

Komitee Forschung Naturmedizin (KFN)
Konferenz im PresseClub München
6. Oktober 2004

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

Volker Schulz, Berlin

Es geht um Inhaltstoffe von Pflanzen, die geeignet sind, die Konzentration von Arzneistoffen im Körper zu beeinflussen.

Pflanzliche Sekundärstoffe

- Werden in kleinen Mengen produziert.
- Haben keine unmittelbaren Funktionen für die Physiologie der Pflanzen.
- **Greifen in physiologische oder pathophysiologische Abläufe des tierischen Organismus ein.**
- Sind in der Entwicklungsgeschichte offenbar als pflanzliches Spiegelbild von Steuerungs-Stoffen (Neurotransmitter, Hormone) für die Physiologie tierischer Organismen entstanden.
- **Sind geeignet, das Verhalten der Tiere im Sinne der Pflanzen zu beeinflussen (Selektionsvorteile).**

Biotransformation von Fremdstoffen

- **P-Glycoprotein (PgP)** begrenzt die Fremdstoff-Aufnahme u. a. vom Darm in den Blutkreislauf.
- **Cytochrom P 450 System (CYP 450)** entgiftet Fremdstoffe u. a. durch deren oxidativen Abbau in der Leber.
- Etwa 20 CYP-Unterformen sind heute bekannt, von denen CYP 3A4 etwa 50%, CYP 2D6 etwa 30% und CYP 2C9 etwa 10% aller Arzneistoffe abbauen.
- **Die biologische Aktivität des PgP- und des CYP-450-Systems ist dynamisch ausgelegt und kann durch Zufuhr von Sekundär- oder Fremdstoffen um ein Mehrfaches verändert werden.**

**BfArM, 16.01.2004: Erläuterungen zum Vorgehen bei der
Beurteilung von in vitro Untersuchungen
pharmakokinetischer Interaktionen mit Phytopharmaka**

4. Funktion des Cytochrom P 450 Systems

***Die Entwicklung und Diversifizierung
des CYP 450 Systems dient
phylogenetisch am ehesten der
Entgiftung u. a. durch die Nahrung
aufgenommener giftiger Bestandteile
von Pflanzen.***

Ursprünge der Pharmakotherapie

<i>Pflanzlicher Wirkstoff</i>	<i>Herkunft</i>	<i>Anwendungsgebiete</i>
Atropin	Tollkirsche	Parasympatholyticum
Chinin	Chinarinde	Malariamittel
Chinidin	Chinarinde	Antiarrhythmicum
Coffein	Kaffeestrauch	Analeptikum
Colchicin	Herbstzeitlose	Gichtmittel
Digoxin	Fingerhut	Cardiacum
Emetin	Brechwurz	Emeticum
Ephedrin	Ephedrakraut	Antihypotonicum
Ergotamin	Mutterkorn	Migränemittel
Kokain	Kokastrauch	Lokalanästheticum
Kavain	Rauschpfeffer	Anxiolyticum
Morphin	Schlafmohn	Analgeticum
Physostigmin	Calabar-Bohnen	Cholinesterase-Hemmer
Pilocarpin	Jaborandiblätter	Glaukom-Mittel
Penicillin	Schimmelpilze	Antibioticum
Reserpin	Rauwolfia	Antihypertonicum
Salicin	Weidenrinde	Antiphlogisticum
Scopolamin	Nachtschatten	Spasmolyticum
Taxol	Eibenrinde	Zytostaticum
Theophyllin	Teestrauch	Broncho-spasmolyticum

Gegenstand unserer gegenwärtigen Diskussion ist gar nicht die Entgiftung toxischer Pflanzeninhaltsstoffe sondern die Aktivierung/Hemmung des CYP-450- und des Pgp-Systems durch völlig ungiftige Phytopharmaka!

