



Centrum für Therapiesicherheit in der Chinesischen Arzneitherapie

www.ctca.center info@ctca.center

C T C A L e t t e r - M ä r z 2 0 2 5

Liebe Freunde des CTCA,

In unserem neuen Newsletter möchten wir weitere für TCM-Anwender wichtige Themen aufgreifen. Nachdem im letzten Jahr die Studie von Peng et al. hohe Wellen geschlagen hatte, gibt es in diesem Jahr beruhigendere Töne...Nichtsdestotrotz gilt es weiterhin in der Schwangerschaft Arzneimittel mit Vorsicht einzusetzen. In der gerade erschienenen Neuauflage des "Leitfadens Chinesische Medizin" finden sich aktualisierte Informationen zur Arzneitherapie in der Schwangerschaft. Im Weiteren geht es um Nebenwirkungen von Indigo naturalis (*Qing Dai*) und um die Problematik der Eselshautgelatine *ē jiao*.

Das CTCA ist wie immer Ihr Ansprechpartner bei Verdacht auf Nebenwirkungen der Chinesischen Arzneitherapie. Gegebenenfalls nutzen Sie bitte unseren Meldebogen auf der Homepage unter www.ctca.center. Das CTCA wird Ihre Meldung kollegial behandeln, den möglichen Zusammenhang der Reaktion mit der chinesischen Arznei prüfen und eine Beurteilung dazu abgeben.

Herzliche Grüße
Ihr CTCA

Teratogenitätsrisiko durch CAT nicht bestätigt

Zusammengestellt und kommentiert von Axel Wiebrecht

In unserem CTCALetter vom Februar 2024 haben wir eine Studie von Peng et al. [1] zum Thema gemacht, die vermeintlich ein erhöhtes teratogenes Risiko durch Exposition von Schwangeren gegenüber Chinesischer Arzneitherapie (CAT) festgestellt hatte. Die Veröffentlichung hatte für große Beunruhigung innerhalb der TCM-Community gesorgt. Wir haben die Studie wegen eklatanter methodischer Mängel als nicht aussagefähig zurückgewiesen. Eine ausführliche Analyse ist in der Zeitschrift *Chinesische Medizin* [2] nachzulesen. Die Peng-Studie wurde von der herausgebenden Zeitschrift später zurückgezogen. Das CTCA konnte erreichen, dass ein Bericht über die Studie auch von der Website der *Medical Tribune* verschwand.

Nun ist kürzlich eine sehr sorgfältig angelegte Studie aus China mit einer relativ hohen Fallzahl erschienen, die keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen CAT-Anwendung und einer erhöhten Teratogenitätsrate fand [3]. Es wurden 195.824 Schwangerschaften mit Geburten aus der Zeit 2013 bis 2018 in die Auswertung einbezogen. Diese stammten aus einer Datenbank der 5-Millionen-Stand Xiamen. Schwangerschaften, in denen im ersten Trimenon ausschließlich CAT in Form von Patentarzneimitteln zur Abortprävention oder zur Unterstützung einer SS angewendet wurde, wurden verglichen (a) mit solchen, in denen keinerlei Medikamente eingenommen wurden

und (b) mit solchen, in denen eine Progesteron-Monotherapie zur Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft durchgeführt wurde (aktive Kontrollgruppe). Progesteron wird als in der SS sichere Arznei angesehen. Die geborenen Kinder wurden nach der Geburt auf Fehlbildungen untersucht und bis in das Jugendalter nachverfolgt. Da es sich um eine nicht-randomisierte retrospektive Beobachtungsstudie handelte, wurden zahlreiche Adjustierungen vorgenommen, um nach Möglichkeit eine Vergleichbarkeit der Gruppen bzgl. einer Vielzahl von Variablen herzustellen.

In 3024 Frühschwangerschaften wurden ausschließlich pflanzliche Präparate zur Abortverhinderung oder zur Erhaltung einer Schwangerschaft verordnet, 18.977 Schwangere erhielten eine Progesteron-Monotherapie und 155.514 Schwangere keine Medikation. Die insgesamt am häufigsten angewendeten pflanzlichen Mittel (nicht spezifiziert für die Gruppe der ausschließlich pflanzlich behandelten Fälle) waren *Yunkang*-Granulat, *Antai Wan*, *Zishenyutai Wan* und *Duzhong*-Granulat.

