



Centrum für Therapiesicherheit in der Chinesischen Arzneitherapie

www.ctca.center

info@ctca.center

CTCAletter- Februar 2024

Liebe Freunde des CTCA,

vor kurzem hat eine Studie zur TCM in der Schwangerschaft mit beunruhigenden Aussagen für Verunsicherung gesorgt, die jedoch im November zurückgezogen wurde. Das CTCA hat sie analysiert. Unsere Stellungnahme finden Sie in diesem Newsletter.

In diesem Jahr möchten wir auch das Thema der Arzneimittelsicherheit auf ein vertieftes Fundament stellen. Für den Herbst dieses Jahres planen wir in Zusammenarbeit mit der Deutschen Ärztegesellschaft für Akupunktur (DÄGfA) einen Workshop zu dem Thema:

Wie werden Kausalzusammenhänge bei Nebenwirkungen beurteilt und nach welchen Kriterien und mit welchen Methoden Arzneimittelrisiken beurteilt. Der Workshop soll auch fortgeschrittenen interessierten Mitgliedern der Gesellschaften offen stehen. Den genauen Termin und Ort werden wir alsbald bekannt geben.

Grundsätzlich gilt weiterhin: Ihre Meldung von Nebenwirkungen ist uns wichtig, damit wir alle daraus lernen und die Chinesische Arzneitherapie noch sicherer machen können. Das CTCA wird Ihre Meldung kollegial behandeln, den Zusammenhang der Reaktion mit der chinesischen Arznei prüfen und eine Beurteilung dazu abgeben.

Herzliche Grüße,

Ihr

CTCA

Stellungnahme des CTCA zur zurückgezogenen Publikation von Peng et al. bezüglich möglicher Teratogenität chinesischer Arzneimittel vor und während der Schwangerschaft

Die Publikation vom Juni 2023 „Maternal traditional Chinese medicine exposure

and risk of congenital malformations: a multicenter prospective cohort study" von Peng et al.(1) beinhaltet die Aussage eines signifikant erhöhten Risikos einer teratogenen Wirkung auf den Fötus durch Exposition gegenüber chinesischen Arzneimitteln vor und während der Schwangerschaft.

Die Traditionelle Chinesische Medizin bietet einen ganzheitlichen und natürlichen Ansatz, um schwangere Frauen auf ihrem Weg zu unterstützen. Akupunktur, Kräutermedizin und andere TCM-Methoden können helfen, Beschwerden zu lindern und Schwangerschaftskomplikationen zu bewältigen. In China sind chinesische Kräuter für Patientinnen als Behandlungsmethode eine wichtige Möglichkeit, Krankheiten während der Schwangerschaft zu behandeln. Auch im westlichen Raum gewinnt diese ganzheitliche Behandlungsmethode neben den westlichen Therapien immer mehr an Bedeutung.

Die genannte Studie wurde inzwischen wegen Mängel im Studiendesign bei der Datenerhebung, die sich auf die Validität bzgl. der Schlussfolgerungen der Arbeit auswirken (2), zurückgezogen. Es verbleiben jedoch Zweifel, ob die Studie nicht doch auf teratogene Risiken hindeutet.

Unser Mitglied Axel Wiebrecht hat die Studie inzwischen einer systematischen Analyse unterzogen, die im März 2024 in der Zeitschrift „Chinesische Medizin“ (u.a. Verbandsorgan der SMS) erscheinen wird. Diese kommt zu folgendem Ergebnis:

Die Studie weist massive Mängel auf, insbesondere in folgender Hinsicht:

- Die Untersuchung ist nicht primär auf die Fragestellung einer möglichen Teratogenität chinesischer Arzneien ausgelegt, sondern stellt offensichtlich eine Sekundärauswertung einer anderen Studie dar, die die Vorhersagegüte von Ultraschalluntersuchungen für die Prognose von angeborenen Fehlbildungen zum Gegenstand hat. Als Sekundäranalyse ermöglicht sie eine Hypothesengenerierung aber keine konfirmatorische Fragestellung.
- Die Studie leidet offensichtlich unter einer erheblichen Untererfassung von Einnahmen chinesischer Arzneien in der Schwangerschaft. Nur 1,4% der Schwangeren sollen TCM-Medikamente in der Frühschwangerschaft eingenommen haben, obwohl Vergleichszahlen aus China bei 10 bis 55 % liegen – wenn auch nicht immer ganz vergleichbar. Die Aussagefähigkeit über eine mögliche Teratogenität chinesischer Arzneien ist bereits aus diesem Grund deutlich eingeschränkt.
- Die Studie bezieht bzgl. der Einnahme chinesischer Arzneien auch einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten vor der Konzeption mit ein, für den ein Einfluss auf die Teratogenität jedoch auszuschließen ist. Dennoch findet sie bei separater Betrachtung für diese Zeit numerisch einen höheren Einfluss auf die Teratogenitätsrate als für die Einnahme während der Frühschwangerschaft selbst, was die errechnete Teratogenitätsrate künstlich erhöht.
- Die Studie vergleicht nicht eine Gruppe mit alleiniger Anwendung chinesischer Arzneien mit der Gruppe der Nicht-Anwenderinnen, sondern eine Gruppe, die TCM-Medikation ohne oder mit zusätzlicher westlicher Medikation umfasst. Die Anzahl der Schwangeren mit alleiniger TCM-Medikation wird dabei nicht mitgeteilt. Insbesondere durch die beiden

letztgenannten Mängel wird eine verfehlte Fragestellung untersucht, die die Validität der Ergebnisse praktisch ausschließt.

- Ein weiteres Manko ist die sehr geringe Fallzahl von Missbildungen, die unter „TCM-Exposition“ (d.h. Zeitraum 6 Monate vor der Konzeption bis zum Ende der Frühschwangerschaft mit alleiniger TCM- oder gemischter TCM-/westlicher Medikation) zustand kommt. Von den 10 Fällen sind zwei abzurechnen, die eine Einnahme vor der Schwangerschaft betreffen sowie ein weiterer Fall, in dem eine gemischte TCM-/westliche Medikation vorlag. In einem weiteren Fall ist die Zusammensetzung der TCM-Medikation nicht bekannt, so dass diese Einstufung unsicher ist. Es geht offensichtlich auf die massive Untererfassung zurück, dass eine Aussage über ein mögliches Teratogenitätsrisiko nur aufgrund von 6 oder 7 Fällen möglich ist. Die Berechnungen der Studie schließen aber alle 10 Fälle ein.
- Die Studie vernachlässigt eine Grundvoraussetzung von Gruppenvergleichen, wonach die Zusammensetzung der Gruppen hinsichtlich demografischer und sonstiger Basisvariablen, die Einfluss auf den Endpunkt nehmen können, vergleichbar sein sollte, zumindest wäre diese erst einmal anzugeben. Das tut die Studie nicht, sondern findet nur eine Beeinflussung der Missbildungsrate durch bestimmte Variablen (z.B. das Alter der Schwangeren) für die Gesamtgruppe der Schwangeren. Eine mögliche Unausgewogenheit bzgl. dieser Variablen zwischen den Gruppen ist somit nicht beurteilbar.

Auf weitere Details soll hier nicht eingegangen werden. Die Schlussfolgerung lautet, dass die Studie wegen schwerwiegender Transparenzdefizite und eines verfehlten Designs keine valide Aussage über ein mögliches Teratogenitätsrisiko durch chinesische Arzneien zulässt. Dieses Risiko lässt sich durch die Zurückweisung der Studie allerdings auch nicht ausschließen. Auffällig verbleibt, dass unter den 6 Teratogenitätsfällen unter alleiniger TCM-Medikation mit bekannter Zusammensetzung 4mal das Kombinationsmittel *Pudilan* auftaucht. Dieses enthält u.a. eine wenig gebräuchliche Komponente, nämlich *Corydalis bungeanae* Herba (*Kudiding*), nicht zu verwechseln mit *Corydalis Rhizoma* (*Yanhusuo*).

