

Johanniskraut

Neubewertung der klinischen Sicherheit von Johanniskraut-Präparaten

Der folgende Artikel ist die schriftliche Fassung des gleichlautenden Referats, das der Autor anlässlich des Symposiums «Johanniskraut – eine potente Arzneipflanze fordert die Wissenschaft» vom 16. November 2006 in Bern gehalten hat.

Jürgen Drewe

Einleitung

In den vergangenen Monaten und Jahren haben wir gesehen, dass Johanniskraut-Präparate neben ihrer gut dokumentierten Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie Patientenakzeptanz auch einen Wermutstropfen haben, nämlich ihre Interaktionsgefahr. Bei verschiedenen Johanniskraut-Präparaten ist die Interaktion mit verschiedenen Medikamenten untersucht worden. Eine umfassende Übersicht über diese Interaktionen ist 2005 von Xie und Mitarbeitern publiziert worden (Xie et al.: *Clinic Pharmacol Ther* 78; 2005: 19–24). Das Problem besteht darin, dass Enzyme induziert werden, das heisst verstärkt zur Bildung angeregt werden, die die Medikamente, die gleichzeitig eingenommen werden, verstärkt abbauen, was zu einem Wirkungsverlust dieser Medikamente führen kann.

Wie kann das passieren?

Zelluläre Vorgänge

Um das zu erklären, muss man zelluläre Vorgänge betrachten. Ein Johanniskraut-Extrakt oder ein Bestandteil des Extrakts wird nach der Einnahme in die Zelle aufgenommen und bindet hier an sogenannte nukleäre Faktoren wie dem Pregnan-X-Rezeptor (PXR). Der so entstandene Komplex wandert dann in den Zellkern hinein und findet dort einen Partner, den Retinoinsäure-Rezeptor (RXR). Die drei Verbindun-

gen bilden nun einen Gesamtkomplex und binden anschliessend an spezifische Bindungsstellen der DNA (Response-Elemente) und können so bewirken, dass das betreffende Gen an der Bindungsstelle abgelesen wird.

Welche Gene sind das im Einzelnen?

Es sind dies für den Medikamentenabbau wichtige Enzyme des Cytochrom-P450-Systems, von denen das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) das wichtigste ist, da es 50 Prozent aller modernen Medikamente abbaut. Dazu gehören auch klinisch bedeutsame Medikamente mit einer engen therapeutischen Breite.

Die Frage ist, welche Inhaltsstoffe dafür verantwortlich sind. Dies wurde in einem Essay, bei dem man die Aktivierung von PXR und RXR erforscht hat, in vitro untersucht. Man kennt andere Substanzen, zum Beispiel Rifampicin, die diese Enzyme sehr stark induzieren können. Diese aktivieren den Pregnan-X-Rezeptor ebenfalls stark. In der Folge hat man verschiedene Substanzen überprüft, unter anderem Hypericin, Hyperforin, Pseudohypericin, Kämpferol sowie alle bekannten Inhaltsstoffe von *Hypericum*. Ausser Hyperforin bewirken diese Bestandteile keine oder nur eine vernachlässigbare Aktivierung des PXR. Hyperforin zeigt die höchste Aktivierung des PXR. Ein Erklärungsversuch dafür ist, dass Hyperforin strukturell sehr gut zum Pregnan-X-Rezeptor passt und so eine perfekte Bindung und die Aktivierung stattfinden können. Vergleicht man die Dosis-Wirkungs-Kurve der Aktivierung des Pregnan-X-Rezeptors von Rifampicin und Hyperforin miteinander, dann sieht man, dass die PXR-Aktivierung durch Hyperforin dosisabhängig und um zwei Zehnerpotenzen höher ist als die durch Rifampicin. Hypericin bewirkt im Gegensatz dazu keine Aktivierung.

Hyperforin regt nun in einer mehr als zehnfach geringeren Konzentration als Rifampicin die Bildung von CYP3A4 an.

