Interaktionen zwischen Phytopharmaka und Arzneimitteln

Karin Fattinger[a], Andrée Meier-Abt[b]

In der Phytotherapie verwendete Pflanzenteile enthalten verschiedenste Wirk- und Begleitstoffe. In unserem Körper existieren mehrere Schutzsysteme, welche uns vor den mit der Nahrung aufgenommenen Giften schützen. Hierzu gehören einerseits die Gifte und Pharmaka abbauenden Enzymsysteme in Leber und Darm, wie z.B. die verschiedenen P450-Isoenzyme, welche wir vor allem vom Arzneimittelmetabolismus her kennen (Abb. 1). Andererseits sorgen auch Arzneimitteltransporter in Darm und Leber dafür, dass viele Fremdstoffe aus den Darmepithelzellen zurück in das Darmlumen transportiert bzw. aus den Leberzellen in die Galle sezerniert und dann mit dem Stuhl ausgeschieden werden [1]. Der bisher am besten untersuchte derartige Arzneimitteltransporter ist das P-Glykoprotein oder «Multidrug Resistance Protein» MDR1, welches zur Superfamilie der ABC (ATP-Binding Cassette) Transportproteine gehört und in Abhängigkeit von Adenosintriphosphat (ATP) verschiedene Xenobiotika wie z.B. Cyclosporin A, Dexamethason, Digoxin, Doxorubicin, Etoposid, Ivermectin, Ondansetron, Paclitacel und Vinblastin transportiert [2–5].

Inhaltsstoffe phytomedizinischer Präparate können die Funktion und/oder die Expression derartiger Entgiftungssysteme verändern. Dies kann in der Folge zu Interaktionen mit gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln führen. So führt eine Hemmung oder eine verminderte Expression der P450-Isoenzyme und/oder des P-Glykoproteins in Darm und Leber für gewisse Medikamente zu einer höheren Bioverfügbarkeit (d.h. ein grösserer Anteil des Wirkstoffs erreicht den systemischen Kreislauf) und zu einer verminderten Arzneimittelausscheidung, was dann zu einer verstärkten Arzneimittelwirkung führen kann (Abb. 1, Mitte). Fremdstoffe können den Körper aber auch zu einer vermehrten Produktion (Induktion) dieser Abwehrsysteme veranlassen und dadurch die präsystemische Ausscheidung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel erhöhen und die Bioverfügbarkeit vermindern und/oder die systemische Arzneimittelausscheidung steigern und so deren Wirkung abschwächen (Abb. 1, unten). Zusätzlich besteht noch die Möglichkeit, dass Phytotherapeutika und herkömmliche Arzneimittel sich gegenseitig in der Pharmakodynamik (d.h. direkt am Wirkort) beeinflussen – wie z.B. im Falle einer verstärkten Sedation bei gleichzeitiger Einnahme eines beruhigenden Phytopharmakons und eines herkömmlichen Schlafmittels.

Im folgenden werden einige Beispiele von Arzneimittelinteraktionen von Phytopharmaka vorgestellt. Es gilt dabei zu beachten, dass die Zulassungsbedingungen bei Phytopharmaka deutlich weniger streng sind als bei herkömmlichen Arzneimitteln. Entsprechend liegen bei der Markteinführung von Phytopharmaka oft keine oder nur ungenügende Daten zum Interaktionspotential vor. Deswegen basieren viele der unten diskutierten Interaktionen ausschliesslich auf Fallberichten. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind häufig schlecht untersucht und können oft nur vermutet werden.

Johanniskraut (Hypericum perforatum, St John's wort)

Johanniskraut wird seit bald 200 Jahren als mildes Antidepressivum verwendet. Als Künzles Frauentee war Johanniskraut in der Schweiz bereits 1931 registriert. Mit dem Aufkommen der modernen Psychopharmaka geriet Johanniskraut nahezu in Vergessenheit. In den vergangenen Jahren erlebte es eine Neuentdeckung und gehört heute zu den meistverkauften Phytopharmaka. Die im Handel erhältlichen Trockenextraktpräparate enthalten in unterschiedlichen Anteilen Hypericin, Pseudohypericin, Hyperforin sowie diverse Flavonoide [6].

