

Sabine Ritter

Arzneimittel-Interaktionen in der Phytotherapie

Wechselwirkungen mit chinesischen
und westlichen Arzneipflanzen
erkennen – verstehen – vermeiden

Ein Qi-Therapiehandbuch



Zuschriften, Verbesserungsvorschläge und Kritik

Verlag Systemische Medizin AG
Müllerstraße 7 – 93444 Bad Kötzing
info@verlag-systemische-medizin.de

Wichtiger Hinweis für den Leser

Durch Forschung und klinische Erfahrungen unterliegen die Erkenntnisse in Medizin und Naturwissenschaften einem beständigen Wandel. Der Autor hat sorgfältig geprüft, dass die in diesem Werk getroffenen therapierelevanten Aussagen und Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Hierdurch wird der Leser dieses Werkes jedoch nicht von der Verpflichtung entbunden, ggf. auch anhand anderer Werke zu diesem Thema zu prüfen, ob die dort getroffenen Aussagen und Angaben von denen in diesem Werk abweichen. Der Leser trifft seine Therapieentscheidung in eigener Verantwortung. Ggf. erwähnte Produktnamen sind geschützte Marken oder eingetragene Markenzeichen der jeweiligen Eigentümer, Unternehmen oder Organisationen, auch wenn sie im Einzelnen nicht ausdrücklich als solche gekennzeichnet wurden.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.
Alle Rechte vorbehalten

2. Auflage 2019

© 2019 Verlag Systemische Medizin AG, D-93444 Bad Kötzing

Das Werk ist, einschließlich aller seiner Teile, urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz gesetzten Grenzen ist ohne ausdrückliche und schriftliche Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in digitalen On- und Offlinemedien bzw. -systemen.

Planung: Rolf Lenzen, Bad Kötzing

Redaktion, Lektorat und Projektmanagement: Theresa Fischer, Rolf Lenzen, Bad Kötzing

Satz und Herstellung: SZ Publishing Support, München

Druck und Bindung: ScandinavianBook, Neustadt a. d. Aisch

Titelfoto: © Pixelmixel, © mokee81, www.fotolia.com

Covergestaltung: Stefan Dangl, München

ISBN 978-3-86401-050-7

Aktuelle Informationen finden Sie im Internet unter www.verlag-systemische-medizin.de