Ebenso wie die Synthese anderer metabolischer Enzyme werden auch die Transportproteine für Medikamente

angeregt, hier vor allem das P-Glykoprotein.

Klinische Konsequenzen

Wo befinden sich jetzt die Enzyme und wo die Arzneimitteltransporte? Die Enzyme, die Cytochrome, werden in der Leber sehr stark exprimiert, das Cytochrom P450 3A4 auch im Darm. 30 Prozent der CYP3A4-Enzymmenge sind in der Leber, 70 Prozent im Darm exprimiert. Im Darm verhindert es eigentlich, zusammen mit einem Transportprotein, dem P-Glykoprotein, die Aufnahme von Fremdstoffen. Es ist eine sogenannte Pumpe, die Fremdstoffe erkennt, die aus dem Darm lumen aufgenommen und sofort wieder zurücktransportiert werden sollen. Wenn ein Medikament jetzt trotzdem aufgenommen worden ist, dann wird es biliär und renal ebenfalls über das P-Glykoprotein ausgeschieden. Die Stoffe, die PXR aktivieren, induzieren auch das P-Glykoprotein an der Blut-Hirn-Schranke und führen zu einer verminderten Aufnahme von Stoffen ins Gehirn. Das ist insofern interessant, als dass wir von Psychopharmaka reden, die Depressionen behandeln. Deshalb wurde auch das nochmals mechanistisch untersucht.

Vor und nach der Gabe von Johanniskraut-Extrakt werden bei den Probanden Gastroskopien vorgenommen. Ebenso wurden Biopsien vorgenommen und es wurde festgestellt, dass das P-Glykoprotein bei fast allen Probanden erhöht war. Ebenso war das CYP 3A4 im Darm sehr stark erhöht. Die CYP-3A4-Induktion in der Leber war ebenfalls sehr stark erhöht. Offensichtlich können Extrakte also im Humanversuch solche Induktionen realisieren.

Hormonale Kontrazeptiva

Sind nun aber alle Extrakte gleich? Wenn man gesehen hat, bei wie vielen Inhaltsstoffen keine Wirkung gefunden wurde, dass aber Hyperforin einen grossen Induktionseffekt gezeigt hat, dann sollten zwei Extrakte verglichen werden, die so quasi die beiden Enden dieser Extraktreihe darstellen. Das heisst zum einen also ein Extrakt mit

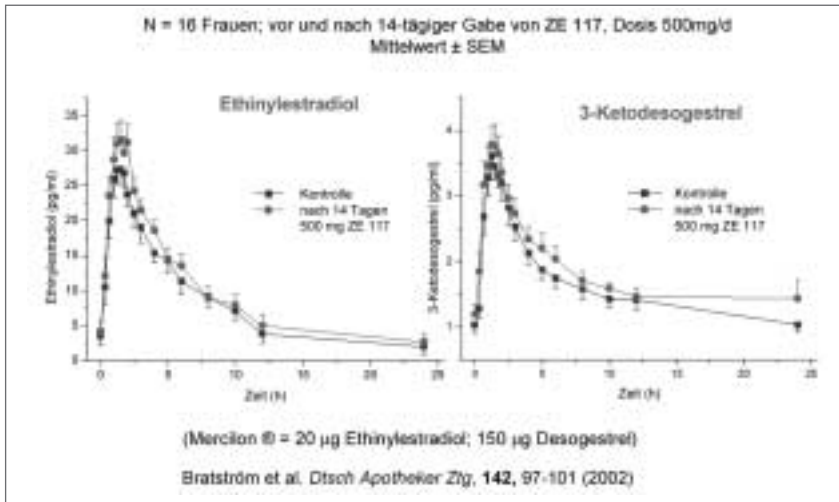


Abbildung 1: Hyperforin-arter HE und Kontrazeptiva (Mercilon®)