Beim Johanniskrautextrakt sind in den letzten Jahren – im Gegensatz zu vielen anderen Phytopharmaka – mehrere Untersuchungen zu Interaktionen und den zugrundeliegenden Mechanismen publiziert worden. Unter Einnahme von Johanniskrautextrakt in der üblichen therapeutischen Dosierung steigt beim Menschen die Expression von Zytochrom P4503A4 (CYP3A4) und P-Glykoprotein im Darm sowie von CYP3A4 in der Leber um circa 40–50% an [7]. Diese Induktion von CYP3A4 und P-Glykoprotein in Darm und Leber wird über den nukleären Pregnan-X-Rezeptor (PXR) vermittelt. Dieser PXR-Rezeptor steuert zudem auch die Expression von CYP2B6, welches zum Bei-

[a] Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Zürich
[b] Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich

Korrespondenz:
PD Dr. med. Karin Fattinger
Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital
CH-8091 Zürich

fattinge@kpt.unizh.ch

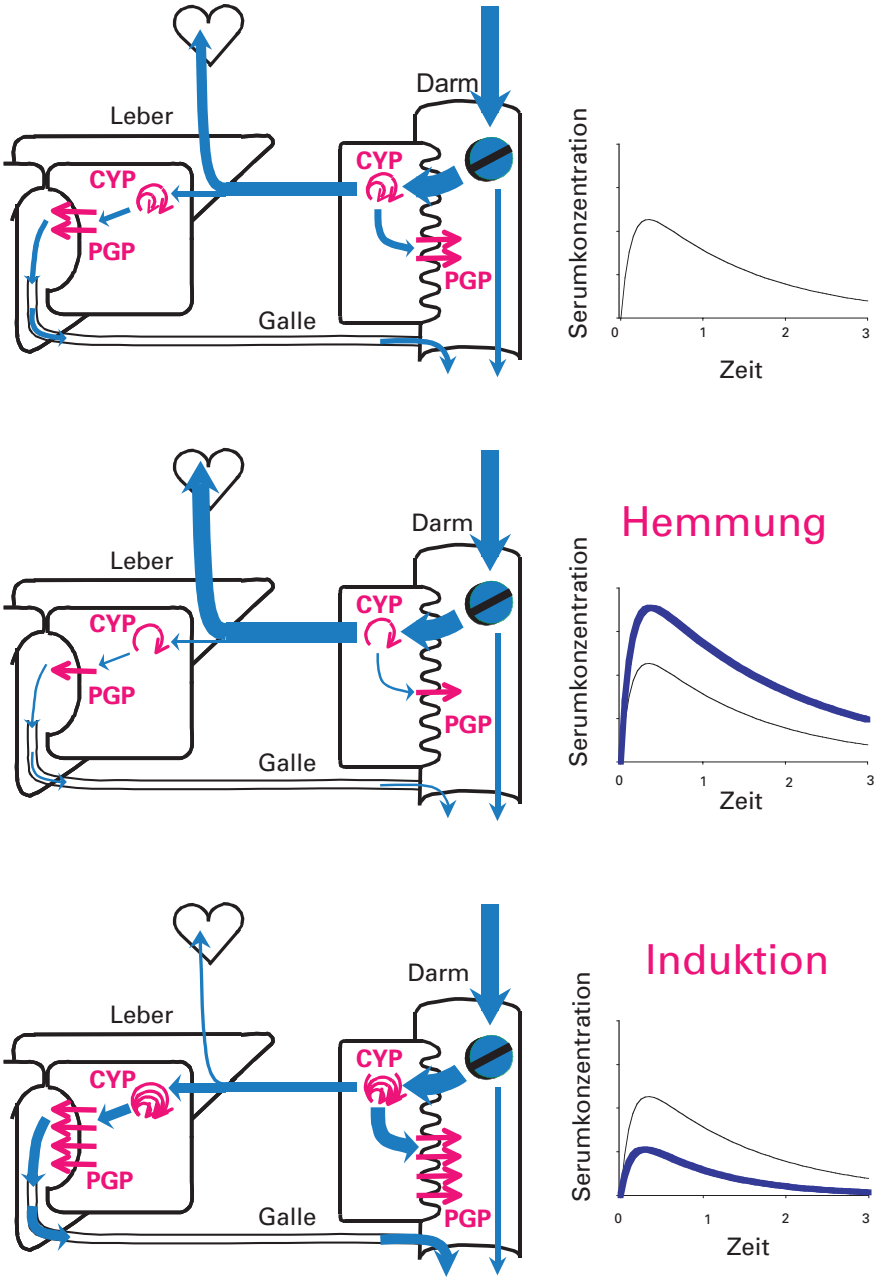

Abbildung 1.
Fremdstoff-Schutzsysteme in Leber und Darm: Einfluss einer Hemmung bzw. Induktion auf die Pharmakokinetik:
CYP: Cytochrom P450 3A4;
PGP: P-Glykoprotein oder «Multidrug Resistance Protein» MDR1.

spiel für die Elimination des Raucherentwöhnungsmittels Bupropion verantwortlich ist [6, 8].

