

Seltene aber relevante Interaktionen zwischen Pflanzenextrakten und der ART

Dr. med. C. D. Spinner, Arzt und L. Meemken, Pharmazeutin

Alternative therapeutische Ansätze mit Pflanzenextrakten spielen auch bei HIV-positiven Menschen eine Rolle. Die sich daraus ergebenden möglichen Interaktionen mit der ART stellen bei der Vielzahl der verfügbaren Pflanzen-Präparate eine Herausforderung an den behandelnden Arzt sowie den Patienten dar. Die PK-Daten sind begrenzt, beruhen fast ausschließlich auf In-vitro-Daten und sind teilweise widersprüchlich. Die Zusammenfassung der Fallbeispiele und der In-vitro-Daten sollen einen Hinweis auf mögliche Interaktionen geben.

Fall 1: pflanzliche Antidepressiva

Ein 69-jähriger Mann mit bekannter HIV-Infektion (ED 1995 im Rahmen einer Syphilis-Infektion) und residueller neurologischer Einschränkung bei Z. n. cerebraler Toxoplasmose und Z. n. Polychemotherapie bei plasmoblastischen Lymphom wird mit Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC) und Atazanavir/Ritonavir (ATV/RTV) therapiert. Aufgrund einer bestehenden Depression begann der Patient, ein Johanniskrautpräparat einzunehmen. Obgleich der Patient zuvor stabil unter die Nachweisgrenze von 40 HIV-1 RNA Kopien/ml substituiert war, kommt es zu einem wiederholt messbaren Anstieg der Viruslast, auf bis zu maximal 46.100 HIV-1 RNA Kopien/ml (CD4-Helferzellen 150 Zellen/ μ l, 11%, CD4/CD8-ratio 0.1) in zeitlicher Korrelation zur Einnahme des Johanniskrauts. Auf Nachfrage beschreibt der Patient eine unverändert

hohe Einnahmetreue seiner Medikation, berichtet jedoch über eine regelmäßige Einnahme von Pantoprazol 40 mg pro Tag sowie Konsum von etwa 200 ml Grapefruit-Saft zum Frühstück. Eine im Rahmen des virologischen Versagens durchgeführte genotypische Resistenzbestimmung ergab den Nachweis der NRTI-Mutation M184V, welche mit einer Resistenz gegenüber 3TC/FTC verbunden ist. In der Folge wurde die ART auf LPV/r und ETV angepasst. Hierunter ließ sich bereits nach 3 Monaten eine erneute virologische Kontrolle mit Suppression unter die technische Nachweisgrenze von 40 HIV-RNA Kopien/ml erreichen. Es wurde eine antidepressive Therapie mit Citalopram sowie eine Schlafmedikation mit Mirtazapin begonnen.

Kommentar

Auf der einen Seite kann Johanniskraut den ATV-Abbau beschleunigen, auf der anderen Seite hemmt das durch den PPI ausgelöste basische Milieu des Magens, ATV in Lösung zu gehen und damit vom Körper aufgenommen zu werden. Grapefruit dagegen hemmt den ATV-Abbau über CYP3A4, sodass tendenziell die ATV-Spiegel ansteigen können. Bei täglichem hohem Konsum von Grapefruit-Saft ist auf Nebenwirkungen von HIV-Pls, NNRTIs und Elvitegravir/Cobicistat zu achten. Johanniskraut sollte mit dieser ART aufgrund der erhöhten Gefahr eines Therapieversagens vermieden werden.

[1-4]

Fall 2: pflanzliche Therapie bei Neuropathie

Ein 51-jähriger Mann mit bekannter HIV-Infektion (ED 2008) unter TDF/FTC und ATV/r leidet seit Diagnosestellung im Rahmen eines Herpes zoster an starken postzosterischen Neuralgien im Bereich der linken Gesichtshälfte. Mehrere analgetische Therapieversuche mit Novaminsulfon und Pregabalin hatten bislang keine befriedigende Schmerzkontrolle ergeben. Aufgrund erheblichen Leidensdrucks wurde trotz der ungünstigen Lokalisation im Gesicht ein Therapieversuch mit einem topisch wirksamen Capsaicin-Präparat durchgeführt. Interaktionen wurden nicht erwartet [5]. Hierzu wurde nach ausgiebiger Reinigung der Haut ein zugeschnittenes Capsaicin-haltiges Pflaster aufgebracht und für etwa 30 Minuten zur Anwendung gebracht. In der Folge ergab sich nach mehrmaliger Anwendung bedauerlicherweise eine kaum spürbare Besserung des Schmerzbildes. Prinzipiell wird die analgetische Wirkung von lokal aufgetragenem Capsaicin durch eine transiente Defunktionalisierung der epithelialen Nervenfasern erreicht. Allein oder in Kombination mit anderen analgetischen Maßnahmen kann es zur Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen bei Abwesenheit von Diabetes mellitus eingesetzt werden und bewirkt eine nachhaltige Schmerzlinderung über bis zu 12 Wochen. [30]