Im Ergebnis fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamthäufigkeit kongenitaler Fehlbildungen zwischen der CAT-Gruppe gegenüber der Gruppe ohne Medikation (risk ratio [RR] 1,25; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,69-2,29) oder gegenüber der Progesteron-Monotherapie-Gruppe (RR 1,28; 95% CI 0,57-2,90). Auch für 23 einzelne Fehlbildungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Eine Sensitivitätsanalyse mit Bildung von 9 Subgruppen führte zu keinen wesentlich anderen Ergebnissen.

Kommentar

Die Studie spricht gegen wesentliche teratogene Risiken von chinesischen Patentarzneimitteln, die häufig zur Abortprävention oder zur Stützung einer Schwangerschaft in China verordnet werden. Sie zeichnet sich im Gegensatz zur Peng-Studie durch eine relativ hohe Gesamtfallzahl, eine vertrauenswürdige Datengrundlage und eine saubere Methodik aus, indem sie eine reine CAT-Therapie mit einer Gruppe ohne jede Medikation bzw. mit einer Gruppe mit reiner Progesteron-Therapie vergleicht. Einschränkend ist zu sagen, dass das Risiko für die CAT-Gruppe in beiden Vergleichen numerisch etwas höher ausfiel. Sichere Schlüsse können daraus nicht abgeleitet werden. Sollte hier eine tatsächliche Tendenz zum Ausdruck kommen, könnte der Grund darin liegen, dass in China in der SS nicht selten auch Arzneidrogen verordnet werden, die für die SS als kontraindiziert gelten. Dieses haben mehrere Untersuchungen gezeigt. Wie die Autoren betonen, sind weitere Studien mit noch höheren Fallzahlen nötig, um die Evidenz zur Sicherheit der CAT in der SS zu untermauern. Eine Studie aus Japan hatte eine Sicherheit der Kampomedizin für Schwangerschaften mit Behandlung einer Depression demonstriert [4]. Bei ähnlicher Gesamtfallzahl fiel aber die Anzahl der mit rein pflanzlichen Mitteln Behandelten geringer aus als in der vorliegenden Studie. Wir empfehlen, die Indikation für einen Einsatz der CAT besonders im 1. Trimenon streng zu stellen und Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen sorgsam zu beachten. Aktualisierte Hinweise nach gegenwärtigem Erkenntnisstand finden sich in der in diesem Monat erschienenen Neuauflage des „Leitfadens Chinesische Medizin“ (Bd. 1, Elsevier Verlag).

Beachtenswerte Nebenwirkungen von Indigo (*Qing Dai*)

Zusammengestellt von Axel Wiebrecht

Ein kürzlich erschienenes – nicht alle Fälle abdeckendes – Review fasst Risiken bei der Anwendung von Indigo naturalis (*Qing Dai*) zusammen [5], die schon seit einer Weile bekannt sind. Indigo ist ein Farbstoff, der bereits im alten China und anderen Ländern aus verschiedenen Pflanzen, u.a. *Isatis indigotica*, gewonnen wurde. Als Arzneidroge wird es im Rahmen der Chinesischen Medizin vor allem bei Hauterkrankungen mit Hitze, toxischer Hitze oder Bluthitze eingesetzt, wie z.B. Psoriasis. In Japan wurde es auch als Monosubstanz bei Colitis ulcerosa mit großem Erfolg angewendet, das galt selbst für Fälle, in denen sich andere Mittel als therapiereistent erwiesen hatten. Bei Morbus Crohn war das Mittel nur mäßig erfolgreich. Die genannten Anwendungsbereiche erfordern meist eine längere Behandlung. In diesem Zusammenhang haben sich verschiedene Nebenwirkungen ergeben, die teilweise ernste Ausmaße annehmen.