Inhalt

| | |
|---|-----|
| Zum Geleit | VII |
| Vorwort | IX |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Forschung zu Wechselwirkungen | 2 |
| 1.2 Theoretische Grundlagen | 4 |
| 1.3 Interaktionen zwischen Arzneipflanzen und Medikamenten in der Praxis | 10 |
| 1.4 Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite | 13 |
| 1.5 Zum Gebrauch des Buchs | 14 |
| 2 Interaktionen nach Wirkstoffklassen | 17 |
| 2.1 Analgetika | 18 |
| 2.2 Antidementiva | 29 |
| 2.3 Antidepressiva | 32 |
| 2.4 Antidiabetika | 51 |
| 2.5 Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten) | 57 |
| 2.6 Antihypertensiva, Antiarrhythmika und andere Kardiaka | 61 |
| 2.7 Antiinfektiva | 85 |
| 2.8 Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer | 115 |
| 2.9 Antikonvulsiva | 122 |
| 2.10 Antipsychotika | 129 |
| 2.11 Atemwegstherapeutika | 136 |
| 2.12 Arzneistoffe zum Entzug von Alkohol, Nikotin und Opiaten | 145 |
| 2.13 Hormone | 147 |
| 2.14 Immunmodulatoren und Immunsuppressiva | 160 |
| 2.15 Lipidsenker | 170 |
| 2.16 Magen-Darm-Präparate | 176 |
| 2.17 Migränetherapeutika | 186 |
| 2.18 Osteoporose-Mittel | 187 |
| 2.19 Parkinson-Mittel | 190 |
| 2.20 Psychostimulantien | 194 |
| 2.21 Sedativa, Hypnotika und Narkotika | 198 |
| 2.22 Urikosurika und Urikostatika | 204 |
| 2.23 Urologika | 205 |
| 2.24 Zentrale Muskelrelaxantien | 212 |
| 2.25 Zytostatika | 214 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 3 | Arzneipflanzenlisten | 217 |
| 3.1 | ABC-Transporter beeinflussende Arzneipflanzen | 218 |
| 3.2 | Anticholinerg wirkende Arzneipflanzen | 220 |
| 3.3 | Antidiabetisch wirkende Arzneipflanzen | 220 |
| 3.4 | Antihypertensiv (Blutdruck senkend) wirkende Arzneipflanzen | 221 |
| 3.5 | Blutgerinnung (Hämostase) hemmende Arzneipflanzen | 223 |
| 3.6 | Chronotropie beeinflussende Arzneipflanzen | 226 |
| 3.7 | CYP – Cytochrom-P450-Enzyme beeinflussende Arzneipflanzen | 227 |
| 3.8 | Diuretisch wirkende Arzneipflanzen | 238 |
| 3.9 | Dopaminerg wirkende Arzneipflanzen | 239 |
| 3.10 | Hypertensiv (Blutdruck erhöhend) wirkende Arzneipflanzen | 240 |
| 3.11 | Inotropie beeinflussende Arzneipflanzen | 240 |
| 3.12 | Kaliumspiegel erhöhende (hyperkaliämisch wirkende) Arzneipflanzen | 242 |
| 3.13 | Kaliumspiegel senkende (hypokaliämisch wirkende) Arzneipflanzen | 242 |
| 3.14 | Koffeinhaltige Arzneipflanzen | 242 |
| 3.15 | Koronarperfusion (Durchblutung der Koronararterien) fördernde Arzneipflanzen | 243 |
| 3.16 | Krampfanfall-Risiko erhöhende Arzneipflanzen | 243 |
| 3.17 | Monoaminoxidase hemmende Arzneipflanzen | 244 |
| 3.18 | OAT-, OCT- und OATP-Transporter beeinflussende Arzneipflanzen | 245 |
| 3.19 | QT-Zeit verlängernde Arzneipflanzen | 245 |
| 3.20 | Resorption beeinflussende Arzneipflanzen | 246 |
| 3.21 | Sauerstoffbedarf des Herzens senkende Arzneipflanzen | 250 |
| 3.22 | Sedierende und zentral dämpfende Arzneipflanze | 250 |
| 3.23 | Serotonerg wirkende Arzneipflanzen | 251 |
| 3.24 | Sympathomimetisch wirkende Arzneipflanzen | 251 |
| 3.25 | UGT – Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase beeinflussende Arzneipflanzen | 251 |
| 3.26 | Vasodilatatorisch wirkende Arzneipflanzen an peripheren Gefäßen | 252 |
| 3.27 | Vasokonstriktiv wirkende Arzneipflanzen an peripheren Gefäßen | 253 |
| | Literaturverzeichnis | 255 |
| | Arzneimittelindex | 311 |

1.2 Theoretische Grundlagen

Gründe für Wechselwirkungen

Alle Stoffe, so auch Arzneistoffe, unterliegen im Körper der Verteilung (Distribution), Freisetzung (Liberation) und Aufnahme (Resorption), bevor sie umgewandelt (Metabolisierung) und schließlich ausgeschieden (Elimination) werden. Während dieser langen Reise durch den Organismus gibt es überall vielfältige Möglichkeiten für Wechselwirkungen zwischen gleichzeitig verabreichten Substanzen. Neben der Art und Dosierung der eingesetzten Stoffe beeinflussen allerdings auch das Alter und Geschlecht des Patienten sowie seine genetische Veranlagung das Risiko für Interaktionen.

Pharmakokinetik Die Pharmakokinetik beschreibt den Weg von Medikamenten und Arzneipflanzen durch den Organismus von ihrer Einnahme bis zu ihrer Elimination. Dieser unterscheidet sich dabei nicht von demjenigen von Nahrungsmitteln oder Getränken. Pharmakokinetische Interaktionen verändern die Konzentrations-Zeit-Profile der Arzneistoffe.

