

Zu dem Artikel

BELLADONNA-HALTIGE HOMÖOPATHIKA ... schwere Störwirkungen und Todesfälle in USA

Arznei-Telegramm 3/17 (a-t 2017; 48: 31-2)

In Ihrer sehr pauschalen Warnung vor allen homöopathischen Mitteln, die auf falschen Prämissen beruht, gehen einige wichtige Nuancen leider unter.

Richtig ist, dass bei Laboranalysen der Food and Drug Administration (FDA), der US-Aufsichtsbehörde, in zwei homöopathischen Präparaten mit der Indikation Zahnungsbeschwerden („CVS Health Homeopathic Infants' Teething Tablets“ und „Hyland's Baby Natural Relief Teething Tablets“) extrem unterschiedliche Konzentrationen von Atropin und Scopolamin gefunden wurden¹. Die Werte schwanken zwischen 1.100 ng Atropin bzw. 390 ng Scopolamin pro Tablette und „unterhalb Nachweisgrenze“. Richtig ist auch, dass die FDA daraufhin – und aufgrund zahlreicher eingegangener Berichte über Nebenwirkungen, eine Marktrücknahme dieser beiden Präparate veranlasst hat² – in Berufung auf 411 veröffentlichte Verdachtsfälle von Nebenwirkungen – darunter auch 10 Todesfälle³ – und die Laboranalysen der Präparate.

Der ganze Vorgang ist skandalös! - Bei Einhaltung der von den Herstellern angegebenen Rezeptur hätten in keiner der Tabletten Alkaloide nachweisbar sein dürfen.

Äußerst fraglich ist allerdings, ob die bekanntgewordenen Verdachtsfälle schwerer Nebenwirkungen auf diese Präparate in der zuletzt verwendeten Rezeptur zurückzuführen sind, selbst unter Berücksichtigung der extremen Konzentrations-Schwankungen.

Der Zusammenhang zwischen den gefundenen Laborwerten und den schwerwiegenden Nebenwirkungen ist nicht plausibel!

Auch wenn man ausschließlich die höchsten gefunden Werte (1.100 ng, gefunden in dem CVS Präparat) zugrunde legt, hätte ein 5kg schwerer Säugling mindestens 10.000 Stück der Tabletten einnehmen müssen, um eine möglicherweise tödliche Dosis zu erreichen.⁴ Allerdings liegen gerade für dieses CVS-Präparat überhaupt keine UAW-Berichte vor!

Besser erklärbar werden insbesondere schwere Nebenwirkungen, wenn man annimmt, dass solche Schwankungen der Konzentration auch bei früher verwendeten Rezepturen vorkamen. Bis 2010 wurde

Belladonna in der Herstellungs-Rezeptur seitens Hyland's mit D3 angegeben (für CVS liegen uns keine Angaben über frühere Rezepturen vor). Nach Marktrücknahme in 2010 wurde die Rezeptur 2011 dann - offensichtlich aufgrund erster gemeldeter Fälle - geändert. Seither war Belladonna in beiden Präparaten gemäß Rezeptur in einer D12 enthalten.^{1,5}

Vergleichbare Konzentrationsschwankungen auf Grundlage der alten Rezeptur würden dann in der Tat zu toxikologisch bedenklichen Werten führen.

Eine genauere Analyse der gemeldeten und bisher auf der FDA Homepage veröffentlichten 411 Verdachtsfälle durch Experten hat nun auch ergeben, dass die überwiegende Anzahl der vorliegenden schwerwiegenden Verdachtsfälle auf Präparate nach der alten Rezeptur mit Gipfel in 2010 zurückgeht⁶ – die seit 2010 nicht mehr vertrieben werden.

Erklären lassen sich derartig hohe Konzentrationsunterschiede zwischen einzelnen Tabletten nur durch grobe Fehler bei der Herstellung. Das *Anwenderbündnis zum Erhalt homöopathischer Arzneimittel* (AEHA) weist hier zu Recht darauf hin, dass derartige Fehler bei ordnungsgemäßer Anwendung des homöopathischen Potenzierungsverfahrens bzw. Einhaltung von GMP-Regeln (Good-Manufacturing-Practice) nicht vorkommen können.⁴

Zutreffend ist Ihr Hinweis, dass die Einfuhr derartiger Präparate trotz vorhandener gesetzlicher Regelungen wenig kontrolliert wird. Insbesondere auch durch den Internet-Versandhandel ist der Markt sehr unübersichtlich geworden. Im Bereich konventioneller Präparate gibt es hier sogar wesentlich höhere Risiken. – Das scheint uns insofern eher ein generelles Problem zu sein, das einer generellen Lösung bedarf.