Fall 3: Pflanzenextrakte zur Stärkung und Kräftigung

Ein 43-jähriger Patient mit bekannter HIV-Infektion (ED 2005) nimmt TDF/FTC und Nevirapin (NVP) ein. Zusätzlich hat er sich für ein Ginseng-Präparat entschieden, das als Mehrmonatskur (Dosis: 1800 mg/d) verabreicht wird. Er fühlt sich mit diesem Präparat gut. Die Viruslast liegt unter der Nachweisgrenze und die CD4-Zellzahl bei 967 Kopien/ml. Einen Monat später steigt die Viruslast leicht an. Daraufhin wird ein TDM von NVP durchgeführt. Die Talspiegel sind mit 1.110 ng/ml deutlich zu niedrig. Angestrebte NVP-Spiegel liegen bei 3.000 ng/ml.

Kommentar

Ginseng kann in vitro das Isoenzym CYP3A4 beeinflussen und damit evtl. den Abbau von NVP beschleunigen.^[6]

Fall 4: Kombinationspräparate: Phytohormone

Einer 56-jährigen Patientin (ED 2002) wird in der Apotheke gegen ihre Menopausen-Beschwerden Remifemin plus[®] verkauft. Ihr Arzt wundert sich, warum die Viruslast unter Kaletra[®] und Kivexa[®] ansteigt.

Kommentar

Remifemin plus[®] ist ein Kombinationspräparat, das Johanniskraut enthält. Durch die stark induzierende Wirkung von Johanniskraut auf CYP3A4 kann es zu einem Spiegelabfall der HIV-PIs, NNRTIs, Maraviroc und Elvitegravir/Cobicistat kommen.^[7] Ähnliche Kombinationspräparate werden als Beruhigungs- und Schlafmittel mit Baldrian, Hopfen und Melisse verkauft.

Fall 5: Nahrungsmittel

Ein 53-jähriger Patient trinkt zum Frühstück regelmäßig 3 Liter grünen Tee und nimmt Saquinavir/Ritonavir (SQV/RTV), Zidovudin/Lamivudin (AZT/3TC). Die Therapie schlägt nicht richtig an. Daraufhin veranlasst der Arzt ein TDM von SQV. Die

SQV-Spiegel mit 86 ng/ml sind deutlich erniedrigt. Nach Umstellung des grünen Tees auf Rooibos-Tee erhöhte sich der SQV-Spiegel auf 206 ng/ml.

Kommentar

Um Interaktionen zu vermeiden, wird wie bei Grapefruitsaft auch beim Genuss von grünem Tee ein Abstand von 4 Stunden zur Tabletteneinnahme empfohlen. Dass dieser Effekt nicht einmalig ist, zeigt sich in der Interaktion mit Nadolol, einem Betablocker zur Therapie von Bluthochdruck, Angina pectoris und Migräne. Bei 10 Patienten wurde eine abgeschwächte Wirkung des Nadolols durch das Trinken von grünem Tee beobachtet. Japanische Wissenschaftler fanden heraus, dass einige Tassen grüner Tee ausreichen, um spezielle Zelltransporter zu blockieren, die dazu beitragen, dass der Beta-Blocker im Körper aufgenommen wird.^[8] Eine reduzierte Resorption wird auch für das Neuroleptikum Clozapin in Ratten beschrieben.^[9]

Fall 6: Leberstärkende Medikamente

Eine 35-jährige Patientin bekommt ihre Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze. Die Raltegravir (RAL)-Spiegel sind stark erniedrigt. Sie bekommt TDF/FTC, Etravirin (ETV), RAL und Darunavir/Ritonavir (DRV/r) und kombiniert sie mit Sojaextrakt, Spirulina (Algen), Mariendistel, Malve und Gentiana. Der Verdacht, dass die Patientin ihre Tabletten nicht einnimmt, konnte mit der „daily observed therapy“ widerlegt werden. Nach Absetzen der Mariendistel sank die Viruslast ein paar Wochen später unter die Nachweisgrenze.^[10]