Pharmazeutische Wechselwirkung Verhindert eine Substanz die Verfügbarkeit eines Arzneistoffs, liegt meist eine pharmazeutische Wechselwirkung vor. Mögliche Beispiele sind die Absorption von Wirkstoffen durch Aktivkohle, Guarkernmehl (*Cyamopsis tetragonolobus*), Gummi arabicum (*Acacia senegal*) oder Indische Myrrhe (*Gugguli gummi* bzw. *Commiphora mukul*) oder schwer lösliche Verbindungen zwischen Arzneistoffen und Mineralstoffen. Eine Veränderung des pH-Werts im Magen kann die Löslichkeit einzelner Wirkstoffe verändern.

Pharmakodynamik Die Pharmakodynamik beschreibt dagegen den Wirkungsmechanismus der aktiven Substanz im Körper. Sie kann über einen Rezeptor vermittelt werden, wobei ein Arzneistoff ein Signal auslöst, verändert oder unterdrückt, oder rezeptorunabhängig erfolgen. Synergistische oder additive Effekte ergeben sich, wenn zwei Wirkstoffe ein ähnliches Wirkprofil haben und sich in ihrer Wirkung ergänzen. Es können sich aber auch Wechselwirkungen ergeben, wenn unterschiedliche Wirkstofftypen ihre Wirkung am gleichen Rezeptor entfalten oder ganz unterschiedliche Wirkungsmechanismen haben. Diese Wirkungen können sich gegenseitig verstärken oder abschwächen. Schließlich können sich die Wirkungen

von zwei Substanzen, die überhaupt nichts miteinander zu tun haben, in ihrem Nebenwirkungsprofil überschneiden.

Alle potentiellen Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und Arzneipflanzen können einer dieser Kategorien zugeordnet werden. Wenn im Folgenden von Arznei- oder Wirkstoffen bzw. Substanzen gesprochen wird, so betrifft dies immer Medikamente und Inhaltsstoffe von Arzneipflanzen gleichermaßen.

Das Potential für Wechselwirkungen unterliegt zuerst einer einfachen mathematischen Regel: Je mehr Wirkstoffe ein Patient erhält, desto größer ist die Zahl möglicher Interaktionen. Zwei Arzneistoffe bilden ein Interaktionspaar, aus drei verabreichten Arzneistoffen ergeben sich drei potenzielle Paare für Wechselwirkungen, aus vier Arzneistoffen sechs Paare, aus fünf Arzneistoffen zehn Paare, bei sechs Arzneistoffen sind es schon 15 Paare und bei zehn Arzneistoffen 45 mögliche Paare. Bei durchschnittlich zehn Prozent der Patienten, die zehn verschiedene Arzneistoffe einnehmen, treten potenziell schwerwiegende Wechselwirkungen auf. Erhalten sie 15 Arzneistoffe, steigt das Risiko auf 20 Prozent.

Phytotherapeuten schätzen Arzneipflanzen unter anderem, weil sie viele verschiedene Inhaltsstoffe haben, die einander oftmals in ihrer Wirkung ergänzen. Bei der Zusammenstellung von Rezepturen versuchen sie dies noch zu steigern, indem sie Arzneipflanzen individuell zusammenstellen und gleichzeitig möglichen negativen Auswirkungen einzelner Inhaltsstoffe vorbeugen. Im Hinblick auf die Beurteilung möglicher Interaktionen wird die Situation dadurch allerdings hochkomplex und leicht unüberschaubar.

Pharmakokinetik und Wechselwirkungen

Distribution, Liberation und Resorption

Nachdem ein Arzneistoff eingenommen wurde, muss er gelöst und freigesetzt werden sowie vom Magen in den Dünndarm gelangen. Dort wird er in der Regel resorbiert und gelangt über das venöse System in die Leber. Hier werden viele Wirkstoffe durch Enzyme umgewandelt, bevor sie mit dem Blut – oft gebunden an Proteine – zu den Zielorganen transportiert werden. Interaktionen können sich hier ergeben, wenn z. B. Arzneipflanzen bzw. deren Inhaltsstoffe Arzneistoffe aus ihrer Proteinbindung verdrängen.

