

Fakten und Mythen zur Toxizität von Phytotherapeutika

Cäcilia Brendieck-Worm



➤ Zusammenfassung

Wie steht es wirklich um Risiken und Nebenwirkungen beim Einsatz von Phytotherapeutika? Aufgrund der Berichterstattung in manchen Medien könnte der falsche Eindruck entstehen, dass Phytotherapeutika im Vergleich zu synthetischen Arzneimitteln als besonders problematisch angesehen werden müssen. Anhand einiger Beispiele werden Erscheinungen wie die unzulässige Übertragung von Vergiftungsfällen bei Tieren auf Menschen, das kritiklose Aufgreifen von Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder die Überbewertung von Einzelfällen thematisiert. Dabei zeigt sich, dass pflanzliche Arzneimittel durchaus eine Alternative zu synthetischen Arzneimitteln sein können – etwa in der Langzeittherapie chronischer Erkrankungen.

Gemessen an Ausführlichkeit und Häufigkeit, mit der v. a. in populärwissenschaftlichen Medien über unerwünschte Wirkungen (UAW) von pflanzlichen Arzneimitteln berichtet wird, muss bei Patienten bzw. bei Patientenbesitzern und Therapeuten der Eindruck entstehen, dass Phytotherapeutika nicht nur von fraglichem Nutzen sind, sondern hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen im Vergleich zu synthetischen Arzneimitteln sogar als besonders problematisch angesehen werden müssen. Dies stellt nun die Tatsachen auf den Kopf, denn es sind gerade die traditionell gebräuchlichen europäischen Arzneipflanzen, die sich bei sachgerechter Anwendung durch besonders gute Verträglichkeit auszeichnen.

Tendenziöser Medizinjournalismus erweckt zudem den Eindruck, es gäbe keine modernen Studien zu Wirkung und Anwendungssicherheit von Arzneipflanzen und rationalen Phytotherapeutika, die

wissenschaftlichen Kriterien standhalten. Man tradiert stattdessen vielfach unkritisch Anekdoten, die längst widerlegt sind. (Übrigens werden von denselben Medien immer mal wieder einzelne Arzneipflanzen zu Allheil- und Wundermitteln erhoben.)

Auf Einladung von Prof. Dr. Matthias Melzig traf sich deshalb am 28./29. August 2010 der Arbeitskreis Phytotherapie zu seiner Jahrestagung im Institut für Pharmazie und Pharmazeutische Biologie der FU Berlin, um das Thema „Fakten und Mythen zur Toxizität von Phytotherapeutika“ zu bearbeiten. Die differenzierte Betrachtung mutmaßlicher Schadwirkungen von Arzneipflanzen sollte zu einer realistischen Einschätzung der Risiken und Nebenwirkungen von Phytotherapeutika und mehr Therapiesicherheit verhelfen und die kompetente Beratung des Klientels ermöglichen.

Ein Forschungsschwerpunkt von Prof. Melzig, der sich seit einigen Jahren in der ATF-Fort- und Weiterbildung zur Phytotherapie engagiert, liegt in wissenschaftlichen Untersuchungen traditioneller Arzneipflanzen. Die folgenden Ausführungen basieren auf den Ergebnissen dieser Tagung.

Die naturwissenschaftliche Medizin nutzt in steigendem Maße die ursprünglich intuitiv oder empirisch gewonnenen Erkenntnisse zu Heilpflanzen aus der traditionellen Volksheilkunde als Basis für moderne, rationale Arzneimittelentwicklungen.

Arzneipflanzen enthalten ein Wirkstoffgemisch, das im Organismus zu vielen, das Krankheitsgeschehen positiv beeinflussenden, Wirkungen führt, die sich in ihrer Komplexität nur unter großem zeitlichen und finanziellen Aufwand darstellen lassen. Im Zulassungsverfahren beschränkt man sich für den Wirkungsnach-

weis deshalb auf in vitro durch anerkannte Testsysteme erfassbare Detailwirkungen, die sodann der arzneimittelrechtlichen Beurteilung zugrunde gelegt werden. Aus der zulassungsbedingten Reduzierung auf Detailwirkungen resultiert zwangsläufig eine Unterschätzung des therapeutischen Potenzials – und dies hat Einfluss auf die Gewichtung von Nebenwirkungen.