Die Induktion von CYP3A4 und P-Glykoprotein erklärt die in Fallberichten und/oder klinischen Studien unter Johanniskrautextrakten beobachtete verminderte Exposition und/oder Wirkung von Indinavir, Nevirapin, Cyclosporin A, Tacrolimus, Amitryptilin Midazolam, Irinotecan, Digoxin, und Fexofenadin (Tab. 1) [9–13]. Auch beim HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Simvastatin besteht – im Gegensatz zu Pravastatin – eine Interaktion mit Johanniskraut [14]. Die Induktion von CYP3A4 kann auch erklären, warum es bei einigen Frauen trotz Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu Schmierblutungen oder einer Schwangerschaft kam [12]. Eine gleichzeitige Johanniskrauteinnahme führt auch beim Antikoagulans Phenprocoumon zu einer um 15% verminderten Exposition [12], was wahrscheinlich auch durch die Induktion von CYP3A4 bedingt ist. Da circa 60% aller Arzneimittel zumindest zum Teil durch das CYP3A4 abgebaut werden und da zudem viele CYP3A4-Substrate auch P-Glykoprotein-Substrate sind, ist zu erwarten, dass Johanniskraut mit vielen weiteren Arzneimitteln interagiert [6].

Ähnlich wie beim CYP3A4, steigerte eine vierwöchige Behandlung mit Johanniskrautextrakt auch den CYP2E1-abhängigen Metabolismus von Chlorzoxazon um 110% [15]. CYP2E1 spielt eine wichtige Rolle in der metabolischen Aktivierung vieler Karzinogene, Toxine und einzel-

Tabelle 1. Phytopharmaka, betroffene Medikamente und Effekte.

Phytopharmakon	betroffene Medikamente	Effekte
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Indinavir	Exposition –57%
	Nevirapin	Exposition –35%
	Cyclosporin	Exposition –40%, Wirkung ↓↓↓
	Tacrolimus	Exposition –60%
	Simvastatin	Exposition –60%
	Orale Kontrazeptiva	Zwischenblutungen, Schwangerschaft
	Amitryptilin	Exposition –20%
	Midazolam	Bioverfügbarkeit –40%
	Irinotecan	Exposition aktiver Metabolit –42%
	Digoxin	Exposition –25%
	Fexofenadin	Exposition –46%
	Phenprocoumon	Exposition –15%
	Paroxetin	Serotoninsyndrom
	Sertralin	Serotoninsyndrom
	Trazodon	Serotoninsyndrom
	Nefazodon	Serotoninsyndrom
Knoblauch (Allium sativum)	Saquinavir	Exposition –51%
	Chlorzoxazon	Metabolisierung durch CYP 2E1 ↓
	Antikoagulantien	INR ↑ (Fallberichte)
	Thrombozytenaggregationshemmer	Effekt ↑ (Vermutung)
Pfefferminzöl (Mentha piperita)	Felodipin	Exposition +70%
	Cyclosporin	Exposition +100% (beim Tier)
Flohsamen, Psyllium (Plantago sp.)	Lithium	Exposition ↓ (Fallbericht)
	Carbamazepin	Exposition ↓
Kava-Kava (Piper methysticum)	Alprazolam	Additiver Effekt (Fallbericht)
Baldrian (Valeriana officinalis)	Benzodiazepine, Sedativa	Effekt ↑ (Fallberichte)
Echinacea, Sonnenhut (Echinacea purpurea)	Immunsuppressiva	Effekt ↓ (Vermutung)
Ephedra, Ma Huang	Sympatikomimetika	Effekt ↑
(Ephedra sinica und weitere Arten)	Halothan, Cyclopropan und Herzglykoside	Arrhythmogener Effekt ↑
Ginkgo biloba	Antikoagulantien	Risiko von Blutungskomplikationen ↑
	Heparin	(Fallberichte)
	Acetylsalicylsäure	
	Nicht-steroidale Antirheumatika	
	Clopidogrel	
Ginseng (Panax ginseng)	Warfarin	Effekt ↓ (Fallbericht)
	Furosemid	Effekt ↓ (Fallbericht)
	Phenelzin	Manie (Fallberichte)
Süssholz, Lakritze (Glycyrrhiza glabra)	Spironolacton	Effekt ↓↓
	Prednisolon	Plasmakonzentration ↑
	Hydrocortison	Plasmakonzentration ↑

Abbildung 2.
Johanniskraut
(Hypericum perforatum).

ner Arzneimittel [16]. Dies lässt vermuten, dass eine Langzeiteinnahme von Johanniskrautpräparaten gewisse Patienten möglicherweise für eine verstärkte Arzneimitteltoxizität (z.B. Paracetamol) oder bestimmte Krebsformen prädisponiert.

