



# Die wissenschaftliche Basis der Phytotherapie

Karin Kraft, Reinhard März

Phytotherapie ist die Anwendung von Pflanzen oder Pflanzenteilen sowie deren Zubereitungen zur Heilung oder Linderung von Krankheiten, krankhaften Funktionszuständen oder Beschwerden. Im medizinischen Verständnis von Gesundheit und Krankheit basiert sie ohne Einschränkungen auf der (natur-) wissenschaftlichen Medizin, sie hat also keine eigenen Theorien oder Lehren hinsichtlich des menschlichen Körpers (Anatomie, Histologie), seiner Funktionsweise (Physiologie, Biochemie), der Entstehung und Erkennung von Krankheiten (Pathologie, Pathophysiologie, Pathobiochemie, Diagnostik) und der Art und Weise, wie Wirkstoffe Körperfunktionen beeinflussen (Pharmakologie, Toxikologie). Der Zusammenhang von Dosis und Wirkung wird in der Phytotherapie als pharmakologisch charakterisierbar aufgefasst. Die betreffenden Arzneimittel wer-

den als Phytopharmaka (synonym für »pflanzliche Arzneimittel«, im europäischen Sprachgebrauch »Herbal Medicinal Products«) bezeichnet. Die pharmakologische, toxikologische und klinische Prüfung von Phytopharmaka erfolgt mit den gleichen Verfahren, mit denen chemisch definierte Wirkstoffe geprüft werden.

## Die Wirkstoffe der Phytotherapie

Das Arzneimittelgesetz betrachtet die Arzneipflanze bzw. ihre Zubereitungen formal als *einen* Wirkstoff; stofflich ist dieser Wirkstoff als mehr oder weniger komplexes Vielstoffgemisch zu charakterisieren, dessen Zusammensetzung durch das Ausgangsmaterial (Ganzpflanze oder Pflanzenteile, meist in getrockneter Form, als »Droge« bezeichnet), das Auszugsmittel

und das Herstellungsverfahren bestimmt ist. Durch kontrollierten Anbau (soweit möglich) sowie validierte Herstellungs- und Kontrollprozesse werden die natürlich bedingten Schwankungen in der stofflichen Zusammensetzung minimiert, so dass heutige Phytopharmaka weitgehend gleichbleibende Inhaltsstoffspektren aufweisen. Durch die Steuerung des Herstellungsprozesses können Spezialextrakte mit besonderen stofflichen Merkmalen entwickelt werden, die ein spezifisches Wirkungsprofil bei einer in der Regel reduzierten Toxizität aufweisen.

Bei der wissenschaftlichen Beurteilung von Vielstoffgemischen hinsichtlich der pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften muss die Tatsache, dass das Inhaltsstoffspektrum eines Phytopharmakons durch Ausgangsmaterial, Extraktionsmittel und Herstellungsprozess bestimmt ist, berücksichtigt werden. Das betrifft in erster Linie die Übertragbarkeit pharmakologischer, toxikologischer und klinischer Daten auf andere Phytopharmaka aus der gleichen Droge.

## Gesamteffekt

Die verschiedenen Inhaltsstoffe eines pflanzlichen Arzneimittels haben unterschiedliche pharmakologische und biopharmazeutische Wirkungen, deren Gesamteffekt den resultierenden, klinisch genutzten, d.h. therapeutischen Effekt darstellt. Die einzelnen zu diesem Gesamteffekt führenden Beiträge der Komponenten des Vielstoffgemisches sind über geeignete Untersuchungen charakterisierbar und objektivierbar. Dies hat bei einzelnen

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Phytotherapie versteht sich als naturwissenschaftliche Therapierichtung, deren Arzneimittel Vielstoffgemische sind (6, 11, 19, 20). Daraus ergibt sich, dass die Gesamtaktivität eines Phytopharmakons als Summe der Aktionen und Interaktionen seiner Inhaltsstoffe bestimmt wird, wobei die Aktivitäten dieser Inhaltsstoffe pharmakologischer oder biopharmazeutischer Natur sein können. Implizit kann von einem Synergieeffekt immer dann ausgegangen werden, wenn eine Wirkung oder Wirksamkeit nicht mit dem gleichen Nutzen-Risiko-Verhältnis durch einen einzelnen Inhaltsstoff ausgelöst werden kann; auch die Existenz negativer Interaktionen ist möglich. Erste explizite Nachweise von Synergieeffekten liegen vor und bestätigen das Konzept des »Gesamteffektes« bei pflanzlichen Arzneimitteln. Diese naturwissenschaftliche Auffassung des Vielstoffgemisches ist eine explizite Abkehr von der Vorstellung der »*quinta essentia*« als dem (singulären) Wirkprinzip in Arzneipflanzen. Synergistische Effekte müssen gezielt beforscht werden, in ihrer Nutzung liegt eine große Chance zur Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie.

