

# Funktionelle Dyspepsie: Schwerwiegende Folgen

## Funktionelle Dyspepsie

- eine häufige Erkrankung mit schwerwiegenden Folgen

### Häufigkeit:

- ca. 20-25% der Bevölkerung weltweit betroffen
- häufigste Beschwerden in der gastroenterologischen Praxis
- häufig **Chronifizierung**, bis hin zur **Arbeitsunfähigkeit**

### Sozioökonomische Bedeutung:

Direkte + indirekte Kosten in Mio. US \$ / Jahr	Schweden	Deutschland
	943,5	8.869,6

Nyren, 1992

# ***Funktionelle Dyspepsie: Vielfältige Symptome***

---

## ***Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)***

### Symptome:

- frühes Sättigungsgefühl
- postprandiales Völlegefühl
- epigastrischer Schmerz
- saures Aufstoßen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Sodbrennen
- Oberbauchbeschwerden
- Bauchkrämpfe
- retrosternales Druckgefühl
- Blähungen
- Appetitlosigkeit

# Funktionelle Dyspepsie: Leitlinien, Definition

---

## Funktionelle Dyspepsie

### Ärztliche Leitlinien:

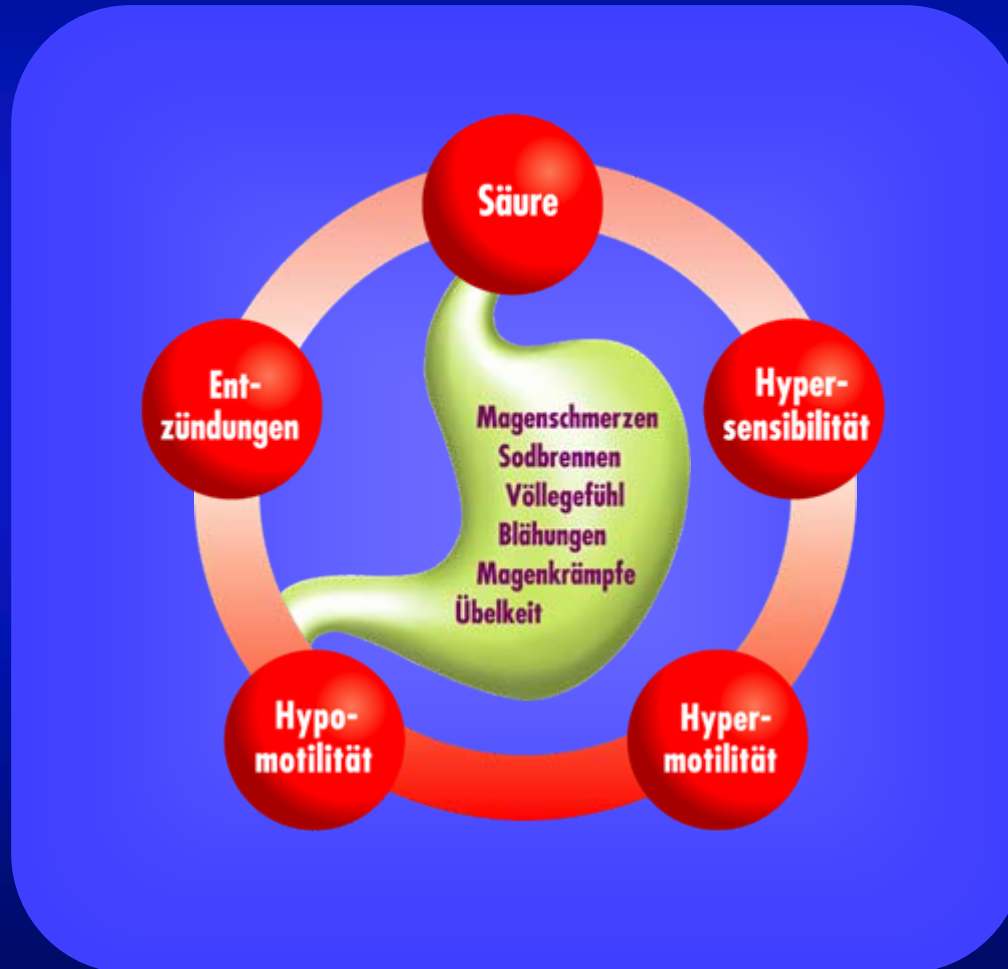
Definition nach den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)* und den *Rome II Kriterien*:

- Während insgesamt 12 Wochen – innerhalb der letzten 12 Monate – anhaltender ständiger oder remittierender Schmerz bzw. Unwohlsein, zentralisiert im Epigastrium
- Ösophagogastroduodenoskopie und andere Routineuntersuchungen ergeben keinen Anhaltspunkt für das Vorhandensein einer organischen Erkrankung, die die Beschwerden erklären könnten
- Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass die dyspeptischen Beschwerden ausschließlich durch Defäkation nachlassen oder mit einer Veränderung der Stuhlfrequenz oder Stuhlform einhergehen (das klinische Bild eines Reizdarms besteht nicht)

