

Eine kritische Evaluation von Interaktionen mit Echinacea

Keine klinisch relevanten Interaktionen mit Echinaceapräparaten

Der vorliegende Artikel ist eine auf Deutsch übersetzte und mit Ergänzungen versehene Zusammenfassung des Originalartikels «A critical evaluation of drug interactions with Echinacea ssp». Er zeigt, dass keine klinisch relevanten Interaktionen mit Echinaceapräparaten bekannt sind, die Anwendung dieser Arzneipflanze nur sehr selten zu unerwünschten Ereignissen führt und für Anwender kein Risiko darstellt.

Christoph Bachmann

Vielfalt und Vorurteile

Echinacea, der Sonnenhut, gehört zu den populärsten und den am meisten verwendeten Arzneipflanzen und wird von vielen Menschen und komplementärmedizinisch tätigen Ärzten zur Behandlung von Erkältungen und grippalen Infekten eingesetzt. Früher wurde Echinacea auch zur Behandlung von anderen Infektionen wie zum Beispiel Sepsis oder typhoidem Fieber sowie gegen Bisse von Giftschlangen verwendet.

80 Prozent aller erhältlichen Echinaceapräparate stammen von *Echinacea purpurea*, von dem je nach Präparat das ganze Kraut, das heisst die oberirdischen Teile und die Wurzeln, oder nur die oberirdischen Teile verwendet werden.

Relativ oft werden auch zwei weiteren Species von Echinacea, *E. angustifolia* und *E. pallida*, eingesetzt. Die drei Sonnenhutarten haben phytochemische Ähnlichkeiten, unterscheiden sich untereinander aber trotzdem erheblich. Bei der Anwendung wird oft keine Differenzierung gemacht, und alle drei Arten werden gegen Infektionskrankheiten des Respirationstraktes eingesetzt. Auch in der Literatur wird oft keine Differenzierung gemacht, und es werden bei Berichten keine genauen Angaben gemacht, welche Pflanzenart und welcher Pflanzenteil eingesetzt wurden.

Verschiedene Autoren nehmen an, dass die gleichzeitige Einnahme von pflanzlichen Präparaten zusammen mit verschriebenen Medikamenten nicht unbedenklich ist, und man findet in der Literatur viele entsprechende Warnhinweise. Würde man solche Warnhinweise dieser Autoren aber mit derselben Strenge beurteilen, wie sie es mit der Beurteilung der Wirksamkeit handhaben, könnten die Warnhinweise nicht bestehen. So wird Echinacea zum Beispiel wegen seiner gesättigten Pyrrolizidine manchmal Hepatotoxizität zugeschrieben. Im Gegensatz zu den ungesättigten weisen die gesättigten Pyrrolizidine aber keinerlei Hepatotoxizität auf.

Brazier und Levine (1) zeigten, dass von 240 Artikeln, die sich mit Interaktionen von Arzneipflanzen mit andern Arzneimitteln befassten, weniger als 10 Prozent Primärdaten publizierten und die Mehrzahl der Berichte anekdotisch sind. Coon (2) wies nach, dass von 165 möglichen Interaktio-

nen zwischen Arzneipflanzen und synthetischen Arzneimitteln nur 13 Prozent auf klinische Daten abgestützt sind.

Ziel der Studie, Methode

Die Autoren der vorliegenden Studie führten eine auf das Jahr 2006 beschränkte MEDLINE-Recherche durch und ermittelten 352 Beiträge, die von Interaktionen zwischen Arzneipflanzen und synthetischen Arzneimitteln berichteten. Davon waren nur 4,2 Prozent Fallbeispiele und 4 Prozent klinische Studien. Weil sich also der grösste Teil solcher Berichte nicht auf primäre Literatur stützt, führten die Autoren eine kritische Evaluation primärer Literatur durch, die von Interaktionen von Echinacea spp. mit synthetischen Arzneistoffen berichtet. Dazu suchten sie in verschiedenen Datenbanken entsprechende auf Englisch verfasste Artikel und wählten dafür klinische Studien sowie Untersuchungen in vivo, ex vivo und in vitro aus. Es wurde nur Primärliteratur verwendet, und Berichte von Interaktionen ohne Originaldaten wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.