Im Gegensatz dazu beeinflusst Johanniskraut die Pharmakokinetik von Koffein, Tolbutamin und Dextromethorphan nicht, was darauf hinweist, dass die Zytochrome CYP1A2, CYP2C9 und CYP2D6 durch eine Johanniskrautgabe nicht relevant beeinflusst werden [6].

Neben diesen kinetischen Untersuchungen gibt es auch Fallberichte, welche auf eine verstärkende, pharmakodynamische Interaktion im Sinne eines Serotonin-Syndromes von Johanniskrautextrakten und Serotoninwiederaufnahmehemmern hinweisen. Als Symptome wurden Tremor, Übelkeit, Kopfschmerzen, Unruhe, Schwitzen, Myalgien, Verlangsamung und Verwirrtheit beschrieben [6].

Zusammenfassend verursacht Johanniskraut vor allem pharmakokinetische Interaktionen mit CYP3A4- und P-Glykoprotein-Substraten (Wirkung ↓) sowie pharmakodynamische Interaktionen mit anderen Antidepressiva (Serotoninsyndrom).

Knoblauch (Allium sativum)

Knoblauchpulver- bzw. Knoblauchextrakt-enthaltende Präparate werden bei erhöhten Blutfettwerten, Arteriosklerose und Infekten eingenommen. Vor kurzem wurde eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Knoblauch und dem CYP3A4 und P-Glykoprotein-Substrat Saquinavir berichtet. Nach Einnahme von Knoblauchkapseln 2mal täglich während 3 Wochen nahm die Saquinavirexposition um 51% ab [17]. Die Gabe von Knoblauchextrakt über nur 4 Tage verminderte hingegen die Medikamentenexposition bei Ritonavir, einem anderen Proteaseinhibitor, statistisch nicht signifikant; es kam nur zu einer leichten Abnahme der Exposition um 17% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0 bis 31% [18]. Die Einnahme von Knoblauchöl über 28 Tage führte hingegen zu keiner Veränderung des Midazolam-, Koffein- und Debrisoquin-Metabolismus, was gegen einen relevanten Effekt auf CYP3A4, CYP2E1 und CYP2D6 spricht [15]; während der Chlorzoxazon-Metabolismus vermindert war, was auf eine CYP2E1-Hemmung hinweist. Diese betreffend Induktion von CYP3A4 widersprüchlichen Befunde könnten allenfalls durch die unterschiedliche Dauer der Knoblauchgabe und/oder Unterschiede in den verwendeten Knoblauchpräparaten bedingt sein: Die Inhaltsstoffe des Knoblauchs reagieren sehr empfindlich auf enzymatische und thermische Einwirkungen, deshalb ist der sogenannte «aged garlic», der durch gezielten fermentativen Abbau geruchsfrei wird, möglicherweise pharmakologisch nur wenig wirksam. Auch das durch Wasserdampfdestillation gewonnene Knoblauchöl enthält nicht mehr alle in der Pflanze vorliegenden Wirkstoffe, sondern es dominieren die Abbauprodukte des Hauptwirkstoffes Alliin.

Abbildung 3.
Knoblauch (Allium sativum).

In Untersuchungen an Ratten konnte klar gezeigt werden, dass eine 6wöchige Behandlung mit Knoblauchöl zu einer erhöhten Expression und Aktivität der CYP3A- und CYP6B-Systeme in der Leber führen [19]. Es wurde zudem gezeigt, dass vor allem das im Knoblauchöl enthaltene Diallylsulfit für die Induktion verantwortlich ist und zwar durch eine Steigerung der Transkription [19, 20]. Es wäre daher vorstellbar, dass Inhaltsstoffe des Knoblauchs über dieselben Mechanismen wie das Johanniskraut zu Medikamenteninteraktionen führen. Diallylsulfit und das verwandte Diallyldisulfit erhöhten bei der Ratte auch die Aktivität anderer Medikamenten-metaboliserender Enzyme wie z.B. CYP1A2 und die Glutathiontransferase [21]. Hingegen wurde die Aktivität und die Proteinmenge von CYP2E1 – analog zu der oben vorgestellten Studie beim Menschen – durch Knoblauchöl vermindert [19].
Im Gegensatz zur Verminderung der Wirksamkeit des Saquinavir, kam es bei einzelnen antikoagulierten Patienten unter Knoblaucheinnahme zu einer verstärkten Antikoagulation, d.h. zu einem Anstieg des INR [22]. Gewisse im Knoblauch enthaltene Wirkstoffe beeinträchtigen die Thrombozytenfunktion, was bei gleichzeitiger Einnahme mit Antikoagulation oder Thrombozyten-Aggregationshemmern zu Blutungskomplikationen führen könnte [22].

