

Frau PD Dr. rer. nat. Elke Röhrdanz

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abteilung experimentelle Pharmakologie und Toxikologie

Die (Un-) Bedenklichkeit pflanzlicher Arzneistoffe – Toxische Wirkungen von Phytopharmaka

ABSTRACT: Toxic effects of herbal drugs

Herbal medicines have become a popular form of therapy. It is well-known by the public that the intake of synthetic drugs may bear the risk of adverse drug reactions. Herbal medicines, however, are often perceived as being natural, mild and safe and therefore harmless. This publication presents examples of adverse effects and drug interactions of herbal drugs. In Germany nearly all of the herbal drugs are in the meantime disposed as self-medication and there is easy access to non-authorised herbal drugs via the internet. Therefore, further education for users of herbal medicines is clearly needed.

Pflanzliche Arzneistoffe erfreuen sich wachsender Beliebtheit. Dass die Einnahme von chemisch-synthetischen Arzneimitteln mit dem Risiko von Nebenwirkungen behaftet sein kann, ist der breiten Öffentlichkeit hinlänglich bekannt. Pflanzliche Arzneimittel werden hingegen als natürlich, mild und sicher und damit harmlos angesehen. Im Folgenden werden Beispiele für unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen von pflanzlichen Arzneimitteln diskutiert. Vor dem Hintergrund, dass in Deutschland inzwischen fast alle pflanzlichen Arzneimittel per Selbstmedikation bezogen werden und nicht zugelassene Präparate zudem leicht über das Internet erhältlich sind, besteht für die Anwender von Phytopharmaka ganz sicher noch weiterer (Auf-) Klärungsbedarf.

Pflanzliche Produkte werden von den Menschen seit der Zeit der Neandertaler, d.h. seit über 60.000 Jahren, für medizinische Zwecke verwendet. Das profunde Wissen um die Arzneipflanzen hat sich dann in den traditionellen Kulturen über Jahrhunderte durch Versuch und Irrtum entwickelt und wurde verbal von Generation zu Generation weitergetragen. In den Industrieländern zählen heute weltweit mindestens 122 verschiedene, aus Pflanzen gewonnene Substanzen zu wichtigen Arzneimitteln. 25 % aller in Arzneibüchern beschriebenen Arzneimittel sind pflanzlichen Ursprungs, und weitere 25 % sind Modifizierungen von chemischen Verbindungen, die zunächst in Pflanzen gefunden wurden (1).

Phytopharmaka zählen, wie auch chemisch-synthetische Arzneimittel und isolierte Reinsubstanzen, zu den allopathischen Arzneimitteln, deren Wirkung und Anwendung ausschließlich auf naturwissenschaftlichen Grundsätzen beruht. Phytopharmaka enthalten pharmazeutisch bearbeitete Zubereitungen aus Heilpflanzen. **Ein Phytopharmakon ist laut Arzneimittelgesetz (§2 und 3, 1976) „ein Fertigarzneimittel bestehend aus Pflanzen, Pflanzenteilen in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand und dazu bestimmt, Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.“**

Der Hersteller muss die Zulassung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beantragen. In Deutschland sind laut Arzneimittelgesetz für Phytopharmaka grundsätzlich dieselben Anforderungen hinsichtlich ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu erfüllen wie für alle anderen allopathischen Arzneimittel. Als Nachweis für die Erfüllung dieser Anforderungen gelten analytische, pharmakologische, toxikologische und klinische Studien sowie weiteres wissenschaftliches Erkenntnismaterial wie z.B. Monographien. Monographien für Arzneipflanzen und pflanzliche Arzneimittel werden in Deutschland von der Kommission E des Bundesministeriums für Gesundheit, europaweit von der European Scientific Cooperative for Phytotherapy (ESCO) und weltweit von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstellt.

Bei der Zulassung in Deutschland wird dabei zwischen traditionellen und rationalen Phytopharmaka unterschieden (2). Traditionell angewandte Arzneimittel sind nicht monographiekonform. Aufgrund der langjährigen Anwendung und therapeutischen Erfahrung werden die Anforderungen an die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von traditionellen Phytopharmaka als bereits erfüllt betrachtet. Der Nachweis der pharmazeutischen Qualität wird zwar auch bei traditionellen Phytopharmaka gefordert, anstelle einer systematischen Überprüfung genügt jedoch eine eidesstattliche Erklärung seitens des Arzneimittelherstellers. Die Dosierung liegt zum Teil um ein Vielfaches unter der monographierten Dosis, und es wird keine Krankheit behandelt, sondern die Gabe eines solchen Arzneimittels wird nur als unterstützende oder stärkende Maßnahme gesehen. Die Anwendungsgebiete erhalten den Zusatz „zur Stärkung oder Kräftigung...“, zur Besserung des Befindens..., zur Unterstützung der Organfunktion...“ usw.

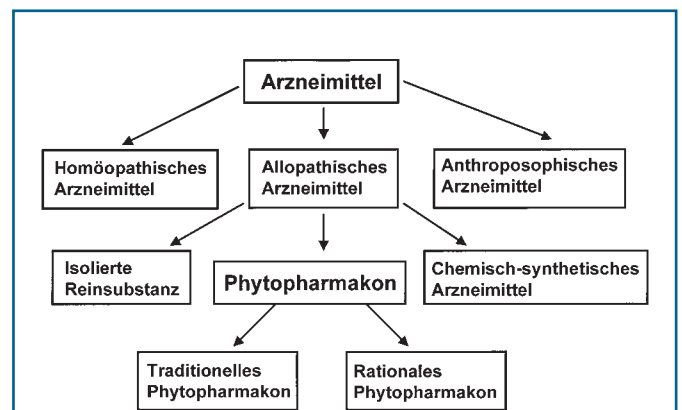


Abbildung 1: Begriffsdefinition Phytopharmakon

Als rationale Phytopharmaka gelten hingegen pflanzliche Arzneimittel, die einen höheren Indikationsanspruch haben als traditionelle Arzneimittel. Sie müssen dieselben Anforderungen erfüllen wie chemisch-synthetische bzw. chemisch definierte Arzneimittel. Im Hinblick auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sind zugelassene, monographiekonforme, rationale Phytopharmaka den chemisch-synthetischen Arzneimitteln gleichwertig. Vor der Zulassung sind beispielsweise gleichwertige klinische Studien nach wissenschaftlichen Maßstäben erforderlich.