Talley et al., 1999, Malfertheiner et al., 2001

# ***Funktionelle Dyspepsie: Komplexe Pathomechanismen***

---



# ***Funktionelle Dyspepsie: Komplexe Pathomechanismen***

---

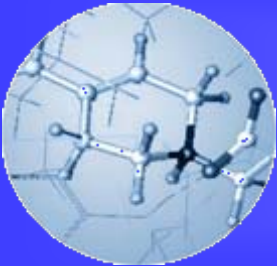
## **Multikausale Entstehung – vielfältige Ursachen der Symptome:**

- **Hypermotilität:** Druckgefühl, Krämpfe
- **Hypomotilität:** Gestörter Transport, Magenentleerungsstörungen
- **Hypersensibilität:** Verstärkte Reizwahrnehmung
- **Säure:** Gestörte Säuresekretion bzw. gestörte Reaktion auf Säure
- **Entzündung:** ausgelöst z.B. durch Infektionen

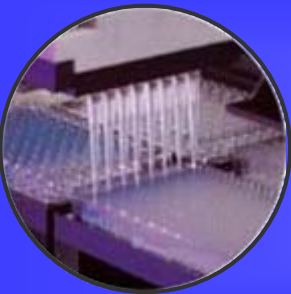
# ***Funktionelle Dyspepsie: Moderne Arzneimittelforschung***

---

Das methodische Arsenal der modernen Arzneistoffsuche wurde für die Auffindung immer spezifischerer Wirkstoffe entwickelt:



**Kombinatorische Chemie**

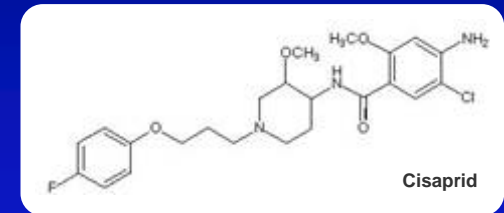


**High-Throughput-Screening**

# Funktionelle Dyspepsie: Monosubstanzen als Option?

Beispiel 1:

## Die 5-HT-Rezeptor-Agonisten und Antagonisten



### 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten

- Odansetron
- Alosetron

charakteristisches Nebenwirkungsprofil  
**2000 zeitweilige Marktrücknahme (USA)**

### 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Antagonisten

- Cisaprid
- Tegaserod

**2001 Marktrücknahme**  
charakteristisches Nebenwirkungsprofil

### 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonisten

- Prucalopride

Zulassung steht noch aus

**Stark wirksame Präparate mit charakteristischem Nebenwirkungsprofil**  
**Zunehmende Selektivität → zunehmende Nebenwirkungen**

# **Funktionelle Dyspepsie: Grenzen der Monotherapie**

---

## **Vorteile der Monotherapie:**

- oft hochspezifisch
- oft stark wirksam

## **Nachteile der Monotherapie:**

- geringe therapeutische Breite
- oft nur nach exakter Diagnose einsetzbar
- trotz hoher Dosen vielfach nicht ausreichend wirksam
- oft sehr nebenwirkungsträchtig → Marktrücknahme

**Folge:**

In der **klinischen Praxis**  
stößt die **Monotherapie** heute häufig an ihre **Grenzen**



# **Multi-Target-Therapie** bei komplexen Erkrankungen

---

Insbesondere Krankheiten mit **komplexer Pathophysiologie** lassen sich effektiver und mit weniger Nebenwirkungen durch **Wirkstoff-Kombinationen** behandeln als durch einen einzelnen hoch dosierten Reinstoff (Monosubstanz)

Ursache

Gleichzeitiger Angriff an mehreren der Krankheitsursachen durch die **Wirkstoff-Kombination = Multi-Target-Therapie**

# ***Funktionelle Dyspepsie: Eine komplexe Erkrankung***

---

## ***Funktionelle Dyspepsie***

### **Wünschenswerte Therapie:**

- Hypermotilität
  - Hypomotilität
  - Hypersensibilität
  - Säure
  - Entzündung
- Multi-Target-Therapie**

### **Chance für die Phytotherapie?**

# **Multi-Target-Therapie früher: Phytotherapie**

---



Die **Pflanze** als natürliche **Wirkstoff-Kombination**

- Pflanzliche Arzneimittel = natürliche **Wirkstoff-Kombinationen**
- Pflanzliche Kombinations-Arzneimittel = natürliche **Wirkstoff-Kombinationen**

Innovatives Potential für eine **Multi-Target-Therapie**  
**komplexer Erkrankungen?**

# **Multi-Target-Therapie früher: Phytotherapie**

---

## **Ethnomedizin und Erfahrungsheilkunde:**

Seit alters her Anwendung von pflanzlichen **Wirkstoff-Kombinationen**

- **Alte Hochkulturen: Ägypten, Mesopotamien, Griechenland**
- **Ethnomedizin: z. B. Kampo-Medizin (Japan), chinesische Medizin**
- **Aktuelle Erfahrungsheilkunde: z. B. Arzneitees**

