antibakterielle und antivirale Aktivität gezeigt. Der immunmodulierende Effekt wird durch ein Zusammenspiel mit Makrophagen und Monozyten sowie einer verbesserten Zytokin-Produktion erklärt. [106] Eine dosisabhängige Steigerung der Flimmerhärchen-Schlagfrequenz *in-vitro* lässt auch eine sekretomotorische Wirkung annehmen. [100]

Klinische Daten

In einem aktualisierten Cochrane Review aus 2013 [107] wurde das Pelargonium sidoides Extrakt für die Anwendung bei akuten respiratorischen Infekten analysiert. Acht doppelblind, randomisierte, kontrollierte Studien an Kindern und Erwachsenen wurden eingeschlossen. Der Einsatz bei akuter Bronchitis zeigte positive Auswirkungen auf die Symptome. Zur Anwendung bei akuter Sinusitis und der common-cold waren jeweils nur eine Studie verfügbar. Insgesamt resümierten die Autoren/innen eine schwache Evidenz für die Anwendung bei respiratorischen Infekten. Kritikpunkte der Autoren/innen waren, dass alle analysierten Studien vom Hersteller initiiert, in Osteuropa durchgeführt und es insgesamt wenig Daten zur Anwendung bei den jeweiligen Krankheitsentitäten vorhanden sind. Das HMPC sieht die Evidenz für Anwendung bei respiratorischen Infekten als nicht ausreichend an und gab eine „traditional-use“ Empfehlung ab. [100]

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall, epigastrische Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Schluckbeschwerden sind die am häufigsten beobachteten

Nebenwirkungen. Anaphylaktische Reaktionen in variabler Ausprägung sind ebenfalls möglich. Aufgrund von einigen dokumentierten hepatotoxischen Nebenwirkungen sollte der Einsatz bei Lebererkrankungen vermieden werden und bei Zeichen einer Hepatitis abgesetzt werden. Bis zum Jahr 2012 wurden 30 solcher Fälle dem deutschen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemeldet. [100]

Anwendung bei Kindern

Das HMPC empfiehlt in seiner Monographie aus 2012 die Anwendung bei Kindern erst ab einem Alter von 12 Jahren, aufgrund mangelnder Datenlage in der pädiatrischen Population. [100] Ein aktuelles Review aus 2018 fasste die Verwendung des EPs® 7630 Extraktes aus 8 kontrollierten Studien an Kindern von 1 -17Jahren zusammen. [108] Das Präparat erwies sich als gut verträglich und erreichte signifikante Symptomverbesserungen bei oberen respiratorischen Infekten und akuter Bronchitis

17.3.4 Roter Sonnenhut

Der Sonnenhut ist eine zu den Korbblütlern zugehörige und ursprünglich aus Nordamerika stammende Pflanze. Die in der Phytotherapie verwendeten Drogen sind die Blätter des purpurfarbenen Sonnenhuts und die Wurzeln der schmalblättrigen, blassen und purpurfarbenen Vertreter der Gattung. Traditionell angewendet werden die Wurzeln als adjuvante Therapie bei respiratorischen Infekten. Die Blätter des purpurfarbenen Vertreters werden traditionell zur äußerlichen Therapie bei kleinen oberflächlichen Wunden verwendet. Von der HMPC wird die perorale Anwendung der Blätter bei Erkältungskrankheiten als medizinisch anerkannt eingestuft. Die folgenden Ausführungen werden sich auf die Zubereitungen aus den Blättern der *Echinacea purpurea* L. für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen beziehen. Die verwendeten Zubereitungen sind der Presssaft (DEV: 1,5-2,5:1) aus den Frischpflanzen und getrocknete Presssäfte für die Herstellung von festen, oralen Darreichungen. Bekannte Inhaltsstoffe der Pflanzendroge sind Coffeinsäurederivate, Alkamide, ätherisches Öl, Polysacharide, Melanine sowie Lipoproteine. In Österreich sind Tabletten, Tropfen und Säfte als

Fertigarzneimittel verfügbar, Beispiele dafür sind: Echinacea „ratiopharm“- Tropfen und Echinacin MADAUS – Tabletten. [109][110][111][112]

Pharmakologische Eigenschaften

Die Daten zur Pharmakokinetik sind limitiert. Die meisten Untersuchungen beziehen sich auf spezielle Inhaltsstoffe der Pflanze, insbesondere die Coffeinsäurederivate und die Alkamide. Zu Letzteren ist ein bekannter Metabolismus mittels Cytochrom P450 bekannt. Zur Pharmakodynamik der Echinacea purpurea- Blätter gibt es vergleichbar viele präklinische und klinische Untersuchungen. Der Pflanzendroge werden immunmodulatorische Wirkungen durch Stimulierung der Phagozytose von Leukozyten und antiinfektive Eigenschaften zugeschrieben. Neben der Wirkung gegen Bakterien, Viren und Pilze sind auch positive Effekte auf die Wundheilung im Tierversuch gezeigt worden. Diese beschriebenen Wirkungen sind jedoch mit verschiedenen Zubereitungen und oder isolierten Einzelwirkstoffen aus der Pflanze untersucht worden. Inwieweit die Ergebnisse klinisch relevant und auf die in Österreich verwendeten Zubereitungen anwendbar sind, ist bis zu diesem Zeitpunkt unklar. [112]

Klinische Daten:

Vergleichbar viele Studien zeigen die klinische Anwendung der Pflanzendroge. Das am häufigsten verwendete Präparat ist der Echinacea Presssaft. Indikationen sind die Behandlung, aber auch die Prävention von unkomplizierten respiratorischen Infekten. Das HMPC schätzt die Frischpresssäfte des purpurnen Sonnenhut- Krauts für die Therapie der „common-cold“ als medizinisch anerkannt ein. Das Komitee bezieht sich in seiner Beurteilung vorwiegend auf zwei randomisierte doppelblinde Studien [113][114], in denen die Krankheitsdauer mit einer 10-tägigen Therapie signifikant verkürzt werden konnte. Ein Cochrane Review aus 2014 bewertete die Wirksamkeit der Echinacea für die Behandlung der „common-cold“ als nicht ausreichend belegt. [115] 24 Studien mit insgesamt 4632 Patienten/innen wurden in das Review eingeschlossen. Die verwendeten Zubereitungen und Darreichungsformen waren jedoch sehr heterogen, was eine allgemeine Schlussfolgerung nicht möglich macht.