Leichtere Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Verdauungsstörungen sowie Kopfschmerzen. Lebertoxizitäten kommen häufiger vor, sind aber meist nicht sehr gravierend. Als ernst ist eine ischämische Colitis zu bezeichnen, die nicht gerade selten auftritt und von einer ggfs. zugrunde liegenden Colitis ulcerosa zu unterscheiden ist. Die ischämische Colitis äußert sich in abdominalen Schmerzen und blutigen Durchfällen. Bei der bildgebenden Diagnostik fällt typischerweise eine Darmwandverdickung mit Ödem auf. Die histologische Untersuchung zeigte eine Vaskulitis der kleinen Darmwandvenen. Mitunter kommt es zu einer lebensbedrohlichen Darminvagination. Zehn dieser Ereignisse traten in Japan innerhalb von 2 Monaten nach Therapiebeginn auf. 40 % der Fälle erforderten eine chirurgische Intervention. Die Tagesdosen lagen meist bei 1 bis 2 g, teilweise auch höher.

Am meisten ernst zu nehmen ist das seltene Auftreten einer pulmonalen Hypertonie, über die 2016 zuerst berichtet wurde [6]. Eine bis dahin erfolgreich verlaufende randomisierte Studie zur Colitis ulcerosa wurde wegen dieser Veröffentlichung abgebrochen [7]. Sämtliche auch später berichteten Fälle stammen aus Japan. Die Erkrankung trat nach mindestens 6monatiger Anwendung von Indigo auf und äußert sich in Dyspnoe, Ödemen und Brustschmerz. Es ist nicht sicher, ob diese Fälle immer reversibel sind. Zu einer weiteren Nebenwirkung kam es bei einem 11jährigen Jungen in Form einer Pankreatitis nach 2 Dosen von 0,3 g Indigo. Bei einem späteren erneuten Versuch mit 0,15 g Indigo kam es erneut zu dieser Nebenwirkung, wiederum nach nur zwei Gaben [8].

Bei der Anwendung von Indigo naturlis (*Qing Dai*) sind möglicher Nutzen und Risiko gegeneinander abzuwägen. Wenn man sich für die Anwendung entscheidet, sollte der Patient sorgfältig hinsichtlich auftretender Symptome überwacht werden. Eine Bestimmung der Leberwerte vor und während der Therapie ist zu empfehlen.

Die Problematik von *ē jiāo* 阿胶 Asini Corii Colla, Eselshautgelatine

Recherchiert und zusammengestellt von Nina Zhao-Seiler

Die Anwendung von *ē jiao* ist aus ethischen Gründen zunehmend zum Problem geworden, da die Nachfrage nach der chinesischen Arznei zur Bedrohung des Eselbestands, besonders in Afrika und Brasilien, geführt hat.

Der geschichtliche Hintergrund

Wörtlich bedeutet der chinesische Name *ē jiāo* „Gelatine aus *Ē*“. *Ē* bezeichnet einen Ort im östlichen China (Provinz Shandong), in dem sich eine Quelle mit besonders gutem Wasser für die Gelatineherstellung befand und bezieht sich **nicht** darauf, aus der Haut welcher Tiere die Gelatine hergestellt ist.

Zur Zeit der frühesten Dokumentation dieses Namens im 5. Jahrhundert u. Z. wurde diese medizinisch genutzte Gelatine vorwiegend aus **Rinderhaut**, zum Teil aus der Haut anderer damaliger Nutz- oder Wildtiere, gekocht. Die aus Westasien und Afrika eingeführten Esel waren zu dieser Zeit in China noch nicht verbreitet. Das aus Rinderhaut hergestellte *ē jiāo* wurde als die hochwertigste Form von *ē jiāo* beschrieben. Die früheste Erwähnung finden wir im 5. Jahrhundert u. Z. im *Shennong Bencao Jing*, der „Materia Medica des heiligen Landmanns“, von Táo Hóngjǐng (452-536 u. Z.). Er stellte diesen Text aus Quellen der vorhergehenden 300-500 Jahre zusammen. Táo Hóngjǐng verfasste eine weitere Materia Medica-Sammlung mit früheren Quellen, das *Mingyi Bielu* „Die Kommentare namhafter Ärzte“. Dort erklärt er im Detail, wie *ē jiāo* hergestellt wird. Er verweist dabei explizit darauf, dass es aus Rinderhaut produziert wird und dass solches *ē jiāo* die besten Resultate bringt. Die Indikationen sind identisch mit jenen, die heute für *ē jiāo* aus Eselshaut gelten.