Die Resorption kann passiv oder als Carrier-vermittelte Diffusion entsprechend dem Konzentrationsgradienten erfolgen. Sie kann aber auch durch einen aktiven Transport vermittelt werden. Transportproteine mit einer hohen Spezifität und einer begrenzten Kapazität regulieren die Verteilung der Substanzen zwischen den verschiedenen Kompartimenten des Körpers. Influxtransporter, wie die OATP-Transporter, ermöglichen die Aufnahme von Stoffen in die Zellen. Effluxtransporter, wie die ABC-Transporter (► 3.1), schleusen sie wieder heraus. Unabhängig davon sind die Organischen Kationen- und Anionen-Transporter (OCT bzw. OAT) an der Distribution von Arzneistoffen beteiligt. Konkurrieren verschiedene Substrate um die Bindungsstelle an einem Transporter, können sich Interaktionen in Form von Verteilungsstörungen ergeben.

Emetisch wirkende Arzneipflanzen verhindern jedoch, dass Arzneistoffe überhaupt verteilt werden können und sind daher zusammen mit der Einnahme von Medikamenten generell kontraindiziert. Analog kann die reduzierte Verweildauer des Speisebreis im Darm unter *Da Huang* (Rhei rhizoma et radix) oder anderen Laxantien zur Folge haben, dass die Resorption von Arzneistoffen beeinträchtigt wird (► 3.20) Resorptions-Inhibitoren.

Die Bedeutung der Transportsysteme

OAT-, OCT- und OATP-Transporter

Die organischen Anionen- und Kationentransporter (OAT- bzw. OCT-Transporter) schleusen als Transmembranproteine hydrophile organische Anionen und Kationen in die Zelle und wieder heraus. Substrate der OATP-Transporter sind vornehmlich große organische Anionen. Es sind verschiedene Vertreter der Transporterfamilien bekannt, die durchnummeriert werden. Bekannte pflanzliche Inhibitoren der Transporter sind im Kapitel 3 aufgelistet (► 3.18) OAT-OTC- und OATP-Transporter.

ABC-Transporter

ABC-Transporter schleusen Stoffe auch gegen das Konzentrationsgefälle aktiv aus Zellen heraus. Dabei verbrauchen sie Adenosintriphosphat (ATP). Zu den über 200 verschiedenen ABC-Transportern gehört P-Glykoprotein, das im Dünndarm,

in der Leber und in der Niere vorkommt. Einerseits limitiert P-Glykoprotein im Dünndarm die Aufnahme von Wirkstoffen, indem es sie in das Dünndarm-Lumen zurückbefördert. Andererseits reguliert es die biliäre und renale Elimination von Substanzen mit. Werden die ABC-Transporter gehemmt, kann die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs also erhöht werden. Im Falle einer Induktion wird dagegen die Elimination angeregt. Von klinischer Relevanz ist dies beispielsweise für Herzglykoside, da sie nur eine geringe therapeutische Breite haben (► 1.4). Weitere Vertreter der ABC-Transporter, die im Zusammenhang mit der Verteilung von Arzneistoffen von Bedeutung sind, sind MRP2 (ABCC2), MRP3 (ABCC3), MRP4 (ABCC4) und ABCG2 (BCRP). Arzneipflanzen, die sie beeinflussen, sind im Kapitel 3 aufgeführt (► 3.1).

Metabolisierung

Die Metabolisierung von Arzneistoffen erfolgt in der Regel in zwei Schritten. Im ersten Schritt, der Phase-I-Reaktion, werden sie unter anderem hydrolysiert, hydriert, oxidiert und reduziert. Hierbei entstehen entweder aktive oder unwirksame Metaboliten. Während der Phase-II-Reaktion werden sie dann im zweiten Schritt an eine körpereigene, wasserlösliche Substanz, wie z. B. Glucuron-, Essig- oder Aminosäuren, gekoppelt. An der Glucuronidierung sind die Isoenzyme der Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) beteiligt. Wechselwirkungen treten vor allem in der Phase-I-Reaktion auf.