# Multi-Target-Therapie heute: Phytotherapie

---

## Rationale Phytotherapie

### Maßstäbe der Evidenz-basierten Medizin

- Die klinische **Wirksamkeit** wird durch kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudien **nachgewiesen**.
- Einzelextrakte und fixe Kombinationen von Extrakten sind durch **definierte Herstellungsverfahren** und oftmals auch durch **definierte Gehalte** an Leitsubstanzen charakterisiert.
- **Aber:** Gerade **bei komplexen Erkrankungen** bisher oftmals **unklare Wirkmechanismen**

# **Multi-Target-Therapie heute: Rationale Phytotherapie**

---

## **Rationale Phytotherapie**

**Heute: Maßstäbe der Evidenz-basierten Medizin  
+ Aufklärung der Wirkmechanismen**

Der Einsatz der heute verfügbaren **modernen Methoden der Pharmakologie und Molekularbiologie** macht es heute erstmals möglich, zu belegen, welchen definieren Beitrag zur Gesamtwirkung eines pflanzlichen Präparates jede seiner Komponenten bzw. seiner Inhaltsstoffgruppen liefert.

**Phytotherapie komplexer Erkrankungen = Multi-Target-Therapie?**

# ***Multi-Target-Therapie heute: Funktionelle Dyspepsie***

---

**Phytotherapie komplexer Erkrankungen = Multi-Target-Therapie?**

**Beispiel aus der Phytopharmaka-Forschung :**

Therapie der Funktionellen Dyspepsie

# **Phytotherapie: Multi-Target-Therapie?**

---

## **Pflanzliches Kombinations-Arzneimittel (STW 5)**

### **Anwendungsgebiete:**

Funktionelle und motilitätsbedingte Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen und Reizdarmsyndrom sowie zur unterstützenden Behandlung der Beschwerden bei Gastritis.

- Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch moderne klinische Studien belegt
- Evidenz-basierte therapeutische Anwendung seit über 45 Jahren bei über 20 Mio. Patienten
- Als Arzneimittel zugelassen in Deutschland und weiteren Ländern

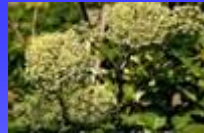


# Phytotherapie: Multi-Target-Therapie?

## Kombination aus neun Pflanzenextrakten



*Iberis amara*  
**Bittere  
Schleifenblume**



*Angelica  
archangelica*  
**Engelwurz**



*Carum  
carvi*  
**Kümmel**



*Chelidonium  
majus*  
**Schöllkraut**



*Matricaria  
camomilla*  
**Kamille**



*Silybum  
marianum*  
**Mariendistel**



*Glycyrrhiza  
glabra*  
**Süßholzwurzel**



*Melissa  
officinalis*  
**Melisse**



*Mentha  
officinalis*  
**Pfefferminze**

# Phytotherapie: Multi-Target-Therapie?

---

## Kombination aus neun Pflanzenextrakten

### Zusammensetzung:

100 ml STW 5 enthalten:	DEV	
Alkoholischer Frischpflanzenauszug aus		
<b>Iberis amara totalis (Bittere Schleifenblume)</b>	<b>(1:2)</b>	<b>15,0 ml</b>
Alkoholische Drogenauszüge aus:		
<b>Angelikawurzel</b>	<b>(1:3)</b>	<b>10,0 ml</b>
<b>Kamillenblüten</b>	<b>(1:3)</b>	<b>20,0 ml</b>
<b>Kümmelfrüchten</b>	<b>(1:3)</b>	<b>10,0 ml</b>
<b>Mariendistelfrüchten</b>	<b>(1:3)</b>	<b>10,0 ml</b>
<b>Melissenblättern</b>	<b>(1:3)</b>	<b>10,0 ml</b>
<b>Pfefferminzblättern</b>	<b>(1:3)</b>	<b>5,0 ml</b>
<b>Schöllkraut</b>	<b>(1:3)</b>	<b>10,0 ml</b>
<b>Süßholzwurzel</b>	<b>(1:3)</b>	<b>10,0 ml</b>

# Phytotherapie: Multi-Target-Therapie

## Multi-Target-Therapie bei funktioneller Dyspepsie?

Wünschenswerte Angriffspunkte am Magen-Darm-Trakt:



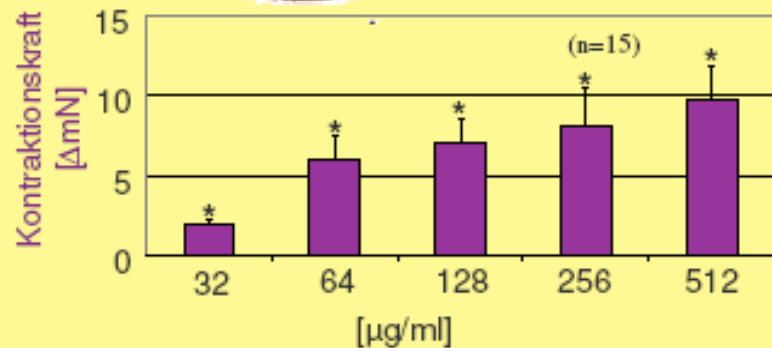
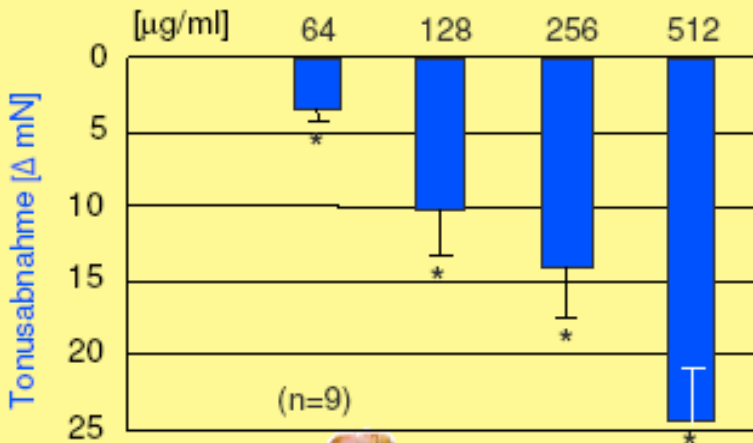
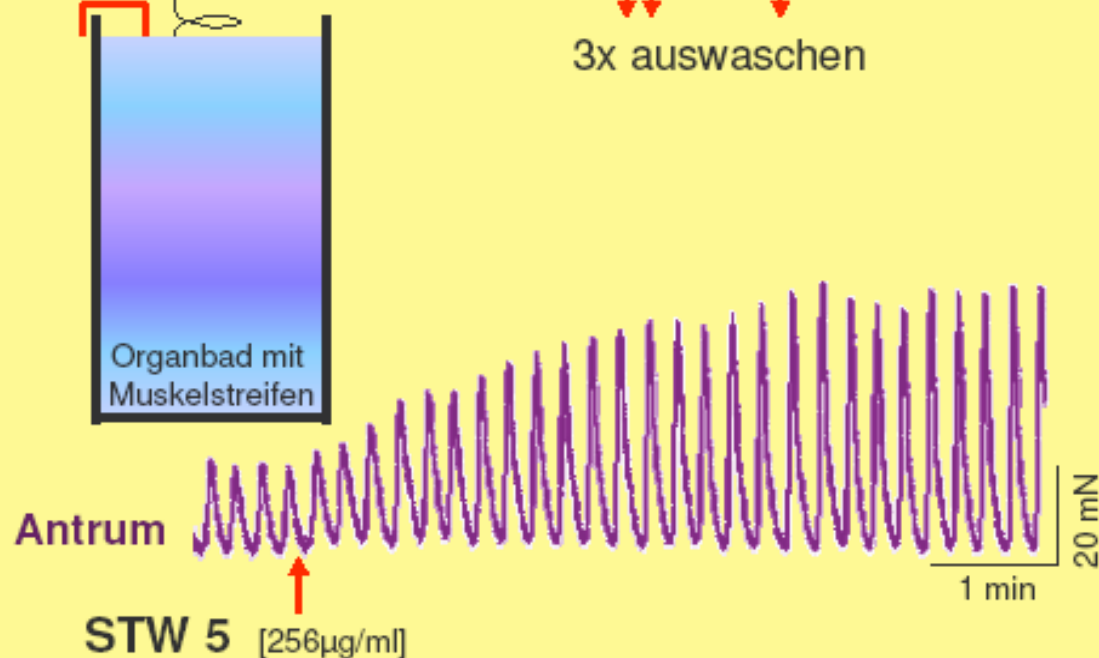
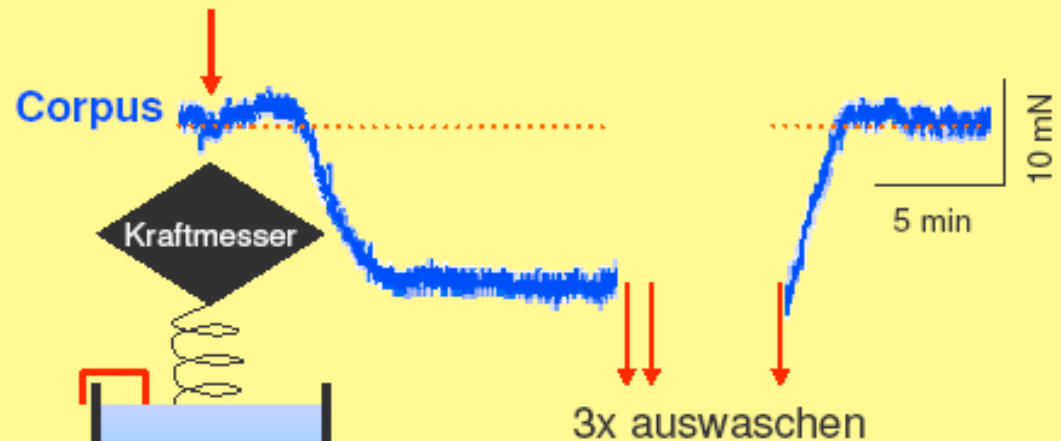
- Motilität
  - Hypermotilität
  - Hypomotilität
- Hypersensibilität
- Säure
- Entzündungen