Resultate

Von den 49 gefundenen Artikeln wiesen nur 8 primäre Evidenz von möglichen Interaktionen zwischen Echinacea und synthetischen Arzneimitteln auf. Die andern 41 Artikel referenzierten entweder diese 8 Artikel oder stützten sich auf hypothetische Annahmen über Interaktionen ab.

3 der verwendeten Primärartikel gaben keine vollständigen Angaben über die verwendeten Dosen an. Nur 4 Studien gaben an, das verwendete Präparat vor Beginn der Studie überprüft zu haben. 1 Studie untersuchte ein Kombinationspräparat bestehend aus Echinacea und weiteren Arzneipflanzen. Diese Angaben weisen daher wenig Aussagekraft auf.

Wichtige Subtypen von Zytochrom P 450

Das aus etwa 500 Aminosäuren bestehende Zytochrom P 450 besitzt zahlreiche Subtypen. Für den Metabolismus von Arzneistoffen wichtig sind:

CYP1A2

CYP1A2 metabolisiert zu verschiedenen Wirkstoffgruppen gehörende Substanzen wie Koffein, Paracetamol und Clozapin. Von CYP1A2 gibt es verschiedene genetische Varianten, deren klinische Bedeutung noch nicht geklärt ist.

CYP2C9

Dieser Subtyp ist am oxidativen Metabolismus mehrerer Arzneistoffgruppen wie Antidiabetika, NSAR oder Cumarinderivate beteiligt. Von den zwei bekannten Allelen besitzt in der kaukasischen Bevölkerung die überwältigende Mehrheit das Allel für die extensive (= normale) Metabolisierung.

CYP2D6 (vgl. Abbildung)

Dabei handelt es sich um eines der wichtigsten Enzyme für den Metabolismus von Fremdstoffen im Körper. Es metabolisiert vor allem Betablocker, Antidepressiva und Antiarrhythmika. Bei CYP2D6 gibt es mehr als bei den andern Subtypen Polymorphismus-bedingte grosse Aktivitätsunterschiede.

CYP2E1

Dieses Enzym metabolisiert wenig polare Substanzen wie Anästhetika, Ethanol, Dapson und so weiter.

CYP3A4

Dieser Subtyp ist für den Metabolismus besonders lipophiler Xenobiotika verantwortlich wie Diazepam, Ciclosporin oder Lidocain und gewisse Kontrazeptiva. CYP3A4-Hemmer, wie Ketoconazol, Grapefruitsaft und andere, können den Abbau der erwähnten Substanzen verzögern. CYP3A4-Induktoren bewirken das Gegenteil, den beschleunigten Abbau, und können so zum Beispiel die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva beeinträchtigen.

(3) fanden eine um 11 Prozent verminderte Clearance von Tolbutamid nach einer acht-tägigen Einnahme von Echinacea-purpurea-Wurzel-Extrakt, gaben diesem Resultat aber keine klinische Bedeutung.

CYP2D6

Keine der ausgewerteten Studien fand relevante Interaktionen zwischen diesem Subtyp von Zytochrom P 450 und den untersuchten Echinaceazubereitungen. CYP2D6 metabolisiert neben weiteren Arzneistoffen gewisse Psychopharmaka. Obwohl Echinacea einen Einfluss auf CYP2D6 haben kann, sind relevante Wechselwirkungen zwischen Echinacea und entsprechenden Psychopharmaka nicht zu erwarten.

CYP2E1

Gurley et al. (4) fanden bei einer Einnahme von Echinacea purpurea keine signifikante Wirkung auf CYP2E1. In-vitro-Daten von Ranner et al. (6) zeigten eine Hemmung des Enzyms von 27 bis 29 Prozent durch Echinacea-Purpurea-Extrakt, der 95 Prozent Alkohol enthielt. Die Wiederholung des Versuchs mit einem 33-prozentigen Extrakt führte hingegen zu keiner Hemmung!