Außer in Arzneimitteln werden heute Produkte pflanzlicher Herkunft in Nahrungsergänzungsmitteln und Kosmetika eingesetzt, deren Inverkehrbringen im Gegensatz zu Arzneimitteln weit weniger strengen Gesetzesauflagen unterliegt, da ihre Zweckbestimmung eine andere ist. Nahrungsergänzungsmittel werden häufig mit gesundheitsbezogenen Aussagen beworben, so dass hier absichtlich eine Grauzone zwischen Nahrungsergänzungsmitteln und Phytopharmakon erzeugt wird.

Pflanzliche Arzneimittel gibt es in allen Mitgliedsländern der Europäischen Union, wenn auch ihre Bedeutung in den einzelnen Ländern recht unterschiedlich ist. In fast allen Mitgliedsländern werden Phytopharmaka als Arzneimittel betrachtet, aber es gibt trotzdem nationale Unterschiede in der Klassifizierung, z.B. zwischen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln, und in den Zulassungsbedingungen. Bisher haben nur sehr wenige Phytopharmaka ein europaweit geltendes Zulassungsverfahren durchlaufen.

In den USA gelten pflanzliche Arzneistoffe grundsätzlich als Nahrungsergänzungsmittel und unterliegen dort im Gegensatz zu den chemisch synthetisierten Medikamenten nicht der Zulassung und Kontrolle durch die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA). Diese kann nur eingreifen, wenn sie nachweist, dass von dem Produkt eine Gefahr ausgeht.

Das Vertrauen in die Phytotherapie ist hierzulande groß. Deutschland hat in der EU den höchsten Marktanteil an pflanzlichen Präparaten, gefolgt von Frankreich. **Einer Bevölkerungsbefragung des Instituts für Demoskopie Allensbach aus dem Jahr 2002 zufolge zählen heutzutage 73 % der Bevölkerung zu den Naturheilmittelverwendern, wobei im überdurchschnittlichen Anteil Frauen (79%) sowie Personen mit höherer Schulbildung (73 %) regelmäßig oder gelegentlich Naturheilmittel verwenden** (3). Für die nächsten Jahre wird mit einer weiteren Steigerung gerechnet. Die wachsende Beliebtheit von Phytopharmaka spiegelt sich auch in den Ergebnissen einer repräsentativen Umfrage des EMNID-Instituts wider. Danach halten die Deutschen Phytopharmaka für einen unverzichtbaren Bestandteil ihrer medizinischen Versorgung. Im Jahr 2002 hat jeder zweite Bundesbürger Gesundheitsprobleme mit einem pflanzlichen Arzneimittel behandelt, und neun von zehn Patienten waren mit dem Ergebnis zufrieden.

98 % aller Phytopharmaka haben den Status eines rezeptfreien Arzneimittels und sind daher durch den weitgehenden Erstattungsabschluss des GKV-Modernisierungsgesetzes besonders betroffen (4). Der Ausschluss der nicht-rezeptpflichtigen Arzneimittel von der Kassenerstattung bei pflanzlichen Arzneimitteln machte sich bereits im Jahr 2004 in einem Umsatzrückgang bemerkbar. Als Folge der Gesundheitsreform gewinnt allerdings die Selbstmedikation für den Phytopharmakamarkt erheblich an Bedeutung; schon drei Viertel des Umsatzes wurden 2004 über Selbstmedikation abgerechnet (Vorjahr 58%) (3). Dazu kommen die frei verkäuflichen pflanzlichen Produkte, die z.B. in Drogerien, Reformhäusern und Supermärkten vertrieben werden. Auf dem deutschen Markt repräsentieren etwa 250 bis 300 Arzneipflanzen über 90 % der Präparate. Nach Umsatz führend war im Jahr 2003 im Markt der Phytopharmaka Ginkgo biloba gefolgt von Johanniskraut-, Baldrian- und Schlüsselblumepreparaten (4).

Warum das große Vertrauen in Phytopharmaka im Gegensatz zur Schulmedizin? Es besteht die weitläufige Annahme, dass pflanzliche Arzneimittel im Gegensatz zu den chemischen-synthetischen Medikamenten der Schulmedizin keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen zeigen. Aufgrund dieser Annahme werden Phytopharmaka häufig bevorzugt. In den Medien bzw. der Werbung wird diese Meinung durch Werbeslogans wie: „mit der Kraft der Natur, pflanzlich – vollkommen natürlich“ zusätzlich unterstützt. Die Einnahme von pflanzlichen Arznei- oder Nahrungsergänzungsmitteln wird als gut für die Gesundheit betrachtet, „natürlich gleich gut, chemisch-synthetisch gleich schlecht.“ Manch einer mag auch in der Selbstmedikation eine Art von Entscheidungsfreiheit sehen. Man hat sich eigenständig für seine Therapie entschieden.

Phytopharmaka sind durchaus wirksam und sicher in der Anwendung. Aber auch pflanzliche Arzneimittel können, wie jedes andere Arzneimittel, zu unerwünschten Wirkungen führen, die gerade bei den pflanzlichen Substanzen von den Anwendern häufig unterschätzt werden. Das sollen die folgenden Beispiele verdeutlichen.

Ginkgo biloba

Extrakte aus Ginkgo biloba-Blättern zählen nicht nur in Deutschland, sondern auch in Europa zu den am meisten verkauften pflanzlichen Arzneistoffen. In den USA sind Ginkgo-Zubereitungen als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich und erfreuen sich ebenfalls zunehmender Beliebtheit. Der standardisierte Extrakt aus Ginkgo biloba wird als EGB 761 bezeichnet und enthält hauptsächlich Flavonolglykoside, Diterpenlactone, so genannte Ginkgolide, und ein Sesquiterpen, das Bilobalid (5).