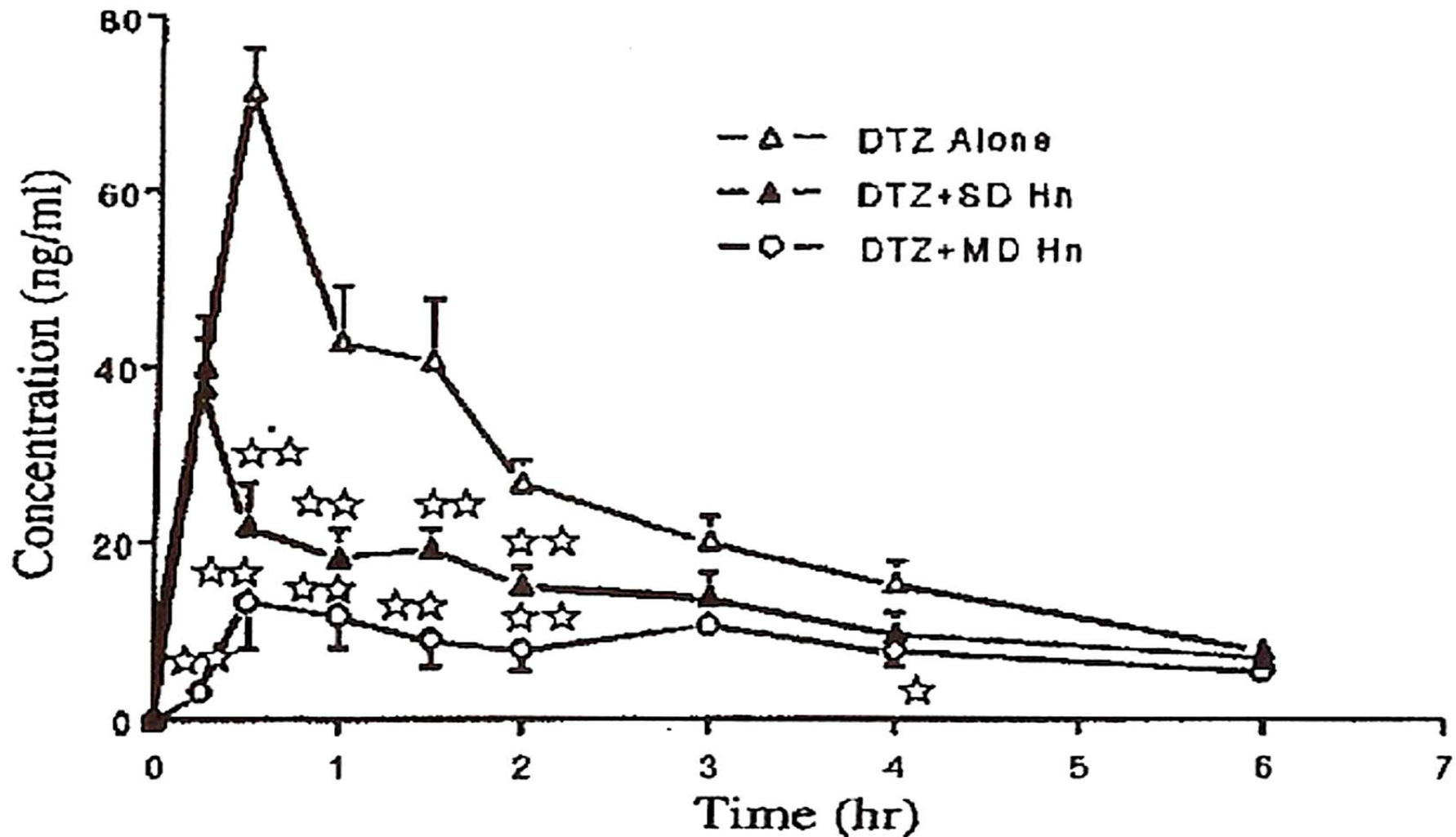
Wie spezifisch ist diese Aktivierung oder Hemmung im Rahmen von Modellversuchen?

% Hemmung humaner CYP Isoformen, 625ug Extrakt/ml
 (nach Forster et al., Phytomedicine 10, 2003: 334-342)

Drogen-Auszüge	3A4	2D6	2C9
Beifuß (Türkei)	97	100	97
Thymian (Spanien)	97	96	93
Gewürznelken (Sri Lanka)	94	98	99
Gelbwurzel (Indien)	93	49	82
Ingwer (China)	94	70	53
Schwarzer Tee (5 Sorten)	77-84	76-93	92-98
<i>Hypericum perforatum</i>	64	33	68
<i>Matricaria chamomilla</i>	57	54	61
<i>Piper methysticum</i>	50	25	57
<i>Uncaria tomentosa</i>	57	13	11