Eine Entgegnung auf die Peng-Studie von TCM-Seite

In der demnächst erscheinenden Veröffentlichung ist auch die Analyse einer Entgegnung auf die Peng-Studie seitens chinesisch geprägter TCM-Institutionen aus den USA und Australien nachzulesen (3). Kurz gesagt: Diese Entgegnung bleibt mit ihrer Kritik an der Oberfläche und deckt die eigentlichen Schwächen der Studie nicht auf. Gleichzeitig vertritt sie eine fragwürdige Sicherheitsauffassung für die Chinesische Medizin, die sich auf eine Textstelle im *Huangdi Neijing* beruft. Diese ist schwerlich für das Teratogenitätsrisiko heranzuziehen, weil dieses traditionell gar nicht bekannt war. Das CTCA empfiehlt, das Bewusstsein von TCM-TherapeutInnen bezüglich Schwangerschaftsrisiken bei der Gabe von TCM-Rezepturen zu stärken und sie für dieses Thema zu sensibilisieren, um unerwünschte Auswirkungen zu vermeiden. Dabei ist das tradierte Wissen zu Schwangerschaftsrisiken, das sich auf allgemein toxische Wirkungen und das Abortrisiko beschränkt, nicht ausreichend. Vielmehr müssen moderne

Erkenntnisse, wie das Teratogenitäts- und Gentoxizitätsrisiko einbezogen werden (4).

Das Nutzen-/Risikoverhältnis für eine Arzneitherapie während der Schwangerschaft ist in jedem Einzelfall besonders sorgfältig zu prüfen. Das CTCA betont in diesem Zusammenhang insbesondere die Notwendigkeit einer fundierten und hochwertigen Ausbildung der TCM-Therapeuten sowie die Notwendigkeit des Einsatzes qualitätsgesicherter Arzneimittel.

Quellen

1. Peng T, Yin LL, Xiong Y, et al. Maternal traditional Chinese medicine exposure and risk of congenital malformations: a multicenter prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(6):735-743.
2. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. Retracted: Maternal traditional Chinese medicine exposure and risk of congenital malformations: A multicenter prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(11):1602.
3. Liu WJ, Li YM, Xia A, et al. Queries on the article "Maternal traditional Chinese medicine exposure and risk of congenital malformations" and suggestions for teratogenicity research. *Reprod Breed.* 2023;3(4):177-183.
4. Leitfaden Chinesische Medizin, Bd. 1 Grundlagen, 7.6.15 Schwangerschaft. Elsevier. 7. Aufl. 2018, p. 1018ff.

Warnung der Europäischen Arzneimittelagentur vor Pseudoephedrin für TCM relevant?

Im Dezember 2023 forderte der Europäische Pharmakovigilanzausschuss PRAC weitere Kontraindikationen für das in Fixkombinationen enthaltene Sympathomimetikum Pseudoephedrin, wie schwerer Hypertonus oder schwere Niereninsuffizienz. Grund dafür ist, dass das *posteriole reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES)* und das *reversible zerebrale Vasokonstriktions-Syndrom (RCVS)* selten in Verbindung mit Erkältungsmitteln auftreten können, die die Blutversorgung des Gehirns vermindern und zu potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Pseudoephedrin ist auch ein Inhaltsstoff von **Ephedrae Herba (Mahuang)**. Hat die Warnung des PRAC auch Relevanz für die Chinesische Medizin? Wie steht es um das Dosisverhältnis der entsprechenden Inhaltsstoffe von Ephedrae Herba im Verhältnis zu denen der Erkältungsmittel?

Ephedra enthält nicht nur Pseudoephedrin, sondern auch weitere **Ephedra-Alkaloide**, wie Ephedrin, N-Methylephedrin, N-Norpseudoephedrin, Norephedrin (Phenylpropanolamin) und (in Spuren) Methylpseudoephedrin, die bzgl. ihres Risikopotenzials in grober Annäherung ähnlich zu beurteilen sind wie Pseudoephedrin. Der Gesamt-Alkaloid-Gehalt liegt nach mehreren Arbeiten zwischen 0,8 und 2,0%, in Ausnahmefällen bis zu 5,7%. Die chinesische Pharmakopöe fordert für die Summe aus Ephedrin und Pseudoephedrin mindestens 0,80%. Das Verhältnis dieser beiden Alkaloide zueinander ist sehr unterschiedlich und unterscheidet sich weiterhin bei den offizinellen Ephedraarten *Ephedra sinica*, *E. equisetina* und *E. intermedia*. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Transferrate des Übergangs von Ephedrin und Pseudoephedrin aus den