Die Expression der Phase-I- und Phase-II-Enzyme sowie der Transporter wird über den Pregnan-X-Rezeptor reguliert. Von 820 Inhaltsstoffen, die aus 421 Arzneipflanzen isoliert wurden, konnten im Labor 380 die Freisetzung der Enzyme und Transporter stimulieren. Hiervon sind sechs Inhaltsstoffe tatsächlich in Interaktionen von Arzneipflanzen und Medikamenten involviert. Diese Erkenntnisse aus dem Labor tragen dazu bei, dass mögliche Kandidaten für Interaktionen erkannt werden. Ob in der Praxis Wechselwirkungen auftreten, kann nur durch kontrollierte Anwendungsstudien mit Menschen geklärt werden. Auf diese Weise beschleunigt beispielsweise *Ku Shen* (Sophorae flavescentis radix) vermutlich die Elimination von Theophyllin oder *Zhe Bei Mu* (Fritillariae thunbergii bulbus) diejenige von Warfarin. Doch letztendlich ist es auch eine Frage der Dosierung, ob eine Interaktion auftritt oder nicht.

Die Cytochrom-P450-Enzymfamilie

Die Vertreter der CYP450-Enzymfamilie sind im Hinblick auf pharmakokinetische Wechselwirkungen von großer Relevanz. Sie befinden sich in der Membran des endoplasmatischen Retikulums der Leber und des Gastrointestinaltrakts, aber auch in der Lunge, der Niere oder dem Gehirn. Dabei sind von einigen Vertretern der Enzyme genetisch determinierte, unterschiedliche Funktionsvarianten bekannt. So werden beispielsweise bei CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 langsame, intermediäre, schnelle und ultraschnelle Metabolisierer unterschieden. Ferner lässt die Aktivität der Enzyme im Alter nach.

Induktoren der Enzyme stimulieren ihre Aktivität, Inhibitoren hemmen sie. Werden sie induziert, werden die Substrate der Enzyme schneller umgewandelt. Ihre Bioverfügbarkeit sinkt, es sei denn bei der Metabolisierung entstehen aktive Metaboliten. Dann kann die Induktion eine Verstärkung der Wirkung zur Folge haben, weil mehr aktive Metaboliten schneller gebildet werden. Umgekehrt verhält es sich bei der Inhibition. Unter ihrem Einfluss steigen die Plasmaspiegel der verabreichten Substanzen und die Wirkung wird verlängert. Müssen die Stoffe allerdings erst in ihre aktive Form umgewandelt werden, wird ihre Wirkung durch Enzyminhibitoren beeinträchtigt.

Die Inhibition oder Induktion von Enzymen kann über mehrere Tage nachwirken, wenn es sich um eine irreversible Veränderung handelt und der Körper neue Enzyme bilden muss. Eine Liste der Inhibitoren und Induktoren einzelner Isoenzyme von CYP befindet sich im Kapitel 3 (► 3.7).

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit gibt an, wie lange es dauert, bis die Hälfte des Arzneistoffs aus dem Plasma eliminiert wurde. Normalerweise ist ein Arzneistoff nach fünf Halbwertszeiten weitgehend eliminiert. Pharmakokinetische Interaktion können die Eliminationshalbwertszeit verändern. Dabei kann die Plasmakonzentration zunehmen oder reduziert werden.

Pharmakodynamik und Wechselwirkungen

Additive und synergistische Effekte

Die Pharmakodynamik beschreibt – wie bereits erwähnt – den Wirkungsmechanismus einer Substanz im Körper. Additive oder synergistische Effekte können entstehen, wenn verschiedene Wirkstoffe über unterschiedliche Mechanismen eine qualitativ vergleichbare Wirkung erzielen. Man nutzt dies in der Kombinations-therapie vieler Erkrankungen aus, wenn mit Einzelstoffen der gewünschte Erfolg nicht erzielt werden kann. Phytotherapeutische Rezepturen beruhen auf einem ähnlichen Prinzip.

Auch Arzneistoffe und Arzneipflanzen können an einem Strang ziehen und sich gegenseitig in ihrer Wirkung unterstützen. Dabei besteht allerdings das Risiko, dass die sich wechselseitig ergänzenden Wirkmechanismen über das Ziel hinausschießen und sich negativ auf das Befinden des Patienten auswirken. Vielfach ist dies eine Frage der Konstitution der Patienten, der Dosierung von Medikament und Arzneipflanzen sowie des Schweregrads der Erkrankung.