Mit der Verbreitung von Eseln in China wurde auch aus Eselshäuten medizinische Gelatine hergestellt und während der Tang Dynastie (618-907) war sowohl *ē jiāo* aus Rinderhaut wie *ē jiāo* aus Eselshaut als Medizin zugelassen, die Gelatine aus Rinderhaut wurde während dieser Zeit erstmals mit einem separaten Namen, *huáng míng jiāo* 黃明胶 ‘gelb-transparente Gelatine’, gekennzeichnet. Dieser ist

bis jetzt gebräuchlich. Erst ungefähr um das Jahr 1000 u.Z. während der Song Dynastie setzte sich die Verwendung von Eselshaut durch. Dies geschah nachdem die Regierung per Gesetz ein staatliches Monopol auf Rinderhäute angeordnet hatte. Grund dafür war die zuvor entstandene Knappheit (Rinder und Rinderhäute wurden sowohl im Militär wie auch in der Landwirtschaft für sehr viele Zwecke gebraucht). Medizinische Gelatine aus Eselshaut wurde erst seit dieser Zeit zunehmend als die medizinisch hochwertigere Form beschrieben.

Das Problem:

Wegen stark gestiegener Nachfrage in den letzten 15 Jahren, vor Allem durch die Nahrungsmittel- und Wellness-Industrie innerhalb von China und umliegenden Ostasiatischen Regionen, wurde die chinesische Eselpopulation sehr stark reduziert. Die dortige heimische Eselzucht kann die Nachfrage bei Weitem nicht mehr befriedigen. Deshalb werden von Händlern zunehmend in anderen Ländern, vor Allem in Brasilien und verschiedenen afrikanischen Ländern, Esel aufgekauft. Dabei werden zum Teil aggressive und kriminelle Methoden eingesetzt bis hin zu Raub und Misshandlung von Eseln.

Dieses Vorgehen hat dazu geführt, dass Esel in einigen afrikanischen und brasilianischen Regionen bereits stark dezimiert sind, als bedrohte Art gelten und vor allem in der kleinräumigen Landwirtschaft als Nutztiere fehlen. Im Februar 2024 hat die Organisation Afrikanischer Staaten deshalb ein Handelsverbot von afrikanischen Eseln nach China beschlossen.

Möglicher Lösungsweg?

Heute besteht in China wie auch in vielen anderen Staaten, eine große heimische Rindermast. Dort fallen viele Rinderhäute an, die theoretisch zur Herstellung von qualitativ hochwertiger Gelatine *ē jiāo* verwendet werden könnten. Dies wäre eine Entwicklung hin zu dem *ē jiāo*, das zu Zhang Zhongjing's Zeiten verwendet und damals als die beste Qualität angesehen wurde. Möglicherweise könnte das bestehende Verfahren zur Herstellung von Rindergelatine in der Lebensmittelindustrie angepasst werden, so dass Rindergelatine auch mehr Blutbestandteile enthielte und dadurch dunkelrot gefärbt wäre wie es die heute gebräuchliche Eselshautgelatine ist.

Die Veränderung eines sehr etablierten traditionellen Arzneimittels in dieser Art erfordert ein Umdenken sowohl von der Industrie wie auch von den für die Pharmakopöe der VR China zuständigen Behörden des Gesundheitsministeriums.

In China ist Tierwohl ein großes Thema bei den im Internet aktiven Generationen. Artikel über Eseldezimierung und Misshandlung sind zugänglich, bisher jedoch nicht so breit diskutiert worden wie etwa das Thema der TCM-Verwendung von Tigerknochen oder Bärenzunge, die in den letzten Jahren sehr große mediale Aufmerksamkeit mit stark kontroversen Diskussionen pro und contra ‚Tradition‘ erregt haben.