In den letzten Jahren führten tatsächliche oder vermeintliche Nebenwirkungen bei Arzneipflanzen sehr rasch zu gesetzlichen Einschränkungen oder gar zum Anwendungsverbot entsprechender Zubereitungen, während selbst lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei chemisch-synthetischen Pharmaka in Kauf genommen werden. So mussten z. B. Zubereitungen aus *Piper methysticum* (Kava-Kava – **➤ Kasten 1**), einem hervorragenden Anxiolytikum, und *Chelidonium majus* (Schöllkraut – **➤ Kasten 2**), einem exzellenten Cholagogum, vom Markt genommen werden, weil Einzelfälle von Hepatopathien nach Ansicht der Überwachungsbehörden nicht ausreichend entkräftet werden konnten. Grundgedanke dabei war, dass bei einem als gering eingeschätzten therapeutischen Nutzen keinerlei Risiko vorhanden sein dürfe. Motto: „Was nicht hilft, darf wenigstens nicht schaden!“

Der ethnomedizinische Erfahrungsschatz findet leider in den Dossiers der Zulassungsbehörden keine Berücksichtigung, da er nicht nach derzeit gültigen wissenschaftlichen Regeln dokumentiert worden ist. Er bietet aber sehr wohl einen größeren Schutz vor UAW, als dies eine zeitlich sehr beschränkte toxikologische Prüfung zum Nachweis der Unbedenklichkeit im Rahmen eines Zulassungsverfahrens kann. Hier sei auf Vorfälle hingewiesen, wie sie etwa im Zusammenhang mit COX-2-Hemmern beim Menschen aufgetreten sind, bei denen erst im breiten klini-

Kasten 1: Kava-Kava

In ihrer Publikation „Kava-Kava, Tragödie einer Fehlbeurteilung“ geben Loew und Gaus [6] umfassende Informationen zum pharmakologischen Wirkprofil, zur Toxikologie, zur klinischen Wirksamkeit, zu Nebenwirkungen und Risiken von Kava-Kava. Hier wird auch ausführlich auf die von Schmiedel [9] als skandalös bezeichnete Recherche und Dokumentation der der BfArM-Entscheidung zugrundeliegenden Fälle von UAW eingegangen: Doppelnennungen bei den angegebenen Fällen von UAW, fragmentarische Anamnesen, bekanntermaßen hepatotoxische Komedikation, unberücksichtigte Fälle von Alkoholismus bei den gemeldeten Patienten, Überdosierung und extreme Einnahmedauer lassen die toxikologische Glaubhaftigkeit der gemeldeten Fälle als wenig tragfähig erscheinen. Selbst wenn man die Fallzahlen einmal für bare Münze nimmt, so liegt die Rate an Nebenwirkungen immer noch deutlich unter derjenigen von konventionellen Arzneistoffen für dieses Indikationsgebiet. Loew und Gaus geben die Inzidenz an hepatotoxischen Nebenwirkungen pro 1 Million Tagesdosen Kava-Kava-Extrakte mit 0,008 Fällen an. Im Vergleich dazu beträgt sie bei den (auch in der Veterinärmedizin genutzten) allopathischen Alternativen Bromazepam 0,09 Fälle, bei Oxazepam 1,23 Fälle und bei Diazepam 2,12 Fälle, d. h. sie ist etwa 10- bis 250-mal höher.

schen Einsatz schwerste Nebenwirkungen offensichtlich wurden.

Außerdem wird nicht berücksichtigt, dass sich aufgrund der gemeinsamen Evolution von Mensch/Tier und Pflanze bei allen Lebewesen, denen Pflanzen als Nahrung dienen, tierartspezifische, bewährte Stoffwechsel- und Entgiftungsmechanismen für arzneilich genutzte pflanzliche Substanzen entwickelt haben.

