

Volker Schulz, Berlin

Statement zum Thema

Arzneimittel-Interaktionen mit Phytopharmaka: Schutz- mit Schadstoff verwechselt?

Die Wirksamkeit von Phytopharmaka findet gegenwärtig eine überraschende Anerkennung bei Fachkreisen, die bisher kaum bereit waren, pflanzlichen Arzneimitteln eine relevante pharmakologische Wirkung zubilligen. Die Quelle des neuen Interesses sind erwiesene oder mutmaßliche Interaktionen mit synthetischen Arzneistoffen. Mehr als 50 Publikationen sind in den letzten 3 Jahren allein zu entsprechenden Wechselwirkungen mit Johanniskraut erschienen. Arzneimittel-Interaktionen wurden inzwischen für mehr als 150 pflanzliche Drogen vermutet.

Die Analyse der betreffenden Publikationen lässt aber erkennen, dass unter diesen Arbeiten nur ein Bruchteil pharmakologische und klinische Original-Studien waren. Weit häufiger fanden sich darunter Kasuistiken, Reviews, Verdachts- und sonstige Meinungsäußerungen. Darin traten Widersprüche zu Tage, die zur kritischen Rückschau sowohl auf die Untersuchungsmethoden als auch auf die Interpretation der Daten herausfordern.

Die Wechselwirkungen synthetischer Arzneimittel mit pflanzlichen Drogen werden heute vorwiegend den so genannten pharmakokinetischen Interaktionen zugeordnet. Die Interferenzen betreffen dabei nicht die Wirkeigenschaften (Pharmakodynamik) sondern den Stoffwechsel der Wirkstoffe.

Dieser wird

- in erster Linie durch die fremdstoff-metabolisierenden Cytochrom-P-450[CYP-450]-Isoenzyme (vor allem CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C9)
- und durch das für den transzellulären Transport verantwortliche P-Glycoprotein (PgP)

vermittelt. Beide Enzymsysteme sind im Körper *dynamisch* ausgelegt, d. h., sie *passen sich in ihrer Aktivität der Zufuhr entsprechender Fremdstoffe an*, und zwar mit einer physiologischen Schwankungsbreite, die mehr als eine Zehnerpotenz betragen kann.

Der entwicklungsgeschichtlich begründete „Zweck“ dieser körpereigenen Entgiftungssysteme wird häufig im Sinne von Abwehrmechanismen dargestellt, die den tierischen Organismus vor der Zufuhr potenziell schädlicher Pflanzeninhaltsstoffe (Alkaloide, Glykoside, Steroide) schützen

sollen. Die Hinlenkung auf pflanzliche Giftstoffe ist hier aber irreführend, weil die betreffenden Stoffe in den heute gebräuchlichen Phytopharmaka weder in relevanten Mengen vorkommen noch in diesem Falle die Substrate der physiologischen Abwehr sind.

Vielmehr geht es bei letzterer ausschließlich um synthetische Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Ausscheidung oder Entgiftung durch Pflanzeninhaltsstoffe beeinflusst werden kann.

Das Potential zur Aktivierung oder Hemmung von CYP-450 und Pgp ist auch keineswegs nur den Phytopharmaka eigen, sondern wurde in vergleichbarer Ausprägung bei vielen Gewürzen, Genuss- und Nahrungsmitteln festgestellt. Bei der Suche nach den dafür verantwortlichen Inhaltsstoffen ist man auch auf ubiquitär im Pflanzenreich verbreitete und keineswegs als schädlich einzustufenden Verbindungen gestoßen, z. B. solche aus den Gruppen der Flavonoide und Poliphenole. *Die Aufnahme solcher Stoffe als Bestandteile von Phytopharmaka ist aber im Vergleich zur Zufuhr mit alltäglicher Nahrung eher gering.*

Eine für die Praxis relevante Bewertung möglicher Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Phytopharmaka darf daher nicht isoliert von den Einflüssen des täglichen Lebens erfolgen.