## Schlüsselwörter

Phytotherapie, Grundsatzpapier, Synergie, Gesamteffekt

Drogen zur Unterscheidung zwischen Hauptwirkstoffen und wirksamkeitsmitbestimmenden Stoffen geführt. Damit können aber auch Drogen oder Drogenzubereitungen in solche mit eindeutig charakterisiertem Hauptwirkstoff bzw. -gruppe, in solche mit charakterisierten wirksamkeitsrelevanten Stoffen bzw. in solche, bei denen bislang keine eindeutig wirksamkeitsbestimmenden oder -mitbestimmenden Wirkstoffe bekannt sind, eingeteilt werden. Diese Einteilung wird nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis vorgenommen.

Die Wirkung eines pflanzlichen Wirkstoffes (d.h. also des Vielstoffgemisches) ist synergistisch<sup>1</sup>, wenn der Gesamteffekt nicht mit gleichem Nutzen-Risiko-Verhältnis durch einen einzelnen Inhaltsstoff des Stoffgemisches erreicht werden kann.

Auch negative Interaktionen (Antagonismen) sind möglich, wenn erwünschte Wirkungen einzelner Inhaltsstoffe durch entgegenwirkende Effekte anderer Inhaltsstoffe aufgehoben werden.

## Implikationen

### ► Forschung mit Phytopharmaka

Die in der pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Forschung gebräuchlichen wissenschaftlichen Methoden können ohne Einschränkung auch bei pflanzlichen Wirkstoffen angewendet werden. Dabei sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Die **Bioverfügbarkeit** eines Stoffgemisches kann nur anhand von ausgewählten Inhaltsstoffen charakterisiert werden. Diese sind unter Umständen nur für einen Teil der Effekte verantwortlich, die den Gesamteffekt generieren. Für Phytopharmaka, bei denen die Wirksamkeit ausschließlich auf eine einzige Substanz oder Substanzgruppe, die als wirksamkeitsbestimmend erachtet wird, zurückgeführt werden kann (Drogen der Klasse A), sind

Plasmakonzentrationsverläufe (Kinetiken) und gelegentlich Konzentrationen in Zielorganen von diesen Substanz(en) als klinisch relevant anzusehen. Bei Drogen der Klasse B kann man ebenfalls Plasmakinetiken von Inhaltsstoffen bestimmen. Diese Messwerte bilden aber möglicherweise nur einen Teil des Geschehens ab: dann nämlich, wenn weitere, bislang nicht als wirksamkeitsrelevant erkannte und deshalb nicht berücksichtigte Inhaltsstoffe enthalten sind oder wenn im Plasma nicht bestimmte oder bestimmbar Inhaltsstoffe vorliegen, die entweder direkt wirksamkeitsmitbestimmend sind oder indirekt an der Wirkung beteiligt sind, indem sie z.B. die Bioverfügbarkeit anderer Inhaltsstoffe als sog. »Co-Effektoren« beeinflussen. Bei Phytopharmaka der Klasse C, bei denen weder wirksamkeitsbestimmende noch wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe, sondern nur analytisch bedeutsame Leitsubstanzen bekannt sind, sind Bioverfügbarkeitsuntersuchungen klinisch nicht relevant. Die klinische Pharmakologie von Phytopharmaka ist deshalb über effektkinetische Untersuchungen oftmals relevanter charakterisierbar als durch die Bestimmung von Wirkstoffspiegeln.