Pfefferminzöl (Mentha piperita)

Pfefferminzöl, das durch Wasserdampfdestillation aus Pfefferminzblättern gewonnen wird, enthält als Hauptkomponente Menthol. Dieses zeigt spasmolytische Eigenschaften im Dickdarm. Es wird deshalb bei der Behandlung des Colon irritabile oft mit Erfolg eingesetzt. Auch verhindert es bei endoskopischen Untersuchungen die auftretenden Spasmen [23]. Ähnlich wie Grapefruitsaft hemmt Pfefferminzöl vermutlich auch das intestinale CYP3A4 und bewirkt so eine erhöhte Bioverfügbarkeit verschiedener Medikamente. Untersucht wurde beim Menschen bis anhin nur der Kalziumantagonist Felodipin; die gleichzeitige Gabe von Pfefferminzöl erhöhte die Exposition auf 170% [24]. Bei der Ratte verdoppelte die Zugabe von Pfefferminzöl zudem die Cyclosporinexposition [25]. In Analogie zum Grapefruitsaft erscheint ein Effekt von Pfefferminzöl auf weitere Medikamente, welche über das CYP3A4 abgebaut werden, vorstellbar.

Psyllium (Plantago sp., Flohsamen)

Flohsamen (Semen psyllii) sind die reifen Samen verschiedener Plantago- oder Wegerich-Arten. Vor allem die Samenschale enthält komplexe Polysaccharidgemische, die im Wasser quellen. Flohsamen haben eine stuhlregulierende Wirkung, welche auch zur Reduktion von gastrointestinalen Nebenwirkungen des Lipasehemmers Orlistat ausgenutzt werden kann [26]. Flohsamen können auch den Plasmaspiegel von Lithium und Carbamazepin vermindern [27, 28]. Flohsamen und andere Mucillaginosa enthaltende Präparate sollten deshalb vorsichtshalber nicht gleichzeitig zusammen mit anderen Medikamenten eingenommen werden.

Abbildung 4.
Flohsamen (Psyllium, Plantago sp.).

Abbildung 5.
Baldrian (Valeriana officinalis).

Abbildung 6.
Meerträubchen (Ephedra, Ma Huang).

Kava-Kava (Piper methysticum, Rauschpfeffer)

Kava-Extrakte werden vor allem als Anxiolytika eingenommen [29]. Ihr Wirkprinzip ist vermutlich eine allosterische Beeinflussung des GABA-A-Rezeptor-Komplexes durch die Kava-Pyrone, die zentral muskelrelaxierend und antikonvulsiv wirken. In vitro hemmen sie die Monoaminooxidase B. Die Sicherheit dieser Präparate wurde in letzter Zeit wegen schwerwiegender Leberschädigungen in Frage gestellt [30]. Daneben weist ein Fallbericht eines semikomatösen Zustandsbildes unter gleichzeitiger Gabe von Kava und Alprazolam auf einen additiven Effekt mit Benzodiazepinen hin [31].

Baldrian (Valeriana officinalis) und andere pflanzliche Sedativa

Baldrianwurzel wird meist in Form von wässrig-alkoholischen Trockenextrakten bei Schlafstörungen oder als Sedativum verabreicht [32]. Beim Baldrian wird als Wirkmechanismus eine Modulation der Funktion des GABA-Rezeptors diskutiert [32, 33]. Daher kann Baldrian die sedative Wirkung von Benzodiazepinen und anderen Sedativa verstärken [32]. Andere Studien weisen auch auf eine Affinität der Baldrian-Lignane zum 5-HT1A-Rezeptor hin [34]. Trotz umfangreichen Studien ist es bis jetzt nicht gelungen, die im Baldrianextrakt verantwortlichen Inhaltsstoffe für die sedierende Wirkung zu identifizieren.
Eine verstärkte Wirkung wird auch bei Einnahme anderer pflanzlicher Sedativa wie Passionsblume, Lavendel, Melisse und Hopfen in Kombination mit Benzodiazepinen diskutiert.