Unzutreffend ist allerdings Ihre Annahme, dass das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) „nur für die Zulassung, nicht jedoch für die Überwachung des Arzneimittelverkehrs zuständig ist“. Das Pharmakovigilanzsystem ist in Deutschland nach § 63c AMG und auch in europäischem Rahmen für konventionelle und homöopathische Arzneimittel gleichermaßen geregelt und schließt auch importierte Arzneimittel ein. Zuständig ist nach Arzneimittelgesetz (AMG) die deutsche Bundesoberbehörde, also das BfArM.

Ihre pauschale Warnung vor homöopathischen Mitteln geht somit an den Tatsachen vorbei:

Der wesentliche Unterschied zwischen der Situation in Europa und den USA ist eben, dass homöopathische Arzneimittel in Europa dem Arzneimittelgesetz unterliegen. Grundlegende Voraussetzung jeglicher Zulassung (bzw. Registrierung) in Europa ist, dass die Vorgaben der nationalen Aufsichts-Behörden (in Deutschland das BfArM) erfüllt werden. – Und an allererster Stelle steht dabei die toxikologische Bewertung!

Auch das BfArM geht in seiner Risiko-Bewertung – ebenso wie Sie - von einer Nutzen/Risiko-Bewertung aus – und setzt bei Homöopathika (auch dies ebenso wie Sie) den Nutzen mindestens nahe Null an (obwohl zumindest für die Zulassung durchaus auch Belege zu Wirksamkeit und Nutzen erbracht werden müssen). Entsprechend wird die Anforderung eines Null-Risikos zu Grunde gelegt bei der Registrierung bzw. Zulassung von Homöopathika. - Risiken und Nebenwirkungen die bei konventionellen Präparaten als durchaus akzeptabel gelten, müssen bei Homöopathika ausgeschlossen werden als zwingende Voraussetzung.

Generell wird ein Sicherheitsabstand von mindestens 1:100 zu der niedrigsten konventionell verwendeten pharmakologischen Dosis, bei toxikologisch relevanten Substanzen ggf. noch ein deutlich höherer Sicherheitsabstand zu der niedrigsten bekannten toxikologisch wirksamen Dosis (TDL oral) verlangt. Es

handelt sich hier um ein Sicherheitskonzept (First Safe Dilution – FSD), das von einer Arbeitsgruppe (HMPWG) der europäischen Arzneimittelbehörden erarbeitet wurde. Dieses ist deutlich strenger als die Anforderungen in den USA und ist auch noch strenger, als die Anforderungen des BfArM. Selbst bei nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch (wenn also ein Säugling täglich den Inhalt einer ganzen Flasche schluckt über einen langen Zeitraum) dürfen keine Nebenwirkungen auftreten⁷. Für Belladonna liegt die FSD bei D5. Im Sicherheitskonzept des BfArM ist eine D4 möglich, wenn die Gesamtmenge unbedenklich ist im Hinblick auf den bereits erwähnten Säugling. Alle homöopathischen Arzneimittel, die Wirksubstanzen oberhalb der FSD-Konzentration enthalten, müssen ihre toxikologische Unbedenklichkeit im Rahmen des Antrags auf Registrierung oder Zulassung gegenüber der Behörde spezifisch nachweisen.

Besonders deutlich aber werden die unterschiedlichen Vorgaben im konventionellen und homöopathischen Bereich aber beim Umgang mit potenziell infektiösem Material.