Kommentar

Theoretisch kann die Mariendistel die Clearance der Arzneimittel beeinflussen, die glucuronidiert werden.^[11]

Fall 7: Aktivkohle

Eine 42-jährige, vorbehandelte Frau, deren Viruslast unter TDF/FTC und ATV/r virologisch supprimiert war, erlitt einen

virologischen Breakdown. CD4-Zellen fielen und ATV-Spiegel konnten nicht nachgewiesen werden. Auch nach der kontrollierten Einnahme der Tabletten ergaben sich die gleichen Ergebnisse. Nach 2 Monaten berichtete die Patientin über die Einnahme von Kohletabletten, um gastrointestinale Symptome zu lindern. Innerhalb eines Monats nach Absetzen der Aktivkohle fiel die Viruslast wieder unter die Nachweisgrenze und die Medikamentenspiegel bewegten sich im therapeutischen Bereich. Leider hatten sich beim Wiederanstieg der Viruslast neue NRTI-Resistenzen entwickelt, so dass die ART auf AZT/3TC und DRV/r umgestellt werden musste. Die Viruslast sank unter die Nachweisgrenze.^[12]

Kommentar

Dieses Phänomen könnte auch theoretisch bei Magen-Darm Medikamenten auftreten, die eine laxierende Wirkung haben, wie z. B. Aloe und Rhabarber oder quellende Pflanzenextrakte wie Lein- und Flohsamen.^[13]

Zusammenfassung

- Phytologika können einen sinnvollen Einsatz zur HIV-Therapie bieten.
- Um den Erfolg der antiviralen Therapie nicht zu gefährden, sollten Johanniskraut mit HIV-PIs, NNRTIs, Maraviroc, Elvitegravir/Cobicistat vermieden werden. Für Knoblauch-Kapseln, Ginseng und Silymarin ist ein TDM der antiviralen Medikamente sinnvoll.
- Homöopathische Zubereitungen und Bachblüten interagieren nicht mit der ART.
- TCM-Produkte sollten auf ihr Interaktionspotential hin überprüft werden.^[14]
- Hilfreiche Datenbanken sind z.B. hivdruginteractions.com, hiv-interaction.de oder auch Patientenratgeber, wie z. B. Komplementäre Therapie, DAH e. V. Weiter würden wir Sie bitten, uns interessante Case reports zukommen zu lassen, damit wir das Wissen über unbekannte Interaktionspotentiale erweitern können.