Nebenwirkungen und Toxizität

Die Echinacea Präparate waren in den klinischen Studien durchwegs gut verträglich. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen in den Placebo-kontrollierten Studien unterschied sich nicht signifikant von den Kontrollgruppen. Am häufigsten wurden schlechter Geschmack der Zubereitung sowie Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Neben anderen milden gastrointestinalen Nebenwirkungen wurden einige Hypersensitivitäts-Reaktionen vor allem in Form von Urtikaria und Exanthenen verzeichnet. Das Quincke-Ödem, Bronchospasmen und schwere anaphylaktische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock wurden beobachtet. Die Frequenz dieser Vorfälle ist unklar. Eine Häufung von Hypersensitivitätsreaktionen wurde bei Patienten/innen mit atopischen Krankheitsbildern festgestellt. [112]

Wechselwirkungen

Die Echinacea purpurea Zubereitungen aus Kraut und Wurzeln induzieren die Cytochrom P450 Aktivität. Aufgrund des Mechanismus sind Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen theoretisch möglich. Das Wechselwirkungspotential von Zubereitungen der Echinacea purpurea wird als niedrig eingeschätzt. Konkrete Fälle von Wechselwirkungen sind nicht bekannt. [116]

Anwendung bei Kindern

Der HMPC zufolge ist die Evidenz für die Therapie bei Kindern unter 12 Jahren nicht ausreichend für eine „well-established-use“ Einschätzung. Auch die traditionelle Anwendung an Kindern konnte nicht über den geforderten Zeitraum von 30 Jahren erbracht werden. Somit wird die Anwendung für diese Altersgruppe nicht empfohlen. [112]

17.3.5 Efeu

Unter den Saponindrogen spielen die Efeublätter eine besondere Rolle, weil das Efeublätter-Extrakt in vielen Phytopharmaka als Monopräparat verwendet wird. In Österreich sind bis dato 25 solcher Efeu-Fertigpräparate registriert.

Um einige Beispiele zu nennen: Prospan Hustensaft, Luuf Efeu Hustenpastillen und Efeublätter Sanofi Sirup. [36] Es existieren Monographien aller wichtigen Gesellschaften über die Efeublätter. Der Kommission E und ESCOP zufolge werden sie bei Katarrhen der Luftwege und als symptomatische Behandlung chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen, sowie produktivem Husten eingesetzt. [117] Das HMPC hat die Verwendung als Expektorantien bei produktivem Husten für bestimmte Efeuextrakte als well-established eingestuft. Drei Trockenextrakte, ein Flüssigextrakt und ein Dickextrakt werden für die orale Anwendung der Einschätzung der HMPC-Mitglieder nach empfohlen [118]:

Trockenextrakt (DEV 4-8:1), Extraktionsmittel: Ethanol 24-30%

Trockenextrakt (DEV 6-7:1), Extraktionsmittel: Ethanol 40%

Trockenextrakt (DEV 3-6:1), Extraktionsmittel: Ethanol 60%

Flüssigextrakt (DER 1:1), Extraktionsmittel: Ethanol 70%

Dickextrakt (DER 2.2-2.9:1), Extraktionsmittel Ethanol 50%/Propylenglykol (98:2)

Wichtige Bestandteile der Efeupflanze sind Triterpensaponine, Monodesmoside, Flavonoide, Coffeinsäurederivate, Phytosterole und ätherisches Öl. Hauptsaponin ist das Hederacosid C, welches ein Prodrug des pharmakologisch relevanten α -Hederin ist. Im Europäischen Arzneibuch wird ein Mindestgehalt an 3,0 % Hederacosid C in der getrockneten Droge gefordert. [2][25]

Pharmakologische Eigenschaften

Die systemische Aufnahme von Saponinen nach oraler Gabe ist gering. Es wird angenommen, dass bis zu 30% α -Hederin innerhalb von 24 Stunden resorbiert werden. Einheitliche Daten zur Toxizität gibt es nicht. Die Relevanz der im Tierversuch beobachteten hämolytischen und embryotoxischen Wirkungen ist gering, da die untersuchten Dosierungen nach oraler Gabe beim Menschen nicht

erreicht werden können. Die empfohlene maximale orale Tagesdosis für Erwachsene beträgt 650mg Extrakt. Das entspricht einem Zehntel der im Tierversuch wiederholt getesteten subkutanen Dosis. Dem Efeuextrakt werden einige pharmakologische Wirkungen zugesagt, welche in mehreren nicht-klinischen Studien nachgewiesen wurden. Es wurden unter anderem spasmolytische, bronchodilatierende, sekretolytische, antiphlogistische und antiinfektiöse Wirkungen beobachtet. Viele der *in-vivo* und *in-vitro* durchgeführten Studien wurden mit isolierten Saponinen des Efeuextrakts durchgeführt. Der Mechanismus der klinisch beobachteten sekretolytischen Wirkung ist nicht gänzlich geklärt. Runkel et al. [119] konnte *in vitro* eine Hemmung der Internalisierung von β_2 - Rezeptoren in den Bronchien durch α -Hederin zeigen. Durch diesen Effekt wird die β -adrenerge Ansprechbarkeit erhöht. Folglich werden durch die Stimulierung der Rezeptoren die Alveolarepithelzellen (Typ II) zu einer erhöhten Surfactant Produktion angeregt. Dieser Effekt soll den zähflüssigen Bronchialschleim verflüssigen. Eine andere Theorie erklärt die sekretolytische Wirkung durch eine Sekretionssteigerung der Becherzellen in den Bronchien. Diese wird durch eine reflektorische Stimulation über den N. vagus aufgrund der Reizung der Magenschleimhaut ausgelöst. Die beschriebenen pharmakologischen Wirkungen eignen sich theoretisch für eine Anwendung bei entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, klinische Daten zur Pharmakodynamik sind jedoch nicht vorhanden. [118]

Klinische Daten

Die Anwendung von Efeuextrakten (vor allem des Extraktes EA 575®- DEV 5-7,5:1; Extraktionsmittel: 30% Ethanol) wurde in zahlreichen klinischen Studien beschrieben, doch wenige dieser Studien sind randomisiert und placebokontrolliert. Vergleichsstudien mit den Expektorantien Ambroxol und Acetylcystein zeigten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der klinischen Symptome bei Kindern und Erwachsenen mit akuter/chronischer Bronchitis. [120][121] In einem Review aus 2015 [122] konnten nur zwei Studien mit Efeu Extrakten und einer Placebo Kontrollgruppe gefunden werden. Beide Studien untersuchten das EA 575 Extrakt an Kindern (4-12J. und 6-11J.) mit Asthma bronchiale. In den klein gewählten Patientenkollektiven (24 und 30 Kinder) zeigten sich objektive Verbesserungen des Atemwegwiderstands und der Lungenparameter. [123][124] Ein weiteres Review [125] über die Effektivität der Efeupflanze bei akuten

respiratorischen Infekten, kritisiert die mangelhafte Qualität der Studien. Nur zwei der 10 inkludierten Studien entsprachen den geforderten Qualitätskriterien. Das Review resümierte schwache Evidenz für die Anwendung bei respiratorischen Infekten aufgrund der fehlenden Placebo-kontrollierten Studien. Die aktuellste Placebo-kontrollierte Studie aus 2016 konnte bei 181 erwachsenen Patienten/innen mit akutem Husten eine signifikante Reduktion subjektiver Faktoren wie Hustenschweregrad und hustenassoziierter Symptome zeigen. [126]