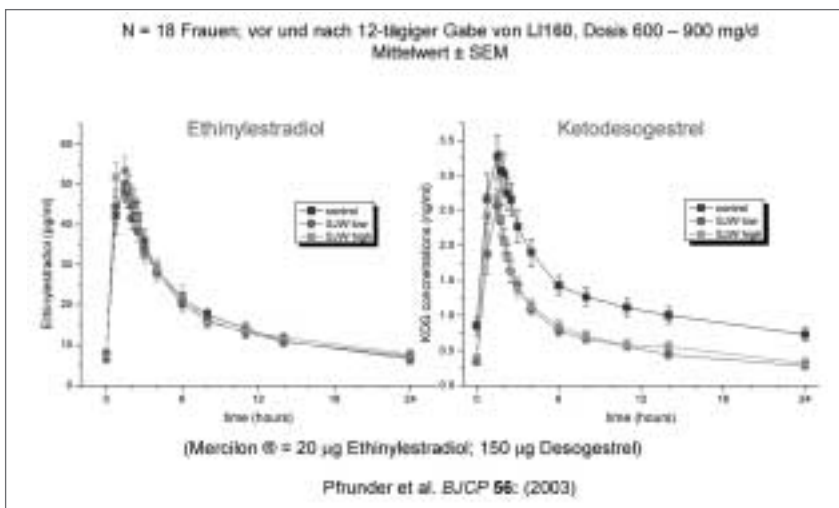


Abbildung 2: Hyperforin-reicher HE und Kontrazeptiva (Mercilon®)

einer relativ niedrigen Hyperforin-Konzentration, zum Beispiel der Extrakt Ze 117 der auf eine Tagesdosis berechnet etwa 1 mg Hyperforin enthält, und zum andern der Extrakt LI 160, der auf eine Tagesdosis berechnet 45 mg Hyperforin enthält.

Welcher klinische Einfluss hat der unterschiedliche Gehalt? Es gibt Fallberichte von unerwünschten Schwangerschaften unter der Therapie mit Johanniskraut-Extrakten. Dies hat dazu geführt, dass man auch die einzelnen Extrakte untersucht hat. Man hat 16 Frauen in 14-tägiger Gabe vor und nach Ze 117 das Kontrazeptivum Mercilon® gegeben und die Konzentration der Inhaltsstoffe überprüft. Wie *Abbildung 1* zeigt, findet sich hier kein signifikanter Unterschied.

Dasselbe hat man bei 18 Frauen mit dem Hyperforin-reichen Hypericum-

Extrakt LI 160 untersucht. *Abbildung 2* zeigt, dass zwar beim Ethinylestradiol keine Unterschiede vorhanden sind, dafür aber signifikante Unterschiede beim Ketodesogestrel.

Frauen, die zum ersten Mal die Antibabypille einnehmen, haben gehäuft in den ersten Dosierungsintervallen Zwischenblutungen. 6 der 18 Probandinnen hatten mit Mercilon alleine Zwischenblutungen. Mit zweimal täglich LI 160 konnten bei 13 von 18 Frauen und in der höheren Dosierung, das heisst dreimal täglich LI 160, bei 15 von 17 Frauen Zwischenblutungen festgestellt werden. Eine Probandin ist ausgeschieden. Es wurde weiter noch ein intravaginaler Ultraschall vorgenommen, und dabei wurden die Ovarien dargestellt. Dabei haben wir festgestellt, dass in einem Fall von Mercilon alleine eine Follikelreifung

stattgefunden hatte. Bei Jarsin® gab es bei beiden Dosierungsgruppen drei Follikelreifungen. Auch das Hormonprofil zeigte in der Behandlungsgruppe tatsächlich eine gewisse Desinhibition der Estradiolsekretion. Das heisst also, es gibt Hinweise, dass die Frage nach der Relevanz mit Ja beantwortet werden muss, obwohl wir bei keiner der Frauen, weder in der niedrigen noch in der höheren Dosierung, einen Eisprung nachweisen konnten.