Daten zum Interaktionspotential der Pflanzenextrakte mit der ART

Pflanzenextrakt	Interaktionspotential	Kommentar
Antidepressiva		
Johanniskraut ^[1-4] (<i>Hypericum perforatum</i>)	PIs, NNRTIs, Maraviroc, Elvitegravir/Cobicistat ↓(IDV-AUC-57% ↓, Cmin 81% ↓)	Kontraindikation mit PIs, NNRTIs, Elvitegravir/Cobicistat.
Fischöl Kapseln ^[11]	Keine Interaktion	ok.
Lebensmittel		
Grapefruitsaft ^[11,15,16] (<i>Citrus paradisi</i>)	Theoretisch: Interaktion mit OATP2B1-Substrat (SQV-AUC ↑ 2-fach, IDV keine Änderung)	Abstand von 4 h.
Grüner Tee ^[9] (<i>Camelia sinensis</i>)	Evtl. intestinale Resorption von Medikamenten reduziert	Abstand von 4 h.
Immunstimulantien		
Ginseng ^[6,26,27] (<i>Panax ginseng</i>)	In vitro: induzierende und inhibierende Wirkung auf CYP3A4 IDV: keine Spiegelschwankung	PIs, NNRTIs, Maraviroc, Elvitegravir/Cobicistat: auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen achten. TDM.
Ginkgo ^[17,18] (<i>Ginkgo biloba</i>)	Evtl. CYP-3A4 Induktor: 1. AUC-Midazolam ↓ 2. Fallbeispiel: Wirkungsverlust von EFV 3. Keine IA mit LPV/r Booster zu stark?	Auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen achten.
Phytohormone		
Rotklee ^[11] (<i>Trifolium pratense</i>)	Theoretisch: CYP-3A4-Inhibitor in vitro Keine Interaktion beim Menschen	ok.
Traubensilberkerze ^[11] (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	1. Keine Interaktion 2. Case Reports: Leberversagen und autoimmune Hepatitis	Kombinationspräparat mit Johanniskraut vermeiden. Bei Arzneimitteln mit hepatotoxischer Wirkung vermeiden.
Schlaf- und Beruhigungsmittel		
Baldrian ^[19] (<i>Valeriana officinalis</i>)	Interaktionspotential gering	Kombinationspräparat mit Johanniskraut vermeiden.
Pflanzenextrakte zur Immunstimulierung		
Echinacin ^[20-23] (<i>Echinacea purpurea</i>)	LPV/r; DRV/r : Keine Interaktion ETR über 4 Wochen: Keine Interaktion	Immunstimulantien regen die unspezifische Immunantwort (T-Zell-stimulierender Effekt) an. Durch die vermehrte Replikation der infizierten T-Zellen kann theoretisch die Viruslast ansteigen. Dieser Effekt wurde in den Studien über 4 Wochen nicht gesehen.
Mistel ^[28,29] (<i>Viscum album</i>)	DRV/r, IDV: Keine Interaktion	
Pflanzenextrakte zur Kräftigung der Leber		
Mariendistel ^[11] (<i>Silybum marianum</i>)	Evtl. Spiegelschwankungen der Medikamente, die glucuronidiert werden	TDM von RAL, DTG.
Artischocke ^[11] (<i>Cynara scolymus</i>)	Keine Interaktion	ok.
Magen-Darm Mitte		
Aloe (innerlich), ^[11] (<i>Aloe vera</i>) Rhabarber (<i>Rheum palmatum</i>) Kohle (<i>Carbo medicinalis</i>) Flohsamen (<i>Plantago psyllium</i>) Leinsamen (<i>Linum usitatissimum</i>)	Aloe, Rhabarber: abführende Wirkung Kohle: absorbierende Wirkung Flohsamen, Leinsamen: quellende Wirkung	Resorption der ART kann reduziert bzw. verzögert werden. 2h Abstand. Rhabarber: Vorsicht bei nephrotoxischen Medikamenten.
Kolibakterien z. B. Symbioflor®, Mutaflor®	Keine Interaktion, aber: bei schlechtem Immunstatus kann sich die Infektion im Darm ausbreiten	Vorsicht bei schlechtem Immunstatus.
Hefe z. B. Perenterol®, Eubiol® ^[31]	Keine Interaktion, aber: bei schlechtem Immunstatus kann sich der Pilz vom Darm in den Blutkreislauf ausbreiten	Vorsicht bei schlechtem Immunstatus.
Herz. Blutfettsenkende Mittel		
Knoblauch-Kps. ^[24] (300 mg Allicin) (<i>Allium sativum</i>)	SQV-AUC (1200 mg TID) 51%: ↓, Cmin: 49% ↓ Nach 10 Tagen ohne Knoblauch, SQV-Werte kehrten zurück auf 60-70% der Baseline	Klinische Relevanz unklar, da SQV ungeboostert Vorsicht bei hochdosierten Knoblauch-Präparaten mit NNRTIs, PIs, Maraviroc, Elvitegravir/Cobicistat, evtl. TDM.