**In-vitro-Assays** mit pflanzlichen Wirkstoffen müssen unter den Gesichtspunkten beurteilt werden, dass bestimmte Substanzen und Substanzklassen des Stoffgemisches in vivo metabolischen Prozessen unterliegen und/oder in ihren biopharmazeutischen Eigenschaften (die in vitro nicht zweifelsfrei festgestellt werden können) von weiteren Inhaltsstoffen des Stoffgemisches beeinflusst werden. Die Ergebnisse aus diesen Assays können somit »falsch-positiv« oder »falsch-negativ« sein. Schlussfolgerungen zu Ergebnissen aus In-vitro-Systemen müssen deshalb Überlegungen zur Biopharmazie und zum Metabolismus der untersuchten Stoffe enthalten, und die Ergebnisse sollten bei vermuteter klinischer Relevanz in In-vivo-Studien überprüft werden (8).

**Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge** von Stoffgemischen sind dann komplizierter als die von Reinstoffen, wenn sie Resultante verschiedener Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind, d.h. das Resultat von Interaktionen darstellen, deren Ausmaß von der

Dosis der jeweiligen Einzelsubstanzen (oder Substanzklassen) abhängig sein kann.

### ► Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe

Pflanzliche Wirkstoffe werden in der Therapie einzeln oder als Kombinationen verwendet. Da pflanzliche Wirkstoffe *per se* Vielstoffgemische darstellen, ergibt ihre Kombination ein nochmals komplexeres Stoffgemisch, dessen stoffliches und damit pharmakologisches Profil differenzierter zu dem der jeweiligen Kombinationspartner ist. Die Randschärfe des pharmakologischen Profils ist aufgrund der im Ausgangspunkt bereits vorliegenden Komplexität der Kombinationspartner und damit auch des neuen Wirkstoffgemisches weniger ausgeprägt als bei Kombinationen aus unterschiedlichen, chemisch definierten Wirkstoffen.

Für Kombinationen einschließlich solcher aus pflanzlichen Wirkstoffen fordert das Arzneimittelgesetz den Nachweis, dass jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet. Die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel müssen in einer risikogestufteten Bewertung berücksichtigt werden. Ein entsprechendes risikogestuftetes Beurteilungsmodell für pflanzliche Kombinationsarzneimittel ist im Jahr 1988 von der Gesellschaft für Phytotherapie e.V. entwickelt worden (9). Danach erfolgt die adäquate Beurteilung einer Kombination über die Beurteilung der Risiken der einzelnen Partner sowie ihres Einflusses auf die Nutzen-Risiko-Bewertung der Kombination anhand der Monographien der Kombinationsbestandteile und unter Berücksichtigung aktuellen Erkenntnismaterials. Bei nebenwirkungsarmen Arzneimitteln begründet der Wirksamkeitsnachweis für das Gesamtpräparat in Verbindung mit der Darlegung der Plausibilität der Kombination die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Kombination.

Vom damaligen Bundesgesundheitsamt war ein Arbeitspapier der Kommission E mit dem Titel »Beurteilungskriterien für fixe Arzneimittelkombinationen« publi-

<sup>1</sup> In der Verwendung des Terminus hält sich diese Arbeit an die von Berenbaum (1) erarbeiteten Grundlagen.

ziert worden, welches auf dem Grundgedanken beruht, dass die einzelnen wirksamen Bestandteile einen positiven Beitrag zur Beurteilung des Gesamtpräparates leisten müssen, indem sie zur Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit beitragen. Kombinationspartner müssen in einer für die Wirksamkeit angemessenen Dosierung enthalten sein. Fixe Kombinationen können positiv beurteilt werden, wenn eine additive oder überadditive Wirksamkeit für das Gesamtpräparat vorliegt, wenn unerwünschte Wirkungen verringert werden können, oder wenn durch die Kombination eine Therapievereinfachung oder eine Verbesserung der Therapiesicherheit möglich ist (2).

Phytotherapeutische Kombinationen, die diesen Maßstäben genügen, werden als »rationale« Kombinationen, die nach dem Arzneimittelgesetz zugelassen werden, von traditionellen Kombinationen unterschieden, für die in Übereinstimmung mit dem EG-Recht die Kategorie der »traditionellen Arzneimittel« (entsprechende europäische Nomenklatur) geschaffen wurde (7).