Digoxin

Digoxin ist ein Wirkstoff mit einer engen therapeutischen Breite. Wir wissen, dass es toxische Nebenwirkungen haben kann, wenn die Konzentrationen zu hoch sind. Verschiedene publizierte Untersuchungen zeigten, dass bei gleichzeitiger Gabe eines Hyperforinreichen Extraktes mit Digoxin zusammen am ersten Tag sogar höhere Digoxin-Konzentrationen vorliegen. Dies wird durch eine Hemmung des P-Glykoproteins bewirkt. Digoxin wird nicht durch CYP 3A4 abgebaut. Bei Langzeitanwendung wirkt sich die Induktion auf das P-Glykoprotein aus, und man findet tiefere Digoxinspiegel.

Mit welchem Ergebnis ist zu rechnen, wenn ein Hyperforin-reicher mit einem Hyperforin-armen Extrakt in der gleichen Studie verglichen wird? Müller und Mitarbeiter haben das untersucht und ihre Resultate im *Clinical Pharmacology and Therapeutics* publiziert (Mueller et al: CPT 2004; 75[6]: 546-557, vgl. *Abbildung 3*).

Die AUC bei Gabe von Plazebo einmal 14 Tage vor und einmal 14 Tage nach der Behandlung mit Johanniskraut ist unverändert. Wird der Hyperforin-reiche Johanniskraut-Extrakt LI 160 (Jarsin®) gegeben, sind die AUC-Werte um fast 30 Prozent tiefer. Beim Hyperforin-armen Extrakt sind die AUC-Werte praktisch unverändert. Hier sieht man, dass sich doch der Hyperforin-reiche und der Hyperforin-arme Extrakt in der kinetischen Auswirkung deutlich unterscheiden. Und da Digoxin eine Substanz mit einer engen therapeutischen Breite ist, muss man diese Unterschiede mit berücksichtigen.

Cyclosporin

Ebenso hat man dies auch bei Cyclosporin untersucht. Auch dieser Wirkstoff hat eine enge therapeutische Breite. In höheren Cyclosporin-Kon-

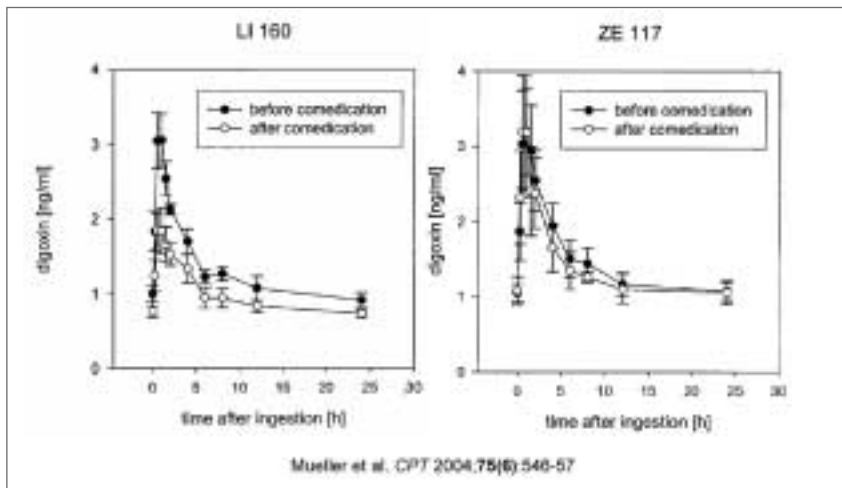


Abbildung 3: Hyperforin-reicher und -armer HE und Digoxin

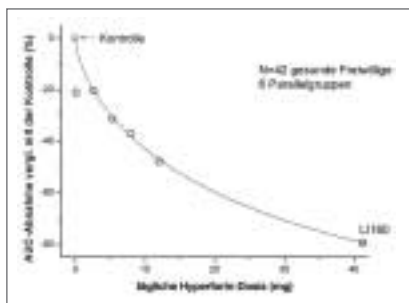


Abbildung 4: Dosis-Wirkungs-Beziehung: Hyperforin-Gehalt und AUC-Verminderung von Midazolam durch CYP-3A4-Induktion

Unterschiedliche Hyperforin-Konzentrationen

Eine andere Studie, die verschiedene Extrakte untersuchte, ist ebenfalls sehr interessant. Es werden verschiedene Mischungen mit verschiedenen Konzentrationen an Hyperforin erzeugt. Als obere Grenze wurde der Extrakt LI 160 verwendet, und zwar mit einer Hyperforin-Tagesdosis von 41 mg. Die anderen Mischungen hatten absteigende Dosen bis zu 0,13 mg. Auf *Abbildung 4* sieht man die Dosis-Wirkungs-Kurve.