Darüber hinaus können einander ergänzende Wirkungen auch unerwünschte Wirkungen betreffen, die durch eine solche Kombination verstärkt werden können. Sollen Heilpflanzen mit Arzneistoffen an einem Strang ziehen, ist daher immer Augenmaß gefragt.

Antagonistische Effekte

Ebenso können Arzneistoffe und Arzneipflanzen völlig entgegengesetzt wirken. Sie können miteinander um die Bindung an Rezeptoren konkurrieren und auf unterschiedlichen Wegen entgegengesetzte Effekte hervorrufen. In diesen Fällen beeinträchtigen Heilpflanzen die Wirkung von Medikamenten, was dem Wohl des Patienten meist nicht dient. Je nachdem, ob antagonistisch wirkende Substanzen Rezeptoren reversibel und irreversibel blockieren, dauern mögliche Interaktionspotentiale unter Umständen an.

Doch es gibt eine Ausnahme: Manchmal kann man Arzneipflanzen gezielt einsetzen, um auf diesem Wege unerwünschte Wirkungen von einzelnen Wirkstoffen abzumildern.

2.4 Antidiabetika

Arzneistoffe

Biguanide Metformin

Sulfonylharnstoffderivate und Analoga

■ *Sulfonylharnstoffderivate* Glibenclamid, Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon

■ *Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide)* Nateglinid, Repaglinid

Alpha-Glucosidase-Hemmer Acarbose, Miglitol

Dipeptidylpeptidase-IV-Hemmer (Gliptine) Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin

Glitazone Pioglitazon

GLP-1-Analoga Albiglutid, Dulaglutid, Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Semaglutid

SGLT-2-Inhibitoren Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin

Insulin und Insulinanaloga kurz, mittel oder lang wirksame Insuline, Mischinsuline

Wechselwirkungen mit Arzneipflanzen

Additive oder synergistische Effekte

Adjuvante Therapien

Antidiabetika In China hat sich *Huang Qi* (*Astragali radix*) in der Begleittherapie von Diabetes-Patienten bewährt. Ebenso kann *Sheng Jiang* (*Zingiberis rhizoma recens*) die antidiabetische Therapie unterstützen.

■ **Sulfonylharnstoffderivate** In einer Studie wurden Sulfonylharnstoffderivate zusammen mit Sesamöl (*Sesami oleum*) verabreicht. Der Blutzucker der Teilnehmer sank stärker als in der Vergleichsgruppe, die eine Monotherapie erhielt.

Glibenclamid Ein additiver Effekt konnte in unterschiedlichen klinischen Studien mit Aloe vera, Sesamöl und Bittermelonensaft (*Momordicae charantiae fructus*) erzielt werden. Letzterer ermöglichte es, die Dosis von Glibenclamid zu halbieren. Dies konnte experimentell auch durch die Kombination mit Ingwer (*Zingiberis rhizoma*) erzielt werden. Knoblauch (*Allii sativi bulbosus*) und *Guduchi* (*Tinospora cordifolia*) erhöhen die Plasmaspiegel und hemmen die Clearance von Glibenclamid. Die Patienten sollten allerdings in jedem Fall im Hinblick auf eine mögliche Hypoglykämie vorsichtig eingestellt werden.

Gliclazid *Jiang Huang* (*Curcumae longae rhizoma*) verstärkt die antidiabetische Wirkung des Arzneistoffs, es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie.

Glimepirid Das aus der ayurvedischen Medizin hierzulande bekannte pflanzliche Antidiabetikum Kletterrebe (*Gymnema sylvestris*) kann die Wirkung des Arzneistoffs verstärken, es besteht jedoch das Risiko einer Hypoglykämie.

■ **Metformin** Adjuvant können Kokos (*Cocos nucifera*), Knoblauch (*Allii sativi bulbosus*), Bockshornklee (*Trigonellae foenugraeci semen*) und Ginseng (*Panax ginseng*) zur Kontrolle des Blutzuckers eingesetzt werden. Das Blattextrakt von *Cassia auriculata* stimuliert die Insulinbildung und senkt so erhöhte Blutzuckerspiegel. Bei gemeinsamer Anwendung mit Metformin ergaben sich in Studien synergistische Effekte, sodass ggf. die Dosierung von Metformin in Absprache mit dem behandelnden Arzt angepasst werden kann. In einer klinischen Studie konnte die Dosis von Metformin durch eine Begleittherapie mit Bittermelonensaft (*Momordicae charantiae fructus*) halbiert werden.