### ► Indikationen der Phytotherapie

In einigen Indikationsgebieten werden pflanzliche Wirkstoffe/Phytopharmaka besonders häufig angewandt. Das ist empirisch und historisch begründet und liegt nicht an der prinzipiellen Unvereinbarkeit von »pflanzlich« mit bestimmten, z.T. erst in den letzten Jahren im Rahmen des medizinischen Fortschrittes genau definierten Diagnosen. Die weit verbreitete Vorstellung, dass pflanzliche Wirkstoffe wegen ihrer pflanzlichen Natur bei bestimmten Indikationen nicht wirken können, ist dagegen dogmatisch und entbehrt einer wissenschaftlichen Grundlage. Was das Potential pflanzlicher Wirkstoffe betrifft, sei daran erinnert, dass hochpotente Wirkstoffe der Schmerztherapie pflanzlichen Ursprungs sind und dass es viele starke pflanzliche Gifte gibt.

Dass pflanzliche Wirkstoffe und Arzneimittel bei bestimmten Indikationen/Diagnosen bevorzugt angewendet werden, liegt vorwiegend daran, dass eben für die

se Indikationen pflanzliche Wirkstoffe und Arzneimittel mit empirisch und/oder durch klinische Studien belegtem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Verfügung stehen. Hingegen ist der finanzielle Aufwand für Neuentwicklungen bzw. Indikationserweiterungen für die meist kleinen mittelständischen Hersteller zu hoch. Die großen Pharmakonzerne beforschen komplexe pflanzliche Wirkstoffe für neue Indikationen dagegen deswegen nicht, weil die Möglichkeit der exklusiven Nutzung (Patentierung) nicht gegeben ist, Phytopharmaka in der Regel nicht erstattungsfähig sind (6) und damit eine Gewinnerzielung fraglich ist. Zudem sind die Kosten der Herstellung und Qualitätskontrolle bei Vielstoffgemischen oft höher.

## Evidenzbasis der Phytotherapie

### ► Wirkungen und Wirksamkeit

Für etliche Arzneipflanzen, die heute noch in Gebrauch sind, lässt sich die Verwendung bis auf die ersten überlieferten Zeugnisse der Arzneitherapie, d.h. mehr als 2000 Jahre vor Christus, zurückverfolgen. Im Verlauf der Medizin- und Pharmaziegeschichte war die Therapie mit Arzneipflanzen einer ständigen Konkurrenz durch andere Behandlungsmethoden ausgesetzt. Diese erreichte im Zeitalter der sich entwickelnden Naturwissenschaften, d.h. ab ca. 1800, einen ersten Höhepunkt, als die Suche nach »dem Wirkstoff« (in Fortführung der Idee der »*quinta essentia*« von Paracelsus) zur Identifikation und Reindarstellung (und ggf. synthetischer Produktion, um die Herstellungskosten zu reduzieren) und dann oft zur klinischen Verwendung des isolierten Wirkstoffs führte. Nicht selten wurden solche Naturstoffe auch zum Ausgangspunkt chemischer Modifikationen, wobei die Verbesserung der pharmakologischen Eigenschaften und/oder der Wunsch nach exklusiver Verfügbarkeit und Patentierbarkeit die Triebfedern waren<sup>2</sup>. Bekannte Beispiele sind Ephedrin, Atropin, Morphin, Salicin, Chinin, Reserpin, Scopolamin, Theophyllin, Colchicin, Curare, Artemisinin, Ergotamin und, in neuerer Zeit, Taxol oder Galantamin. Die Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln hat sich aber trotz der enormen Entwicklung im Bereich

der pharmazeutischen Chemie und Biologie<sup>3</sup> – und auch der nicht medikamentösen Methoden – in verblüffender Weise in der Praxis des therapeutischen Alltags bei Patienten, Apothekern und Ärzten behauptet. Erst seitdem die Phytopharmaka bis auf wenige Ausnahmen nicht mehr durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattungsfähig sind, nahm die Verordnungshäufigkeit, aber nicht ihre Beliebtheit in der Bevölkerung (12) ab.