Nebenwirkungen

Eine Untersuchung an 9657 Patienten/innen, darunter 5181 Kinder die mit dem EA 575® Extrakt (Prospan Saft) über 7 Tage behandelt wurden, zeigte in 2,1% der Fälle Nebenwirkungen. Die beschriebenen unerwünschten Effekte waren vorwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen (1,5%). Seltener wurden allergische Reaktionen der Haut, Kopfschmerzen oder Palpitationen beschrieben. [127]

Anwendung bei Kindern

Es sind zahlreiche Studien über die Anwendung der Efeuextrakte bei Kindern vorhanden. Diese belegen durchgehend eine gute Verträglichkeit. Das HMPC hat die Anwendung bei Kindern von 2 bis 4 Jahren als „well-established-use“ eingestuft. Die Anwendung unter 2 Jahren ist aufgrund möglicher Symptomverschlechterungen kontraindiziert. Für alkoholhaltige Efeuextrakte werden maximale Tagesdosen von 150mg (2-5 Jahre) bzw. 210mg (6-12 Jahre) empfohlen. [118]

17.3.6 Thymian

Thymian, als wichtiger Vertreter der Ätherisch-Öl Drogen beziehungsweise das daraus gewonnene ätherische Öl, ist in vielen pflanzlichen Kombinationsarzneimitteln enthalten. Monopräparate spielen eine untergeordnete Rolle. Orale Darreichungen aus dem Thymiankraut bzw. Thymianöle werden traditionell bei Husten in Verbindung mit Erkältungskrankheiten eingesetzt. Verwendete Pflanzenteile sind die von getrockneten Stängeln abgestreiften Blätter und Blüten des *Thymus vulgaris* L. und *Thymus zygis* L. Die Inhaltsstoffe der Droge sind ätherisches Öl, Flavonoide, Triterpene, Phenolcarbonsäuren (darunter Kaffee-

und Rosmarinsäure), Biphenyle, Acetophenonglykoside und Polysaccharide. Das bis zu einer Konzentration von 2,5% enthaltene ätherische Öl enthält die Hauptkomponenten Thymol (30-70%), Carvacrol, p-Cymen, γ -Terpinen, 1,8-Cineol, Borneol und Linalool.[25] Wichtige Extrakt- Kombinationen mit Thymian sind Thymian-Primelwurzel, Thymian-Eibisch und Thymian-Efeu. Für Kombination Thymian- Primelwurzel existiert eine eigene Monographie der HMPC. Zwei Thymian- Primelwurzel- Flüssigextrakte und ein Trockenextrakt erhielten eine „well-established-use“ Einschätzung für die Therapie als Expektorans bei respiratorischen Infekten. [128][129]

Pharmakologische Eigenschaften

Daten zur Pharmakokinetik sind kaum vorhanden. Eine klinische Untersuchung zeigte nach einer Dosis Thymian Trockenextrakt (1,08mg Thymol) keine messbaren Thymol Spiegel im Plasma. [130] Die im Blut und Urin quantifizierbaren Metaboliten Thymol- Sulfat und Glucuronid erreichten ihre maximalen Konzentrationen in zwei Stunden und wiesen eine Halbwertszeit von 10,2 Stunden auf. Thymianextrakte zeigten *in-vitro* und *in- vivo* spasmolytische, antibakterielle, antifungale und antivirale Eigenschaften. Die antiviralen und antifungalen Eigenschaften gehen vorwiegend auf das ätherische Öl mit seinen wirksamen Komponenten Thymol und Carvacrol zurück. Die in den Studien getesteten Extrakte und isolierten Inhaltsstoffe wurden in sehr hohen Konzentrationen verwendet. Die klinische Relevanz der beobachteten Wirkungen bei üblichen Dosierungen ist bis dato unklar. [128]

Klinische Daten

Placebo- kontrollierte klinische Studien mit Thymianextrakten oder des ätherischen Thymianöls als einzelnen Bestandteil, sind keine vorhanden. Klinisch kontrollierte Studien sind nur für das Thymian-Primelextrakt vorliegend.

In Österreich ist die Kombination 160mg „Thymian Trockenextrakt (DEV:6-10:1) Extraktionsmittel Ethanol 70%“ und 60mg „Primelwurzel Trockenextrakt (DEV: 6-7:1) Extraktionsmittel Ethanol 47,4%“ unter den Handelsnamen Bronchithym Filmtabletten und Bronchipret® Thymian Primel Filmtabletten verfügbar. Dieses Extrakt wurde unter anderem in der Monographie der HMPC als „well-established“ eingestuft. Das HMPC bezieht sich in seiner Einschätzung dieses Extraktes auf eine doppelblind randomisiert Placebo-kontrollierte Studie. [126] 361 Patienten/innen mit

akuter Bronchitis wurden über 10 Tage mit Bronchipret Tabletten oder Placebo behandelt. Das Ergebnis der Studie war eine Reduktion der Hustenanfälle und Verbesserung der Symptomatik gemessen mit dem Bronchitis Severity Score (BSS). [129]

Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen der Einzel und Kombinations-Extrakte wurden nicht beobachtet. In den kontrollierten Studien mit Placebo konnten keine Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungshäufigkeit festgestellt werden. Gastrointestinale Beschwerden wie Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sowie anaphylaktische Reaktionen sind möglich. [128][129]

Anwendung bei Kindern

Die orale Anwendung der Thymianextrakte und des Thymianöls wird für die Altersgruppe unter 12 Jahren von der HMPC aufgrund mangelnder klinischer Daten nicht empfohlen. [128][132]