- Bei der Herstellung von Impfstoffen gibt es ein minimales Restrisiko hinsichtlich der Infektiosität; dieses Risiko konnte in den letzten Jahrzehnten mit zusätzlichen Maßnahmen weiter verringert werden, liegt jedoch nicht bei Null. Aufgrund des anerkannten Nutzens wird das in Kauf genommen.
- Bei Organtransplantationen werden höhere Restrisiken (z.B. Tollwut-Infektion) in Kauf genommen, aufgrund der derzeitigen Unmöglichkeit diese völlig auszuschalten und der Seltenheit derartiger Vorkommnisse einerseits, aufgrund einer höheren Bewertung des individuellen Nutzens andererseits.
- Homöopathische Arzneimittel, die aus potenziell infektiösem Material hergestellt werden, müssen zwingend autoklaviert werden (120°C / 20 Minuten), obwohl nach menschlichem Ermessen eine Infektiosität bereits ausgeschlossen werden kann, wenn das Ausgangsmaterial wenigstens 12 mal im Verhältnis 1:100 verdünnt und verschüttelt wurde in einer alkoholischen Lösung und verschiedenen Gläsern, entsprechend der in Deutschland vorgeschriebenen Mehrglasmethode. Die Unbedenklichkeit muss hier aber bereits für das Ausgangsmaterial der Potenzierung belegt werden, nicht erst für das Endprodukt.

Auch ohne Autoklavierung der Ausgangssubstanz wäre bei Einnahme einer ganzen Flasche Medorrhinum C30⁸ das Infektionsrisiko deutlich geringer - um viele 10erPotenzen geringer, als bei einem Bad im Atlantik. - Mangelndes Sicherheitsbewusstsein kann man europäischen Arzneimittelbehörden im Zusammenhang mit Homöopathika gewiss nicht vorwerfen.

Ein vergleichbares Sicherheitskonzept liegt selbstverständlich auch den Standardregistrierungen zugrunde, auch wenn diese z.T. schon etwas älter sind und auf dem deutschen Sicherheitskonzept beruhen, das vor der Entwicklung des FSD-Konzeptes bestand und in dieses eingeflossen ist. Ihre Annahme, dass es sich hierbei um eine Sicherheitslücke handelt, ist daher unzutreffend. Standard-Zulassungen gibt es auch im Bereich konventioneller Pharmaka als ein vereinfachtes Verfahren für Substanzen, die schon lange im Gebrauch sind. Auch bei vorliegenden Standard-Zulassungen bzw. Standard-Registrierungen müssen neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Toxikologie, Carcinogenität und Teratogenität berücksichtigt werden.

Ebenso schließt dieses Sicherheitskonzept auch Herstellungsregeln ein und eine Kontrolle der einzelnen Chargen – insbesondere eine Kontrolle der Wirkstoffkonzentrationen.

Zudem ist das Herstellungsverfahren für in Deutschland registrierte Homöopathika an den homöopathischen Teil des Europäischen Arzneibuches bzw. an das HAB gebunden. Hier gibt es einige Unterschiede zum HPUS, die sich auch auf Arzneimittel auswirken, die Atropa belladonna oder andere

toxische Substanzen in Tiefpotenzen enthalten⁶.

Derartig extreme Konzentrationsschwankungen wären in Europa undenkbar – und ohnehin wäre im Rahmen des nationalen und europäischen Sicherheits-Konzepts eine Belladonna D3 nicht registrierungsfähig gewesen.

Unzutreffend ist auch Ihre Darstellung hinsichtlich § 22, Absatz 3 und § 38 AMG. Es handelt sich bei den Regeln nach §22, Absatz 3 nicht um eine Ausnahme zugunsten von Homöopathika, sondern um eine Ausnahme zugunsten gut bekannter und hinreichend erprobter Substanzen (ob nun konventionell oder homöopathisch). „Anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“ kann in beiden Fällen eingebracht werden, wenn hinreichende Untersuchungen zu einer gut bekannten Substanz bereits vorliegen. Die Toxizität von Belladonna bzw. Atropin muss in der Tat nicht neu untersucht werden, es müssen nur die sich daraus ergebenden Grenzwerte für die Dosierung beachtet werden, und diese sind für Homöopathika weit strenger.

Die „medizinischen Erfahrungen der jeweiligen Therapierichtungen“ werden bei der Festlegung von Anwendungsgebieten berücksichtigt, ändern aber natürlich nichts an der Toxizität von Substanzen und deren Grenzwerten.