Abbildung 2:
Blätter von Ginkgo biloba

Die pharmakologische Wirkung von Ginkgo biloba scheint auf verschiedenen Mechanismen zu beruhen. Ginkgo biloba zeigte in In vivo- und In vitro-Studien unter anderem neuroprotektive Wirkungen, führte zur Inaktivierung freier Radikale, hatte einen antioxidativen Effekt und erwies sich als Antagonist des platelet activating factor (PAF) (6). Folglich werden Ginkgo-Präparate zur Verbesserung der Durchblutung und der Gehirnleistung eingesetzt. Ginkgo biloba wird in der Phytotherapie zur Behandlung verschiedener Formen von zerebralen Durchblutungsstörungen und Demenz verwendet sowie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit zur Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke. Weitere positiv monographierte Indikationen sind Schwindel und Tinnitus. Es sind über 120 klinische Studien mit Ginkgo publiziert worden. Diese Studien unterscheiden sich in ihrer Qualität und damit ihrer Aussagekraft. Sie bestätigen jedoch im Wesentlichen die Wirksamkeit in den oben aufgeführten Indikationen.

Unerwünschte Wirkungen von Ginkgo biloba traten in den klinischen Studien eher selten auf, verliefen mild und waren meist reversibel. Dazu zählten: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Palpitationen, Ruhelosigkeit, Schwäche, Hautausschlag (7). Ginkgo biloba-Extrakte scheinen generell also eher „erträgliche, harmlose“ Nebenwirkungen zu haben.

In den letzten Jahren sind jedoch einige Fallberichte publiziert worden, die einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ginkgo biloba-Präparaten und dem Auftreten von zerebralen und extrazerebralen Blutungen vermuten lassen. Als Beispiel sei ein Fallbericht von Rowin und Lewin aus dem Jahr 1996 zitiert (8). Rowin und Lewin berichten über eine 33 Jahre alte Patientin, bei der ein subdurales Hämatom festgestellt worden war. Die Ausbildung des Hämatoms wurde zum Teil auf die chronische Einnahme von Ginkgo biloba-Extrakten zurückgeführt. Ihre Patientin zeigte verlängerte Blu-

tungszeiten, die sich nach Absetzen des Extraktes normalisierten. Die verlängerte Blutungszeit wurde auf die pharmakologische Wirkung des PAF-Antagonismus von Ginkgo biloba zurückgeführt.

Weitere Fallstudien berichten über das Auftreten von Blutungen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder Warfarin mit Ginkgo biloba. In einem Fall trat bei einem Patienten zunächst 6 Tage nach einer gelungenen Lebertransplantation ein Hämatom unterhalb des Zwerchfells auf, das operativ entfernt wurde (9). Drei Wochen nach der Transplantation kam es schließlich zu Blutungen im Glaskörper des Auges. Wie sich später herausstellte, hatte der Patient ohne Wissen der behandelnden Ärzte regelmäßig ein Ginkgo biloba-Präparat während der gesamten postoperativen Phase eingenommen. In dem vorliegenden Fall war dem Patienten Aspirin verschrieben worden, was oft routinemäßig nach Lebertransplantationen erfolgt. Eine erhöhte Blutungsgefahr ist also besonders gegeben, wenn der Patient gleichzeitig Ginkgo-Präparate mit anderen gerinnungshemmenden Substanzen, insbesondere Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern, einnimmt.

In den publizierten Fallberichten konnte nicht immer ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ginkgo biloba und dem Auftreten von Blutungen hergestellt werden. Oft wurden keine Gerinnungsparameter erhoben oder die Blutungszeiten waren unter Ginkgo biloba auch nach Messung nicht verändert. Es muss jedoch festgehalten werden, dass Ginkgo biloba-Präparate nicht gleichzeitig mit Gerinnungshemmern eingenommen werden und vor Operationen abgesetzt werden sollten. Inzwischen sind entsprechende Warnhinweise in die Fach- und Gebrauchsinformationen von Ginkgo biloba-haltigen Phytopharmaka aufgenommen worden. Allerdings



Abbildung 3: Johanniskraut (Hypericum perforatum)

wurde in den Fallberichten die mögliche Ursache für die unerwünschten Wirkungen nicht deshalb rechtzeitig erkannt, weil die behandelnden Ärzte die Blutungen nicht mit der Einnahme von Ginkgo biloba in Zusammenhang gebracht hatten, sondern weil die Patienten schlichtweg den behandelnden Ärzten die Einnahme von Ginkgo biloba verschwiegen hatten, da sie dies nicht als wichtig erachteten.

Johanniskraut

Zubereitungen aus Johanniskraut (Hypericum perforatum) werden seit dem Altertum zur Wundheilung, heute jedoch vorwiegend

zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Depressionen, Stimmungsschwankungen oder Angst- und nervösen Zuständen eingesetzt (5). Dafür werden getrocknete, blühende, oberirdische Teile der Pflanze verwendet. Johanniskraut enthält mindestens zehn verschiedene Substanzklassen, die für seine pharmakologischen Effekte verantwortlich gemacht werden können. Bis heute sind jedoch die pharmakologischen Wirkungen einiger Verbindungen nicht vollständig aufgeklärt.

Die Hauptinhaltsstoffe sind die Naphthodianthrone, zu denen das Hypericin zählt, und die Phloroglucinole, deren Hauptanteil das Hyperforin darstellt. Hypericin inhibiert die Katechol-O-methyltransferase und die Monoaminoxidase und fungiert als ein GABA (γ-Aminobuttersäure)-Rezeptor-Antagonist; die klinische Relevanz dieses Effektes ist derzeit ungeklärt (10). Hyperforin kann die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen und hemmt ebenfalls die Aufnahme von GABA, was hauptsächlich für den antidepressiven Effekt von Johanniskraut verantwortlich gemacht wird (10). Klinische Studien bele-

gen die Wirksamkeit von Johanniskrautpräparaten bei leichten bis mittelschweren Depressionen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen aus klinischen Studien betrafen gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe), allergische Reaktionen, Schwindel/Verwirrtheit, Müdigkeit/Sedierung, Ruhelosigkeit und das Auftreten eines trockenen Mundes (11). Eine seltene schwer wiegende Nebenwirkung, die unter hoher Dosierung von Johanniskraut auftreten kann, ist die Phototoxizität. Hier können Symptome wie Hautrötungen, Hautausschläge und Juckreiz auftreten.