17.3.7 Eukalyptus

Traditionell wird Eukalyptus bei Husten in Verbindung mit Erkältungskrankheiten und bei lokalen Muskelschmerzen angewandt. Getrocknete Laubblätter des *Eucalyptus globulus* Labill. werden für Teezubereitungen und Extrakte verwendet. Eukalyptusblätter spielen in der Therapie keine wesentliche Rolle. Das ätherische Eukalyptusöl, welches mittels Wasserdampfdestillation und Rektifikation aus den frischen Blättern oder den frischen Triebspitzen verschiedener Eukalyptusarten gewonnen wird, findet sich neben oralen Darreichungen in Inhalaten, Balsamen und Badezusätzen wieder. Ähnlich wie die meisten ätherischen Öl- Drogen wird auch Eukalyptus vorwiegend als Kombination mit anderen pflanzlichen Zubereitungen in Fertigarzneimitteln verwendet. Eukalyptus enthält 1,5- 3,5% ätherisches Öl, daneben Phenolcarbonsäuren, Flavonoide, Triterpensäuren, Phloroglucinterpenderivate, Gerbstoffe und Polysaccharide. [25] Das Eukalyptusöl enthält hauptsächlich Eucalyptol, α -Pinen, Limonen, Mono- und Sesquiterpene. Durch Aufreinigung des Öles werden reizend wirkende Aldehyde wie Butyraldehyd,

Valeraldehyd oder Capronaldehyd ausgeschaltet. Cineol oder auch Eucalyptol genannt, ist der wirksamkeitsbestimmende und mengenmäßig größte Bestandteil (70-85%) des Eucalyptusöls. Der zu den Monoterpenen zählende Stoff, kommt auch in anderen ätherischen Ölen wie Cajeputöl, Niauliöl und Myrtol vor. Cineol wird in diversen Fertigarzneimitteln auch als isolierter Wirkstoff verwendet. Sie zählen *per-definitionem* nicht zu den Phytopharmaka. [133][134]

Pharmakologische Eigenschaften

Daten zur Verteilung, Elimination und Bioverfügbarkeit von Eukalyptus- Extrakten oder Eukalyptusöl sind keine vorhanden. Die meisten Informationen zur Pharmakokinetik handeln vom wirksamen Inhaltsstoff Cineol. Als lipophile Substanz wird Cineol gut über Haut und Schleimhäute resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt nach Metabolisierung über den Harn und die Atemluft. Inhalativ verabreicht, erreicht 1,8-Cineol die höchste Plasmakonzentration nach 18 Minuten. Die durchschnittliche Halbwertszeit beträgt 104 Minuten. [135] Nach peroraler Applikation werden maximale Plasmakonzentrationen nach 2,3- 2,6 Stunden erreicht. [77] *In-vivo* und *in-vitro* Untersuchungen des Eukalyptusöls und verschiedenster Eukalyptus-Extrakte zeigten antibakterielle, antifungale und antivirale Effekte gegen ein breites Spektrum von Erregern. 1,8-Cineol, der Hauptbestandteil des ätherischen Öls, hemmt zusätzlich die Zytokinproduktion. Dies wirkt antiinflammatorisch und reduziert die Hypersekretion von Schleim in den Atemwegen. Topisch auf der Haut angewandt, verbessert Eukalyptusöl die Durchblutung und wirkt kühlend. Ob die experimentell beobachteten Effekte klinische Relevanz für die Therapie von Atemwegserkrankungen haben, bleibt bislang unklar. Einige der antiinfektiösen Wirkungen wurden mit Konzentrationen des Eukalyptusöls durchgeführt, die unter physiologischer Bedingung im Menschen nicht erreicht werden. [133][134]

Klinische Daten

Trotz der großen Beliebtheit von Eukalyptuspräparaten und der langjährigen Nutzung, gibt es nur wenig wissenschaftlich verfügbare Daten zur Anwendung. Für das Eukalyptusöl und Eukalyptus- Extrakte als Monotherapie bei respiratorischen Erkrankungen, wurden keine klinischen Daten gefunden. Das HMPC schätzt die Eukalyptusextrakte und das Eukalyptusöl aufgrund mangelnder klinischer Daten als traditionelle Phytopharmaka für die Anwendung bei Husten und

Erkältungskrankheiten ein. Klinische Untersuchungen mit dem isolierten Wirkstoff 1,8-Cinol zeigen mögliche positive Effekte auf die Symptome der Rhinosinusitis [136] und bei Langzeitbehandlung eine Reduktion der Exazerbationen bei COPD. [137] Die in den Studien verwendeten Cineol Dosierungen von 3x 100-200mg sind vergleichbar mit den empfohlenen Dosierungen des Eukalyptusöls (2-5x 100-200mg). Mindestens 70% Cineol müssen laut europäischem Arzneimittelbuch im ätherischen Eukalyptusöl enthalten sein. [25] Ähnliche klinische Wirkungen des Eukalyptusöls sind plausibel, können jedoch aufgrund unbekannter pharmakologischer Wirkungen der restlichen Inhaltsstoffe nicht direkt übertragen werden. [134]

Nebenwirkungen

Es liegen keine Daten zur Häufigkeit von Nebenwirkungen vor. Folgende Nebenwirkungen nach peroraler Anwendung sind bekannt: Schwindel, Erbrechen und Durchfall. Lokale Hautreizungen können bei dermalen Applikation auftreten. Allergische Reaktionen in verschiedenen Schweregraden sind wie bei allen Phytopharmaka nachweisbar. [134]

Anwendung bei Kindern

Ätherische Öle, die als Inhalation oder topisch auf die Haut angewandt werden, können bei Kleinkindern über die Irritation der Nasenschleimhaut reflektorisch einen Laryngospasmus auslösen. [138] Aufgrund dieses Risikos ist die Anwendung unter 2,5 Jahren kontraindiziert. [134]

Diskussion

Phytopharmaka sind die ursprüngliche Form der Arzneimittel und werden seit dem Altertum zur medizinischen Behandlung angewandt. Ihre Verwendung basierte lange Zeit ausschließlich auf kollektiven Erfahrungen und Überlieferungen. Die moderne Phytotherapie versucht das Wissen über den Gebrauch pflanzlicher Substanzkompositionen auf eine wissenschaftliche Basis zu stellen. Der Versuch der rationalen Phytotherapie, sich von der Tradition zu distanzieren und als Teil der Schulmedizin akzeptiert zu werden, gestaltet sich als schwierige Aufgabe.