Untersuchung in pharmakologischen und molekularbiologischen Studien

# Phytotherapie bei funktioneller Dyspepsie: Motilität

Untersuchungen am Magen-Muskelpräparat  
(Hohenester et al. 2004, Schemann 2005)

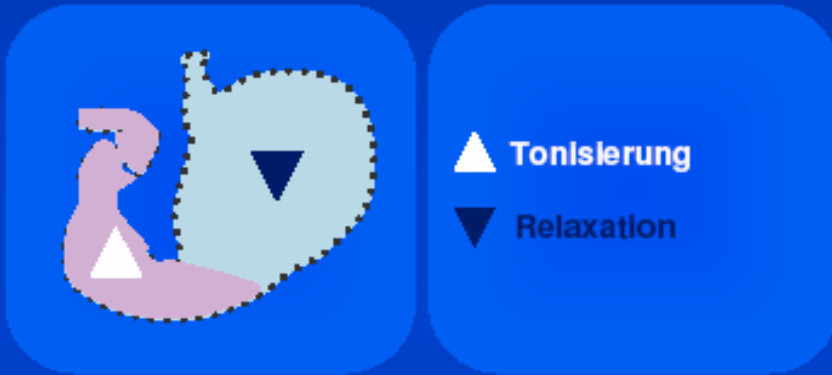
STW 5 [256µg/ml]



STW 5 [256µg/ml]

# Phytotherapie bei funktioneller Dyspepsie: Motilität

## Beiträge der Komponenten von zur Wirkung am Magen



- Relaxation von Magenfundus und –korpus, Tonisierung des Antrums
- Signifikante, dosisabhängige Wirkung bei therapeutischen Konzentrationen

(Hohenester et al. 2004)

	Fundus/Corpus	Antrum
<b>STW 5</b>	▼ ▼ ▼	▲ ▲
Kamille	▼ ▼	▲
Süßholzwurzel	▼	▲
Angelikawurzel	▼ ▼ ▼	▲
Pfefferminze	△ ▼ ▼	▲
Schöllkraut	△ △	▲ ▲
Kümmel	△ △	▲ ▲
Iberis amara	△	▲
Melisse	△ △	▲ ▲
Mariendistel	▲ ▼ ▼	▲

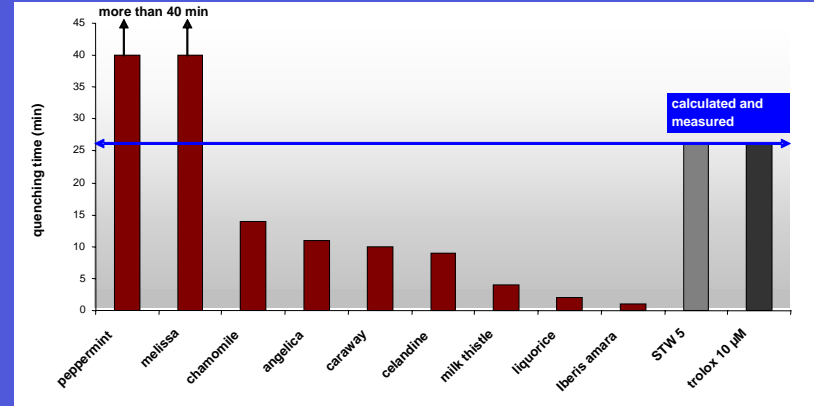
# Phytotherapie bei funktioneller Dyspepsie: Synergismus

An der entzündungshemmenden Wirkung sind die **Radikalfänger**-Eigenschaften beteiligt, wie *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen wurde:

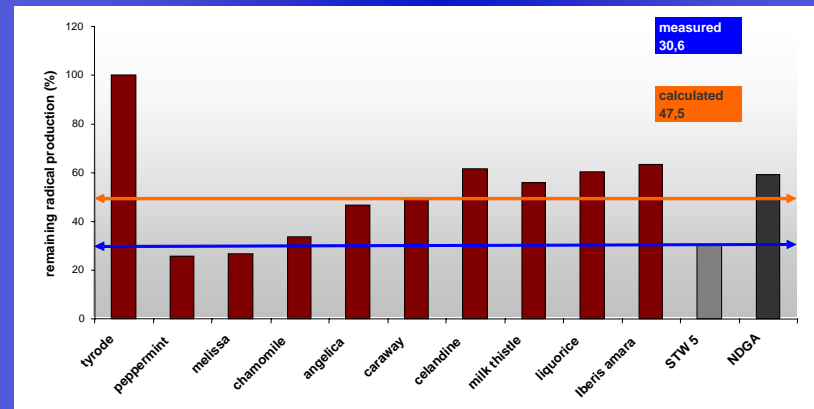
- AAPH-Modell
- Myeloperoxidase-Modell
- Entzündungsmodell Lungengewebe
- Carrageenan-Entzündungs-Modell

Für die Wirkung des Präparates sind demnach alle 9 Komponenten von signifikanter Bedeutung.