CYP3A4

Bei diesem Enzym wurden verschiedene, zum Teil widersprüchliche Resultate gefunden. Je nach Verwendung der einen oder andern Art von Echinacea, von Extrakten, die aus den oberirdischen Teilen der Pflanze oder aus den Wurzeln hergestellt wurden, wurde teils eine Hemmung von CYP3A4, teils keine Auswirkung festgestellt. Sowohl In-vitro-Studien als auch klinische Untersuchungen führten zu unterschiedlichen Resultaten. Für keines dieser Resultate wurde aber eine klinische Relevanz angenommen (3, 4).

CYP3A4 ist das bedeutendste Enzym für den Stoffwechsel von antineoplastischen Arzneistoffen. Gewisse Fachleute warnen immer wieder vor der gleichzeitigen Anwendung solcher Arzneimittel mit Echina-

Interaktionen mit Zytochrom P 450

Die meisten Interaktionen zwischen Arzneimitteln gehen von der Induktion oder Hemmung von Zytochrom-P-450-Enzymen aus (vgl. *Kasten*). Deshalb konzentrierten sich die Autoren auf Berichte von Induktion oder Hemmung der verschiedenen Subtypen des Zytochroms P 450 durch Echinaceapräparate.

CYP1A2

Zwei Studien (3, 4) berichteten von möglichen Beeinflussungen von CYP1A2 durch Echinacea. Gorski et al. wiesen eine signifikante Verminderung (27%) der Koffeinclearance bei 12 Probanden nach und postulierten eine mögliche Beeinflussung von Wirkstoffen wie Theophyllin und Clozapin. Gurley et al. fanden nach 28 Tagen Behandlung keine signifikante Verminderung und schlossen daher eine klinische Relevanz aus. Beide Studien wurden mit Echinacea purpurea gemacht. Die Relevanz des klinischen Einflusses von Echinacea auf CYP1A2 ist fraglich und damit auch die negative Beeinflussung von Antiasthmatica. Ausserdem könnte Echinacea für Asthmapatienten sogar eine positive Bedeutung besitzen. Verschiedene Ärzte haben nämlich bei Asthma-

patienten, die Echinacea einnahmen, eine gewisse Verbesserung des Asthmas und von Bronchitis beobachtet (7). Diese Beobachtung wird durch die Studien von Sharma et al. (8) bestätigt, die zeigten, dass Zubereitungen aus den oberirdischen Teilen und aus den Wurzeln von Echinacea die entzündliche Reaktion von humanen bronchialen Epithelzellen auf Rhinoviren hemmt. Weiter wirken gewisse Alkylamine von Echinaceaarten als Inhibitoren der Zyklooxygenase und Lipoxigenase, ebenso antiviral und cannabionomimetisch (9–18). Dies führt zur bekannten Wirksamkeit von Echinacea bei Infektionen der oberen Luftwege.

CYP2C9

Yale und Glurich (5) berichteten von einer milden In-vitro-Hemmung des Enzyms durch einen stark aufkonzentrierten Extrakt aus Echinacea purpurea (50:1). Gorski et al.

Tabelle: **Echinaceapräparate, in der Schweiz im Handel (nur Monopräparate)**

Markenname	Firma	In SL (Grundversicherung)
Echinacin® Tropfen	Zeller	ja
Echinaforce® Tabletten, Tropfen	Bioforce AG	nein
Echinamed® Resistenztabletten	Bioforce AG	ja
Echiplant® Kapseln	Schwabe Pharma AG	nein

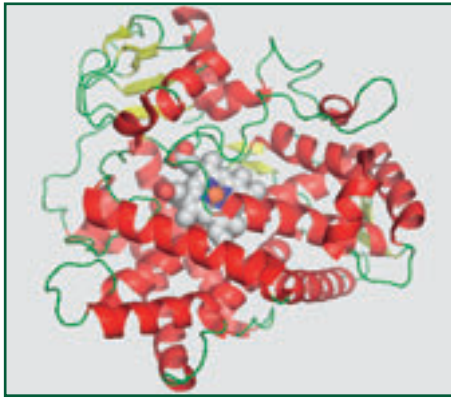


Abbildung: Räumliche Struktur von CYP2D6

cea. Die Autoren nehmen aber aufgrund der obigen Daten keine relevanten Wechselwirkungen solcher Präparate mit gleichzeitig eingesetztem Echinacea an. Weiter ist auch gezeigt worden, dass Echinacea natürliche Killerzellen stimulieren und in vitro eine antineoplastische Aktivität entfalten kann (19–23).