Ein Grund hierfür ist der gesonderte Zulassungsstatus von pflanzlichen Arzneimitteln. Phytopharmaka können in der Europäischen Union mit dem Beleg ihrer langjährigen Nutzung ohne Nachweis von klinischen und präklinischen Daten zugelassen werden. Anhand der vereinfachten Zulassungsverfahren ist es derzeit möglich, eine große Vielfalt an traditionell eingesetzten Pflanz Zubereitungen als Arzneimittel am Markt zu halten. Dies hat allerdings negative Folgen auf die wissenschaftliche Datenlage vieler Pflanz Zubereitungen. Wissenschaftlich bestätigte Informationen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik fehlen für die meisten Phytopharmaka gänzlich. Ohne gesetzliche Forderung haben die Hersteller wenig Antrieb in die präklinische und klinische Forschung von pflanzlichen Zubereitungen zu investieren. Der Erkenntnisgewinn traditionell eingesetzter pflanzlicher Präparate lässt sich zudem nur eingeschränkt schützen, wodurch die Finanzierung der Studien zusätzlich erschwert wird. [12]

Ein weiterer Grund ist die eingeschränkte Vergleichbarkeit von Studien zu Pflanzendrogen und pflanzlichen Zubereitungen. Phytopharmaka werden zum großen Teil aus Trockenextrakten hergestellt, deren inhaltliche Zusammensetzung von der Pflanze als Rohstoff und der Herstellung abhängt. Standardisierungen mit Hilfe von quantifizierbaren Markern und einheitliche Herstellungsverfahren ermöglichen die Produktion von vergleichbaren Zubereitungen. Viele der verfügbaren Studien einzelner Pflanzen sind jedoch mit verschiedensten Zubereitungen durchgeführt worden. Gewonnene Informationen zur Pflanzendroge, einem definierten Extrakt oder isolierten Inhaltsstoffen, lassen sich nur bedingt auf andere Zubereitungen übertragen. Metaanalysen zu Phytopharmaka müssen daher kritisch auf Einschlusskriterien betrachtet werden. Generelle Rückschlüsse auf Wirkungen der Pflanze sind nur eingeschränkt gültig. Extrakte, deren wirksame

Bestandteile nicht bekannt sind, werden vorwiegend über die einheitliche Herstellung definiert. Standardisierungen von Phytopharmaka ohne Kenntnis der Inhaltsstoffe auf welchen die Wirkung beruht, ist von fraglichem Nutzen. [139]

Phytopharmaka sind streng genommen Vielstoffgemische, bestehend aus Teilen der Inhaltsstoffe betreffender Pflanzen. Die pharmakologische Wirkung der Phytopharmaka ergibt sich aus den Einzelwirkungen der Inhaltsstoffe. Wirksamkeitsbeeinflussende Inhaltsstoffe können theoretisch positiv aber auch negativ miteinander interagieren. Besonders für die beliebten Kombinationen von pflanzlichen Extrakten, die im Vergleich zu den Einzeldrogen noch komplexere Substanzgemische darstellen ist dieser Punkt von großer Bedeutung. Ohne das Wissen über die Zusammensetzung und pharmakologischen Eigenschaften aller Inhaltsstoffe, ist der Einsatz immer mit Ungewissheiten verbunden.

Pflanzliche Arzneimittel werden als natürliche und nebenwirkungsarme Therapieoption eingeschätzt. Die in der vorliegenden Arbeit betrachteten Phytopharmaka für den Gebrauch bei Atemwegserkrankungen wiesen in der Tat vergleichsweise leichte Nebenwirkungen auf. Häufig beschriebene Nebenwirkungen waren gastrointestinaler Natur. Anaphylaktische Reaktionen in verschieden starker Ausprägung können jedoch für alle Phytopharmaka auftreten und wurden auch für die meisten Zubereitungen beschrieben.

Die Akzeptanz der Allgemeinheit für pflanzliche Therapien ist groß. Phytopharmaka werden vorwiegend als Selbstmedikation für leichte Erkrankungen und Befindlichkeitsstörungen eingesetzt. Die wichtigsten Indikationsgebiete von Phytopharmaka sind Atemwegserkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen sowie die Behandlung von Unruhezuständen und Schlafstörungen.

Unter den Atemwegserkrankungen steht die symptomatische Behandlung von Husten und Erkältungskrankheiten im Vordergrund. Die Wirkmechanismen der pflanzlichen Arzneimittel in diesem Bereich beschränken sich vorwiegend auf antitussive und expektorative Effekte.

Die Verwendung der meisten Phytopharmaka für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen wird durch ihren langjährigen traditionellen Einsatz gerechtfertigt. Klinisch kontrollierte Studien sind nur zu einem Bruchteil der verfügbaren Pflanzendrogen vorhanden. Die Kombinations-Phytopharmaka Myrtol und Sinupret können die Symptome bei akuter Sinusitis lindern. Das vorwiegend im Eukalyptusöl und anderen ätherischen Ölen enthaltene Cineol, scheint positive

Effekte auf die Symptome der Sinusitis zu haben und kann bei Langzeitbehandlung die Exazerbationen von COPD- Erkrankten senken. Von der HMPC werden bestimmte Efeuextrakte, Thymian-Primelextrakte und der Presssaft des roten Sonnenhuts für die symptomatische Behandlung oberer respiratorischer Infekte als medizinisch anerkannt angesehen. Unter den Studien auf denen sich das HMPC beruft, finden sich jedoch nur wenige, die aktuellen wissenschaftlichen Standards entsprechen. Weitere Forschung in Form von placebokontrollierten Studien wird benötigt, um die Ergebnisse zu bestätigen und den evidenzbasierten Einsatz in Zukunft rechtfertigen zu können.

Literaturverzeichnis

- [1] Schunder S., Phytotherapie – Von Urzeiten bis heute, Die wissenschaftliche Schwester der Volksmedizin, Journal für Ernährungsmedizin 2012; 14 (1), 18-2
- [2] Schilcher H., Leitfaden Phytotherapie, 5. Auflage, Elsevier GmbH, München 2016
- [3] Schulz V., „Rationale Phytotherapie“, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2004.
- [4] Kraft K., März R., „Die wissenschaftliche Basis der Phytotherapie,“ Zeitschrift für Phytotherapie, 2006; 27(6): 279-283
- [5] Deutsche Gesellschaft für Phytotherapie, <https://phytotherapie.de/de/>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [6] Österreichische Gesellschaft für Phytotherapie, <http://www.phytotherapie.at/>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [7] Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie, <http://www.smgp.ch/>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [8] Herbal medicinal products EMA:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf/; [Zugriff am 17.5.2018]
- [9] Helmstädter A., Staiger C., Traditionelle Anwendung: Eine Betrachtung zu pflanzlichen Arzneimitteln aus pharmaziehistorischer Sicht. Forsch Komplementmed 2012;19:93–98; DOI: 10.1159/000338601
- [10] Zulassungsverfahren BASG;
<https://www.basg.gv.at/arzneimittel/zulassungsverfahren/>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [11] Pflanzliche Arzneimittel BASG: <https://www.basg.gv.at/arzneimittel/faq-arzneimittel/pflanzliche-arzneimittel>
- [12] Dingermann T., Loew D., „Phytopharmakologie“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2003
- [13] Kooperation Phytopharmaka Fachbegriffe, Kommission E; <http://www.koop-phyto.org/arzneipflanzenlexikon/kommission-e.php>; [Zugriff am 17.5.2018]