Welche Stoffwechselforgänge allerdings durch neue, synthetische Substanzen bei den verschiedenen Zieltierarten oder beim Menschen ausgelöst werden, lässt sich nur schwer voraussagen. Es besteht immer die Gefahr der Entstehung toxischer Metabolite – auch wenn diese Substanzen in vitro und in klinischen Studien als ungiftig erschienen sind. In der Humanmedizin betrifft jede 10. unerwünschte Arzneiwirkung die Leber – das zentrale Entgiftungsorgan. Arzneimittelinduzierte Leberschäden sind einer der häufigsten Gründe für das in 75% der Fälle trotz Therapie tödliche Leberversagen und damit die häufigste medikamenteninduzierte

Kasten 2: Schöllkraut

Chelidonium majus, das große Schöllkraut aus der pharmakologisch hochinteressanten Familie der Mohngewächse, spielt sowohl in der westlichen Phytotherapie als auch in der Traditionellen Chinesischen Medizin eine große Rolle (Abb. 1). Sein breites Wirkungsspektrum, das u. a. entzündungshemmende, antimikrobielle, antitumorale, analgetische und hepatoprotektive Eigenschaften umfasst, ist seit Jahrtausenden bekannt. Vor allem der spasmolytische und choleretische Effekt machen diese Heilpflanze zu einem wichtigen Therapeutikum. Wenige Fälle von Hepatitis unter Einnahme von *Chelidonium* (die im Übrigen nach Absetzen der Medikation in allen Fällen zügig und rückstandslos ausheilen) führten zur Widerrufung der Zulassung aller chelidoniumhaltigen Arzneimittel mit einer Tagesdosis von mehr als 2,5 mg Gesamtalkaloiden (BfArM 15.04.2008 Stufenplanverfahren der Stufe II). Welches therapeutische Potenzial und welche mögliche toxikologische Wirkung diese nun in der Anwendung drastisch eingeschränkte Pflanze hat, wird weitere Forschung klären müssen [4].



Abb. 1 Schöllkraut (*Chelidonium majus*).
© qay/PIXELIO.

Todesursache. Hepatotoxizität ist der häufigste Grund, weshalb Medikamente vom Markt genommen werden müssen [8] (Abb. 3).

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, dass gerade bei der Bewertung erfasseter Fälle von unerwünschten Nebenwirkungen von Phytotherapeutika vielfach die Tatsache außer Acht gelassen wird, dass es eine Frage der Dosis ist, ob eine Substanz/Arzneipflanze toxisch wirkt oder nicht.

Wie entstehen Mythen zur Toxizität von Phytotherapeutika?

Kasten 3: Hepatoprotektiva

Übrigens: Unter den Arzneipflanzen befinden sich potente Hepatoprotektiva! Die Mariendistel (*Silybum marianum*) gilt als Mittel der Wahl bei Intoxikationen und wird u. a. bei der Knollenblätterpilzvergiftung des Menschen und der an Aktualität erneut zunehmenden Seneszenz der Pferde erfolgreich eingesetzt [3, 12] (Abb. 2). Die aus der indischen Heilkunde stammende Pflanze *Andrographis paniculata* bietet den Hepatozyten Schutz gegen diverse Tetrachlorkohlenstoffe, Hexachlorzyklohexan, Zyklophosphamid und Paracetamol – dem Hauptverursacher des fulminanten Leberversagens beim Menschen.



Abb. 2 Mariendistel (*Silybum marianum*).
© Barbara Adams/PIXELIO.

Unkritische Übertragung von Vergiftungsfällen bei Tieren auf Menschen

Beispiel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Bei Weidetieren ist es nach Aufnahme großer Mengen Johanniskraut zu schweren Hautschäden nach Sonnenexposition gekommen (Abb. 3). Unter therapeutischen Dosierungen besteht diese Gefahr phototoxischer Reaktionen erwiesenermaßen weder bei Menschen noch bei Tieren. Sie wären erst beim 20- bis 40-Fachen der therapeutischen Dosis zu erwarten. Obwohl auf dem deutschen Arzneimittelmarkt nahezu 300 Arzneimittel mit photosensibilisierenden Eigenschaften schon bei therapeutischer Dosierung gelistet sind – darunter auch viele für dieselbe Indikation (Antidepressiva) –, gilt Johanniskraut als Musterbeispiel eines phototoxischen Präparats und ist als solches den meisten Menschen – ob Therapeut, Apotheker oder Patient – im Bewusstsein [10].