Sowohl **additive** als auch **synergistische** Effekte sind an seiner Multi-Target-Wirkung beteiligt.



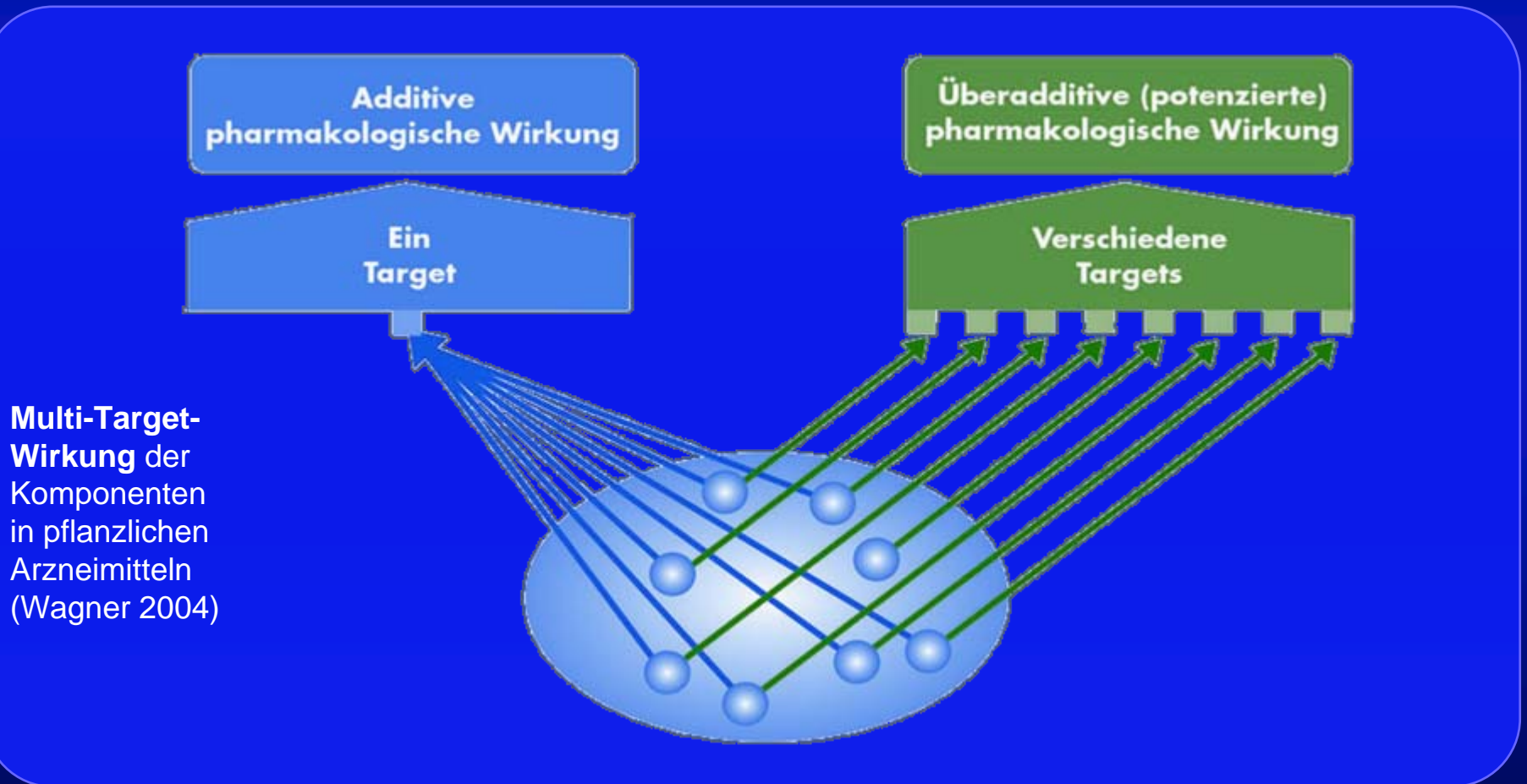
Additive Wirkung der Extrakte (1:5000) auf die Radikalfreisetzung im AAPH-Modell