- [14] Kooperation Phytopharmaka Fachbegriffe, ESCOP; <http://www.koop-phyto.org/arzneipflanzenlexikon/escop.php>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [15] European scientific cooperative on phytotherapy, aims and objectives: <http://escop.com/about-escop2/>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [16] WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1; <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [17] Kooperation Phytopharmaka Fachbegriffe, WHO; <http://www.arzneipflanzenlexikon.info/who.php>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [18] Richtlinie 2004/24/EG des europäischen Parlaments und des Rates, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0085:0090:de:PDF>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [19] EMA, committee on herbal medicinal products, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000264.jsp&mid=WC0b01ac0580028e7c; [Zugriff am 17.5.2018]
- [20] Kooperation Phytopharmaka Fachbegriffe, HMPC; <http://www.arzneipflanzenlexikon.info/hmpc.php>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [21] Karin K., Kelber O., Armbrüster N.: Pflanzliche Arzneimittel und Botanicals: Klare Abgrenzung muss sein; Zeitschrift für Phytotherapie 2013; 34(02): 54-55, DOI: 10.1055/s-0032-1331484
- [22] Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke: „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, 11. überarbeitete Auflage, Elsevier GmbH, München 2013
- [23] WHO, Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants 2003: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4928e/>; [Zugriff am 17.5.2018]
- [24] EMA, Guideline on good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin 2006: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf; [Zugriff am 17.5.2018]
- [25] Hänsel R., Sticher O., „Pharmakognosie- Phytopharmazie“, 9. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2010

- [26] Abb.1.1, Leitsubstanzen (LS) und ihre Bedeutung für die Qualitätssicherung bei der Herstellung von Phytopharmaka, Seite 10, Schilcher H., Leitfaden Phytotherapie, 5. Auflage, Elsevier GmbH, München 2016
- [27] Abb. 1.2. Technische Herstellungsverfahren von Phytopharmaka, Seite 7, Schulz V., „Rationale Phytotherapie“, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2004
- [28] EMA, Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113210.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [29] EMA, Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113209.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [30] WHO, Supplementary guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines,
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/SupplementaryGMPManufactureHerbalMedicinesTRS937Annex3.pdf?ua=1, [Zugriff am 17.5.2018]
- [31] Du, Y., Wolf, I. K., Zhuang, W., Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany, BMC Complementary and Alternative Medicine 2014,14:2182014,14:218, DOI:10.1186/1472-6882-14-218
- [32] Kinderarzneimittel BASG, <https://www.basg.gv.at/arzneimittel/faq-arzneimittel/kinderarzneimittel/kinderarzneimittel/> [Zugriff am 17.5.2018]
- [33] Dorsch W., Loew D., Meyer-Buchtela E. et.al, „Kinderdosierungen von Phytopharmaka“, 3. Auflage, Kooperation Phytopharmaka GbR, Bonn 2002
- [34] Falch B., Bachmann C., Anwendung pflanzlicher Arzneimittel in der Pädiatrie, Richtige Dosierungen bei Kleinkindern und Kindern; Ars Medici thema Phytotherapie 4/5/2010
- [35] EMA, Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070331.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]

- [36] Fachinformation Prospan Hustentropfen:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=11754&type=DOTC_FACH_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [37] Kelber, O., Steinhoff, B., Nauert, C., et al., Ethanol in herbal medicinal products for children: Data from pediatric studies and pharmacovigilance programs, *Wien Med Wochenschr.* 2017; 167(7): 183–188
- [38] EMA, Overview of recommendations for the uses of herbal medicinal products in the paediatric population,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/08/WC500147372.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [39] European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/01/WC500199890.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [40] community herbal monograph on *mentha x piperita* L., aetheroleum,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059313.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [41] European Union herbal monograph on *Sisymbrium officinale* (L.) Scop., herba, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/10/WC500176832.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [42] Community herbal monograph on *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia x vulgaris* Heyne or their mixtures, flos,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/07/WC500129854.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [43] Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V., Der Arzneimittelmarkt in Deutschland, 2016, https://www.bah-bonn.de/bah/?type=565&file=redakteur_filesystem%2Fpublic%2FBAH_Zahlembroschuere_2016_web.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [44] Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Pharma-Daten 2017,
http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Pharma-Daten/Pharmadaten_2017_DE.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]

- [45] EMA, Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [46] Monto, A.S., Epidemiology of viral respiratory infections, *The American Journal of Medicine*, Volume 112 , Issue 6 , 4 - 12
- [47] Arzneiverordnung in der Praxis, Atemwegsinfektionen,
 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 3. AUFLAGE 2013,
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Atemwegsinfektionen.pdf>, [Zugriff am 17.5.2018]
- [48] Kerry Bone, Principles and Practice of Phytotherapy, Modern Herbal Medicine, 2. Edition, Churchill Livingstone, 2012
- [49] Edris AE, Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. *Phytother Res.* 2007 Apr;21(4):308-23.
- [50] Bautista D. M., Siemens, J., Glazer M. et.al., The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold, *Nature* 448(7150):204-8 · August 2007
- [51] Kohlert C., van Rensen I., März R. et.al., Bioavailability and Pharmacokinetics of Natural Volatile Terpenes in Animals and Humans; *Planta Med* 2000; 66(6): 495-505; DOI: 10.1055/s-2000-8616
- [52] Piatkowska, E.; Rusiecka-Ziolkowska, J. Influence of Essential Oils on Infectious Agents; *Adv Clin Exp Med* 2016, 25, 5, 989–995
- [53] EMA, HMPC, Herbal medicines for human use: cough and cold,
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d, [Zugriff am 17.5.2018]
- [54] Tabelle 4.1: Aromatika (Ätherisch-Öl-Drogen), die bei Atemwegserkrankungen Verwendung finden, Seite 432-434, Schilcher H., Leitfaden Phytotherapie, 5. Auflage, Elsevier GmbH, München 2016
- [55] Tabelle 4.2: Ätherische Öle, die in hustenstillenden Mitteln bevorzugt Anwendung finden, Seite 216, Schulz V., „Rationale Phytotherapie“, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2004.
- [56] Tabelle 4.3 Ätherische Öle, die als Expektoranzien in Inhalaten, Erkältungssalben oder Kapseln angewendet werden, Seite 218, Schulz V.,

„Rationale Phytotherapie“, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2004.

