

BENEFYT-CONGRES: *FUTURE DEVELOPMENT OF TRADITIONAL HERBAL MEDICINE IN EU. PERSPECTIVES AND CHALLENGES.* EEN BEKNOPT VERSLAG.

N. Wauters

In 2004 is binnen de Europese Unie (EU) nieuwe wetgeving voor traditionele kruidengeneesmiddelen van kracht geworden (richtlijn 2004/24/EG) *1. Deze richtlijn heeft tot doel de registratieprocedure voor traditionele kruiden-geneesmiddelen te vereenvoudigen en binnen Europa ook verder te harmoniseren. In de praktijk blijkt Richtlijn 2004/24/EG **niet alleen maar** positieve kanten te kennen maar ook “pijnpunten” op te leveren en er zelfs toe te kunnen leiden dat het werk van artsen en therapeuten die traditionele kruiden-geneesmiddelen voorschrijven (bijvoorbeeld uit de traditionele Chinese geneeskunde (*traditional Chinese medicine* (TCM) of de Ayurveda) **zou kunnen worden** bemoeilijkt. Op 21 november 2009 werd in het Hilton hotel in Brussel het BENEFYT-congres: “*Future development of Traditional Herbal Medicine in EU. Perspectives and Challenges*” gehouden waarin met name aandacht werd besteed aan de keerzijde **en de verduidelijking** van deze wetgeving **met het doel een commissie op te richten, die de veiligheid en de belangen van het gezondheidsveld vertegenwoordigen kan europees gezien.**

In de huidige opzet zou richtlijn 2004/24/EG, maar ook de regelingen voor *Novel Foods*, er wel eens in kunnen resulteren dat het veld van de *fyto-professionals* er in de nabije toekomst bekaaid van afkomt, aldus dagvoorzitter Erika Mann –lid van de adviesraad van de *European Benefyt Foundation* (<http://www.benefyt.eu/>) en voormalig lid van het Europees Parlement (1994 tot 2009). Zo biedt de richtlijn **geen afdoende duidelijkheid over begrippen als “waar”, “voeding”, “OTC” en “geneesmiddel”**. En hoe beschouwen we gepersonaliseerde **recepturen** die de kern vormen van veel traditionele geneeskundige systemen. **En dient er voor de toepassing van deze gepersonaliseerde recepturen bovendien een professionele beroepsgroep met een adequaat opleidings- en kennisniveau een absolute noodzaak te zijn?**; **Ze stelde verder in vraag** of de bepaling in richtlijn 2004/24/EG dat alleen zelfzorg-indicaties passen bij traditionele kruidengeneesmiddelen hiermee **niet** in tegenspraak is. Daarnaast speelt het feit dat veel traditionele kruiden niet uitsluitend als geneesmiddel worden toegepast maar vaak ook als voedingsmiddel worden gezien; afbakening van kruiden in aparte categorieën is daarom niet alleen moeilijk maar ook onwenselijk. Een laatste knelpunt betreft het financiële aspect. Er zullen aanzienlijke kosten zijn gemoeid met het bewijzen van de veiligheid, zeker als een uitgebreide veiligheidsanalyse voor alle componenten in het kruidenmengsel noodzakelijk blijkt. Ook de kosten voor registratie als traditioneel kruidengeneesmiddel kunnen aanzienlijk zijn; zo vraagt Italië nu tot 30.000 euro voor de registratiekosten en Duitsland 15.000 euro terwijl België en Nederland respectievelijk 2.650 en 2.500 euro in rekening brengen. Richtlijn 2004/24/EG die speciaal in het leven is geroepen voor traditionele kruidengeneesmiddelen werpt hiermee dus ook voor velen een financiële drempel op.

Erika Mann is voorstander van het scheiden van het kaf en het koren maar de verscheidenheid in systemen in de verschillende Europese landen is groot. Door het veld dient dus gekozen te worden tussen harmoniseren (alle landen gelijke wetgeving) of

differentiëren met respect. In het laatste geval is Europese wetgeving noodzakelijk die de mogelijkheid tot cultuurdifferentiatie open houdt zonder evenwel het vrije verkeer van goederen te belemmeren en de Europese concurrentieregels te veronachtzamen. In Europa lijkt men momenteel echter weinig op te hebben met het erkennen van de (nationale) verschillen.

Een alternatief voor richtlijn 2004/24/EG: het zogenaamde nieuwe model

Chris Dhaenens –de initiatiefnemer voor de oprichting van de *European Benefyt Foundation*– weidde verder uit over de “pijnpunten” van richtlijn 2004/24/EG. Volgens Dhaenens is het vooral vreemd dat bij het verstrekken van traditionele kruidengeneesmiddelen géén therapeutische tussenkomst is vereist en dat bijgevolg géén differentiële diagnostiek binnen het traditionele geneeskundige systeem nodig is van een gekwalificeerd therapeut. Iedereen die een elementaire kennis bezit van de TCM of Ayurveda kent het belang van een differentiële diagnose waarin symptomen in syndromen zijn gegroepeerd volgens de regels van die specifieke terrein-geneeskunde en haar homeostatische parameters. Zo zou een TCM-therapeut in het geval van hypertensie een viertal basis-formules kunnen adviseren maar op basis van de differentiële diagnose zal slechts één van deze formules werkzaam blijken te zijn. De overige formules zullen onwerkzaam zijn of zelfs een verslechtering van de symptomen veroorzaken. Hetzelfde geldt voor een breed scala aan andere aandoeningen, zelfs in het geval van een banale verkoudheid. Het is dan ook onethisch om deze kruidenformules zonder deskundige begeleiding en via de vrije verkoop te verstrekken.

Ook creëert richtlijn 2004/24/EG een onwaarschijnlijke anomalie die juridisch weinig kans heeft om stand te houden. Enerzijds worden namelijk volstrekt veilige planten die duidelijk tot de voeding horen en géén medicinale claims voeren op vrij willekeurige wijze tot geneesmiddel gebombardeerd terwijl anderzijds diè planten waarvoor een farmacologische of toxicologische activiteit bewezen is via vrije verkoop kunnen worden gedistribueerd. Richtlijn 2004/24/EG veroorzaakt op deze manier niet alleen een onnodig veiligheidsrisico maar is er ook de oorzaak van dat een aantal kruiden die zeer selectief moeten worden voorgeschreven of die toxisch kunnen zijn bij oneigenlijk gebruik –maar desalniettemin onmisbaar zijn binnen het therapeutische arsenaal van de TCM en Ayurveda– nooit in een traditioneel kruidengeneesmiddel zullen voorkomen aangezien het ondenkbaar is dat deze vrij verkocht kunnen worden. Dit terwijl deze planten –mits adequaat bereid en gebruikt in de correcte dosering– binnen de traditie waardevol en veilig zijn (bijvoorbeeld de bewerkte vorm van *Aconitum* of *Mucuna pruriens*).

Onder verwijzing naar de twee bovengenoemde punten betoogt Dhaenens dat de indruk wordt bevestigd dat de regelgever feitelijk de achtergronden en de systematiek van een terrein-geneeswijze verwerpt, maar de daaraan verbonden middelen wel persé als geneesmiddel wil laten registreren. De monografieën die worden opgesteld, beschrijven dan ook het traditionele gebruik niet adequaat. Relevante data in verband met dosering, bereidingswijzen, traditionele voorzorgsprincipes en synergieën ontbreken systematisch. Nochtans wordt er voortdurend gerefereerd naar deze monografieën als bewijs voor de status als “*medicine by function*”.

Verder stelt richtlijn 2004/24/EG volgens Dhaenens een aantal wetenschappelijk absurde en onhaalbare eisen op het vlak van het analytisch dossier zoals een kwantitatieve bepaling van

biomarkers en actieve bestanddelen voor alle ingrediënten, stabiliteitsstudies en Ames-testen en eventueel verdere carcinogeniteitsonderzoek. Dhaenens betoogt dat het voorzorgsprincipe hier totaal buiten proportie wordt toegepast en geeft hiervoor twee argumenten. Ten eerste blijkt het overgrote deel van de incidenten met geneeskruiden te maken te hebben met oneigenlijk gebruik ten gevolge van verwisseling van soorten, eerder dan met een intrinsieke toxiciteit. Via een taxonomisch protocol en een daaraan gekoppelde chemische profilering kan de identiteit met zekerheid bepaald worden en kunnen ongewenste soorten uitgesloten worden. Ten tweede geldt voor het traditionele gebruik dat het profiel van het *totum* de referentie moet zijn en niet de afzonderlijke ingrediënten. Behalve de correcte identificatie van de ingrediënten is dan ook de bereidings- en/of extractiemethode bepalend voor het referentie-profiel. Alle gegevens over dosering, indicaties en contra-indicaties in de traditionele farmacopees hebben betrekking op dit *totum*, in een specifieke galenische vorm. Door middel van relatief eenvoudige spectrometrische methoden kan men –in ieder geval voor het leeuwendeel van de planten– aan deze conformiteits-, kwaliteits- en veiligheidseisen voldoen. Meer zelfs, deze kosten-effectieve methoden leveren per saldo meer informatie op dan de dure, kwantitatieve methoden die richtlijn 2004/24/EG oplegt.

Dhaenens bekritiseert tenslotte de methodologie die gehanteerd wordt door de werkgroepen die zich binnen de *European Medicines Agency* bezig houden met de toxicologische evaluatie. Hij stelt dat deze onveranderlijk gekenmerkt worden door lineaire extrapolaties van geïsoleerde (actieve) inhouddsstof naar het *totum*, van *in vitro* naar de mens en van kwantitatief naar kwalitatief. Hij is van oordeel dat voor een aantal fytochemische stofgroepen zoals furanocoumarinen nogal wereldvreemde conclusies worden getrokken en dat aan de veiligheidsbeoordeling op termijn zeer hoge kosten verbonden kunnen zijn.

Concluderend stelt Dhaenens dat:

- de grijze zone tussen voeding en geneesmiddel een realiteit is en zal blijven, in weerwil van welke regeling dan ook;
- het wettelijk onderscheid tussen kruiden als voedingsmiddel of als geneesmiddel derhalve in veel gevallen vrij arbitrair is en dus pragmatisch benaderd moet worden;
- de veiligheid van de traditionele kruiden(genees)middelen altijd de eerste prioriteit moet zijn en dat een fysiologisch werkingsmechanisme geen reden mag zijn om de toepassing van een plant als voedingsmiddel of -supplement te bannen;
- richtlijn 2004/24/EG in de huidige vorm –ondanks de intenties bij het opstellen– nog ongeschikt is om de in de traditionele geneeskundige systemen gebruikte producten te reguleren;
- er op Europees niveau een alternatief voorstel dient te worden geformuleerd via een multidisciplinaire commissie waarin de sector is vertegenwoordigd, om zo richtlijn 2004/24/EG te amenderen tot een werkbaar instrument voor traditionele kruidengeneesmiddelen.

Met betrekking tot dit laatste punt doet Dhaenens tijdens het congres een voorstel voor een model om de traditionele kruiden in een drietal werkbare categorieën onder te brengen die maken dat het veld zijn praktijken kan voortzetten en patiënten kan blijven helpen maar tevens garanties biedt voor kwalitatief goede en veilige producten. In dit model bestaat de eerste categorie uit kruiden (CTRL-GMP1) waarvan eigenlijk duidelijk is dat ze

geneesmiddelen moeten zijn (bijvoorbeeld *Ephedra*- en *Aconitum*-soorten). Voor deze kruiden dienen actieve inhoudsstoffen of *biomarkers* te worden gemeten en is stabiliteitsonderzoek vereist. Voor deze kruiden geldt ook een therapeutische dosering en wordt een waarschijnlijke of bewezen werkzaamheid gevraagd. De tweede categorie (CTRL-GMP2) omvat die kruiden die kunnen worden omschreven als “ambivalente kruiden”, dat wil zeggen kruiden met een fysiologische werking die afhankelijk van hun dosering als geneesmiddel of als niet-geneesmiddel kunnen worden beschouwd (bijvoorbeeld meidoorn en *Andrographis paniculata*). Voor deze categorie zal dus de dosering dienen te worden gedefinieerd waarbij onomstotelijk is aangetoond dat er een geneeskundige werking optreedt. Onder een bepaald percentage van deze dosering –bijvoorbeeld 80% van de therapeutische dosering– wordt dit kruid, of de formule waarin dit kruid is verwerkt, echter niet als geneesmiddel beschouwd en kan dan vrij verhandeld worden als voedingssupplement. Voor deze categorie wordt een gehaltebepaling op actieve bestanddelen verlangd en dient eveneens waarschijnlijke of bewezen werkzaamheid te worden aangetoond. De derde categorie (CTRL-GMP3) omvat kruiden die als voeding of in voedingssupplementen gebruikt kunnen worden en waarvoor bij traditionele toepassing geen schadelijke effecten beschreven zijn (bijvoorbeeld gember of cardamon). Deze kruiden dienen een microbiologische eindcontrole te ondergaan. Ongeacht de categorie waarin de kruiden vallen, is het volgens Dhaenens altijd belangrijk om in aanvang te weten waar de kruiden vandaan komen, dat deze onder gecontroleerde omstandigheden worden gekweekt (*Good Agricultural Practice*) en worden gecontroleerd op identiteit, kwaliteit en eventuele contaminanten. Om meer recht te doen aan de traditioneel kruidengeneeskundige visie en werkwijze maar eveneens om de veiligheid van de consument te waarborgen, stelt Dhaenens ook voor om een plaats in te ruimen voor “*qualified prescribers*” en “*qualified distributors*”. De laatsten zouden minimaal onder richtlijnen voor *Hazard Analysis and Critical Control Points* dienen te bereiden.

Het homeostase model

Solange Vynckier –apotheker– ging tijdens haar lezing dieper in op de positie van (traditionele) kruiden(genees)middelen, een punt dat Dhaenens eerder ook al aanstipte. Volgens Vynckier vallen kruiden niet volledig onder de geneesmiddelwetgeving (richtlijn 2001/83). Kruiden passen echter ook niet helemaal binnen de wetgeving ten aanzien van voedingssupplementen (richtlijn 2002/46). Eigenlijk is aparte wetgeving nodig die recht doet aan de specifieke behoeften voor traditionele medicinale systemen en de binnen deze systemen gebruikte kruiden(genees)middelen. Wetgeving waarin bijvoorbeeld ook plaats is voor de magistrale receptuur van complexe kruidenformuleringen. In dit opzicht is Vynckier voorstander van het door Dhaenens voorgestelde model met een drietal categorieën voor kruiden. Tijdens het congres pleit zij echter ook voor de implementatie van het door de *Council of Europe* ontwikkelde homeostase model omdat hiermee het verschil tussen gezondheid en ziekte beter kan worden gedefinieerd (Figuur 1) maar ook beter de status van (genees)kruiden kan worden bepaald. Volgens de *Council of Europe* is homeostase “... *the status of a person whose physiological parameters function within the limits considered as normal*”. Als deze definitie wordt toegepast op kruiden dan behoren kruiden die de gezondheid behouden, ondersteunen en optimaliseren –met andere woorden het lichaam in homeostase houden– tot het domein van de voeding of voedingssupplementen. Daarentegen moeten kruiden die het lichaam vanuit een ziekte terug in homeostase brengen tot de categorie geneesmiddelen worden gerekend.

Complexiteit en de systeem biologie

Mei Wang –werkzaam bij TNO en SU Bio Medicine in Nederland– en samen met Prof. Dr. Jan van der Greef één van de voorlopers in het systeem-biologische onderzoek naar de werkzaamheid van complexe kruiden en traditionele kruidenmengsels. Deze onderzoeksmethode maakt het mogelijk om kleine veranderingen in een vroeg stadium van ziekte ,bijvoorbeeld in de stofwisseling of de hormoonhuishouding, op te sporen met geavanceerde analysetechnieken in combinatie met computermodellen en de invloed hierop van (traditionele) kruiden(genees)middelen te kwantificeren. Wang schetste in haar lezing de resultaten die haar onderzoeksgroep in dit opzicht reeds gehaald heeft bij het metabool syndroom alsook bij rheumatoïde arthritis. Op basis van deze resultaten concludeerde zij dat met de systeem biologie complexe interacties tussen plantenstoffen en (patho)fysiologische processen in het lichaam goed in kaart te brengen zijn.

Richtlijn 2004/24/EG in de traditionele praktijk

Narendra Bhatt –ayurvedisch arts en *consultant* en lid van de adviesraad van de *European Befeyt Foundation*– bracht in zijn lezing de boodschap dat traditionele geneeskundige systemen als de TCM, Ayurveda, Unani, Tibetaanse geneeskunde en Siddha allen belang hebben bij een aangepaste regelgeving met een meer integratieve benadering. Het zonder meer implementeren van richtlijn 2004/24/EG kan er toe leiden dat oplossingen die op nationaal niveau waren bereikt binnenkort niet meer mogelijk zijn.

De gevolgen van richtlijn 2004/24/EG voor het Verenigd Koninkrijk

Michael McIntyre –herbalist en acupuncturist in het Verenigd Koninkrijk– schetste de gevolgen van de implementatie van richtlijn 2004/24/EG voor de situatie in het Verenigd Koninkrijk. McIntyre zet zich al jarenlang in voor een adequate wetgeving voor kruiden(genees)middelen en heeft in dit opzicht op nationaal niveau inmiddels veel bereikt. De politieke discussie hierover speelt in het Verenigd Koninkrijk reeds sinds 2000 en heeft geresulteerd in regelgeving die vooral het publiek moet beschermen tegen slechte praktici en frauduleuze handelaren. Wat betreft de voorschrijvers van (traditionele) kruiden(genees)middelen heeft dit geleid tot regulering en tot het opstellen van kwalificatie-eisen voor praktici die zelf in een één-op-één situatie kruiden mogen voorschrijven en geven aan hun patiënten. Mede hierdoor is het gebruik van geneeskruiden in het Verenigd Koninkrijk hoog; 26% van de bevolking gebruikte in de laatste twee jaar Westerse of Oosterse kruiden waarbij 5% van de mensen kruidenformules kreeg voorgeschreven via een practicus. Richtlijn 2004/24/EG zou enerzijds een negatieve uitwerking kunnen hebben op deze nationale situatie en de vrijheid van mensen om te kiezen voor de door hen gewenste behandelingswijze kunnen beperken. Anderzijds is de verkoop en distributie van kruidenpreparaten in het Verenigd Koninkrijk slecht geregeld en zou richtlijn 2004/24/EG in dit opzicht kunnen leiden tot verbeteringen.

Conclusies

“*We need to define what we want*” aldus dagvoorzitter Erika Mann bij de afsluiting van het congres. Als het veld dat beroepshalve werkt met (traditionele) kruiden(genees)middelen iets wil bereiken, dient het mee te doen aan het debat en het intelligent moeten spelen om de (Europese) autoriteiten te winnen voor haar ideeën. Enkele aandachtspunten:

- de wensen van de bevolking dienen te worden gekend;

- journalisten moeten de juiste artikelen gaan schrijven;
- de status van kruiden als voedings- en geneesmiddel dient te worden genuanceerd;
- de rechten van de beroepsgroep, waaronder de status van de voorschrijvers, dienen te worden verduidelijkt;
- de productie en distributie met adequate maar betaalbare kwaliteits- en veiligheidscontroles door gekwalificeerde mensen dient te worden geregeld;
- deskundigen die zitting willen nemen in advies-, programma- en managementcommissies dienen te worden gevonden;
- financiële ondersteuning dient te worden gevonden (totale kosten worden geschat op 250.000 euro)?

Belangrijkste voorwaarde voor een succesvolle lobby in Europa voor wijzigingen in richtlijn 2004/24/EG is evenwel dat het veld unaniem is. Reacties op het voorstel van de *European Benefyt Foundation* worden dan ook met belangstelling tegemoet gezien.

Dankbetuiging:

Met dank aan C. Dhaenens en S. Vynckiers voor hun bijdragen aan dit artikel.

Auteursgegevens:

Drs. N. (Nicole) Wauters-Hermans is apotheker en werkzaam bij de NatuurApotheek in Pijnacker.

Kadertekst:

***1 .Richtlijn 2004/24/EG, tot wijziging, wat traditionele kruidengeneesmiddelen betreft, van richtlijn 2001/83/EG (geneesmiddelenwet).**

Richtlijn 2004/24/EG is door het Europese Parlement en de Raad van de EU op 31 maart 2004 vastgesteld (en op 30 april 2004 in werking getreden) en heeft tot doel de registratie van traditionele kruidengeneesmiddelen verder te reguleren. In grote lijnen omvat richtlijn 2004/24/EG de volgende aspecten:

- Richtlijn 2004/24/EG beoogt een vereenvoudigd registratiesysteem voor traditionele kruidengeneesmiddelen te bieden.
- Kruidengeneesmiddelen worden gedefinieerd als een geneesmiddel dat uitsluitend een of meer kruidensubstanties, een of meer kruidenpreparaten of combinaties hiervan bevatten (geïsoleerde plantenstoffen worden niet als kruidengeneesmiddel beschouwd).
- Alleen kruidengeneesmiddelen die een indicatie voeren die past bij traditionele kruidengeneesmiddelen vallen onder deze richtlijn. Het gaat hierbij om middelen die zonder supervisie van een arts kunnen worden gebruikt, in een gespecificeerde dosering worden toegediend en bestemd zijn voor oraal en/of uitwendig gebruik en/of voor inhalatie. Vitaminen en mineralen kunnen worden toegevoegd aan de kruidengeneesmiddelen op voorwaarde dat deze de werkzaamheid van de kruiden aanvult.
- Kruidengeneesmiddelen worden als traditioneel beschouwd als is gebleken dat deze gedurende een periode van tenminste 30 jaar in de medische praktijk worden gebruikt, waarvan tenminste 15 jaar binnen de EU.
- Uit de gegevens over traditioneel gebruik moet blijken dat het kruidengeneesmiddel niet schadelijk is en dat de werkzaamheid aannemelijk is.
- De autoriteiten zullen lijsten opstellen met kruidensubstanties en -preparaten met bijbehorende indicaties, doseringen, toedieningswijze en eventuele andere informatie die voor veilig gebruik nodig is.
- Op het etiket zal een verklaring staan dat het product een traditioneel kruidengeneesmiddel betreft voor gebruik bij een met name genoemde indicatie.
- Traditionele kruidengeneesmiddelen die vóór de inwerkingtreding van deze richtlijn al in de handel waren, kunnen op de markt blijven tot en met 30 april 2011. Zodra deze overgangperiode verstreken is, moeten alle traditionele kruidengeneesmiddelen toestemming hebben voordat zij binnen de EU in de handel kunnen worden gebracht. Traditionele kruidengeneesmiddelen die niet op de markt waren vóór 30 april 2004, moeten nu al voldoen aan alle gestelde eisen voordat een markt autorisatie wordt verleend.

Figuur 1: Het door de *Council of Europe* in 2005 ontwikkelde homeostase model waarin het onderscheid tussen gezondheid en ziekte wordt gedefinieerd.