↑ Spiegel steigen; ↓ Spiegel fallen

Literatur

- 1 Markowitz JS, et al. Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. JAMA. 2003; 290:1500-4.
- 2 Henderson L, et al. St John's Wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. Br J Clin Pharmacol 2002; 54:349-56.
- 3 Piscitelli SC, et al. Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet. 2000; 355:547-8.
- 4 Hennessy M, et al. St John's Wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. Br J Clin Pharmacol 2002; 53:75-82.
- 5 Babbar S, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes in vitro by capsaicin. Xenobiotica 2010; 40:807-16.
- 6 Raucy JL, Regulation of CYP3A4 expression in human hepatocytes by pharmaceuticals and natural products. Drug Metab Dispos 2003; 31:533-9.
- 7 Fachinformation Remifemin plus® 2014.
- 8 <http://www.bbc.co.uk/news/health-25716708>.
- 9 Jang EH, et al. Effects of green tea extract administration on the pharmacokinetics of clozapine in rats. J Pharm Pharmacol 2005; 57:311-6.
- 10 Molto J, Vortrag Case reports. Internat pharmacol workshop on HIV-therapy 2010.
- 11 www.naturaldatabase.com 2014.
- 12 Tseng AL, et al. Significant interaction between activated charcoal and antiretroviral therapy leading to subtherapeutic drug concentrations, virological breakthrough and development of resistance. Antivir Ther 2013; 18:735-8.
- 13 Clinical Pharmacology Datenbank 2014.
- 14 Wu JJ, et al. Interactions between phytochemicals from traditional Chinese medicines and human cytochrome P450 enzymes. Curr Drug Metab 2012; 13:599-614.
- 15 Shirasaka Y, et al. Substrate- and Dose-Dependent Drug Interactions with Grapefruit Juice Caused by Multiple Binding Sites on OATP2B1. Pharm Res 2014, Feb 19.
- 16 Kupferschmidt HH, Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. Br J Clin Pharmacol 1998; 45:355-9.
- 17 Robertson SM, et al. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. Curr Med Res Opin 2008; 24:591-9.
- 18 Naccarato M, et al. A potential drug-herbal interaction between Ginkgo biloba and efavirenz. J Int Assoc Physicians AIDS Care 2012; 11:98-100.
- 19 Gurley BJ, In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. Clin Pharmacol Ther 2005; 77:415-26.
- 20 Gorski JC, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. Clin. Pharmacol. Ther 2004; 75:89-100.
- 21 José Moltó, et al. Herb-Drug Interaction between Echinacea purpurea and Darunavir-Ritonavir in HIV-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:1 326-30.
- 22 José Moltó, et al. Herb-Drug Interaction between Echinacea purpurea and Etravirine in HIV-Infected Patients. Antimicrob. Agents Chemother 2012; 56:10 5328-31.
- 23 Penzak SR, et al. Echinacea purpurea significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. Pharmacotherapy 2010; 30:797-805.
- 24 Piscitelli SC, et al. Effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002; 34:234-8.
- 25 Blonk M, et al. Effect of ginkgo biloba on the pharmacokinetics of raltegravir in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:5070-5.
- 26 Andrade AS, et al. Pharmacokinetic and metabolic effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) in healthy volunteers receiving the HIV protease inhibitor indinavir. BMC Complement Altern Med 2008; 8:50.
- 27 Henderson GL, et al. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. Life Sci 1999; 65:209-14.
- 28 Molto J, et al. Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of darunavir/ritonavir in HIV-infected patients. Rev Antiviral Ther Infect Dis 2012; 3:7.
- 29 Piscitelli SC, et al. Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of indinavir in healthy volunteers. Pharmacotherapy 2002; 22:551-6.
- 30 Husstedt IW, et al. Capsaicin plasters for complex regional pain syndrome type II. Schmerz 2013; 27:517-9.
- 31 Perenterol®, Eubiol® Fachinformation 2014.

UNSERE EXPERTEN

Dermatologie

Dr. med. Robert Jablonka

Endokrinologie

PD Dr. med. Frank Ackermann

Gynäkologie

PD Dr. med. Andrea Gingelmaier

Hepatologie

Dr. med. Patrick Ingiliz

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth

Immunologie

Dr. med. Hans Heiken

Infektiologie

Dr. med. Tim Kümmerle

Dr. med. Anja Meurer

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Dr. med. Christoph Wyen

Kardiologie

Dr. med. Jost Stalke

Klinische Forschung

Dr. phil. Eva Wolf, MPH

Lipidologie

Prof. Dr. med. Werner O. Richter

Nephrologie

Dr. med. Ansgar Rieke

Neurologie

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

Onkologie

PD Dr. med. Christian Hoffmann

Pädiatrie

Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling

Pharmazie

Nikola Hanhoff, Pharmazeutin

Leonie Meemken, Pharmazeutin

Psychiatrie

Dr. med. Christian Perro

Substitution

Dr. med. Markus Müller

Virologie

Dipl. Biol. Patrick Braun

InXFO hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Impressum: INXFO-GbR, Hirschstraße 17, 50937 Köln
Logistikteam: Patrick Braun, Tim Kümmerle, Leonie Meemken, Eva Wolf,
Christoph Wyen; technischer Support: Stefan Preis, CLINOVATE



Mit freundlicher
Unterstützung von
abbvie