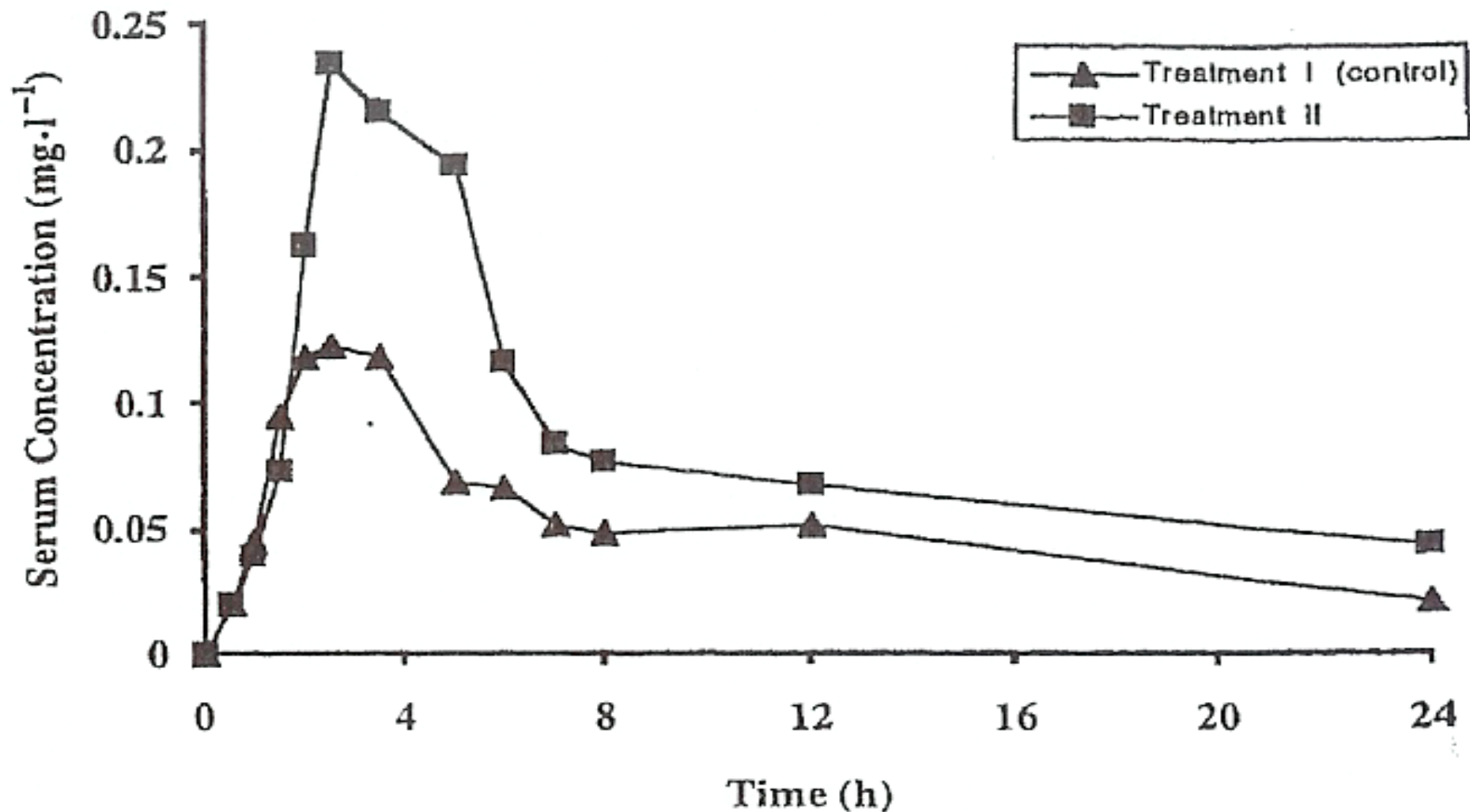
Einfluss von Bienenhonig (2,34 ml/kg) auf die Blutspiegel von Diltiazem (5 mg/kg einmalig p.o.) beim Kaninchen

(Aus: Koumaravelou et al., Ind J Exp Biol 40: 1164-8, 2002)