Eine weitere Studie ergab Hinweise auf eine Unterstützung der antidiabetischen Wirkung von Metformin durch eine gemeinsame Anwendung mit Schwarzkümmel (*Nigella sativa*) und Zimt (*Cinnamomum cassia*). Die Kombination wird in der ayurvedischen Medizin zur Behandlung von Diabetes verwendet. Ginkgo (*Ginkgo folium*) kann abhängig von der Metformin-Tagesdosis dessen Eliminationshalbwertszeit verlängern.

In anderen Studien konnte eine Kombination von Metformin mit *Ci Wu Jia* (*Acanthopanax senticosi radix*), *Huang Qin* (*Scutellaria radix*) bzw. *Xi Yang Shen* (*Panax quinquefolii radix*) – hier ergänzt durch Sulfonylharnstoffderivate – eine Verbesserung der Blutzuckerwerte erzielen. Darüber hinaus zeigte eine Studie, dass Johanniskraut (*Hyperici herba*) die Insulinausschüttung unabhängig von Metformin anregen kann.

Unerwünschte Interaktionen

Hypoglykämie

Alle Antidiabetika außer Acarbose und Metformin Bei einer gemeinsamen Anwendung mit Alkohol oder Arzneipflanzen, die den Blutzucker senken (► 3.3), kann eine Hypoglykämie verursacht werden. Einige Arzneistoffe können die Bioverfügbarkeit von Antidiabetika erhöhen und / oder ihre Wirkung verstärken (s. Fachinformationen). Das Risiko für eine Hypoglykämie kann dann durch eine zusätzliche Anwendung von Arzneipflanzen, die den Blutzucker senken, erhöht werden.

Sulfonylharnstoffderivate und Analoga sowie Insulin Salicylate (z. B. Mädesüß (*Spirea ulmariae flos* oder *herba*), Pappel (*Populi cortex, folium, gemma*), Schlüsselblume (*Primulae radix*), Viola-Arten (*Viola odorata, V. tricolor*) oder Weidenrinde (*Salicis cortex*)), pflanzliche ACE- oder Monoaminooxidasehemmer (► 3.17) können die antidiabetische Wirksamkeit der Arzneistoffe verstärken.

Anstieg der Plasmakonzentration

Gliclazid CYP2C9- und CYP2C19-Inhibitoren (► 3.7) erhöhen die Plasmakonzentration. Sie sollten nur mit Vorsicht mit Gliclazid kombiniert werden.

Glimepirid und Nateglinid Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP2C9-Inhibitoren (► 3.7), wie *Jue Ming Zi* (Cassiae semen), steigt der Plasmaspiegel der Arzneistoffe. Mögliche Folge ist eine Hypoglykämie.

Pioglitazon Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP2C8-Inhibitoren (► 3.7), wie Rotbusch-Extrakt (*Asphalathi linearis extractum*), steigt der Plasmaspiegel des Arzneistoffs, aber auch unter Koadministration von Ginkgo (*Ginkgo folium*). *Rehmanniae radix* verändert das Wirkprofil von Pioglitazon.

Repaglinid Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren (► 3.7) steigt der Plasmaspiegel des Arzneistoffs. Eine Kombination sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

Saxagliptin hat einen aktiven Metaboliten. CYP3A4/5-Induktoren (► 3.7) senken die Plasmaspiegel von Saxagliptin und erhöhen gleichzeitig diejenigen des aktiven Metaboliten. Je nach Zubereitung kann *Da Huang* (*Rhei rhizoma et radix*) die Plasmakonzentration von Saxagliptin erhöhen oder senken.

Sitagliptin Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung können CYP3A4-Inhibitoren (► 3.7) zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Sitagliptin führen.