Die Toxizität wird bewertet im Rahmen der Prüfung des Zulassungs-/ bzw. Registrierungsantrages – und diese Prüfung durch eine Behörde ist der wesentliche Unterschied zu der Situation in den USA.

Der ganze Vorfall ist extrem bedauerlich, im Wesentlichen aber auch ein gutes Beispiel dafür, warum es sinnvoll ist, dass in Europa homöopathische Arzneimittel dem Arzneimittelrecht unterliegen und vor einer Zulassung bzw. Registrierung einer toxikologischen Beurteilung durch die zuständige Aufsichtsbehörde unterliegen – im Unterschied zu den USA. Die FDA gibt ja ausdrücklich an, dass sie weder die Sicherheit noch den Nutzen des Produktes überprüft habe. („Homeopathic teething products have not been evaluated or approved by the FDA for safety or effectiveness.“²) – Diese Distanzierung der FDA ist eigentlich eher ein Offenbarungseid und zeigt sehr deutlich den Unterschied zu der Situation in Europa!

Ebenfalls unzutreffend ist aber auch schon Ihre Prämisse, dass kein Nutzen homöopathischer Arzneimittel belegt sei – vielleicht ist diese Aussage aber auch nur einer ungenauen Terminologie geschuldet.

Der Nutzen (effectiveness) einer homöopathischen Behandlung ist jedenfalls wissenschaftlich ziemlich unstrittig und recht gut belegt für viele häufige Erkrankungen in der Allgemeinpraxis. Wirklich strittig ist eigentlich nur, ob dieser Nutzen auf eine spezifische Wirksamkeit (efficacy) homöopathischer Arzneimittel oder auf Kontexteffekte zurückgeht.

Dass es aus pharmakologischer Sicht erhebliche Zweifel gibt an der Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel, ist ohne weiteres nachvollziehbar; für eine spezifische Wirksamkeit sprechen aber nicht nur etliche Doppelblindstudien, sondern auch die Ergebnisse entsprechender Grundlagenforschung.⁹

Für die Zulassung von Homöopathika werden (im Unterschied zur einfacheren Registrierung) aber schon seitens der Aufsichtsbehörden Belege zu Nutzen und Wirksamkeit gefordert. In Europa ist die Angabe einer Indikation zwingend an solche Belege gekoppelt (wobei sich der geforderte Evidenzgrad an der Schwere der Indikation orientiert) – auch dies im Unterschied zu den USA!

Insbesondere aber würde uns auch interessieren, wie die von Ihnen postulierte „Störwirkungen“ von Homöopathika aus Ihrer Sicht auch dann noch zu erklären sind, wenn „rechnerisch gar keine Moleküle des Ausgangsstoffes“ mehr enthalten sind.

Auch aus unserer Sicht sind schon die erwünschten Arzneiwirkungen schwer erklärbar, wenn kein Molekül des Ausgangsstoffes mehr enthalten ist – umso mehr gilt das dann aber auch für unerwünschte Arzneiwirkungen!

Wir bitten insofern um eine detaillierte Antwort!

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Michael Frass

für die Wissenschaftliche Gesellschaft für Homöopathie (WissHom).

-
- ¹ www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm538669.htm
 - ² www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm523468.htm
 - ³ Part eins unter:
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/cderfoiaelectronicreadingroom/ucm548787.pdf>
Part zwei unter:
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/cderfoiaelectronicreadingroom/ucm548711.pdf>
Part drei unter:
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/cderfoiaelectronicreadingroom/ucm548712.pdf>
 - ⁴ www.aeha-buendnis.de/ - „Sicherheit homöopathischer Arzneien in Europa gewährleistet“
 - ⁵ www.hylands.com/products/hylands-baby-teething-tablets
 - ⁶ www.aeha-buendnis.de, „Fakten zu Homeopathic Teething Tablets“
 - ⁷ www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/HMPWG/2016_11_Preamble_First_List_of_FSD.pdf
 - ⁸ Das Ausgangsmaterial dieses Präparates enthält Gonokokken.
 - ⁹ <http://www.wisshom.de/index.php?menuid=102> – Der aktuelle Stand der Forschung zur Homöopathie