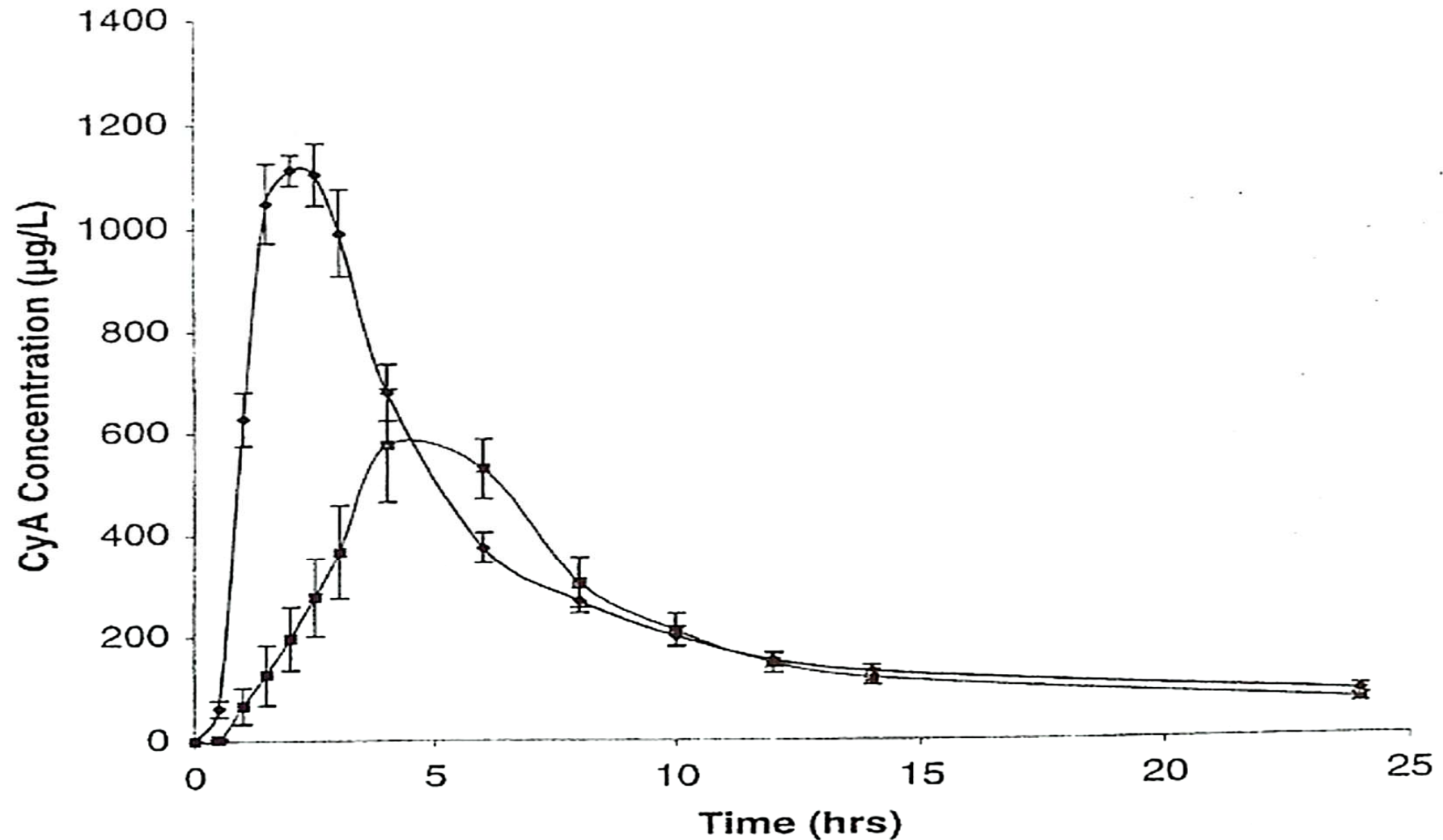
Einfluss von Coca-Cola (325 ml einmalig) auf Blutspiegel von Itraconazol (100 mg p.o.) bei 8 gesunden Probanden

(Aus: Jaruratanasirikul et al., Eur J Clin Pharmacol 52; 1997: 235-237)



Einfluss von Rotwein (384 g einmalig) auf Blutspiegel von Cyclosporin (8 mg/kg p.o.) bei 12 gesunden Probanden

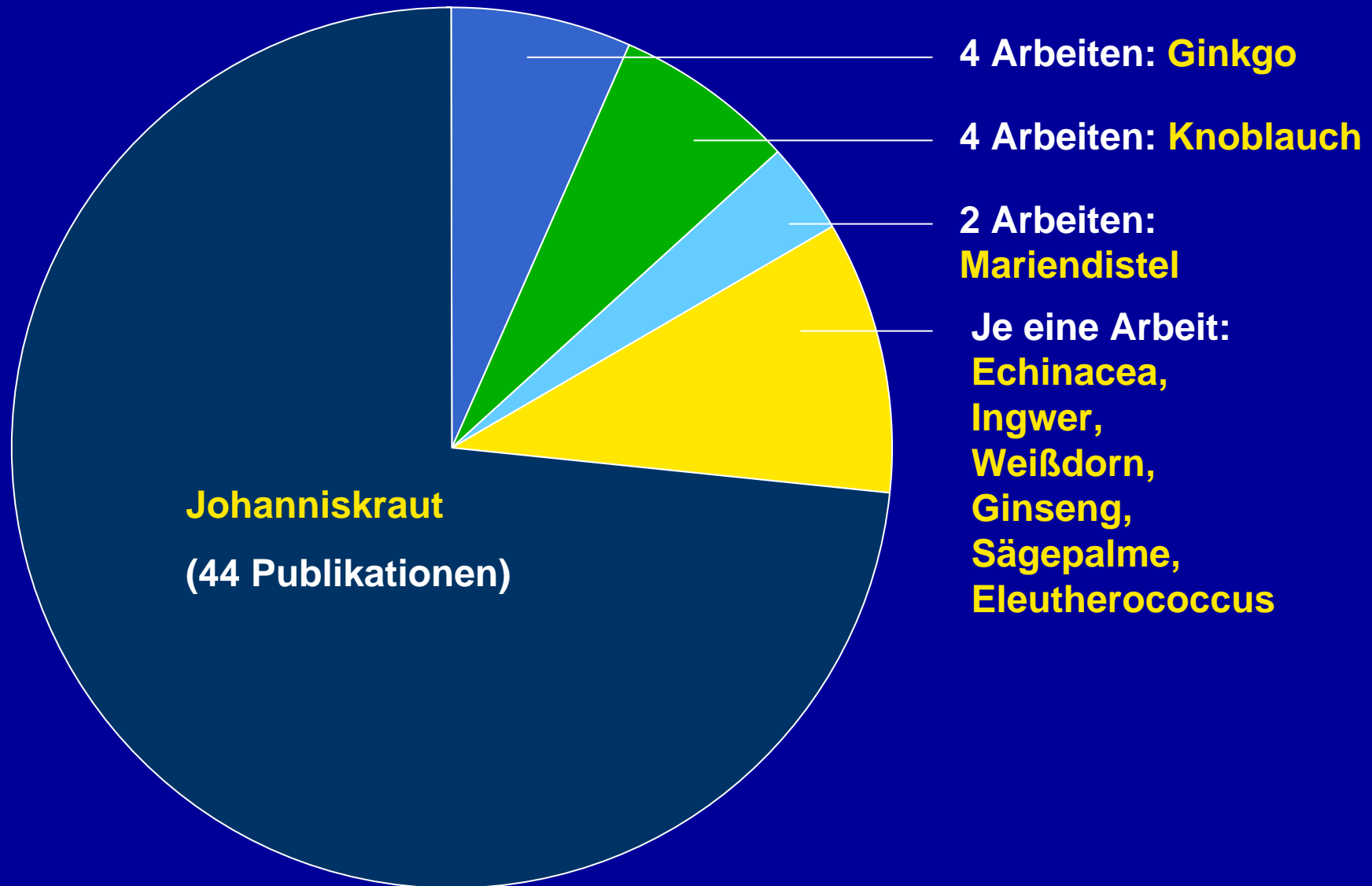
(Aus: Tsunoda et al., Clin Pharmacol Ther 70, 462-7; 2001)