Dekoktstücken in das Dekokt durchschnittlich 32,4% beträgt (1). Wenn man von dem Maximalgehalt von 5,7% Ephedra-Alkaloiden und einer Maximaldosis von 10g ausgeht, kommt man auf eine Tagesdosis von 185mg Ephedra-Alkaloide.

Bei rezeptfreien Erkältungsarzneimitteln reicht die Pseudoephedrin-Dosis meist bis 180mg pro Tag (z.B. *Aspirin Complex*), bei dem Arzneimittel *Reactine duo Retardtabletten* bis 240 mg. Die Exposition durch *Ephedrae Herba* in der Chinesischen Medizin reicht also nur bei einem Maximalgehalt von 5,7% Ephedra-Alkaloiden an den Bereich von chemisch definierten Arzneimitteln heran, die rezeptfrei erhältlich sind. *Ephedrae Herba* ist dagegen in Deutschland und der Schweiz rezeptpflichtig. Im Regelfall ergibt sich bei einem Gehalt der Drogen von 0,8 bis 2,0% eine Dosis von 26 bis 65 mg Tagesdosis für ein Dekokt. Nichts anderes gilt für ein Granulat, wenn es entsprechend dem Droge-Extrakt-Verhältnis dosiert wird. Hierbei ist zu betonen, dass in dieser Rechnung der Gesamt-Ephedra-Alkaloid-Gehalt und Pseudoephedrin gleichgesetzt werden. Das dürfte aber unter Risikogesichtspunkten keinen bedeutsamen Unterschied ausmachen.

Schlussfolgerung: Die berichteten sehr seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen haben für die Chinesische Medizin eine eher geringere Bedeutung als für rezeptfrei auf dem Markt befindliche Arzneimittel, können aber auch nicht ganz ausgeschlossen werden.

Innerhalb der Chinesischen Medizin sollten für ***Ephedrae Herba (Mahuang)*** nicht erst seit der Warnung des PRAC (in Anlehnung an die Kommission E) bestimmte Vorsichtsmaßnahmen gelten:

Kontraindikationen: Erhöhter Blutdruck; Gefäßerkrankungen, insbesondere der Herzkranzgefäße und der Hirngefäße; Herzinsuffizienz; Herzrhythmusstörungen; Phäochromozytom; Angst- und Spannungszustände; Manie, schizophrene Psychose; Suchterkrankungen; Epilepsie; Engwinkelglaukom; Prostataadenom mit Blasenentleerungsstörung; nicht kompensierte Schilddrüsendiffunktion; Schwangerschaft; Stillzeit. Einnahme von Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern und Vasokonstriktoren.

Vorsicht bei Kindern; Leerezuständen, insbesondere mit Schwitzen; Niereninsuffizienz; bei Hochleistungssport oder während des Fastens; manifester Lebererkrankung oder erhöhtem Alkoholkonsum; Diabetes mellitus (Erhöhung des Blutzuckers möglich); Schlafstörung.

Abbruch der Therapie mit pseudoephedrinhaltigen Arzneimitteln wenn folgende auf PRES oder RCVS hinweisende Symptome auftreten: starke plötzlich auftretende Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehstörungen (2).

Quellen:

- (1) Tong JY, Chao J, Dai YT, et al. [Establish quality evaluation system for standard *Ephedrae Herba* decoction] (Chinese). *Zhongguo Zhongyao Zazhi*. 2017;42(5):823-829.
- (2) *arznei-telegramm*: a-t 2023;54:106

**Melden Sie vermutete Nebenwirkungen unter Chinesischer Arznei-
therapie an das CTCA unter www.ctca.center.**

Diesen Newsletter können Sie an Interessierte weitergeben oder, falls
noch nicht geschehen, sich für den regelmäßigen Bezug des Newsletters
unter www.ctca.center anmelden.