- [57] Fachinformation zu ABTEI® Thymian –Hustensirup, https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=HERB-00035&type=DOTC_FACH_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [58] Fachinformation zu BRONCHOSTOP Hustenpastillen, https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=HERB-00087&type=DOTC_GEBR_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [59] EMA, Assessment report on *Thymus vulgaris* L. or *Thymus zygis* L. herba and veris L. or *Primula elatior* (L.) Hill, radix, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/06/WC500208438.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [60] Schmidgall J, Schnetz E, Hensel A; Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an ex vivo bioadhesion assay on buccal membranes; *Planta Med.* 2000 Feb;66(1):48-53
- [61] EMA, Assessment report on *Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l., thallus, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/05/WC500167173.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [62] Tabelle 4.2, Schleimstoffdrogen, die bei Atemwegserkrankungen Verwendung finden, Seite 437, Schilcher H., Leitfaden Phytotherapie, 5. Auflage, Elsevier GmbH, München 2016
- [63] Tabelle 4.4: Schleimdrogen, die als Tee oder als Bonbons bei Entzündungen des Pharynxgebietes husten- und schmerzlindernd wirken, Seite 224, Schulz V., „Rationale Phytotherapie“, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2004.
- [64] Heilpflanzen- Welt Bibliothek, Monographie BGA/BfArM (Kommission E), *Farfarae herba*, <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/farfarae-flos-huflattichblueten-farfarae-herba-huflattichkraut-farfarae-radix-huflattichwurzel.htm>, [Zugriff am 17.5.2018]
- [65] EMA, Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (Pas),

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2013/11/WC500154224.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [66] Fachinformation zu BRONCHOSTOP Hustensaft,
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=HERB-00086&type=DOTC_FACH_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [67] Runkel F, Prenner L, Häberlein H. In-vitro Studien: Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu, Pharmazeutische Zeitung 2005; S.19–25
- [68] Tabelle 4.3, Saponindrogen, die bei Atemwegserkrankungen Verwendung finden, Seite 437,438, Schilcher H., Leitfaden Phytotherapie, 5. Auflage, Elsevier GmbH, München 2016
- [69] Tabelle 4.5: Saponinführende Drogen, die als Expektoranzien verwendet werden, Seite 226, Schulz V., „Rationale Phytotherapie“, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2004.
- [70] EMA, European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/01/WC500199890.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [71] EMA, European Union herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. or *Thymus zygis* L., herba and *Primula veris* L. or *Primula elatior*(L.) Hill, radix,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/06/WC500208441.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [72] Informationen zu Pflanzendrogen, Monographien Kommission E,
<https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/>, [Zugriff am 17.5.2018]
- [73] Tabelle 4.4, Arzneidrogen, die bei Atemwegserkrankungen Verwendung finden, Seite 439,440; Schilcher H., Leitfaden Phytotherapie, 5. Auflage, Elsevier GmbH, München 2016
- [74] European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2015/04/WC500185437.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [75] Klose P, Kraft K, Cramer H, et.al., Phytotherapie in den medizinischen S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen

- Fachgesellschaften - eine systematische Übersichtsarbeit. *Forsch Komplementmed* 2014;21:388-400
- [76] OTC- Marktanalyse 2017, Die OTC-Lieblinge der Apothekerinnen und Apotheker. Empfehlungsverhalten und Verkaufszahlen mit Marktanalyse. *Pharmaceutical Tribune, Medizin Medien Austria GmbH*, 2017
- [77] Schwabe U., Paffrath D., Ludwig W., Klauber J., *Arzneiverordnungs-Report 2017*; Springer-Verlag GmbH, Berlin 2017
- [78] Fachinformation GeloMyrtol 120mg – Kapseln;
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=11854&type=DOTC_FACH_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [79] Zimmermann, T., Seiberling, M., Thomann, P et. al., The relative bioavailability and pharmacokinetics of standardized myrtol, *Arzneimittelforschung*. 1995 Nov;45(11):1198-201
- [80] Begrow, F., Bockenholt, C., Ehmen, M., et. al., Effect of myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: ciliary beat frequency and mucociliary clearance as parameters, *Adv Ther*. 2012 Apr;29(4):350-8, DOI: 10.1007/s12325-012-0014-z
- [81] Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K, The influence of a secretolytic drug on mucociliary clearance of the maxillary sinus, *Laryngorhinootologie*. 1995 Dec;74(12):733-7.
- [82] Han, D., Wang, N., Zhang, L., The effect of myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time, *Am J Rhinol Allergy*. 2009 Nov-Dec;23(6):610-4.
- [83] Papparoupa, M., Gillissen, A., Is Myrtol® Standardized a New Alternative toward Antibiotics?, *Pharmacogn Rev*. 2016 Jul-Dec; 10(20): 143–146.
- [84] Federspil, P., Wulkow, R., Zimmermann, T., Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo, *Laryngorhinootologie*. 1997 Jan;76(1):23-7.
- [85] Gillissen, A., Wittig, T., Ehmen, M. et. al., A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol(R) forte in acute bronchitis, *Drug Res (Stuttg)*. 2013 Jan;63(1):19-27
- [86] Matthys H., de Mey C., Carls C. et. al, T. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind,

- placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol, *Arzneimittelforschung*. 2000 Aug;50(8):700-11.
- [87] Meister, R., Wittig, T., Beuscher, N. et.al., Efficacy and tolerability of myrtol standardized in long-term treatment of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled study. Study Group Investigators, *Arzneimittelforschung*. 1999 Apr;49(4):351-8
- [88] Beeh, K. M., Beier, J., Candler, H., et.al, Effect of ELOM-080 on exacerbations and symptoms in COPD patients with a chronic bronchitis phenotype - a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Nov 23;11:2877-2884. eCollection 2016.
- [89] Gall, H., Kohler, A., Peter, R. U., Anaphylactic shock reaction to dibutyl-phthalate-containing capsules, *Dermatology*. 1999;199(2):169-70.
- [90] Sengespeik, H. C., Zimmermann, T., Peiske, C. et.al., Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic respiratory infections in children. A multicenter post-marketing surveillance study, *Arzneimittelforschung*. 1998 Oct;48(10):990-4
- [91] Fachinformation zu Sinupret Dragees,
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-23273&type=DOTC_FACH_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [92] Glatthaar-Saalmuller, B., Rauchhaus, U., Rode, S., et.al, A. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret(R) against viruses causing respiratory infections, *Phytomedicine*. 2011 Dec 15;19(1):1-7.
- [93] Rossi, A., Dehm, F., Kiesselbach, C., et al, The novel Sinupret(R) dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo, *Fitoterapia*. 2012 Jun;83(4):715-20, doi: 10.1016/j.fitote.2012.02.008. Epub 2012 Mar 2.
- [94] Zhang, S., Skinner, D., Hicks, S. B., et al. Sinupret activates CFTR and TMEM16A-dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance, *PLoS One*. 2014 Aug 12;9(8):e104090, doi: 10.1371/journal.pone.0104090. eCollection 2014
- [95] Kreindler, J. L., Chen, B., Kreitman Y., et al, The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures, *Am J Rhinol Allergy*. 2012 Nov-Dec;26(6):439-43