Abb. 3 Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). © JPW Peter/PIXELIO.



Abb. 4 Bergwohlverleih (*Arnica montana*). © Klaus-Uwe Gerhardt/PIXELIO.

Kritikloses Aufgreifen von Meldungen zu unerwünschten Wirkungen

Beispiel Sonnenhut (*Echinacea*)

Allein im Jahr 2006 konnten mittels Medline-Recherche 49 Beiträge ermittelt werden, die über Interaktionen von *Echinacea* mit synthetischen Arzneimitteln berichteten. Bei nur 8 Artikeln handelte es sich um Primärliteratur, von denen 3 ohne Dosisangaben waren, 1 Artikel ein Kombinationspräparat von *Echinacea* mit anderen Arzneipflanzen betraf und auch die restlichen 4 eine Interaktion nicht hinreichend belegen konnten. Die übrigen 41 Artikel bezogen sich auf erstere oder stützten sich auf hypothetische Überlegungen. Der Nachweis der für *Echinacea* angenommenen klinisch relevanten Hemmung oder Induktion von Enzymen des Zytochrom-P450-Typs steht nach wie vor aus [1].

Verallgemeinerungen

Beispiel Cumarine

Bei einem großen Teil der Bevölkerung sind Vitamin K antagonistische, chemisch definierte Cumarinderivate als Antikoagulantia im Dauereinsatz. Aufgrund der Gefährlichkeit dieser Medikation wird immer wieder vor cumarinhaltigen Pflanzen gewarnt und postuliert, dass es zur Verstärkung der Blutungsneigung kommen kann. Außerdem stehen Cumarine im Verdacht, phototoxische Wirkungen zu haben. In der Natur kommen mehr als 3000 Cumarinderivate mit sehr unterschiedlichen Wirkungen vor. Eine differenzierte Betrachtung ist deshalb zwingend erforderlich. Blutgerinnungshemmend wirkt Dicumarol, welches in wenigen Pflanzen

überhaupt erst durch Schimmelpilzbefall gebildet wird (Fehler bei der Ernte und falsche Lagerung!). Dicumarol diente als „Vorlage“ für synthetische Cumarine wie Warfarin (Coumadin®) und Phenprocoumon (Marcumar®).

Phototoxisch wirken sog. Furanocumarine (z. B. Herkulesstaude). Für andere Cumarinderivate, z. B. Hydroxycumarine, wie sie etwa in Kamille oder *Pelargonium sidoides* (Umckaloabo®) vorkommen, konnte eine postulierte Störung der Blutgerinnung und Verstärkung der Wirkung von Warfarin eindeutig widerlegt werden. Hydroxycumarine wirken auch nicht phototoxisch [5].

Theoretisch formulierte Risiken

Beispiel Beinwell (*Symphytum officinale*)

Beinwell enthält Pyrrolizidinalkaloide (PA) mit 1,2-ungesättigtem Necingerüst. Diese stehen im Verdacht, hepatotoxisch zu wirken und Lebertumoren zu induzieren, was in Studien an der Ratte mit extrem hohen Pyrrolizidinkonzentrationen belegt werden konnte, die mit natürlicher Aufnahme nicht vergleichbar sind. Pyrrolizidinalkaloide sind bisher in rund 350 Derivaten bei ca. 6000 Pflanzen nachgewiesen worden. Nur wenige dieser Pflanzen spielen toxikologisch eine Rolle (z. B. Jakobskreuzkraut). Durch therapeutischen Einsatz von Beinwell, der seit Jahrtausenden genutzt wird, ist bisher nie ein Schaden offenbar geworden. Trotzdem wird der therapeutische Einsatz wegen des theoretisch möglichen Risikos behördlicherseits massiv eingeschränkt, denn man geht davon aus,

dass die PA in der Leber kumulieren, ein No-Effect-Level somit nicht gegeben ist und deshalb eine strenge Reglementierung PA-haltiger Pflanzen nötig ist.