Johanniskrautzubereitungen scheinen jedoch insgesamt gesehen relativ sicher zu sein. Eine Metaanalyse von 1757 Patienten aus verschiedenen klinischen Studien mit Johanniskraut zeigte, dass nur 0,8 % der Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Wirkungen von Johanniskraut abbrachen, im Vergleich zu 3 % bei Behandlung mit konventionellen Antidepressiva (11). Außerdem traten in nur etwa 19,8 % der mit Johanniskraut behandelten Patienten unerwünschte Wirkungen auf, während sich diese Zahl bei den konventionellen Antidepressiva auf 52,8 % belief. Demnach besitzt Johanniskraut als Monotherapie ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil.

Trotzdem wurde in den letzten Jahren die Sicherheit der Anwendung von Johanniskrautpräparaten durch Meldungen über ganz andere und schwer wiegende Nebenwirkungen in Frage gestellt. Im Fall von zwei Patienten, die das Immunsuppressivum Cyclosporin und ein Johanniskrautpräparat einnahmen, wurden Abstoßungsreaktionen gegen ihr Herztransplantat beobachtet (12). Es wurde von Zwischenblutungen oder sogar dem Auftreten von unerwünschten Schwangerschaften nach Einnahme von Kontrazeptiva und Johanniskraut berichtet (13). Antikoagulantien, wie Warfarin oder Phenprocoumon, verloren ihre Wirksamkeit, wenn sie gemeinsam mit Johanniskrautpräparaten eingenommen wurden (13).

Arzneimittel	Auswirkungen der Interaktion
Pharmakokinetische Interaktionen	
HIV-Protease-Inhibitoren	erniedrigte Blutspiegel, möglicherweise Verlust der HIV-Suppression
HIV nicht-nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren	erniedrigte Blutspiegel, möglicherweise Verlust der HIV-Suppression
Warfarin	Gerinnungshemmung ist nicht mehr gewährleistet und für einen gerinnungshemmenden Effekt ist eine höhere Dosis erforderlich
Cyclosporin	erniedrigte Blutspiegel mit dem Risiko einer Abstoßungsreaktion
Digoxin	erniedrigte Blutspiegel und Verlust der Wirksamkeit
Theophyllin	erniedrigte Blutspiegel und Verlust der Asthmakontrolle
Antikonvulsiva	erniedrigte Blutspiegel mit einem erhöhten Risiko für Anfälle
Orale Kontrazeptiva	erniedrigte Blutspiegel mit dem Risiko von Zwischenblutungen oder einer ungewollten Schwangerschaft
Pharmakodynamische Interaktionen	
Triptane	verstärkt serotonerge Effekte mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für entsprechende unerwünschte Wirkungen
Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	verstärkt serotonerge Effekte mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für entsprechende unerwünschte Wirkungen

Tabelle 1: Arzneimittel, die klinisch bedeutsame Interaktionen mit Johanniskraut eingehen (14).

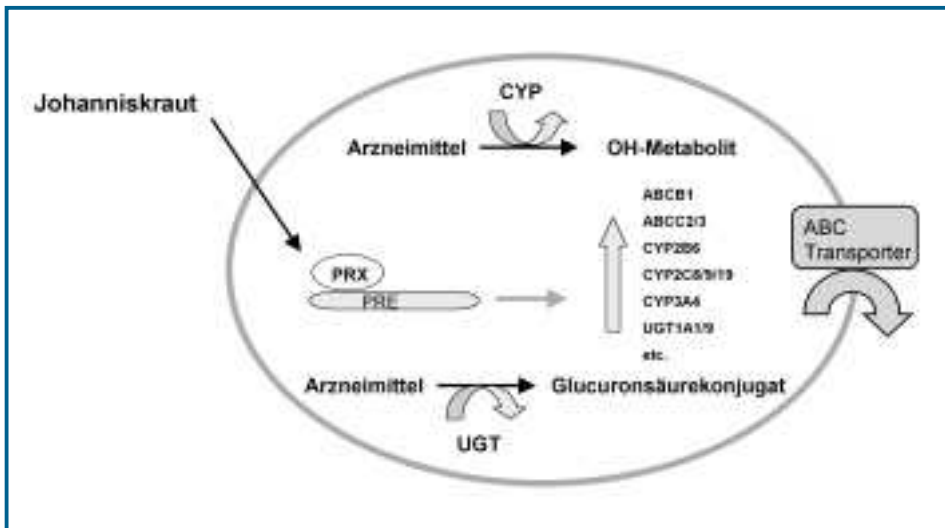


Abbildung 4: Induktion von Cytochrom P450 (CYP) Isoenzymen, UDP Glucuronosyltransferase (UGT) Isoenzymen und dem „ATP binding cassette transporter (ABC) Proteinen, zu denen die P-Glykoproteine zählen, durch Johanniskraut. Wahrscheinlich aktiviert Johanniskraut den Pregnan X-Rezeptor (PXR), der an das dazugehörige regulatorische Element auf der DNA (PRE, pregnane responsive element) bindet (15).

Offensichtlich kann es zu Interaktionen von Johanniskraut mit verschiedenen Arzneimitteln kommen. Eine Auflistung der bisher beobachteten Interaktionen befindet sich auch in der Tabelle 1.