Die Aktivität der endogenen Entgiftungs-System wird auch durch allgegenwärtige Pflanzen- und Nahrungsinhaltstoffe beeinflusst, darunter solche, die in besonderem Maße als protektiv für den Organismus gelten.

Welche der in Deutschland und Europa gebräuchlichen pflanzlichen Arzneimittel nehmen nach heutigem Kenntnisstand ebenfalls Einfluss auf die Pharmakokinetik und Biotransformation von Fremdstoffen?

Von 56 Original-Arbeiten der letzten 15 Jahre
über Interaktionen mit Phytopharmaka entfielen:
(Nach: Hohl und Gaus, 2004)



Bedeutsame Neben- und Wechselwirkungen von Johanniskraut-Präparaten. Maßnahmen.

- **Photosensibilisierung:**

Bei schweren Überdosierungen (> als das 10-fache der Normaldosis) 1 Woche vor UV-Licht schützen.

- **Phenprocoumon** (z. B. Marcumar®):

Gerinnungshemmende Wirkung kann abgeschwächt werden. Engmaschige Kontrollen; relative Kontraindikation.

- **Ciclosporin** (z. B. Sandimmun®):

Immunsuppressive Wirkung kann abgeschwächt werden. Engmaschige Kontrollen; relative Kontraindikation.

- **Indinavir** (und weitere Protease-Hemmstoffe):

Plasmaspiegel kann abgesenkt werden; relative Kontraindikation bei der HIV-Behandlung.

Begleitwirkungen von Johanniskraut-Präparaten mit geringer oder fraglicher klinischer Relevanz

- **„Serotonin-Syndrom“**: In seltenen Fällen bei SSRI-Co-Medikation. Kombination meiden.
- **Manie-Syndrom**: Kann bei jeder Antidepressiva-Therapie auftreten; mit Tricyclica bei bis zu 5% der Fälle.
- **Digoxin, Amitriptylin, Theophyllin**: Senkung der Plasmaspiegel bei Probanden, bisher ohne klinisches Korrelat.
- **Zwischenblutungen** bei gleichzeitiger Einnahme von Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogen-Anteil. Bedeutung unklar. 2 kontrollierte Studien mit 30 Frauen erbrachten keinen Beleg dafür, dass die ovulationshemmende Wirkung durch Johanniskraut unterbrochen wird.