Überbewertung von Einzelfällen

Beispiel Arnika (*Arnica montana*)

Arnika steht im Verdacht, besonders stark allergisierend zu wirken und deshalb häufig eine Kontaktdermatitis auszulösen ( Abb. 4). So steht es in einem großen Teil der Fachliteratur der letzten Jahrzehnte. Die Rote Liste enthält mehr als 60 arnikahaltige Arzneimittel. Hinzu kommen unzählige arnikahaltige Pflegeprodukte und in Eigenregie hergestellte Arnikazubereitungen. Dies lässt auf einen millionenfachen Gebrauch von Arnika schließen. In Relation zur Häufigkeit der Anwendung sind Schadensmeldungen daher selten. Neuere Untersuchungen belegen, dass die allergisierende Potenz von Arnika eher als gering einzustufen ist. Allergisierungen können auf nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch, d. h. zu hohe, direkt irritativ wirkende Konzentrationen von Arnika, zurückzuführen sein. Insbesondere bei geschädigter Haut steigt hier die Gefahr, weshalb der Einsatz von Arnika auf stumpfe Traumata beschränkt bleiben sollte ( Kasten 4).

Missbrauch der Pharmakovigilanz

Häufig sind es gerade umsatzstarke Phytotherapeutika, denen schädliche Nebenwirkungen nachgesagt werden. Selbstverständlich steigt mit zunehmendem thera-

Kasten 4: Arnika

Aufgrund der Ergebnisse im Meerschweinchen-Erythemtest wurde Arnika bisher ein starkes Allergisierungspotenzial nachgesagt. Dies lässt sich in anderen Studien nicht bestätigen. Kritisch zu hinterfragen ist auch die Vorgehensweise beim Allergietest. Hier wird mit Adjuvanzen gearbeitet, um die Immunreaktion zu verstärken und zudem auch intradermal appliziert. Das fördert nach Ansicht von Prof. Irmgard Merfort, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, die Sensibilisierung, entspricht aber nicht der natürlichen Sensibilisierungssituation. Nach ihren Untersuchungen erwies sich Arnika aufgrund zytokinsupprimierender Effekte sogar als kontaktallergiehemmend [7].

peutischen Einsatz die Zahl unerwünschter Ereignisse unter der Anwendung. Sinn der Pharmakovigilanz (= systematische Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln) ist es, den möglichen ursächlichen Zusammenhang dieser unerwünschten Ereignisse mit der Verabreichung des Phytotherapeutikums in jedem Fall kritisch zu prüfen. Leider lassen sich hier viele Beispiele anführen, dass bei dieser Prüfung die notwendige Sorgfalt fehlt oder gar die Pharmakovigilanz missbraucht wird, um die Konkurrenz aus der Phytotherapie vom Markt zu drängen [11].

Irritierend wirkt in diesem Zusammenhang auch die zumindest in der schweizerischen Überwachungsbehörde Swissmedic vertretene Ansicht, dass es bezüglich pflanzlicher Arzneimittel sowohl bei Patienten als auch bei Therapeuten ein Underreporting gebe, d.h., aufgrund der irrigen Annahme, „natürlich“ sei gleichzusetzen mit „sicher“, würden UAW nicht gemeldet. So sie denn gemeldet würden, stellten sie nur die Spitze des Eisbergs dar [2].

Wem nützt es? Sicher nicht dem Patienten, ob Mensch oder Tier.

Zum Schluss bleibt festzuhalten, dass Arzneipflanzenzubereitungen Zukunft haben und angesichts der Probleme in der Pharmakotherapie (z. B. Resistenzentwicklungen, nebenwirkungsreiche Langzeittherapie chronischer Erkrankungen) und wachsendem Kenntnisstand zur Rückstandsproblematik und Ökotoxizität von synthetischen Arzneimitteln nicht vor-schnell als obsolet abgetan, diskriminiert