Wie man inzwischen weiß, handelt es sich bei diesen Interaktionen um pharmakokinetische Wechselwirkungen. Johanniskraut kann die Aktivität verschiedener Cytochrom P450-Enzyme, hauptsächlich CYP3A4, in der Leber und im Dünndarm induzieren. Diese Induktion kann zu einem verstärkten Metabolismus von Arzneimitteln führen, die Substrate von Cytochrom P450-Enzymen sind. Johanniskraut kann auch das Transporterprotein P-Glykoprotein aktivieren, was ebenfalls zu einer verstärkten Elimination von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln führen kann (13). Wie Abbildung 4 zeigt, können verschiedene Fremdstoff-metabolisierende Enzyme und Transportproteine involviert sein, weshalb solche Interaktionen theoretisch mit vielen Arzneimitteln möglich sind.

Weitere Autoren berichteten von Patienten, die unter gleichzeitiger Einnahme von Hypericum-Präparaten mit Sertralin, Nefazodon oder Paroxetin eine Symptomatik im Sinn eines Serotonin-Syndroms entwickelten (16). Darunter wird ein klinischer Status von vermehrten vegetativen Störungen, motorischer Unruhe mit Tremor und gastro-intestinalen Beschwerden verstanden, der durch zentrale und periphere serotonerge Überstimulation verursacht werden soll. Da es sich bei den drei genannten Kombinationspartnern um Antidepressiva aus der Gruppe der Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer handelt und für Johanniskrautpräparate ähnliche Wirkmechanismen bekannt sind, liegt der Verdacht einer Potenzierung, d.h. einer pharmakodynamischen Interaktion, nahe.

Aus regulatorischer Sicht wurden nach Bekanntwerden dieser Interaktionen die pharmazeutischen Unternehmer verpflichtet, entsprechende Warnhinweise in die Fach- und Gebrauchsinformationen von Johanniskrautpräparaten aufzunehmen. Bei zunehmender Selbstmedikation ist jetzt natürlich der Patient gefragt, solche Warnhinweise zu verinnerlichen, bzw. auch seinen Arzt davon zu unterrichten, falls er ein Johanniskrautpräparat einnimmt und ihm weitere Medikamente verschrieben werden sollen. Auf der anderen Seite sollte der Arzt durch genaues Nachfragen über eventuelle Selbstmedikationen seines Patienten unterrichtet sein. Dies ist natürlich nicht ganz einfach, was die vorausgegangenen und noch folgenden Fallbeispiele zeigen. Letztendlich kann auch der Apotheker zur Vermeidung solcher Johanniskrautinteraktionen beitragen, indem er seinen Kunden

auf die Warnhinweise aufmerksam macht oder ihm rät, seinen Arzt zu informieren, falls gleichzeitig weitere Medikamente verschrieben worden sind.

In dem Zusammenhang sei auf eine Patientenpopulation hingewiesen, die besonders sensibel auf das Thema Arzneimittel reagiert: schwangere Frauen. Einige Frauen sind der Auffassung, dass gerade in der Schwangerschaft Phytopharmaka eine Alternative gegenüber chemisch-synthetischen Medikamenten sind, weil sie allgemein als sicher und „natürlich“ angesehen werden. **Eine kürzlich durchgeführte Umfrage aus den USA zeigt, dass 7,1 % der Schwangeren pflanzliche Produkte einnehmen, wovon wiederum nur 14,6 % die pflanzlichen Produkte als ein Arzneimittel betrachten** (17).

Grush et al. (18) berichten über zwei Frauen, die wegen Depressionen erfolgreich mit chemisch-synthetischen Anti-

depressiva therapiert wurden, aber ihre Therapie ohne Wissen ihres Arztes abbrachen und auf Johanniskrautpräparate umstiegen. Diese Frauen haben sich durch den Abbruch der pharmakologisch gut eingestellten Therapie mit dem Antidepressivum der Gefahr eines Rückfalls in die Depression ausgesetzt. Außerdem ist die Sicherheit der Anwendung von Johanniskrautpräparaten in der Schwangerschaft nur unzureichend belegt, d. h. eigentlich wäre in dem Fall einer Schwangerschaft die konventionelle Therapie mit dem synthetischen Antidepressivum die bessere Alternative gewesen.

Hepatotoxische Wirkungen von Phytopharmaka

Schöllkraut

Das bei uns wachsende Schöllkraut mit dem botanischen Namen *Chelidonium majus* wird zur Behandlung von Krämpfen des Magendarmtrakts und der Gallengänge eingesetzt. Schöllkrautzubereitungen werden in ganz Europa verwendet. Man findet sie jedoch seltener auf dem amerikanischen Kontinent. *Chelidonium*extrakte enthalten mehr als 20 Gruppen verschiedener Alkaloide, mit den Hauptinhaltsstoffen Protopin, Berberin, Coptisin, *Chelidonium*, Sanguinarin und *Chelerythrin*. Die Alkaloide liegen als Komplexe mit *Chelidonsäure* vor (5). Die krampflösenden, schmerzstillenden und entzündungshemmenden Eigenschaften von Schöllkrautextrakten werden wahrscheinlich durch die Wechselwirkungen der Alkaloide mit Neurorezeptoren und anderen Proteinen hervorgerufen. Tierversuche geben weiterhin Hinweise auf eine choleretische Aktivität (5).

Im Gegensatz zu *Ginkgo biloba* oder Johanniskraut sind über die Wirkungen von Schöllkraut bisher nur wenige klinische Studien publiziert worden.



Abbildung 5: Schöllkraut (*Chelidonium majus*)

In den letzten Jahren häufen sich Berichte über das Auftreten schwerer Leberschäden unter einer *Chelidonium*therapie. Neben offiziellen

Nebenwirkungsmeldungen im Rahmen der Pharmakovigilanz an das BfArM wurden auch verschiedene Fallberichte publiziert. Exemplarisch wird im Folgenden eine Fallstudie aufgeführt.