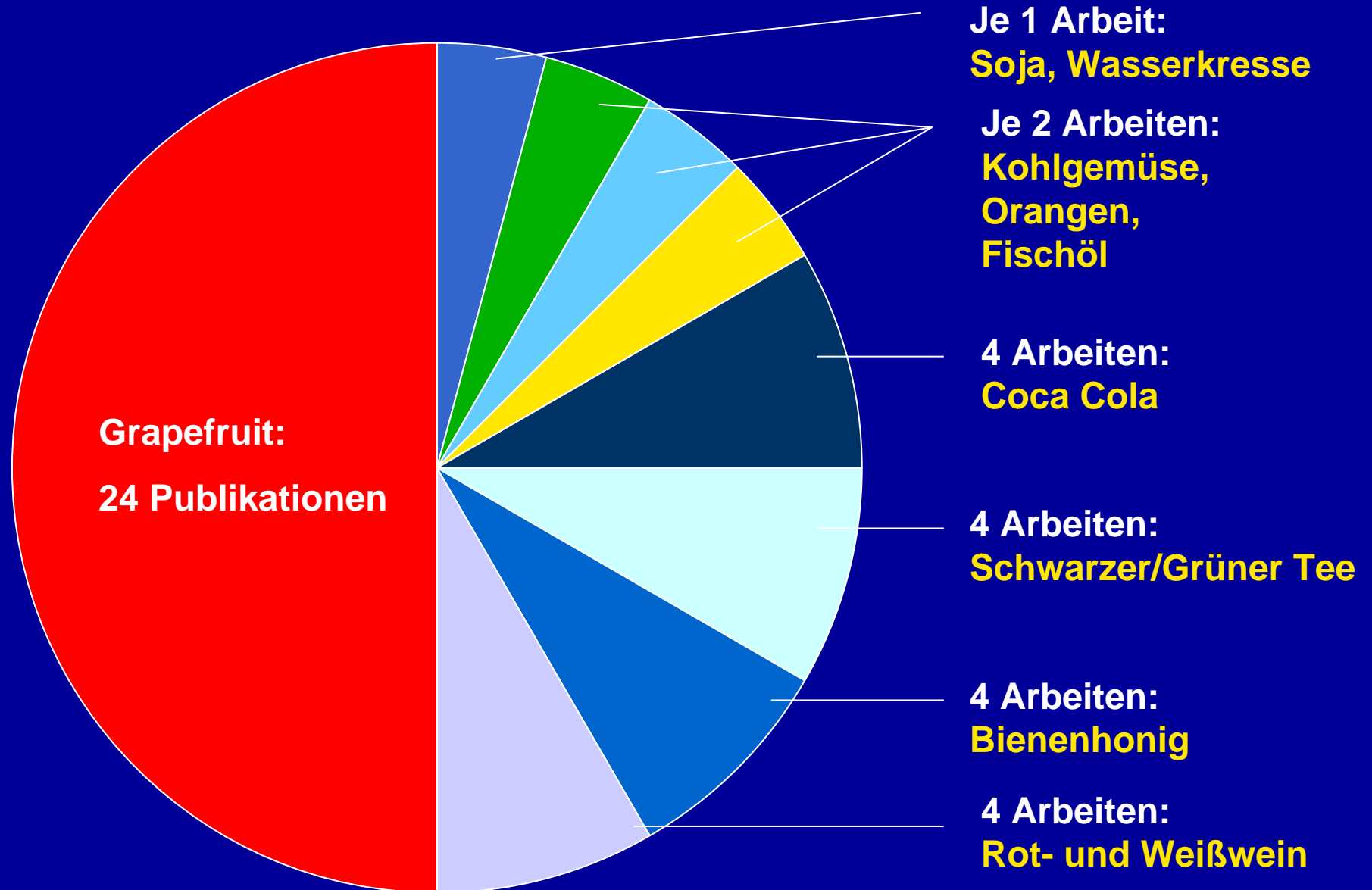
Interaktion von Johanniskraut-Extrakt und „Minipille“

Studie A: 18 x Ethinyloestradiol/Desogestrel 20/150 µg (Pfrunder et al., Br J Clin Pharmacol 56, 683-690, 2003). **Studie B:** 12 x Ethinyloestradiol/Norethindron 35/1000 µg (Hall et al., Clin Pharmacol Ther 74, 525-535, 2003)

Parameter	Studie	Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 3
Progesteron [ng/ml]	A	1,3	1,3	1,4
	B	1,1		1,2
LH [ratio]	B	1,4		1,5
FSH [ratio]	B	1,1		1,1
Oestradiol [pmol/l]	A	46	237	151 +
Follikel [>12 mm]	A	1	3	3
Ethinyloestradiol [ng·h/L]	A	437	394	437
AUC 0-24 h	B	2177		1661
Norethindrone [µg·h/L]	B	132		118
3-Ketodesogestrel [ng·h/L]	A	31	18+++	18 +++
Anzahl der Frauen mit Zwischenblutungen	A	6/17	13/17 +	15/17 ++
	B	2/12		7/12 +

Von 48 Original-Arbeiten über der letzten 15 Jahre über Interaktionen mit Nahrungs-/Genußmitteln entfielen:

(Nach: Hohl und Gaus, 2004)



Einfluß von Grapefruit-Saft auf Bioverfügbarkeit

Arzneistoffe	Zielgrößen	Steigerung
Theophyllin	AUC, C-max	0 %
Nifedipin, Nitrendipin, Amlodipin, Verapamil	AUC, C-max	20 - 40 %
Midazolam, Triazolam	AUC, F	50 %
Ciclosporin	AUC, C-max, F	60 %
Nisoldipin	AUC	100 %
Felodipin	AUC, C-max	180 %

Nach: Ameer und Weintraub (1997) Clin Pharmacokinet 33: 103 - 121.