Hinsichtlich der Evidenzbasis begründet die lange Geschichte des Gebrauchs pflanzlicher Arzneistoffe und ihrer dokumentierten Verwendung in der Medizin einschließlich der damit einhergehenden Selektion eine eigene, zusätzliche Kategorie der »empirischen Bewährung«, die mit den Evidenzniveaus I bis IV nicht erfasst wird. Deren Fehlen bei der Bewertung von Therapieverfahren hat – wie verschiedene Beispiele in jüngster Zeit gelehrt haben – zu spektakulären Marktrücknahmen von neuen chemisch definierten Substanzen geführt. Pflanzliche Wirkstoffe bzw. Phytopharmaka sind jedoch in jedem der Evidenzniveaus I bis IV vertreten. Es besteht Hoffnung, dass die »Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of Community herbal monographs for well-established and of Community herbal monographs/entries to the Community lists for traditional herbal medicinal products/substances/preparations« der EMEA diese Problematik besser berücksichtigt (10).

Evidenz kann somit nur wirkstoff-, präparate- bzw. indikationsspezifisch generiert werden, nicht aber für eine gesamte Therapierichtung, wie z.B. »die Phytotherapie«, was gelegentlich noch immer gefordert wird. Bei der Diskussion der Evidenzlage

2 Die Suche nach neuen Wirkstoffen im Pflanzenreich erfolgt heutzutage auf hohem technischen Niveau mit automatischem Wirkstoffscreening, aber auch als ethnomedizinische Forschung: Wegen der hohen Kosten für die Entwicklung bis zum Wirkstoff erfolgt dies nur noch unter der Voraussetzung, dass eine exklusive Nutzung möglich ist.

3 Dazu könnte man auch sagen: wenn dies auch nicht für alle Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen gilt, so hat doch die Phytotherapie insgesamt dem durch die internationalen Pharmakonzerne ausgelösten hohen Selektionsdruck fast problemlos standgehalten.

sollte stets auch berücksichtigt werden, dass ganz allgemein und damit auch bei pflanzlichen Wirkstoffen bzw. Phytopharmaka das Fehlen von Evidenz nicht gleichzusetzen ist mit dem Fehlen von Wirksamkeit (*The lack of evidence of efficacy is not the evidence of the lack of efficacy*). Bei Phytopharmaka muss bei der Beurteilung der Evidenzlage zudem berücksichtigt werden, dass entsprechende Studien aufgrund ihrer hohen Kosten von den in der Mehrzahl mittelständischen Herstellern nicht ohne weiteres durchgeführt werden können. Und eine öffentliche Förderung der Evaluation pflanzlicher Wirkstoffe findet zumindest in Europa kaum statt. Die Notwendigkeit, in diesem Bereich Evidenz zu generieren, wird zudem vor einem Hintergrund eines umfangreichen Erfahrungswissens – das im Unterschied zu modernen, kontrollierten Studien eine sehr hohe externe Validität (16) hat – nur bedingt gesehen: Für viele pflanzliche Wirkstoffe wird die Wirksamkeit seit einer Zeit als erwiesen betrachtet, als die Forderung nach Evidenz noch nicht bestand.

Erschwerend für die Beurteilung der Evidenzlage kommt hinzu, dass eine über Datenbanken in Form von publizierten Studien recherchierbare Evidenz einem erheblichen Bias unterliegt: In den angelsächsischen Ländern sind Phytopharmaka als Arzneimittel in der Regel nicht verfügbar, mithin stellt die Durchführung von Studien keine relevante medizinische Thematik dar. Deshalb finden Untersuchungen zur Wirksamkeit pflanzlicher Arzneimittel in renommierten englischsprachigen medizinischen Fachzeitschriften auch eher selten Eingang. Studien, die etwa in Frankreich, deutschsprachigen Ländern, in Osteuropa und in weiteren Teilen der Welt durchgeführt wurden, werden dementsprechend oft in der jeweiligen Landessprache publiziert, d.h. in Zeitschriften, die von Medline und anderen internationalen Datenbanken nicht oder nicht vollständig erfasst werden. Selbst wenn Studien in anderen Datenbanken identifiziert werden, werden sie aufgrund der sprachlichen Barriere nicht zum Evidenzpool hinzugenommen<sup>4</sup>. Beim Anlegen des Maßstabs der »evidence-based medicine« an pflanzliche Arzneimittel sollte diese Situation berücksichtigt werden.