Eine 39-jährige Lehrerin wurde mit allgemeinem Schwächebefinden, Gelbsucht und stark erhöhten Leberwerten in die Klinik eingeliefert (19). Eine Hepatitisinfektion konnte klinisch ausgeschlossen werden. Die Patientin verneinte Tablettenmissbrauch oder den Genuss von Alkohol. Sie war lediglich 10 Tage vor dem Auftreten der Gelbsucht aufgrund einer Harnblasenentzündung mit dem Antibiotikum Sulfamethoxazol behandelt worden. Auch auf mehrmalige Nachfrage hin negierte sie, irgendeine andere Medikation eingenommen zu haben, eingeschlossen unkonventioneller Arzneimittel aus dem Bereich der traditionellen chinesischen Medizin. Die Patientin erholte sich innerhalb von 4 Wochen nur sehr langsam, musste dann aber wieder aufgrund einer erneuten Gelbsucht in das Krankenhaus eingeliefert werden. Nach Befragung stellte sich heraus, dass sie inzwischen wegen einer Zahnoperation Penicillin eingenommen hatte. Klinische Untersuchungen zeigten, dass keine allergische Reaktion gegen Penicilline vorlag. Erst jetzt gab die Patientin nach intensiver Befragung zu, ein Schöllkrautpräparat eingenommen zu haben. Die Patientin hatte bisher die Einnahme von Schöllkraut verschwiegen, weil sie den Handelsnamen des Präparates vergessen hatte und weil sie annahm, dass pflanzliche Zubereitungen doch keine „Arzneimittel“ seien. In dem Fallbeispiel führten die Autoren die Leberschädigung auf das Schöllkrautpräparat zurück, da ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Nebenwirkungen und der Einnahme von Chelidonium nachweisbar war. Nach Absetzen des Schöllkrautpräparates erholte sich die Patientin, und es wurden auch 4 Monate später, bei dem letzten Besuch der Patientin in der Klinik, keine Symptome mehr festgestellt.

Aufgrund der sich häufenden Meldungen über potenzielle lebertoxische Wirkungen von Chelidonium enthalten inzwischen in Deutschland die Fach- und Gebrauchsinformationen von Schöllkrautzubereitungen entsprechende Warnhinweise. Über den Mechanismus der hepatotoxischen Wirkung gibt es bis jetzt allerdings nur Vermutungen. Es könnte sich z. B. um einen immun-allergischen Mechanismus handeln, bei dem auch individuelle Empfindlichkeiten eine Rolle spielen.



Abbildung 6: Kava Kava (Piper methysticum)

Kava Kava

Als Kava Kava (Kawapfeffer, Rauschpfeffer) bezeichnet man Extrakte aus dem Wurzelstock der Pflanze Piper methysticum (5). Der Name Kava stammt von dem polynesischen Wort „awa“, was „bitter“ bedeutet. Bitter ist nämlich der Geschmack des Kavage-

tränkes, das seit Jahrhunderten traditionell auf den Inseln des Pazifiks bei religiös-zeremoniellen und sozialen Anlässen getrunken wird. Über ein Willkommensgetränk sollen angeblich Hillary Clinton und selbst Papst Johannes Paul II. in den Genuss von Kava gekommen sein.

In den USA und Europa werden Kavaextrakte als Schlafmittel, als Anxiolytika sowie als Antidepressiva eingesetzt (7). Bis vor zwei Jahren waren auch in Deutschland Kava Kava-Präparate zur Behandlung von Angst-, Unruhe- und Spannungszuständen in der Apotheke erhältlich. Als aktive Inhaltsstoffe wurden bisher 18 verschiedene Kavapyrone (Kavalactone) isoliert. Kavapyrone binden an verschie-

Unerwünschte Wirkung	Total (1986–2001)
Zentrales Nervensystem:	
Arzneimittelmisbrauch, Agitation, Furcht, paradoxe Reaktionen, Schmerz	18 Fälle
Kopfschmerzen	5 Fälle
Gastrointestinaltrakt:	
Durchfall, Verdauungsstörungen, Übelkeit	13 Fälle
Leber:	
Cholestase, Ikterus	11 Fälle
erhöhte Leberenzymwerte	14 Fälle
Leberversagen	4 Fälle
Allergie:	
Urtikaria, Konjunktivitis, Hautausschlag und/oder Juckreiz	27 Fälle
Asthma	1 Fall
Ödem	4 Fälle
Allergischer Schock	2 Fälle
Stevens Johnson-Syndrom	3 Fälle
Anderes:	
Harnverhalt	1 Fall
Sehstörungen	9 Fälle
Angina Pectoris	3 Fälle
Hyperglykämie	1 Fall
Diverses:	3 Fälle

Tabelle 2: Meldungen über unerwünschte Wirkungen nach Einnahme von Kava im Zeitraum von 1986 bis 2001 (Deutschland und Schweiz). Es wurden insgesamt 36 Berichte über unerwünschte Wirkungen evaluiert, wobei mehrere unerwünschte Wirkungen pro Bericht in der Tabelle einzeln aufgeführt sind (20).

dene Neurorezeptoren, insbesondere jene für GABA und Dopamin, und hemmen Natriumkanäle. In vielen klinischen Studien wurde das anxiolytische Wirkpotenzial von Kava-Extrakten nachgewiesen (20). Man setzt Kava deshalb als pflanzliche Alternative zu den chemisch-synthetischen angstlösenden Mitteln, wie Benzodiazepinen, ein. Von Vorteil ist, dass es bisher keine Hinweise auf physische oder psychische Abhängigkeit gibt.

In der Tabelle 2 sind unerwünschte Wirkungen nach Einnahme von Kava-Präparaten dargestellt, die als Spontanmeldungen bei den Behörden in der Schweiz und Deutschland in den letzten 15 Jahren eingegangen sind. Die meisten Symptome betreffen das Gebiet der allergischen Reaktionen: Urtikaria, Asthma, Ödem usw. (35 Fälle). Eine bekannte Nebenwirkung von Kava Kava, die nach traditionellem Gebrauch in Australien und Polynesien aufgefallen ist, ist eine charakteristische Hautveränderung, und zwar eine gelbe Verfärbung der Haut, verbunden mit Haarausfall (Kavadermopathie/Kavaismus). In der Tabelle 2 sind ebenfalls Effekte am zentralen Nervensystem beschrieben. Betrachtet man den Wirkmechanismus der Kavapyrone, treten solche Nebenwirkungen allerdings nicht ganz unerwartet auf.