Interaktionen mit dem organischen Anionen-Transport-Peptid (OATP-B)

Fuchikami et al. (6) berichteten von einer In-vitro-Inhibition des OATP-B durch Extrakte aus oberirdischen Teilen von *Echinacea purpurea*. Da nur sehr wenige Arzneistoffe auf diesem Stoffwechselweg metabolisiert werden, bleibt die klinische Relevanz dieser Resultate unklar.

Diskussion und Folgerungen

Die gefundenen Resultate sind zum Teil widersprüchlich, weisen aber bei keinem der erwähnten synthetischen Arzneimittel und keiner der Wirkstoffgruppen auf eine klinische Relevanz der Hemmung oder Induktion des Abbaus durch das entsprechende Enzym vom Zytochrom-P-450-Typ hin.

Ein wichtiger Punkt in der vorliegenden Diskussion ist die Tatsache, dass auch Früchte, Gemüse, Kerne, Hülsenfrüchte und andere Nahrungsmittel die CYP-450-Enzym-Expression modulieren. Deshalb sollten solche Einflüsse bei entsprechenden pharmakokinetischen Studien berücksichtigt und den Probanden allenfalls Diätmassnahmen verordnet werden.

Weiter sollten bei Untersuchungen über Interaktionen mit synthetischen Arzneistoffen mehr objektive und detaillierte Methoden angewendet werden.

Gegenwärtig basieren 60 bis 90 Prozent

der Daten über Interaktionen zwischen Arzneipflanzen und synthetischen Arzneistoffen immer noch auf nicht hinreichend belegten oder sogar nur anekdotisch überlieferten Daten. Gesicherte Berichte von Interaktionen zwischen Echinacea und synthetischen Arzneimitteln gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Sowohl oberirdische Teile wie auch Wurzeln von *Echinacea purpurea* besitzen ein relativ geringes Potenzial für CYP-bedingte Interaktionen, die aber ohne klinische Relevanz sind. Für bessere Klarheit darüber sollten weitere Studien gemacht werden. Ärzte und Forscher sollten jeweils eine genaue Überprüfung der von den Patienten angegebenen Produkte vornehmen und sich genau über die Dosis, die Pflanzenart und die verwendeten Pflanzenteile informieren. Gefundene Daten von einem Produkt dürfen nicht auf andere Präparate, Pflanzen, Dosen und Pflanzenteile extrapoliert werden. Wenn berücksichtigt wird, dass es bei mehr als 10 Millionen Behandlungen weniger als 100 seriös dokumentierte unerwünschte Wirkungen von Echinacea gibt, kann man ein Risiko von weniger als 1:100 000 annehmen.

Aufgrund der vorliegenden Daten scheinen also von Echinacea-Präparaten aus oberirdischen Teilen und Wurzeln keine Gefahren auszugehen. ♦

Anschrift der Autoren der Originalarbeit:

Camille Freeman

Georgetown University
Washington DC

Kevin Spelman (Korrespondenzadresse)

Department of Chemistry and Biochemistry,
435 Science Bldg.
UNCG
Greensboro, USA
E-Mail: Spelman123@earthlink.net

Literaturreferenzen:

1. Brazier N. C., Levine M. A.: Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: A compendium for health care professionals, *Am. J. Ther.* 2003, 10, 163–169.
2. Coon J. T.: Herb-drug interactions: Survey of leading pharmaceutical/herbal companies. *Arch. Intern. Med.* 2003, 163, 1371.
3. Gorski J. C., Huang, S. M., Pinto, A., Hamman, M. A., et al.: The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 75, 89–100.
4. Gurley B. J., Gardner, S. F., Hubbard, M. A., Williams, D. K., et al.: In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: Citrus aurantium, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 76, 428–440.
5. Yale S. H., Glurich, I.: Analysis of the inhibitory potential of Ginkgo biloba, *Echinacea purpurea*, and *Senecio repens* on the metabolic activity of cytochrome

P450 3A4, 2D6, and 2C9, *J. Altern. Complement. Med.* 2005, 11, 433–439.