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

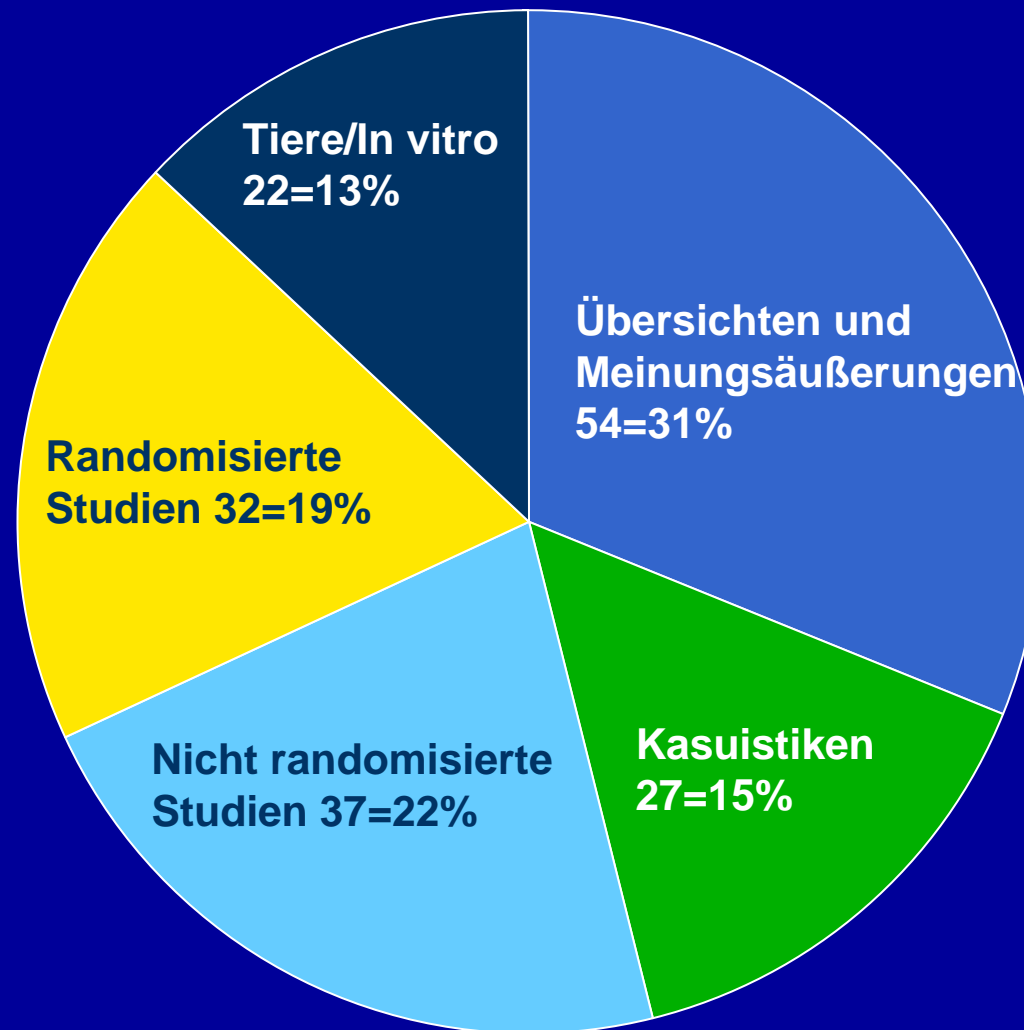
(Nach: Butterweck et al., *Planta Medica* 2004; 70: 1-8)

Jahr	Autor	Nähr-/Genussmittel	Effekt auf Arzneien
1976	Conney	Gegrilltes Fleisch	↓75%**
1979	Pantuck	Kohlsorten	↓49%*
1982	Pantuck	Zigarettenrauchen	↓20-40%*
1989	Bailey	Grapefruit	↑30-300%*
1995	Chin	Coca-Cola	↑40-300%*
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

172 Artikel der letzten 15 Jahre über Arzneimittel-Interaktionen mit Phytopharmaka, Nahrungs- und Genussmitteln verteilen sich wie folgt:

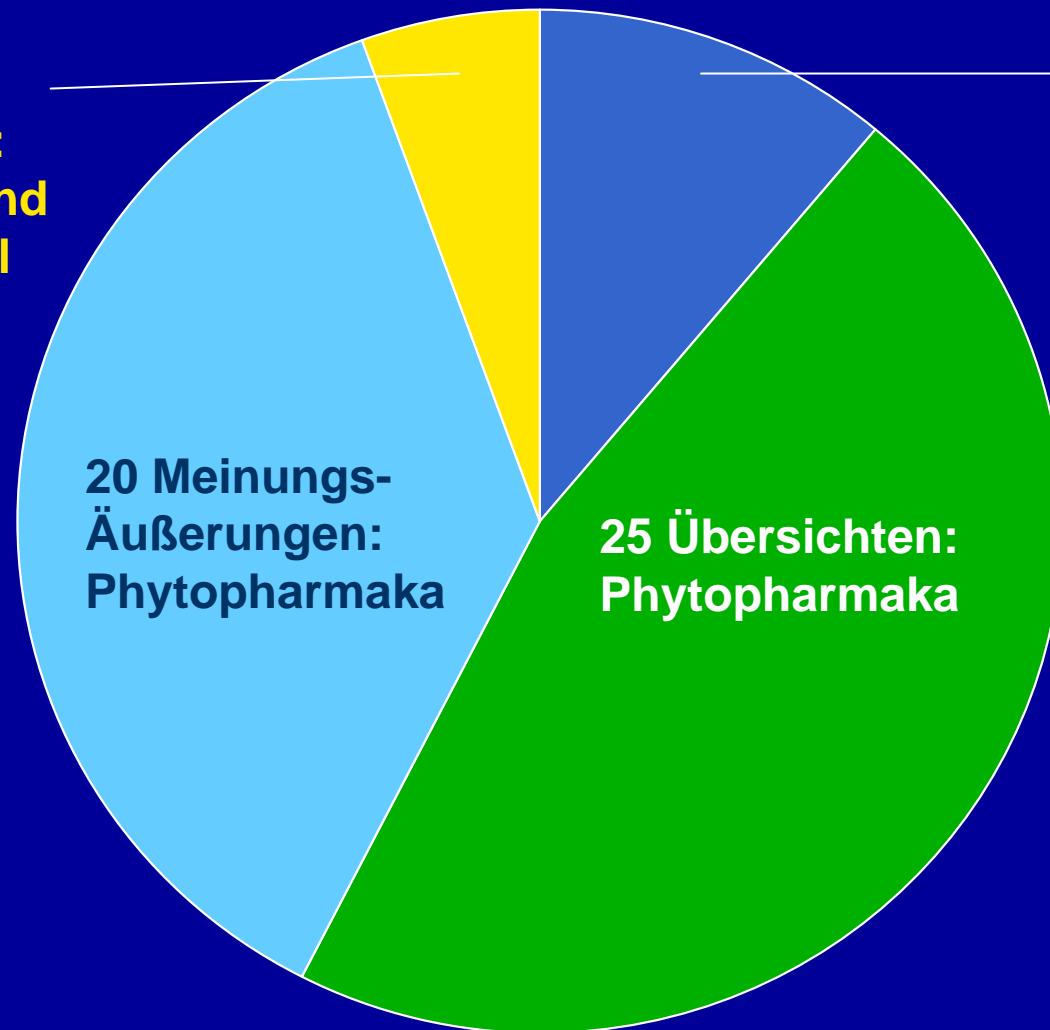
(Nach: Hohl und Gaus, 2004)



Von 54 Übersichten und Meinungsäußerungen über Arzneimittel-Interaktionen mit Phytopharmaka bzw. Nahrungs- und Genussmitteln entfielen:

(Nach: Hohl und Gaus, 2004)

3 Meinungs-
Äußerungen:
Nahrungs- und
Genussmittel



20 Meinungs-
Äußerungen:
Phytopharmaka

25 Übersichten:
Phytopharmaka

6 Übersichten:
Nahrungs- und
Genussmittel

Zusammenfassung

1. *Pharmakokinetische Interaktionen mit pflanzlichen Arzneimitteln betreffen synthetische Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite. Sie haben primär nichts mit toxischen Inhaltstoffen von Phytopharmaka zu tun.*
2. *Die Aktivitäten der Entgiftungssysteme CYP 450 und Pgp werden nicht zuletzt durch Nahrungs- und Genussmittel beeinflusst, die im täglichen Leben unverzichtbar sind.*
3. *Pflanzeninhaltsstoffe, denen vorbeugende gesundheitliche Wirkungen nachgesagt werden, scheinen wirksame Aktivatoren dieser Entgiftungssysteme zu sein.*
4. *Systematische Modell-Untersuchungen zum Einfluss von Phytopharmaka auf die Biotransformation synthetischer Arzneimittel würden nach gegenwärtigem Stand der Technik nur Zufälliges zutage bringen.*
5. *Systematische Prüfungen von Arzneistoffen mit besonders geringer therapeutischer Breite auf Interaktionen sowohl mit anderen Arzneien als auch mit Nahrungs- und Genussmitteln wären dagegen sehr geeignet, die Arzneimittelsicherheit generell zu verbessern.*