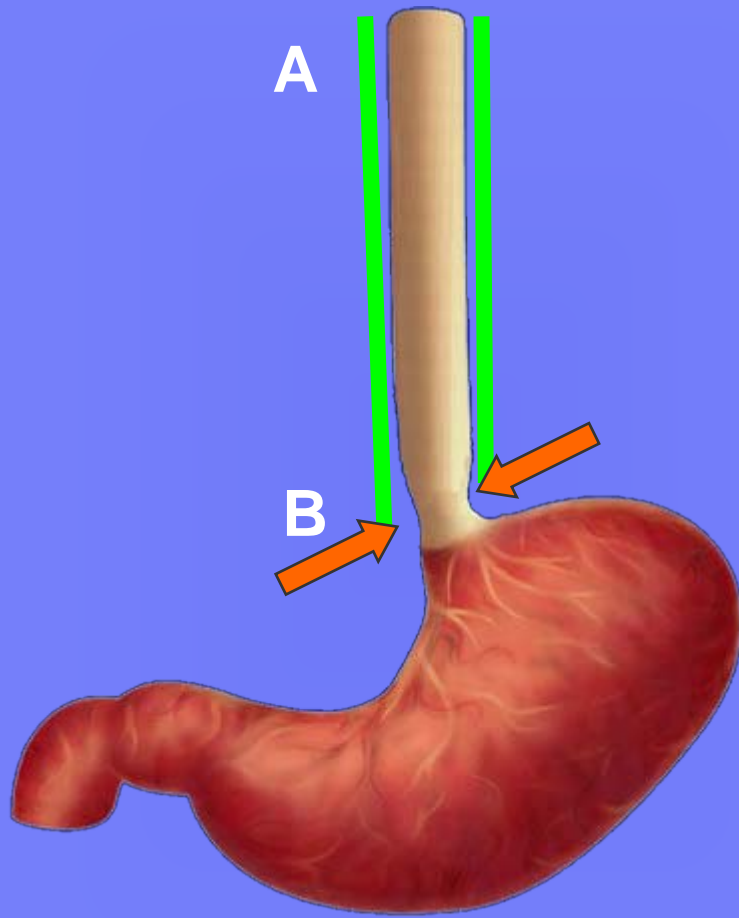
Synergistische Wirkung der Extrakte (1:100) im Entzündungsmodell Lungengewebe (Germann et al. 2004)