Echinacea (Sonnenhut, Echinacea purpurea)

Tierversuche und In-vitro-Untersuchungen weisen auf eine gewisse immunmodulatorische Wirkung von Echinacea-Extrakten hin. Deswegen wird im allgemeinen davon abgeraten, Echinacea-Präparate zusammen mit immunsuppressiven Medikamenten oder bei Autoimmunerkrankungen einzunehmen [32].

Ephedra (Ma Huang, Meerträubchen)

Ephedra ist oft Bestandteil auch illegal vertriebener Schlankheits- oder Aufputschmittel und Partydrogen wie «Herbal Ecstasy», welche

zudem meist hohe Dosen an Koffein aufweisen. Ephedra enthält als Hauptwirkstoffe Ephedrin, Pseudoephedrin und Norephedrin [32]. Entsprechend sind dieselben Interaktionen zu beachten wie bei herkömmlichem Ephedrin: Eine Gabe von Ephedra zusammen mit anderen Sympatikomimetika verstärkt deren sympatikomimetische Wirkung. Ephedra kann zudem die arrhythmogene Wirkung von Halothan, Cyclopropan und Herzglykosiden verstärken. Falls Ephedra zusammen mit Monoaminooxidase-Hemmern gegeben wird, kann es zu einem Blutdruckanstieg, Hyperpyrexie und Koma kommen.

Ginkgo biloba

Ginkgo-biloba-Blattextrakte werden bei uns zur Steigerung der Gedächtnisleistung eingenommen [29]. In der Heimat des Ginkgobaumes, in Ostasien, werden die Extrakte vor allem bei Asthma bronchiale angewendet. Ginkgo-biloba-Extrakte hemmen den Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF) und können dadurch zu einer Verlängerung der Blutungszeit führen, was Fallberichte mit Subduralhämatomen und spontanen Blutungen unter Ginkgo erklärt [29]. Weitere Fallberichte deuten auch darauf hin, dass bei einer Kombination von Ginkgo mit Antikoagulantien, Heparin, Acetylsalizylsäure, Clopidogrel oder nichtsteroidalen Antirheumatika vermehrte Blutungskomplikationen zu befürchten sind [29]. Ginkgo scheint aber keinen Einfluss auf die verschiedenen CYP zu haben [15].

Abbildung 7.
Ginkgo (Ginkgo biloba).

Abbildung 8.
Ginsengwurzel (Panax ginseng).

Abbildung 9.
Süssholzwurzel
(Lakritze, Glycyrrhiza glabra).

Ginseng (Panax ginseng)

Ähnlich wie Ginkgo ist auch Ginseng in verschiedenen frei verkäuflichen Präparaten zur Hirnleistungssteigerung enthalten. Aufgrund von Fallberichten werden verschiedene Interaktionen von Ginseng mit Arzneimitteln vermutet. Bei einem mit Warfarin antikoagulierten Patienten trat unter Ginkgo ein INR-Abfall auf, d.h. die Antikoagulantienwirkung wurde abgeschwächt [35]. Ebenfalls beschrieben ist eine Abschwächung der Wirkung von Schleifendiuretika wie Furosemid [36]. Zudem kam es in zwei Fällen unter gleichzeitiger Einnahme von Ginseng und dem nicht-selektiven Monoaminooxidase-Hemmer Phenelzin zu Schlaflosigkeit, Tremor, Kopfschmerzen und Agitation [29]. Zu einer Kombination von Ginseng und den heute verwendeten Monoaminooxidase-Hemmern Typ A und anderen Antidepressiva liegen keine Daten vor. Ebenfalls wie bei Ginkgo konnte auch bei Ginseng kein Einfluss auf die Aktivität und Menge der verschiedenen CYP beobachtet werden [15].

Süssholz (Lakritze, Glycyrrhiza glabra)

Süssholz enthält – nebst verschiedenen Flavonoiden – Glycyrrhizin. Dieses soll bei Gastritis und Ulkuserkrankungen eine antiphlogistische Wirkung zeigen. Glycyrrhizin kann aber in höheren Dosierung einen mineralokortikoidartigen Effekt aufweisen (sekundärer Hyperaldosteronismus) und so die Wirkung des Aldosteronantagonisten Spironolacton aufheben [22]. Es wurde zudem gezeigt, dass die orale Gabe von Glycyrrhizin die Prednisolon- und Hydrocortisonausscheidung vermindert und somit deren Plasmakonzentrationen steigert [37]. Süssholzextrakte sind oft auch Bestandteil von Hustensäften und Pastillen oder werden zur Raucherentwöhnung eingesetzt; wobei das Wirkprinzip nicht bekannt ist. Es wäre aber für die Patientensicherheit sicherlich von Vorteil, glycyrrhizinarme Präparate zu verwenden.