Es wurde eine AUC gebildet, mit einem Profil über den Tag. Je höher der Hyperforin-Gehalt in der Mischung war, umso tiefer sank sie auf signifikante Weise. Beim LI 160 betrug diese Abnahme 80 Prozent. Es lag also eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung hinsichtlich des Hyperforin-Gehaltes zwischen den Extrakten vor.

Eine Metaanalyse zu den unterschiedlichen Hyperforin-Konzentrationen erschien erst vor kurzem im *British Journal of Pharmacology* (Whitten et al.: *Br J Clin Pharmacol* (2006)62: 512–526). Bei 31 prospektiven Studien wurde untersucht und überprüft, wie sich die Wirkung auf CYP3A bei den Extrakten, die verwendet wurden, verteilt. Die Autoren konnten deutlich zeigen, dass alle Studien, die Hyperforin-reiche Extrakte verwendet hatten, auf eine signifikante Weise eine Enzyminduktion bewirkten, die bei den Begleitmedikationen zu einer verminderten Wirksamkeit führten. In diese Metaanalyse waren auch drei Studien eingeschlossen, die Hyperforin-arme Extrakte verwendet haben. Hier konnte in keiner der Studien gezeigt werden, dass es signifikante Interaktion gegeben hat.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man sagen:

- Es gibt keine kontrollierte Studie mit Hyperforin-armen Extrakten, die eine klinisch signifikante Enzyminduktion gezeigt hat, die die Begleitmedikation in ihrer Pharmakokinetik verändert hat.
- Es gibt Studien mit Digoxin, Cyclosporin, und oralen Kontrazeptiva, bei denen sowohl ein Hyperforin-reicher als auch ein Hyperforin-armer Extrakt verwendet worden ist und die Effekte gemessen wurden. In diesen Studien haben die Hyperforin-armen Extrakte keine Interaktion gezeigt. Die Hyperforin-reichen Extrakte haben zum Teil beträchtliche Interaktionen gezeigt, wie zum Beispiel die 80-prozentige Reduktion der AUC bei Midazolam.
- Bei Midazolam gibt es eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung hinsichtlich des Hyperforin-Gehaltes des Extrakts und dem Ausmass der pharmakokinetischen Interaktion, die dadurch hervorgerufen wird.

Das Interaktionsrisiko von Hyperforin-armen Extrakten kann man als gering und definitiv niedriger als das von Hyperforin-reichen Extrakten bezeichnen. Deshalb kann man die Frage, ob es Unterschiede zwischen den Extrakten gibt, mit Ja beantworten. Weiter kann man sich die Frage stellen: Warum brauchen wir Hyperforin? Meine beiden Vorredner¹ haben schon deutlich ausgeführt, dass sowohl auf zellulärer basispharmakologischer Ebene wie auch auf klinischer Ebene nicht die Notwendigkeit gezeigt wurde, dass Hyperforin essenziell zur Wirksamkeit von Johanniskraut beiträgt. ■

Anschrift des Referenten:

Prof. Dr. med. Jürgen Drewe

Stv. Chefarzt Abteilung für klinische Pharmakologie
Universität Basel

E-Mail: juergen.drewe@unibas.ch

¹ Anmerkung der Redaktion: Gemeint sind die beiden Referate «Johanniskraut: Dem Wirkungsmechanismus einen Schritt näher» und «Beurteilung der klinischen Wirksamkeit», deren schriftliche Fassungen in diesem Heft auf den Seiten 15 beziehungsweise 18 zu finden sind.