6. Fuchikami H., Satoh H., Tsujimoto M., Ohdo S., et al.: Effects of herbal extracts on the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B, *Drug Metab. Dispos.* 2006, 34, 577–582.

7. Stansbury J.: Respiratory – formulae. *Med. Herbalism* 1993, 5, 7–8.

8. Sharma M., Arnason J. T., Burt A., Hudson J. B.: Echinacea extracts modulate the pattern of chemokine and cytokine secretion in rhinovirus-infected and uninfected epithelial cells, *Phytother. Res.* 2006, 20, 147–152.

9. Hudson J., Vimalanathan S., Kang L., Amiguet V. T., et al.: Characterization of antiviral activities in echinacea root preparations, *Pharm. Biol.* 2005, 43, 790–796.

10. Müller-Jakic B., Breu W., Probstle A., Redl K., et al.: In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkalimides from *Echinacea* and *Achillea* species, *Planta Med* 1994, 60, 37–40.

11. Hinz B., Woelkart K., Bauer R.: Alkamides from Echinacea inhibit cyclooxygenase-2 activity in human neuroglioma cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, 360, 441–446.

12. Merali S., Binns S., Paulin-Levasseur M., Ficker C. et al.: Antifungal and anti-inflammatory activity of the Genus Echinacea, *Pharm. Biol.* 2003, 41, 412–420.

13. Vimalanathan S., Kang L., Amiguet V. T., Livesey J., et al.: Echinacea purpurea aerial parts contain multiple antiviral compounds. *Pharm. Biol.* 2005, 43, 740–745.

14. Gertsch J., Raduner S., Altmann K. H.: New natural noncannabinoid ligands for cannabinoid type-2 (CB2) receptors, *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2006, 26, 709–730.

15. Gertsch J., Schoop R., Kuenzle U., Suter A.: Echinacea alkylamides modulate TNF-alpha gene expression via cannabinoid receptor CB2 and multiple signal transduction pathways, *FEBS Lett.* 2004, 577, 563–569.

16. Woelkart K., Xu W., Pei Y., Makriyannis A. et al.: The endocannabinoid system as a target for alkalimides from *Echinacea angustifolia* roots, *Planta Med.* 2005, 71, 701–705.

17. Raduner S., Majewska A., Chen J.-Z., Xie X.-Q. et al.: Alkylamides from Echinacea are a new class of cannabinomimetics: Cannabinoid type 2 receptor-dependent and -independent immunomodulatory effects, *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 14 192–14 206.

18. Matovic N., Matthias A., Gertsch J., Raduner S. et al.: Stereoselective synthesis, natural occurrence and CB2 receptor binding affinities of alkylamides from herbal medicines such as *Echinacea* sp, *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 169–174.

19. Lersch C., Zeuner M., Bauer A., Siebenrock K. et al.: Stimulation of the immune response in outpatients with hepatocellular carcinomas by low doses of cyclophosphamide (LDCY), *Echinacea purpurea* extracts (Echinacin) and thymostimulin, *Arch. Geschwulstforsch.* 1990, 60, 379–383.

20. Currier N. L., Miller S. C.: *Echinacea purpurea* and melatonin augment natural-killer cells in leukemic mice and prolong life span, *J. Altern. Complement. Med.* 2001, 7, 241–251.

21. Chicca A., Adinolfi B., Martinotti E., Fogli S. et al.: Cytotoxic effects of *Echinacea* root hexanic extracts on human cancer cell lines, *J. Ethnopharmacol.* 2007, 110, 148–153.

22. Melchart D., Clemm C., Weber B., Draczynski T. et al.: Polysaccharides isolated from *Echinacea purpurea* herba cell cultures to counteract undesired effects of chemotherapy – a pilot study, *Phytother. Res.* 2002, 16, 138–142.

23. Currier N. L., Miller S. C.: Natural killer cells from aging mice treated with extracts from *Echinacea purpurea* are quantitatively and functionally rejuvenated, *Exp. Gerontol.* 2000, 35, 627–639.