### ► Gesamteffekt und Synergie

Die Evidenzbasis für synergistische Effekte in pflanzlichen Arzneimitteln ist noch nicht sehr groß. Sie basiert in erster Linie auf Untersuchungen aus der Pharmakologie, die synergistische Effekte implizieren, d.h. als notwendige Schlussfolgerung enthalten. So konnte in pharmakologischen Untersuchungen gezeigt werden, dass ein bestimmter Gesamtextrakt stärkere und/oder andere Wirkungen hat als ein einzelner seiner Inhaltsstoffe, oder dass ein Inhaltsstoff durch biopharmazeutische Effekte das Wirkprofil beeinflusst [Beispiel: Procyanidin und Hypericin (3, 4, 5)]. Ebenfalls hierzu gehören jene Fälle, in denen ein Inhaltsstoff des pflanzlichen Wirkstoffes toxische Wirkungen anderer Inhaltsstoffe kompensiert.

Am Beispiel von *Ginkgo biloba*, der zu den am gründlichsten untersuchten Phytopharmaka gehört, dessen klinische Wirksamkeit beim demenziellen Syndrom in einer Reihe von klinischen Studien belegt wurde, und dessen Wirkprofil durch unterschiedliche Wirkungen jeweils unterschiedlicher Substanzen charakterisiert ist<sup>5</sup>, ist das Zusammenwirken der verschiedenen Inhaltsstoffgruppen ebenfalls gut zu illustrieren (11, 13, 17, 22, 23).

Die Suche nach synergistischen Wirkungen in pflanzlichen Wirkstoffen stellt ein eigenes Forschungsgebiet dar. Untersuchungen, die synergistische Wirkungen explizit experimentell analysieren, sind noch selten. Beispiele hierfür geben die Arbeiten von Mahmood et al., (14), Stermitz et al. (21), Savelev et al. (18) und Nöldner und Schötz (15). Im Rahmen der üblichen Untersuchungen von Wirkungen wird diese Fragestellung eher zufällig tangiert, bei klinischen Studien würde der Rahmen infolge des großen Untersuchungsumfanges gesprengt. Die Entdeckung dieser Effekte im Rahmen der obligatorischen Untersu-

4 Wacholderölbad ist hierfür ein gutes Beispiel.

5 In dieser Darstellung wird die Arzneipflanze genannt; die Aussagen zu Inhaltsstoffen und Effekten werden mit Zubereitungen gemacht, in aller Regel mit den verfügbaren Spezialextrakten (z. B. bei *Ginkgo*: EGb 761). Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Zubereitungen ist nur nach stofflicher Prüfung wissenschaftlich korrekt.

chungen wird also auf Ausnahmen beschränkt bleiben – wenn etwa aus Herstellersicht besondere Gründe vorliegen (Spezialextrakte). Nur eine gezielte Forschungsförderung, die mit hoher Wahrscheinlichkeit interessante Ergebnisse liefern dürfte, könnte diese unbefriedigende Situation ändern. Dieses Forschungsgebiet hat zweifelsohne wegen der Möglichkeit der Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und der Effizienz der medikamentösen Behandlung eine große Zukunft, insbesondere da die Entwicklung neuer Arzneistoffe in den letzten Jahren weit hinter den Erwartungen zurückgeblieben ist. Die chemisch-analytischen und –präparativen Voraussetzungen, die entsprechenden experimentellen Modelle sowie die nötigen biostatistischen Auswertetechniken stehen zur Verfügung.

Prof. Dr. med. Karin Kraft  
Lehrstuhl für Naturheilkunde  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Universität Rostock  
Ernst-Heydemann-Str. 6  
18057 Rostock

Dr. Reinhard März  
SCIRM  
Peter-Hannweg-Str. 8  
90768 Fürth

### LITERATUR

- 1 Berenbaum MC: What is synergy? *Pharmacol Rev* 1989; 41: 93–141.
- 2 Bundesgesundheitsamt: Beurteilungskriterien für pflanzliche Kombinationen, Bewertung von fixen Kombinationen aus Phytopharmaka vom 7. Februar. *Bundesgesundheitsblatt* 1989; 32: 125–126.
- 3 Butterweck V, Korte B, et al.: Pharmacological and endocrine effects of *Hypericum perforatum* and hypericin after repeated treatment. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34 (Suppl 1): S2–7.
- 4 Butterweck V, Lieflander-Wulf U, et al.: Plasma levels of hypericin in presence of procyanidin B2 and hyperoside: a pharmacokinetic study in rats. *Planta Med* 2003; 69: 189–192.
- 5 Butterweck V, Petereit F, et al.: Solubilized hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Med* 1998; 64: 291–294.
- 6 Dietrich ES: Mitteilungen. Erläuterungen zur OTC-Ausnahmeliste und zur Übersicht über sogenannte Life-Style-Präparate. Deutsches