Kasten 5: Arzneipflanzenforschung

Im Anschluss an diese Tagung fand der 58. Internationale Kongress der Gesellschaft für Arzneipflanzen- und Naturstoffforschung an der Freien Universität Berlin statt (www.ga-online.org). Über 60 Vorträge und fast 700 Poster boten hier einen repräsentativen Überblick zur aktuellen Entwicklung in der Arzneipflanzenforschung. Den mehr als 900 Teilnehmern aus 70 Ländern wurden neben einer Vielzahl von neuen Erkenntnissen zu pharmakologischen Effekten von Naturstoffen und ihren Wirkungsmechanismen auch neue analytische Methoden vorgestellt, die sich zunehmend der modernen Molekularbiologie bedienen und demonstrieren, dass Arzneipflanzenforschung keinesfalls obsolet ist, sondern sich auf hohem wissenschaftlichen Niveau bewegt. Erstmals hatten auf diesem Kongress auch in der Forschung arbeitende Tierärzte die Chance, klinische Studien zur Wirksamkeit von Phytotherapeutika für praxisrelevante Indikationen vorzustellen. Hier ging es um die phytotherapeutische Beeinflussung der Langlebigkeit von Milchkühen, des Durchfalls bei Absatzferkeln und um eine erfolgreiche Therapie des als schwer beeinflussbar geltenden equinen Sarkoids.

und vernachlässigt werden sollten (Kasten 5).

Summary

Facts and myths about the toxicity of phytotherapeutic agents

The real risks and side effects of phytotherapeutic agent application are still contested. Based on the news coverage from part of the media, the wrong impression could be created regarding the unsubstantiated problematic state of phytotherapeutic agents compared to synthetic medicine. Examples abound of objectionable cases of toxicity transmission from animals to humans, the uncritical seizure of information about the undesirable effects of phytotherapeutic agents or just the over-emphasis of individual cases. It is, however, vivid that phytotherapeutic agents could by all means be complementary to synthetic medicinal products at least in the long-term therapy of chronic illnesses.

Key words

phytotherapy – toxicity of herbal remedies – pharmacovigilance – myths

Literatur

- [1] Bachmann C. Eine kritische Evaluation von Interaktionen mit Echinacea. *Ars Medici* 2009; 5: 4–6
- [2] Brockmann S. Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Zulassung pflanzlicher Arzneimittel – aktuelle Überlegungen. Baden, Schweiz: 25. Schweizerische Jahrestagung für Phytotherapie; 25. 11. 2010
- [3] CliniTox. Management von Vergiftungen beim Pferd. Im Internet: www.vetpharm.uzh.ch/cklin/tox/pfd/toxtpfd.htm; Stand: 1. 4. 2011
- [4] Gilca M et al. Chelidonium majus – an integrative review: traditional knowledge versus modern findings. *Forsch Komplementmed* 2010; 17: 241–248
- [5] Loew D, Koch E. Cumarine – Differenzierte Risikobetrachtung. *Z Phytother* 2008; 29: 28–36
- [6] Loew D, Gaus W. Kava-Kava – Tragödie einer Fehlbeurteilung. *Z Phytother* 2002; 23: 267–281
- [7] Merfort I. Arnika-aktueller Stand hinsichtlich Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen. *Z Phytother* 2010; 31: 188–192
- [8] Schlatter C. Nebenwirkung Leberschaden – Entgiftung zum Gift. Im Internet: www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30764; Stand: 1. 4. 2011
- [9] Schmiedel V. Kava-Kava – ein neuer Arzneimittelsskandal? *Z Erfahrungsheilkunde* 2002; 51: 377–383
- [10] Schulz V. Johanniskraut ohne Photosensibilisierung. *Z Phytother* 2006; 27: 178–179
- [11] Schulz V. Pharmakovigilanz in der Phytotherapie: Vorsorge ja, Missbrauch nein. *Z Phytother* 2006; 27: 159–160
- [12] Vetidata. Wirkstoffdaten Silybum marianum. Im Internet: www.vetidata.de; Stand: 1. 4. 2011

Online zu finden unter

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1270979>

Für den Arbeitskreis Phytotherapie der GGTM:

Dr. med. vet. Cäcilia Brendieck-Worm

Talstraße 59
67700 Niederkirchen
E-Mail: caecilia@fworm.de

Geb. 1957, 1976–1981 Studium der Veterinärmedizin in Gießen, 1982–1986 Promotion am Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der JLU Gießen, seit 1985 Mitglied einer tierärztlichen Praxis für Groß- und Kleintiere in der Pfalz, Zusatzbezeichnung und Weiterbildungsermächtigung Biologische Tiermedizin, Leitung des Arbeitskreises Phytotherapie der GGTM.