- [96] Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V., Rhinosinusitis S2k-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012_S2k_Rhinosinusitis_2017-12_01.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [97] Jund, R., Mondigler, M., Stammer, H., et al, Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral Rhinosinusitis, *Acta Otolaryngol.* 2015 Jan;135(1):42-50., DOI: 10.3109/00016489.2014.952047.
- [98] Melzer J, Saller R, Schapowal A, et al, Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis., *Forsch Komplementmed.* Apr 2006;13(2):78-87, DOI:10.1159/000091969
- [99] Fachinformation zu Sinupret intens, überzogene Tablette, https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=135965&type=DOTC_FACH_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [100] Assessment report on *Pelargonium sidoides* DC and/or *Pelargonium reniforme* Curt., radix, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/02/WC500138812.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [101] Kolodziej, H., Schulz, V., Umckaloabo®, Teil 1 Von der traditionellen Anwendung zum modernen Phytotherapeutikum; *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin* 16(1):12-17 February 2004
- [102] Fachinformationen zu Kaloba – Sirup, https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=736628&type=DOTC_FACH_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [103] Fachinformation zu DiaPelargo Filmtabletten: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=HERB-00048&type=DOTC_FACH_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [104] Fachinformation zu Peloide Tropfen, https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=HERB-00046&type=DOTC_FACH_INFO, [Zugriff am 17.5.2018]
- [105] Loew D., Hauer H., Koch E., Cumarine in pflanzlichen Arzneimitteln Differenzierte Risikobetrachtung, *Pharmazeutische Zeitung* 154(7):552-561

- [106] Conrad, A., Kolodziej, H., Schulz, V., Pelargonium sidoides-extract (EPs 7630): registration confirms efficacy and safety, Wien Med Wochenschr. 2007;157(13-14):331-6.
- [107] Timmer, A., Gunther, J., Motschall, et al, Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections, Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 22;(10):CD006323.
- [108] Careddu, D., Pettenazzo, A., Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children, Int J Gen Med. 2018; 11: 91–98.,
DOI: 10.2147/IJGM.S154198
- [109] Assesment report on Echinaceae pallida (nut.) nutt.,radix,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018249.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [110] Assessment report on Echinacea angustifolia DC., radix,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/05/WC500127888.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [111] Assessment report on Echinacea purpurea (L.) Moench, radix,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2017/08/WC500233235.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [112] Assessment report on Echinacea purpurea (L.) Moench., herba recens,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2015/04/WC500185435.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [113] Hoheisel O, Sandberg M, Bertram S, et al, Echinagard treatment shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled clinical trial, Eur J Clin Res 1997, 9:261-268
- [114] Schulten B, Bulitta M, Ballering-Bruhl B, et al, Efficacy of Echinaceae purpurea in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial. Arzneimittelforschung 2001, 51(11):563-568

- [115] Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, et al, Echinacea for preventing and treating the common cold, Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD000530. DOI: 10.1002/14651858.CD000530.pub3.
- [116] Freeman, C., Spelman, K. A critical evaluation of drug interactions with Echinacea spp., Mol Nutr Food Res. 2008 Jul;52(7):789-98. doi: 10.1002/mnfr.200700113.
- [117] Kooperation Phytopharmaka Arzneipflanzenlexikon, <http://www.arzneipflanzenlexikon.info/efeu.php>, [Zugriff am 17.5.2018]
- [118] Assessment report on Hedera helix L., folium, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/01/WC500199887.pdf , [Zugriff am 17.5.2018]
- [119] Runkel F, Prenner L, Häberlein H., In-vitro Studien: Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. Pharm Ztg 2005; 150: 19–25
- [120] Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M, Kaster HG,. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1993, 69(3): 61-66
- [121] Bolbot Y, Prokhorov E, Mokia S, et al., Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5-7.5:1) ivy leaves extract and Acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. Drugs of Ukraine 2004, 11: 1-4
- [122] Lang, C., Rottger-Luer, P. and Staiger, C., A Valuable Option for the Treatment of Respiratory Diseases: Review on the Clinical Evidence of the Ivy Leaves Dry Extract EA 575(R), Planta Med. 2015 Aug;81(12-13):968-74.
- [123] Mansfeld HJ, Hohre H, Regges R, et al, Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. Münchener Medizinische Wochenschrift 1998, 140(3): 26-30
- [124] Zeil, S., Schwanebeck, U. Vogelberg, C., Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma, Phytomedicine. 2014 Sep 15;21(10):1216-20
- [125] Holzinger, F., Chenot, J. F., Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2011, Article ID 382789, 9 pages

- [126] Schaefer, A., Kehr, M. S., Giannetti, B. M., et al, A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575((R))) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough, *Pharmazie*. 2016 Sep 1;71(9):504-509.
- [127] Fazio, S., Pouso, J., Dolinsky, D., et al. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients, *Phytomedicine*. 2009 Jan;16(1):17-24. Epub 2006 Jul 24.
- [128] Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *vulgaris zygis* L., herba: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/06/WC500167810.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [129] Assessment report on *Thymus vulgaris* L. or *Thymus zygis* L., herba and *Primula veris* L. or *Primula elatior* (L.) Hill, radix, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/06/WC500208438.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [130] Kohlert C, Schindler G, März RW, et al, Systematic availability and pharmacokinetics of thymol in humans, *J Clin Pharmacol* 2002, 42: 731–737
- [131] Kemmerich B., Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial, *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607-15
- [132] Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., aetheroleum, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/12/WC500100055.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [133] Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., folium, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/04/WC500142241.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]
- [134] Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T.Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/05/WC500166508.pdf, [Zugriff am 17.5.2018]

- [135] Jäger W, Nasel B, Nasel C, et al, Pharmacokinetic studies of the fragrance compound 1,8-cineol in humans during inhalation, *Chem Senses* 1996, 21:477-480
- [136] Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U., Therapy for acute non-purulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind randomised, placebo-controlled trial., *Laryngoscope* 2004, 114:738-742
- [137] Worth H, Schacher C, Dethlefsen U., Concomitant therapy with cineole (eucalyptol) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respir Res* 2009, 10:69-75
- [138] Jorch G. Auslösungsmechanismus des Kratschmer-Reflexes. *Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt* 2009, 41:384
- [139] Lüllmann, H., K. Mohr, M. Wehling, *Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York 2003