# Phytotherapie bei funktioneller Dyspepsie: Synergismus

Wirkmechanismen bei der **Multi-Target-Therapie** mit pflanzlichen Arzneimitteln

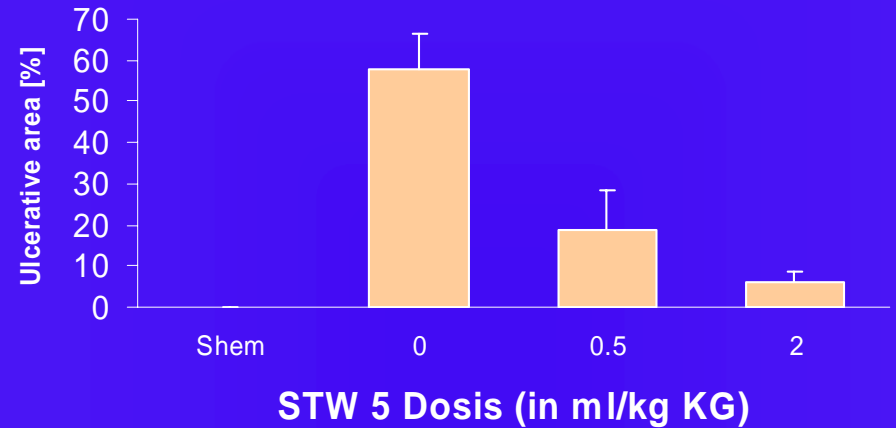


# Phytotherapie: Multi-Target-Therapie bei Sodbrennen (1)



A. Khayyal et al. 2007 Z Gastroenterol 45, 805;  
B. Schemann et al. 2008 Z. Phytother., eingereicht

## A Schutz des Ösophagus vor Säure-induzierter Entzündung

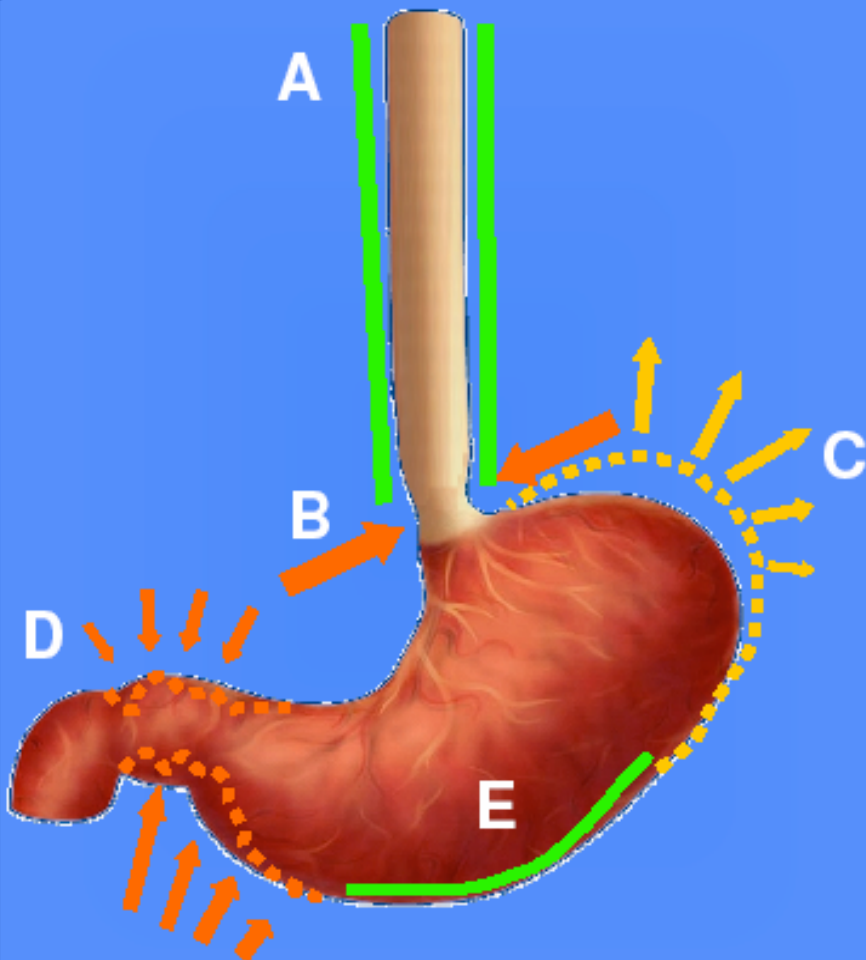


Dosisabhängige Reduktion der ulzerierten Fläche (pharmakologisches Modell in vivo).

## B Tonisierende Wirkung auf den unteren Ösophagussphinkter (pharmakologisches Modell in vitro)



## Phytotherapie: Multi-Target-Therapie bei Sodbrennen (2)



### C **Entspannung** und **Erweiterung** von **Fundus und Korpus**

→ bessere Anpassung des Magen-Speichers an die Nahrungsaufnahme, STW 5 kann so den Magendruck verringern.

### D **Tonisierung** des **Antrums**

→ STW 5 kann so den Weitertransport der Nahrung fördern und den Magendruck verringern. **Schnelle Wirkung bereits nach < 10 min.**

### E **Hemmung** einer erhöhten **Säuresekretion**

→ STW 5 kann so den Säureangriff auf die Schleimhaut von Magen und Ösophagus **reduzieren.**

C., D. Schemann et al. 2006, Pilichiewicz et al. 2007;  
E. Khayyal et al. 2001, 2006

# Multi-Target-Therapie **bei funktioneller Dyspepsie**

Die **Multi-Target-Wirkung** bei funktioneller Dyspepsie lässt sich auf das Zusammenwirken der Komponenten zurückführen:

Multiple Mechanismen der Dyspepsie	Hypomotilität	Hypermotilität	Säuresekretion	Ulkus/Entzündung	Radikalbildung
Iberis amara	keine	keine	keine	starke Effekte	keine
Angelika	keine	starke Effekte	keine	keine	keine
Kümmel	keine	keine	keine	starke Effekte	keine
Mariendistel	keine	keine	keine	keine	keine
Schöllkraut	keine	keine	keine	keine	keine
Süßholz	keine	keine	keine	starke Effekte	keine
Kamille	keine	starke Effekte	starke Effekte	keine	keine
Melisse	keine	keine	keine	keine	starke Effekte
Pfefferminze	keine	keine	keine	starke Effekte	starke Effekte

keine   
  leichte   
  mäßige   
  starke Effekte

Multi-Target-Wirkung von STW 5 auf die Ursachen der funktionellen Dyspepsie (Wagner 2004)

# ***Multi-Target-Therapie bei komplexen Erkrankungen***

---

**Bei komplexen, multifaktorieller Erkrankungen:**

- **Vorteile bei der Wirksamkeit**
- **Dosisverringering der einzelnen Arzneistoffe einer Multi-Drug-Kombination ➡ Reduktion von Nebenwirkungen**
- **Möglicherweise sogar kausale Therapie erreichbar**

# *Multi-Target-Therapie: Potential der **Phytopharmaka***

---

## Innovatives Potential, **Multi-Target-Therapie vs. hochselektive Monotherapie**

- ◆ **Bei komplexen, multifaktorieller Erkrankungen:**

**Multi-Target-Therapie**

- ◆ **Bei monokausalen Erkrankungen und klar diagnostizierbarer Ätiologie:**

**Hochselektive Monotherapie (mit chemisch definierten Präparaten)**

# Arzneimittel auch für morgen: Phytopharmaka

---



Herausforderung für die Arzneimittelforschung morgen:

Suche auch nach Multi-Target-Therapien



**Chance für Phytopharmaka?**

Pflanzliche Arzneimitteln könnten in naher Zukunft auch für Krankheiten verfügbar werden, für die bisher nur chemisch definierten Arzneimitteln verfügbar waren.

nach H. Wagner, 2004

**Fazit:** Pflanzliche Arzneimittel werden wegen ihrer kausalen Wirksamkeit und geringern oder fehlenden Nebenwirkungen weiter an Bedeutung zunehmen.