In Teilen der chinesischen TCM-Community ist ein Bewusstsein darüber, dass in den frühen *Materia medica*-Texten Rinderhaut als bestes Ausgangsmaterial für die Produktion von *ē jiāo* beschrieben wurde, vorhanden. Ich habe jedoch noch von keiner Initiative gehört, die sich aktiv für die Rückkehr zu *ē jiāo* aus Rinderhaut einsetzt. Letztere ist in der aktuellen Pharmakopöe nicht gelistet und gilt deshalb als Fälschung von *ē jiāo*. Sie wird dennoch manchmal medizinisch eingesetzt, jedoch aktuell eher, wenn Geldknappheit ein Thema ist, denn *ē jiāo* ist teuer.

Ich möchte hiermit eine Informationsgrundlage schaffen und dadurch ermöglichen, dass wir als europäische TCM-Fachpersonen durch informierte Gespräche mit Leuten, die Verantwortung tragen, eine Veränderung mitanstoßen können.

Anmerkung von Nina Zhao-Seiler: Bei den Recherchen zu diesem Artikel habe ich keine Hinweise darauf gefunden, dass die Esel vor der Schlachtung ausgepeitscht werden, um mehr Blut in der Haut zu erhalten (wie mir früher einmal zu Ohren gekommen war), auch nicht in den ausführlichen Berichten von donkey sanctuary. Gemäß donkey sanctuary werden die ausserhalb von China eingekauften und/oder geraubten Esel zudem bereits im Ursprungsland geschlachtet, nur die Häute werden nach China verfrachtet. Wer dazu Informationen hat, kann sich gerne bei mir melden, ich bin daran interessiert, möglichst viel über die Vorgehensweisen in Handel und Produktion von Eseln und Eselshautgelatine zu erfahren.

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;102:735-743
2. Wiebrecht A. Analyse einer Studie zur möglichen Teratogenität chinesischer Arzneidrogen und ihrer Entgegnung von TCM-Seite. *Chin Med* 2024;39:57-67
3. Tan J, Xiong YQ, Zhao P, et al. Safety of herbal medicines used in early gestations among the Chinese population: A population-based cohort study. *Phytomedicine* 2024;135:156197
4. Michihata N, Shigemi D, Yamana H, et al. Safety of Japanese herbal Kampo medicines for the treatment of depression during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2022;159:865-869
5. Xu YQ, Lin CY, Tan HY and Bian ZX. The double-edged sword effect of indigo naturalis. *Food Chem Toxicol* 2024;185:114476
6. Nishio M, Hirooka K and Doi Y. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:1992
7. Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, et al. Efficacy of Indigo Naturalis in a multicenter randomized controlled trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2018;154:935-947
8. Kim HA, Suh HR, Kang B and Choe BH. Acute pancreatitis associated with indigo naturalis in pediatric severe Crohn's disease. *Intest Res* 2018;17:144-148
9. Zhao J , Wang YH, Jin Y, Zhang W, et al. Herbal textual research on Asini Corii Colla in famous classical formulas.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210412.1548.008.html>
10. *Ming yi bie lu*, Táo Hóngjīng (452-536 u. Z.). Tao Hongjing. Famous Doctors' Prescriptions. Edited by Shang Zhijun. Beijing: People's Health Publishing House, 1986: 78. <https://catalogue.nla.gov.au/catalog/2342429>
11. <https://www.thedonkeysanctuary.org.uk/what-we-do/end-the-donkey-skin-trade>
12. <https://www.thedonkeysanctuary.org.uk/articles/african-union-leaders-agree-to-ban-on-donkey-slaughter>
13. <https://www.cisema.com/en/chinese-pharmacopoeia-2020-edition-official-english-translation/>

**Melden Sie vermutete Nebenwirkungen unter Chinesischer Arzneitherapie 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 <https://www.ctca.center/de/uaw-meldungen/uaw-meldebogen.html> anmelden.