Kava führt aber auch zu unerwünschten Wirkungen in der Leber. Hier sind Fälle des Anstiegs von Leberenzymen, cholestatischer Hepatitis, Gelbsucht und Leberversagen beschrieben, die teilweise eine Lebertransplantation erforderlich machten und vereinzelt zum Tod von Patienten führten. Allein in Deutschland wurden dem BfArM 39 meist schwer wiegende Leberschäden in Verbindung mit der Einnahme von Kava Kava-Präparaten gemeldet (21).

Auch aus den USA gibt es solche Fallberichte: z.B. über ein 14 Jahre altes Mädchen, das mit Verdacht auf Hepatitis in ein Krankenhaus eingewiesen wurde. Bei ihr wurde eine Gelbsucht festgestellt (22). Sie sagte aus, keine Arzneimittel eingenommen zu haben, außer

einem Kava Kava-Präparat, da sie seit der Trennung ihrer Eltern unter Angstzuständen litt. Bei ihr lag keine chronische Krankheit, keine Infektion oder Autoimmunreaktion vor. Die Leberwerte verschlechterten sich, und es musste eine Lebertransplantation vorgenommen werden. Danach erholte sie sich schnell und zeigte nach 7 Monaten normale Leberwerte.

Die deutsche Zulassungsbehörde bewertete die Meldungen über das hepatotoxische Potenzial von Kava Kava und kam zu dem Schluss, dass ein negatives Nutzen/Risiko-Verhältnis vorlag. Daraufhin wurden Kava-Kava-haltige Präparate im Juni 2002 in Deutschland vom Markt genommen (21). Allerdings verlief die Marktrücknahme nicht ganz kritiklos. Kritikpunkte waren, dass in vielen Fällen angeblich kein direkter kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden konnte zwischen der Einnahme von Kava Kava und den hepatotoxischen Wirkungen. Bestehende Krankheiten, Ko-Medikationen oder eine etwa vorgeschädigte Leber (Alkoholmissbrauch) sollen bei dieser Bewertung nicht berücksichtigt worden sein, ebenso die Möglichkeit einer idiosynkratischen hepatotoxischen Reaktion.

Ob nach dem traditionellem Gebrauch von Kavagetränken bei den Einwohnern auf den Inseln des Südpazifiks verstärkt Leberschäden zu verzeichnen waren, darüber gibt es kontroverse Publikationen. Bis heute ist die Marktrücknahme von Kava Kava in Deutschland ein umstrittenes Thema (23,24). Es bleibt die Frage, ob die Evaluierung von Kava Kava wieder aufgenommen wird, nicht zuletzt aufgrund heftiger Proteste der Erzeugerländer, für die der Kava Kava-Export die wichtigste Einnahmequelle und Deutschland der größte Markt für Kava ist.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass Kava-Präparate überall im Ausland bezogen werden können. Denn dort sind sie teilweise als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich und noch nicht einmal der Apothekenpflicht unterstellt. Das gilt übrigens auch für andere pflanzliche Zubereitungen, die in Deutschland als apothekenpflichtige Phytopharmaka ausgewiesen sind. Und wer sich eine Reise in das Ausland ersparen will, findet ein reichhaltiges Angebot im Internet.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass auch ein Phytopharmakon, wie jedes chemisch-synthetische Arzneimittel, unerwünschte bzw. toxische Wirkungen haben kann. Unerwünschte Wirkungen eines chemisch-synthetischen Arzneimittels können durch präklinische und klinische Studien vor der Zulassung unter Umständen sogar besser evaluiert sein als die eines komplex zusammengesetzten Phytopharmakons. Bei einem Phytopharmakon kann die Zusammensetzung des Pflanzenextraktes variieren, z. B. je nachdem, in welcher Wachstumsphase die Pflanze geerntet wurde, was sich auch auf etwaige toxische Effekte auswirken kann.

In den vorgestellten Fallbeispielen hätten oftmals die toxischen Wirkungen des Phytopharmakons vermieden oder früher erkannt werden können, wenn dem Patienten bewusst gewesen wäre, dass auch ein pflanzliches Präparat ein Arzneimittel ist, und wenn er seinen Arzt über die Einnahme informiert hätte. In Deutschland erfreut sich die Phytotherapie steigender Beliebtheit und inzwischen werden die meisten Phytopharmaka über Selbstmedikation bezogen, bei der kein Arzt mehr dazwischengeschaltet ist. Zudem können pflanzliche Arzneimittel, die in Deutschland gar nicht zugelassen sind, über das Internet bestellt werden. Vor diesem Hintergrund sind sicherlich auch Arzt und Apotheker gefordert, den Patienten den bewussten Umgang mit dem „Arzneimittel Pflanze“ nahe zu legen. Nur so kann die Phytotherapie bei nachgewiesener Wirksamkeit eine sichere Alternative zu der „konventionellen Therapie“ darstellen.

Lektorat

Elke Konrad, Apothekerin, Nürnberg,
Prof. Dr. Georg Kojda, Düsseldorf

Lebenslauf



Frau PD Dr. rer. nat. Elke Röhrdanz wurde in Holzminden geboren. Sie hat in Göttingen und Tübingen Chemie studiert. Ihre Promotion im Fach Toxikologie erfolgte im Jahr 1990. Nach einem zweijährigen Postdoktorandenstipendium der DFG am Merck Frosst Center for Therapeutic Research in Montreal arbeitete sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Toxikologie an der Universität Düsseldorf. Dort hat sie sich im Oktober 2003 habilitiert. Sie ist Fachtoxikologin der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie und hat an der Universität Witten/Herdecke einen Masters Degree in Pharmaceutical Medicine erworben. Seit 2001 arbeitet Frau Dr. Röhrdanz beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in der Abteilung experimentelle Pharmakologie und Toxikologie.