Fazit

Klinisch wichtige Medikamteneninteraktionen können nicht nur mit konventionellen Arzneimitteln, sondern auch mit alternativen Präparaten wie z.B. Phytotherapeutika auftreten. Das Beispiel Johanniskraut, wo schwerwiegende Interaktionen erst nach langjährigem, breitem Gebrauch entdeckt und aufgeklärt wurden, zeigt, wie wichtig es ist, dass man bei ungewöhnlichen Nebenwirkungen bzw. einem plötzlichen, unerwarteten Nachlassen der Wirksamkeit eines Medikamentes die Patienten nicht nur nach Änderungen in der Co-Medikation mit konventionellen Medikamenten befragt, sondern auch abklärt, ob allenfalls alternative Präparate eingenommen wurden. Aber auch verschiedene Genussmittel wie Alkohol, Koffein, Zigarettenrauch, Nahrungsmittel wie Grapefruitsaft und Wasserkresse oder illegale Drogen und Stimulantien wie Khat und Yohimbin können praktisch relevante Interaktionen verursachen [6, 38, 39]. Es wäre wünschenswert, dass in Zukunft bei der Zulassung von alternativen Präparaten vermehrt Untersuchungen zum Interaktionspotential verlangt werden, um die Sicherheit dieser alternativen Präparate auch für Leute zu gewährleisten, welche wegen schweren Krankheiten auf Medikamente angewiesen sind.

Quintessenz

- Unter Phytopharmaka werden Fertigarzneimittel verstanden, die als pharmakologisch wirksame Bestandteile ausschliesslich pflanzliche Zubereitungen enthalten. Dabei handelt es sich um komplex zusammengesetzte Mehrstoff-Systeme. Neben den Hauptwirkstoffen, welche die Wirkrichtung bestimmen, sind weitere Wirkstoffe enthalten, welche die Hauptwirkung modifizieren können, sowie zahlreiche Begleitstoffe, die keine oder unerwünschte Wirkungen aufweisen können.
- Aus derselben Pflanzenart lassen sich – abhängig vom Extraktionsverfahren, dem verwendeten Pflanzenteil und Subtyp – Zubereitungen mit unterschiedlicher Wirkqualität herstellen. Durch die Nahrung war unser Körper schon immer mit diesen Fremdstoffen konfrontiert und hat verschiedene Schutzsysteme entwickelt. Zu diesen Systemen gehören auch die Zytochrom-P450-Isoenzyme und der Arzneimitteltransporter P-Glykoprotein in Darm und Leber, welche auch die Medikamentenabsorption und -ausscheidung kontrollieren.
- Inhaltsstoffe von Phytopharmaka, Genussmitteln und Nahrung können die Funktion und/oder die Expression derartiger Entgiftungssysteme verändern und so zu Interaktionen mit Medikamenten führen. Zum Beispiel führt die Einnahme von Johanniskrautextrakt zu einer vermehrten Expression von P-Glykoprotein und CYP3A4 und kann so die Wirkung anderer Medikamente vermindern. Auch bei Knoblauchextrakten gibt es inzwischen Hinweise, die auf eine verminderte Wirkung gewisser CYP3A4-Substrate hinweisen.
- Die Tatsache, dass gewisse schwerwiegende Interaktionen erst nach langjährigem, breitem Gebrauch entdeckt wurden, weist darauf hin, wie wichtig es ist, dass man bei ungewöhnlichen Nebenwirkungen bzw. einem plötzlichen unerwarteten Nachlassen der Wirksamkeit eines Medikamentes die Patienten nicht nur nach Änderungen in der Co-Medikation mit konventionellen Medikamenten befragt, sondern auch abklärt, ob allenfalls alternative Präparate eingenommen wurden.