Leider fehlte manchen Berichten der Fach- und Laienpresse ein solcher Bezug zur Praxis. Einseitige Bewertungen, bei denen wesentlich bedeutsamere Einflüsse durch die tägliche Nahrungsaufnahme ignoriert werden, sind auch nicht neu. Vor etwa 15 Jahren wurde als Zufalls-Beobachtung bekannt, dass ein sehr weit verbreitetes Obst, nämlich die Grapefruit, schwerwiegende Veränderungen von Arzneimittel-Wirkspiegeln verursachen kann, wodurch bei Co-Verzehr das allgemeine Therapierisiko bei bestimmten synthetischen Arzneistoffen mit stark ansteigen kann.

Man sollte meinen, dass überraschende Entdeckungen solcher Art sowohl für die Hersteller von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite als auch für Zulassungsbehörden hätten ein Anlass sein müssen, den Einfluss aller wichtigen Nahrungs- und Genussmittel auf entsprechende Hochrisiko-Arzneistoffe zu prüfen. Die Auswahl und die Verteilung solcher Ergebnisse über fast drei Jahrzehnte hinweg lässt aber nicht auf systematische Untersuchungen in diesem Sinne schließen. Erst kürzlich wurde wieder bekannt, dass so weit verbreitete Nahrungs- und Genussmittel wie Bienenhonig oder Rotwein zu Veränderungen der Blutspiegel von Risiko-Arzneistoffen in therapeutisch relevanten Größenordnungen führen können (Tabelle).

Erstberichte über Änderungen der Wirkspiegel von Arzneistoffen durch Nahrungs- und Genussmittel am Menschen

(Nach: Butterweck et al., *Planta Medica* 2004; 70: 1-8)

Jahr	Autor	Nähr-/Genussmittel	Effekt auf Arzneien
1976	Conney	Gegrilltes Fleisch	↓75%**
1979	Pantuck	Kohlarten	↓49%*
1982	Pantuck	Zigarettenrauchen	↓ 20-40%*
1989	Bailey	Grapefruit	↑30-300%*
1994	Girre	Ethanol	↓50%*
1996	Kall	Broccoli	↑10-40%***
1998	Leclercq	Brunnenkresse	↑50%*
2001	Malhotra	Seville Orangen	↑76%*
2001	Tsunoda	Rotwein	↑50%***; ↓30%*
2002	Piscitelli	Knoblauch	↓50%*, ↓54%**

* Fläche unter der Kurve (AUC); **Maximalkonzentration in Plasma; *** Ausscheidung mit dem Urin

Der entscheidende Aspekt dabei ist jedoch die Tatsache, dass das Risiko für die Gesundheit primär gar nicht von den Nahrungsmitteln, den Pflanzeninhaltsstoffen oder den Phytopharmaka ausgeht, sondern ausschließlich von synthetischen Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite.

Deren Hersteller stehen somit in der Pflicht, die Alltagstauglichkeit ihrer toxischen Arzneien im breitesten Umfang durch Studien zur Risikokinetik zu sichern. Den Zulassungsbehörden obliegt es durchaus, Maßnahmen dieser Art zu fordern und zu überwachen – jedoch stets nach dem Verursacherprinzip. Es würde ins Uferlose führen, wollte man beispielsweise alle Etiketten von Grapefruit-Produkten, Kohl, Rotwein, Schwarztee, diversen Phytopharmaka usw. mit Interaktions-Warnungen bedrucken. Hinweise dieser Art müssen sich auf den Beipackzetteln derjenigen Arzneimittel befinden, deren Risiko aufgrund der Möglichkeit solcher Interaktionen zusätzlich vergrößert wird.

Prof. Dr. med. Volker Schulz
Oranienburger Chaussee 25
D-13465 Berlin
v.schulz.berlin@t-online.de