Literatur

1. Barrett B, Kiefer D, Rabago D; Assessing the risks and benefits of herbal medicine: An overview of scientific evidence. *Alternative Therapies* 1999; 5: 40-9.
2. Wagner H, Wiesenauer M (eds): *Phytotherapie, Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathika*. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag 2003.
3. <http://www.phytotherapy.org/presse/Petersen-10-11-04.pdf>.
4. <http://www.bah-bonn.de/arzneimittel/pflanzlich/marktbedeutung.htm>
5. van Wyk E, Wink C, Wink M (eds): *Handbuch der Arzneipflanzen*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2004.
6. Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M; Ginkgo Biloba. *American Family Physician* 2003; 68: 923-926.
7. Ernst E; The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53.
8. Rowin J, Lewis SL; Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46: 1775-1776.
9. Hauser D, Gayowski T, Singh N; Bleeding complications precipitated by unrecognized Ginkgo biloba use after liver transplantation. *Transpl Int* 2002; 377-279.
10. Greeson JM, Sanford B, Monti DA; St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacol* 2001; 153: 402-414.
11. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P; St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 349-356.
12. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G; Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000; 355: 548-549.
13. Mannel M; Drug interactions with St John's wort. *Drug Saf* 2004; 27: 773-797.
14. Corns CM; Herbal remedies and clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 489-507.
15. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD; Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004; 2489-2503.
16. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V; St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiat Neurol* 1999; 12: 7-10.
17. Hepner DL, Harnett M, Segal S, Camann W, Bader AM, Tsen LC; Herbal medicine use in parturients. *Anesth Analg* 2002; 94: 690-693.
18. Grush LR, Nierenberg A, Keefe B, Cohen LS; St John's wort during pregnancy. *JAMA* 1998; 280: 1566.
19. Sticker F, Pöschl G, Seitz HK, Waldherr R, Hahn EG, Schuppan D; Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Scand J Gastroenterol* 2003; 5: 565-568.
20. Schulze J, Raasch W, Siegers C-P; Toxicity of kava pyrones, drug safety and precautions - a case study. *Phytomed* 2003; 10: 68-73.
21. BfArM, Wideruf der Zulassung von Kava-Präparaten, 14.6.2002, http://www.bfarm.de/de_ver/arzneimittel/amrisiken/stufenplan/Besch-Kava-Final.pdf.
22. Humberston CL, Akhtar J, Krenzlok EP; Acute hepatitis induced by Kava Kava. *J Toxicol* 2003; 41: 109-113.
23. Teschke R, Gaus W, Loew D; Kava extracts: safety and risks including rare hepatotoxicity. *Phytomed* 2003; 10: 440-446.
24. Sticker F, Baumüller H-M, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D; Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum rhizoma*). *J Hepatol* 2003; 39: 62-67.

Fortbildungs-Fragebogen 7-8/2005

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

1. Die Interaktion von Johanniskraut und Warfarin

- A) ist eine pharmakodynamische Interaktion.
- B) führt zu erhöhten Blutspiegeln an Warfarin.
- C) erfordert für einen gerinnungshemmenden Effekt eine Dosiserhöhung von Warfarin.
- D) führt zu verstärkt serotonergen Effekten.

2. Rationale Phytopharmaka

- A) sind nicht monographiekonform.
- B) müssen dieselben Anforderungen zur Zulassung erfüllen wie chemisch-synthetische Arzneimittel.
- C) gehören nicht zu den allopathischen Arzneimitteln.
- D) gelten aufgrund der langjährigen Anwendung als wirksam und unbedenklich.

3. Ginkgo biloba-Präparate

- A) können hepatotoxische Effekte hervorrufen.
- B) sollten nicht gleichzeitig mit Gerinnungshemmern eingenommen werden.
- C) führen zur Bildung freier Radikale.
- D) unterstehen in den USA der verschreibungspflicht.

4. Phytopharmaka

- A) werden in Deutschland kaum über Selbstmedikation bezogen.
- B) sind in der Schwangerschaft generell chemisch-synthetischen Arzneimitteln gegenüber zu bevorzugen.
- C) haben in Deutschland nur einen geringen Marktanteil.
- D) werden von vielen Patienten nicht als Arzneimittel angesehen.

5. Kava Kava-Präparate

- A) werden in Deutschland zur Behandlung von Depressionen verschrieben.
- B) führten zu schwer wiegenden Leberschäden.
- C) riefen bei gleichzeitiger Einnahme von Aspirin Blutungen hervor.
- D) hemmen die Plättchenaggregation.

6. Die Arzneimittelinteraktionen von Johanniskraut beruhen u.a. auf

- A) einer Induktion von Cytochrom P450-Enzymen.
- B) einer verminderten Synthese von P-Glykoprotein.
- C) einer verminderten Synthese von Cytochrom P450-Enzymen.
- D) chemischen Interaktionen zwischen dem Arzneimittel und Johanniskraut.

7. Schöllkrautzubereitungen

- A) enthalten hauptsächlich Hyperforin und Hypericin.
- B) werden zur Therapie von leichten bis mittelschweren Depressionen eingesetzt.
- C) enthalten in der Fach- und Gebrauchsinformation Hinweise auf leberschädigende Wirkungen.
- D) können zu Hautveränderungen führen.

8. Unerwünschte Wirkungen von Phytopharmaka könnten in Zukunft besser und früher erkannt werden durch

- A) mehr Warnhinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation.
- B) eine intensivere Aufklärung des Patienten durch Arzt und Apotheker.
- C) Entbindung sämtlicher Phytopharmaka von der Apothekenpflicht.
- D) mehr Entscheidungsfreiheit des Patienten.



02 11 / 81-1 47 81



Berufsbezeichnung: Apotheker/in PTA

Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Apothekenstempel

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden.

Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.
Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Name, Vorname

Ich möchte den Arzneimittelpass für Schwangere bestellen

Ich bestelle den Arzneimittelpass für Schwangere zum Preis von 10,00 EUR (Einheit mit 50 Stück incl. MWST) plus Versand/Porto (Inland: 2,50 EUR).

Profil - zertifizierte Fortbildung, Gotening 33, 50679 Köln
profile-fortbildung@t-online.de, Telefon 0172-20 69 667, Fax 01805 060 348 871 35

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift