



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Grundsatzpapier der Gemeinsamen Experten- kommission zur Einstufung von Stoffen

Pharmakologische Wirkung (Nr. 02/2023)

Einleitung

Die Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen erarbeitet Stellungnahmen zu Einstufungs- und Abgrenzungsfragen von Stoffen und Zubereitungen. In der Regel handelt es sich um Erzeugnisse, die als Lebensmittel in Verkehr gebracht werden, bei denen aber der Verdacht besteht, dass es sich um nicht zugelassene Arzneimittel oder um nicht sichere Lebensmittel handeln könnte. Entscheidungsgrundlage für die Einstufung sind die gültigen Rechtsvorschriften und aktuelle wissenschaftliche Daten. In den Rechtsgrundlagen werden auch unbestimmte Rechtsbegriffe verwendet, die unterschiedlich ausgelegt werden und damit erheblichen Einfluss auf die Einstufung haben können. Sie werden durch die Fachkreise interpretiert sowie von der Rechtsprechung ausgestaltet und präzisiert. Es ist deshalb wichtig offenzulegen, wie die Gemeinsame Expertenkommission solche Begrifflichkeiten verwendet. Zu diesem Zweck wurde ein Grundsatzpapier zum unbestimmten Rechtsbegriff „Pharmakologische Wirkung“ erstellt.

Dabei trägt das Grundsatzpapier der interdisziplinären Zusammensetzung der Gemeinsamen Expertenkommission Rechnung. Es soll Vertreterinnen und Vertretern anderer Fachrichtungen den Zugang zu den in der Rechtsprechung verwendeten Begriffen erleichtern. Dabei erhebt das Grundsatzpapier weder den Anspruch auf Vollständigkeit, noch stellt es einen Leitfaden zur Abgrenzung von Arzneimitteln zu Lebensmitteln dar. Es kann und will den Blick in Fachbücher, Kommentare oder Entscheidungssammlungen nicht ersetzen.

Die Geschäftsstelle wird gemeinsam vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geleitet.

Kontakt

Geschäftsstelle der Gemeinsamen Expertenkommission:

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)
Referat 111
Gerichtstraße 49
13347 Berlin
E-Mail: expertenkommission@bvl.bund.de

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte (BfArM)
Validierung
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
E-Mail: expertenkommission@bfarm.de

Postverkehr bitte nur an das BVL

Weitere Informationen zur Gemeinsamen Expertenkommission im Internet:

www.bvl.bund.de/expertenkommission

www.bfarm.de/expertenkommission

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einführung in die Problematik	5
2 Pharmakologische Wirkung im medizinisch-pharmazeutischen Sinn.....	5
3 Pharmakologische Wirkung im Sinne der juristischen Literatur und Rechtsprechung	6
3.1 Therapeutische Eignung und Wirksamkeit	8
3.2 Belege.....	8
3.3 Interaktion mit Bakterien, Viren und Parasiten	9

Abkürzungsverzeichnis

ADME	Absorption, Verbreitung, Verstoffwechslung, Eliminierung (engl.: <i>absorption, distribution, metabolism, elimination</i>)
AMG	Arzneimittelgesetz
Art.	Artikel
BGA	Bundesgesundheitsamt
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
ESCOP	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
EuGH	Europäischer Gerichtshof
HMPC	Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (engl.: <i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>)
OVG	Oberverwaltungsgericht
Rn.	Randnummer
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organization</i>)

1 Einführung in die Problematik

Arzneimittel werden ausgehend von Art. 1 der Richtlinie 2001/83/EG¹ in § 2 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes² (AMG) anhand ihrer Zweckbestimmung (Präsentationsarzneimittel) oder ihrer Funktion (Funktionsarzneimittel) definiert. Dabei handelt es sich bei einem Erzeugnis um ein Arzneimittel, wenn es unter eine dieser beiden Definitionen fällt.³ Nach § 2 Abs. 1 Nr. 2 a AMG² sind Arzneimittel

„Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,

[...]

die im oder am menschlichen Körper angewendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um [...]

die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen“, (sogenannte Funktionsarzneimittel).

Die pharmakologische ist ebenso wie die metabolische und die immunologische Wirkung eines Stoffes zur Wiederherstellung, Korrektur oder Beeinflussung physiologischer Funktionen ein zentrales Tatbestandsmerkmal nach § 2 Abs. 1 Nr. 2 a AMG² zur Einstufung von Funktionsarzneimitteln^{4,5}.

Der Begriff „pharmakologische Wirkung“ wird sowohl in rechtlichen Regelungen, der Rechtsprechung, juristischer Fachliteratur als auch in der medizinisch-pharmazeutischen Fachliteratur verwendet. Allerdings wird er in diesen Bereichen/Teilgebieten gelegentlich nicht in gleicher Weise verstanden, wodurch häufig Missverständnisse entstehen. Deshalb werden im Folgenden die Unterschiede im Gebrauch und Verständnis dieses Begriffs erläutert.

2 Pharmakologische Wirkung im medizinisch-pharmazeutischen Sinn

In Lehrbüchern zur Pharmakologie und Toxikologie sowie in medizinischen Wörterbüchern wird die pharmakologische Wirkung unabhängig von der Anwendung eines Stoffes als Arzneistoff definiert als „die Fähigkeit von Stoffen, in Wechselwirkung mit dem menschlichen Organismus treten zu können“⁶ bzw. als die Wissenschaft von den Wechselwirkungen zwischen Stoffen und Lebewesen bezeichnet.^{7,8} Der medizinisch-pharmazeutische Sprachgebrauch unterscheidet bei den Wechselwirkungen von Stoffen mit dem Organismus die Teilgebiete der Pharmakodynamik und der Pharmakokinetik.

Das Teilgebiet der Pharmakodynamik beschäftigt sich mit den konkreten Wirkungen aufgenommener Stoffe auf den Körper: „Was macht der Stoff mit dem Organismus?“ Diese

¹ Richtlinie 2001/83 vom 06. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABL. L 311, S. 67, mehrfach geändert).

² Arzneimittelgesetz (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394; mehrfach geändert).

³ Vgl. EuGH, Urteil vom 20.05.1992, Az. C-290/90 Rn. 9; zuletzt bestätigt durch EuGH, Urteil vom 10.07.2014, Az. C-358/13 und Az. C-181/14, Rn. 28 (Legal Highs).

⁴ EuGH, Urteil vom 30.11.1983, Az. C-227/82, Rn. 28 (van Bennekom).

⁵ EuGH, Urteil vom 16.04.1991, Az. C-112/89, Rn. 23 (Upjohn).

⁶ Psyrembel online (2016), <https://www.psyrembel.de> (abgerufen am: 16.09.2016).

⁷ Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2013) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 2.

⁸ Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P (2012) Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie, klinische Pharmakologie, Toxikologie, S. 1.

Wirkungen sind das Resultat molekularer Interaktionen zwischen dem Stoff und endogenen Strukturen, die sowohl extra- als auch intrazellulär bzw. auf der Oberfläche von Zellen lokalisiert sein können, bzw. zwischen dem Stoff und beliebigen im Körper des Anwendenden vorhandenen Organismen (Bakterien, Pilzen, Parasiten) einschließlich Viren und Prionen. Hierdurch können Signalkaskaden in Zellen ausgelöst oder gehemmt sowie Stoffwechselwege und andere extrazelluläre Prozesse beeinflusst werden. Dabei kann ein Stoff mit nur einer oder auch mit mehreren verschiedenen Zielstrukturen interagieren und infolgedessen unterschiedliche Effekte erzielen. Kennzeichnend für pharmakodynamische Reaktionen ist, dass ihre Ausprägung üblicherweise proportional zur Konzentration der auslösenden Stoffe am Wirkort ist.

Das Teilgebiet der Pharmakokinetik befasst sich mit dem Schicksal aufgenommener Stoffe im Körper und beschreibt den Weg des Stoffes von der Aufnahme über seine Verteilung, seine mögliche metabolische Veränderung im Organismus bis zu seiner Ausscheidung in veränderter oder unveränderter Form (ADME: *absorption, distribution, metabolism, elimination*): „Was macht der Organismus mit dem Stoff?“^{9,10} Pharmakokinetische Mechanismen beeinflussen die Wirkung eines Stoffes auf den Organismus. Die nach der Aufnahme eines Stoffes am Wirkort vorliegende Konzentrations-Zeit-Kurve und damit indirekt auch der zu beobachtende Gesamteffekt ist von den ADME-Charakteristika und somit vom pharmakokinetischen Profil eines Stoffes abhängig. Die ADME-Charakteristika können jedoch in vielfältiger Weise beeinflusst werden, beispielsweise durch Regulation der Proteinbiosynthese von beteiligten Enzymen und Transportern oder durch deren direkte Hemmung bzw. Aktivierung.

Zusammenfassend definiert die medizinisch-pharmazeutische Literatur die pharmakologische Wirkung als Wechselwirkung eines Stoffes mit zellulären Strukturen oder körpereigenen Substanzen (z. B. Enzymen etc.). Außerdem fallen hierunter Wechselwirkungen mit dem Stoffwechsel von Mikroorganismen, die zum Ziel haben, diese als Krankheitserreger zu beseitigen.

Diese im medizinisch-pharmazeutischen Sprachgebrauch beschriebene Eigenschaft von Stoffen, mit Strukturen des menschlichen Organismus in Wechselwirkung treten zu können und dadurch dessen Funktionen zu beeinflussen, ist zwar Grundlage für die Abgrenzung von Arznei- zu Lebensmitteln, jedoch ist sie als alleiniges Merkmal hierfür nicht ausreichend, da auch Lebensmittel eine Vielzahl von Stoffen enthalten, die im menschlichen Organismus eine pharmakologische Wirkung im medizinisch-pharmazeutischen Sinne entfalten.

3 Pharmakologische Wirkung im Sinne der juristischen Literatur und Rechtsprechung

§ 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG² nennt mehrere Tatbestandsmerkmale für das Vorliegen eines Arzneimittels: Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen müssen

1. im oder am menschlichen Körper angewendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um
2. durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung
3. die physiologischen Funktionen wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen.

Folglich ist neben dem Vorliegen einer pharmakologischen Wirkung im medizinisch-pharmazeutischen Sinne auch das Vorliegen der weiteren oben genannten Tatbestandsmerkmale zu

⁹ Pschyrembel (2011) Klinisches Wörterbuch, 262. Auflage, S. 1601.

¹⁰ Hunnius C (1998) Pharmazeutisches Wörterbuch, 8. Auflage, S. 1053.

verifizieren, bevor ein Stoff oder eine Zubereitung aus Stoffen als Arzneimittel eingestuft werden kann.

Ein Verständnis der Arzneimittel-Eigenschaft dahingehend, dass sich diese allein aus dem Vorliegen einer pharmakologischen Wirkung ergebe – dieses Verständnis war und ist in der medizinisch-pharmazeutischen Diskussion zur Abgrenzung anzutreffen – entspricht somit nicht dem § 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG.

Prüfung auf Vorhandensein der Voraussetzungen des § 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG:

Bei der Beurteilung, ob menschliche physiologische Funktionen wiederhergestellt, korrigiert oder beeinflusst werden, handelt es sich um eine Auslegung unbestimmter Rechtsbegriffe.

Die Bedeutung dieser Tatbestandsmerkmale ergibt sich aus der Tatsache, dass die in diesem Abschnitt unter 1. und 2. genannten Kriterien der Definition des § 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG in der Regel – zumindest in Teilen – ebenso auf die Wirkung von Lebensmitteln auf den menschlichen Organismus zutreffen können. Denn viele klassische Lebensmittel werden durch ihren Verzehr im menschlichen Körper angewendet und entfalten durch den Gehalt an Nährstoffen und sonstigen Stoffen ihre Wirkung auf pharmakologischem, metabolischem oder gelegentlich auch immunologischem Wege (gemäß medizinisch-pharmazeutischer Definition).

Es widerspräche jedoch dem Sinn und Zweck der Abgrenzung von Arzneimitteln zu Lebensmitteln, solche Erzeugnisse oder die in ihnen vorkommenden Stoffe grundsätzlich als Funktionsarzneimittel einzustufen.

Unverzichtbar ist daher die Prüfung der unter 3. aufgeführten Kriterien. Es muss klar unterschieden werden, ob ein Stoff oder eine Zubereitung aus Stoffen die menschlichen physiologischen Funktionen tatsächlich wiederherstellt, korrigiert oder beeinflusst, und somit als Arzneimittel einzustufen ist, oder ob ein Stoff bzw. eine Zubereitung aus Stoffen die menschlichen physiologischen Funktionen (lediglich) aufrechterhält, wie es für die Wirkung von Lebensmitteln typischerweise der Fall ist. Hierin liegt in der Regel der Schwerpunkt der rechtlichen Prüfung.

Die unbestimmten Rechtsbegriffe „wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen“ müssen im Kontext definiert und interpretiert werden, um sie eindeutig voneinander abzugrenzen. Das OVG Lüneburg definiert in einem Urteil¹¹ die Voraussetzungen für diese drei Begriffe wie folgt:

- „wiederherstellen“ – normale Lebensvorgänge laufen nicht mehr ordnungsgemäß ab
- „korrigieren“ – Abweichung vom normalen Funktionieren des Organismus
- „beeinflussen“ – den ersten beiden Vorgängen ergänzend hinzugefügt und damit gleichgestellt muss auch eine „Beeinflussung“ zu einer Veränderung führen, die außerhalb der normalen im menschlichen Körper ablaufenden Lebensvorgänge liegt.

Die Rechtsprechung entwickelte zur Art der Wirkung Kriterien, um die Frage zu beantworten, ob der Stoff oder die Zubereitung von Stoffen die menschlichen physiologischen Funktionen „korrigiert“, „wiederherstellt“ oder „beeinflusst“ und grenzt diese von anderen Faktoren ab.

Ein Arzneimittel liegt vor, wenn ein Stoff oder eine Zubereitung aus Stoffen:¹²

- die menschlichen physiologischen Funktionen
- bei bestimmungsgemäßigem, normalen Gebrauch

¹¹ OVG Lüneburg, Urteil vom 29.09.2021, Az. 13 LB 31/14, Rn. 69 (Ginkgo).

¹² OVG Lüneburg, Urteil vom 29.09.2021, Az. 13 LB 31/14, Rn. 69ff (Ginkgo).

- durch gezielte Steuerung von außen
 - keine bloße ernährungsphysiologische Wirkung einer unspezifischen Aufnahme von Nährstoffen über Lebensmittel¹³
- in nennenswerter Weise
 - hier ist regelmäßig zu prüfen, ob die Auswirkungen des Erzeugnisses nicht über die Wirkungen eines in angemessener Menge verzehrten Lebensmittels hinausgehen und so gegebenenfalls gar kein Überschreiten der Erheblichkeitsschwelle vorliegt.¹⁴ Wenn ein Stoff oder die Zubereitung aus Stoffen auch über die Ernährung in angemessener Menge aufgenommen werden kann, werden die menschlichen physiologischen Funktionen lediglich aufrechterhalten;
 - dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn ein gestörtes physiologisches Gleichgewicht und damit ein therapiebedürftiger Mangel besteht, der durch die Zuführung des Stoffes beseitigt wird, ohne dass dieser Mangel in gleicher Weise auch durch die Aufnahme von Lebensmitteln ausgeglichen werden könnte. In diesem Fall liegt auch ein nennenswerter Effekt auf den Gesamtorganismus vor^{15,16}, denn der physiologische Normalzustand wird wieder hergestellt. Dies gilt unabhängig davon, ob es für diesen Zustand festgelegte Normwerte gibt oder nicht;
- wiederherstellt, korrigiert oder sonst positiv beeinflusst.
- Die Wirkung ist wissenschaftlich nachgewiesen.

3.1 Therapeutische Eignung und Wirksamkeit

Für die Einstufung eines Produktes als Funktionsarzneimittel ist auch die therapeutische Eignung bzw. Wirksamkeit zu berücksichtigen: „Ein Erzeugnis, das geeignet ist, therapeutische Zwecke zu erfüllen, [ist] in jedem Fall ein Arzneimittel [...]“.¹⁷

Eine therapeutische Wirksamkeit ist aber nicht erforderlich, um die Arzneimitteleigenschaft eines Erzeugnisses festzustellen.^{18,19} Die Frage nach der therapeutischen Wirksamkeit stellt sich im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Arzneimittel. Nach Entscheidungen des BVerwG^{18,19,20} kann ein Produkt auch dann als Funktionsarzneimittel eingestuft werden, wenn keine klinisch relevante therapeutische Wirksamkeit vorliegt.

3.2 Belege

Für den Nachweis einer erheblichen Beeinflussung der Funktionsbedingungen des menschlichen Körpers und des Vorliegens erheblicher pharmakologischer Wirkungen kann z. B. auf Monographien zurückgegriffen werden.²¹ Die Monographien des *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC)

¹³ OVG Lüneburg, Urteil vom 29.09.2021, Az. 13 LB 31/14, Rn. 77 (Ginkgo).

¹⁴ EuGH, Urteil vom 15.11.2007 – C-319/05 Rn. 68 (Knoblauchextraktpulver).

¹⁵ BVerwG, Urteil vom 25.07.2007, Az. 3 C 22.06, Rn. 32 (Vitamin E).

¹⁶ BVerwG, Urteil vom 25.07.2007, Az. 3 C 22.06, Rn. 31 (Vitamin E).

¹⁷ BVerwG, Urteil vom 25.07.2007, Az. 3 C 21.06, Rn. 26 (OPC).

¹⁸ BVerwG, Urteil vom 14.12.2006, Az. 3 C 40.05, Rn. 23 (Tibetische Kräutermischung).

¹⁹ OVG Lüneburg, Urteil vom 29.09.2021, Az. 13 LB 31/14, Rn. 57, 79 (Ginkgo), BVerwG, Beschluss vom 24.08.2022 3 B 36.21, unter 2.

²⁰ BVerwG, Urteil vom 25.07.2007, Az. 3 C 23.06, Rn. 18 (Lactobact Omni FOS).

²¹ BVerwG, Urteile vom 25.07.2007, Az. 3 C 21.06, Rn. 30, 31 (OPC); Az. 3 C 22.06, Rn. 24, 25 (Vitamin E); Az. 3 C 23.06, Rn. 22, 23 (Lactobact omni FOS).

der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) stellen hierbei die wesentliche Referenz dar. Zu beachten ist, dass HMPC-Monographien eine Zusammenfassung von Ergebnissen darstellen. Eine ausführliche Bewertung und die Nennung einzelner – gegebenenfalls als Beleg relevanter – Primärliteratur erfolgen in den jeder Monographie zugehörigen *Assessment Reports*. Sofern keine neuere HMPC-Monographie vorhanden ist, können die Monographien der Kommission E und ebenso Monographien anderer Aufbereitungskommissionen des ehemaligen Bundesgesundheitsamts (BGA) sowie Monographien anderer wissenschaftlicher Gremien und Organisationen als belastbare Belege für eine pharmakologische Wirkung hinzugezogen werden. Hierzu zählen international die Monographien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Ein Standardwerk auf diesem Gebiet stellen darüber hinaus die Monographien der *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCO) dar.

Der Nachweis kann zudem mittels klinischer Studien geführt werden. Für die letztendliche Feststellung einer pharmakologischen Wirkung können unter bestimmten Umständen²² Studien der Phase I ausreichen.

Der Nachweis kann auch durch anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial geführt werden. Pharmakologische Wirkmechanismen, also die Pharmakodynamik, können in *in-vitro*-Versuchen, in Tierversuchen (präklinische Versuche) und gegebenenfalls an gesunden Probanden (Phase-I-Studien)²³ gezeigt werden. Allerdings muss dann abgewogen werden, ob dieses wissenschaftliche Erkenntnismaterial einen Rückschluss auf eine erhebliche Beeinflussung der physiologischen Funktionen beim Menschen ermöglicht. Die genaue Kenntnis des Wirkmechanismus ist nicht erforderlich für Abgrenzungsfragen zwischen Funktionsarzneimitteln und Lebensmitteln. Vielmehr sind das Wirkungsmaß und der geführte Nachweis einer Ursache-Wirkungs-Beziehung entscheidend.²⁴

3.3 Interaktion mit Bakterien, Viren und Parasiten

Der Vorgang der pharmakologischen Wirkung im medizinisch-pharmazeutischen Sinn beschränkt sich darüber hinaus nicht nur auf Wechselwirkungen zwischen den Molekülen einer Substanz und den zellulären Bestandteilen des Menschen selbst. Eine Substanz kann die physiologischen Funktionen beim Menschen auch durch eine pharmakologische Wirkung (im medizinisch-pharmazeutischen Sinn) wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen, indem eine „Wechselwirkung mit anderen im Organismus des Anwenders vorhandenen zellulären Bestandteilen wie Bakterien, Viren oder Parasiten“ stattfindet.²⁵ Auch wenn diese Entscheidung aus dem Bereich der Abgrenzung Arzneimittel/kosmetisches Mittel entstammt, sind vergleichbare Fälle für die hiesige Abgrenzungsthematik denkbar, da auch Lebensmittelinhaltsstoffe mit Bakterien, Viren oder Parasiten wechselwirken können.

²² OVG Lüneburg, Urteil vom 02.11.2017, Az. 13 LB 31/14, Rn. 70–82 (Ginkgo).

²³ Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 8. Auflage, S. 120 ff.

²⁴ OVG Lüneburg, Urteil vom 29.09.2021, Az. 13 LB 31/14, Rn. 100 (Ginkgo).

²⁵ EuGH, Urteil vom 06.09.2012, Az. C-308/11, Rn. 31 (Mundspüllösung).