Literatur

1 Suzuki H, Sugiyama Y. Role of metabolic enzymes and efflux transporters in the absorption of drugs from small intestine. Eur J Pharm Sci 2000;12:3–12.
2 Muller M, Jansen PL. Molecular aspects of hepatobiliary transport. Am J Physiol 1997;272:1285–303.
3 Gosland MP, Lum BL, Sikic BI. Reversal by cefoperazone of resistance to etoposide, doxorubicin, and vinblastine in multidrug resistant human sarcoma cells. Cancer Res 1989;49:6901–5.
4 Sparreboom A, Vanasperen J, Mayer U, Schinkel AH, Smit JW, Meijer DKF, et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel caused by p-glycoprotein in the intestine. Proc Natl Acad of Sci U S A 1997;94: 2031–5.
5 Mayer U, Wagenaar E, Beijnen JH, Smit JW, Meijer DKF, Vanasperen J, et al. Substantial excretion of digoxin via the intestinal mucosa and prevention of long-term digoxin accumulation in the brain by the Mdr1a P-glycoprotein. Br J Pharmacol 1996;119:1038–44.
6 Fattinger K, Meier-Abt A. Interaktionen von Phytopharmaka, Nahrungs- und Genussmitteln mit Medikamenten. Therapeutische Umschau 2002;59:292–300.
7 Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, et al. St John's wort extract induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic cytochrome CYP3A4 in man. Clin Pharmacol Ther 2000;68:598–604.
8 Faucette SR, Hawke RL, Lecluyse EL, Shord SS, Yan B, Laethem RM, et al. Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity. Drug Metab Dispos 2000;28:1222–30.
9 Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. Lancet 1999;354:2014–6.
10 Mai I, Stormer E, Bauer S, Kruger H, Budde K, Roots I. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18:819–22.
11 Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2003;73:41–50.
12 Henderson L, Yue QY, Bergquist C,

Gerden B, Arlett P. St John's wort (Hypericum perforatum): drug interactions and clinical outcomes. Br J Clin Pharmacol 2002;54: 349–56.
13 de Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, Mulder JW, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. Aids 2001;15:420–1.
14 Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther 2001;70:518–24.
15 Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. Clin Pharmacol Ther 2002;72:276–87.
16 Raucy JL. Risk assessment: toxicity from chemical exposure resulting from enhanced expression of CYP2E1. Toxicology 1995;105: 217–24.
17 Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effects of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002;34:234–8.
18 Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2003;55:199–202.
19 Wu C, Sheen L, Chen H, Kuo W, Tsai S, Lii C. Differential effects of garlic oil and its three major organosulfur components on the hepatic detoxification system in rats. J Agric Food Chem 2002;50:378–83.
20 Pan J, Hong JY, Ma BL, Ning SM, Paranawithana SR, Yang CS. Transcriptional activation of cytochrome P450 2B1/2 genes in rat liver by diallyl sulfide, a compound derived from garlic. Arch Biochem Biophys 1993;302:337–42.
21 Haber D, Siess MH, de Waziers I, Beaune P, Suschetet M. Modification of hepatic drug metabolizing enzymes in rat fed naturally occurring allyl sulphides. Xenobiotica 1994;24:169–72.
22 Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. Arch Intern Med 1998;158:2200–11.
23 Leicester RJ, Hunt RH. Peppermint oil to reduce colonic spasm during endoscopy. Lancet 1982;2:989.
24 Dresser GK, Wacher V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. Clin Pharmacol Ther 2002;72: 247–55.
25 Wacher VJ, Wong S, Wong HT. Peppermint oil enhances cyclosporine oral bioavailability in rats: comparison with D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate and ketoconazole. J Pharm Sci 2002;91:77–90.
26 Cavaliere H, Floriano I, Medeiros Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid). Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25:1095–9.
27 Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. Lancet 1990;335:416.
28 Etman M. Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. Drug Dev Ind Pharm 1995;21:1901–6.
29 Gold JL, Laxer DA, Dergal JM, Lanctot KL, Rochon PA. Herbal-drug therapy interactions: a focus on dementia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001;4:29–34.
30 Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. Ann Intern Med 2001;135:68–9.
31 Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. Ann Intern Med 1996;125: 940–1.
32 Ang Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. JAMA 2001;286:208–16.
33 Ortiz JG, Nieves Natal J, Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H] GABA release. Neurochem Res 1999;24:1373–8.
34 Bodesheim U, Holzl J. Isolierung, Strukturaufklärung und Radiorezeptorassays von Alkaloiden und Lignanen aus Valeriana officinalis L. Pharmazie 1997;52:386–91.
35 Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. Am J Health Syst Pharm 1997;54:692–3.
36 Becker BN, Greene J, Evanson J, Chidsey G, Stone WJ. Ginseng-induced diuretic resistance. Jama 1996;276:606–7.
37 Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. Endocrinol Jpn 1991;38:167–74.
38 Attef OA, Ali AA, Ali HM. Effect of Khat chewing on the bioavailability of ampicillin and amoxycillin. J Antimicrob Chemother 1997;39: 523–5.
39 Lacomblez L, Bensimon G, Isnard F, Diquet B, Lecrubier Y, Puech AJ. Effect of yohimbine on blood pressure in patients with depression and orthostatic hypotension induced by clomipramine. Clin Pharmacol Ther 1989;45:241–51.