- Ärzteblatt 2004; 101(14): A-961/B-797/C-777.
- 7 Europäische Union: Richtlinie 2004/24/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. Amtsblatt der Europäischen Union 2004; L136: 85–90.
  - 8 Gaspani L, Limiroti E, et al.: In vivo and in vitro effects of Bromelain on PGE2 and SP concentrations in the inflammatory exudate in rats. *Pharmacology* 2001; 65: 83–86.
  - 9 Gesellschaft für Phytotherapie (Hrsg.): Beurteilung pflanzlicher Kombinationsarzneimittel. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 1988.
  - 10 European Medicines Agency/Committee on Herbal Medicinal Products: Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of Community herbal monographs for well-established and of Community herbal monographs/entries to the Community lists for traditional herbal medicinal products/substances/preparations (EMA/HMPC/104613/2005).
  - 11 Hänsel R, Sticher O: *Pharmakognosie Phytopharmazie*. Springer: Heidelberg; 2004.
  - 12 Härtel U, Volger E: Inanspruchnahme und Akzeptanz klassischer Naturheilverfahren und alternativer Heilmethoden in Deutschland – Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstudie. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004; 11: 327–334.
  - 13 Kuribara H, Weintraub ST, et al.: An anxiolytic-like effect of *Ginkgo biloba* extract and its constituent, ginkgolide-A, in mice. *J Nat Prod* 2003; 66: 1333–1337.
  - 14 Mahmood N, Piacente S, et al.: The anti-HIV activity and mechanisms of action of pure compounds isolated from *Rosa damascena*. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 73–79.
  - 15 Nöldner M, Schötz K: Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test. *Planta Med* 2002; 68: 577–580.
  - 16 Rothwell PM: External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?” *Lancet* 2005; 365: 82–93.
  - 17 Satoh H: Effects of *Ginkgo biloba* extract and bilobalide, a main constituent, on the ionic currents in guinea pig ventricular cardiomyocytes. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 407–413.
  - 18 Savelev SU, Okello EJ, et al.: Butyryl- and acetylcholinesterase inhibitory activities in essential oils of *Salvia* species and their constituents. *Phytother Res* 2004; 18: 315–324.
  - 19 Schilcher H, Kammerer S: *Leitfaden Phytotherapie*. München, Jena: Urban & Fischer; 2003.
  - 20 Schulz V, Hänsel R: *Rationale Phytotherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2003.
  - 21 Stermitz FR, Lorenz P, et al.: Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1433–1437.
  - 22 Wilhelm KP, Biel S, et al.: Role of flavonoids in controlling the phototoxicity of *Hypericum perforatum* extracts. *Phytomedicine* 2001; 8: 306–309.
  - 23 Wright CW, Gott M, et al.: Correlation of hyperforin content of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) extracts with their effects on alcohol drinking in C57BL/6J mice: a preliminary study. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 403–408.

## SUMMARY

### The scientific basis of herbal medicine

Herbal medicine (phytotherapy) is part of scientific medicine and is characterised by the use of herbal extracts, which are complex mixtures of several substances. The total activity of a herbal extract is the sum of actions and interactions of all of its ingredients whereby the activities of these ingredients can be pharmacological or biopharmaceutical in nature. Implicitly, synergistic activity always occurs if an effect or effectiveness with the same benefits and risks is elicited by more than one component. Negative interactions are possible as well. Now the first explicit evidence of synergic effects is available and supports the concept of the »total effect« in herbal medicine, which has been claimed for a long time. This new scientific concept explicitly abandons the former demand of a »quinta essentia« which put emphasis on a singular effective ingredient in herbal extracts. More research is needed to detect synergistic effects which could improve the benefit of drug therapy.

### Key words

Medicinal herbal drug, herbal medicine, keynote statement, synergistic effect, total effect