Empfohlene Maßnahmen

Die Patienten sollten über das erhöhte Risiko für eine Hypoglykämie informiert werden, den Blutzucker regelmäßig kontrollieren und immer Traubenzucker für die erste Hilfe mit sich führen. Eine Woche vor geplanten Operationen sollten die Arzneipflanzen in Absprache mit den behandelnden Ärzten abgesetzt werden.

Wirkungsminderung

Antidiabetika Sympathomimetisch wirkende Arzneipflanzen (► 3.24) sowie Laxantien in Langzeitanwendung (► 3.20) und diuretisch wirkende Arzneipflanzen (► 3.8) können die Wirkung von Antidiabetika beeinträchtigen. Bei einer Kombination mit Arzneipflanzen, die den Blutzucker anheben, müssen die Blutwerte engmaschig kontrolliert werden.

Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit

Antidiabetika Absorbierend wirkende Arzneipflanzen und Aktivkohle können die Resorption der Arzneistoffe hemmen (► 3.20). Es sollte ein Abstand zur Anwendung der Phytotherapeutika von 30–60 Minuten eingehalten werden. Acarbose sollte nicht mit diesen Heilpflanzen verwendet werden.

Taigawurzel (*Eleutherococci radix*) hemmt P-Glykoprotein und kann so die Verteilung von Arzneistoffen theoretisch beeinflussen, klinische Fälle von Interaktionen sind nicht bekannt. Einige Autoren halten Wechselwirkungen mit Antidiabetika jedoch für möglich. Ferner kann Ginkgo (*Ginkgo folium*) die Clearance von Antidiabetika und Insulin beschleunigen und so einen Anstieg des Blutzuckerspiegels verursachen.

- **Empagliflozin** Eine gemeinsame Anwendung mit Induktoren der Isoenzyme der Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (► 3.25) sollte vermieden werden, da sie die Wirkung von Empagliflozin beeinträchtigen kann.
- **Glimepirid** Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP2C9-Induktoren sinkt der Plasmaspiegel von Glimepirid (► 3.7).
- **Gliclazid** Induktoren von CYP2C9 und CYP2C19 (► 3.7), wie Johanniskraut (*Hyperici herba*), reduzieren die Plasmakonzentration von Gliclazid.
- **Metformin** Eine Vorbehandlung mit Granatapfel (*Punica granatum*) kann die Wirkung von Metformin reduzieren.
- **Nateglinid** Johanniskraut (*Hyperici herba*) kann die Wirkung von Nateglinid beeinträchtigen.
- **Pioglitazon** Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP2C8-Induktoren sinkt der Plasmaspiegel (► 3.7). Die Wirkung von Pioglitazon kann beeinträchtigt sein.
- **Repaglinid** Bei Koadministration von CYP2C8- und CYP3A4-Induktoren (► 3.7), wie Johanniskraut (*Hyperici herba*), sinkt der Plasmaspiegel von Repaglinid.
- **Saxagliptin** hat einen aktiven Metaboliten. CYP3A4/5-Inhibitoren (► 3.7) erhöhen die Plasmaspiegel von Saxagliptin und senken gleichzeitig diejenigen des aktiven Metaboliten. Je nach Zubereitung kann *Da Huang* (*Rhei rhizoma et radix*) die Plasmakonzentration von Saxagliptin erhöhen oder senken.
- **Sitagliptin** *Moringa oleifera* reduziert die Wirkung von Sitagliptin.

- **Tolbutamid** *Xiao Chai Hu Tang* (Kleines Bupleuri Radix Dekokt) senkte im Tierversuch die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs. Der Rote Sonnenhut hemmte in einer Studie die Clearance von Tolbutamid durch Inhibition von CYP2C9 (► 3.7), während Ginkgo (*Ginkgo folium*) durch Induktion des Enzyms den Plasmaspiegel leicht senkte.

Empfohlene Maßnahmen

Antidiabetika Der Blutzucker sollte im Falle einer kombinierten Anwendung kontrolliert werden. Die Notwendigkeit einer Anpassung der Dosierung der Arzneistoffe sollte ggf. mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Dehydrierung

GLP-1-Rezeptor-Agonisten und SGLT-2-Inhibitoren erhöhen die Harnmenge. Auf diese Weise können sie die Wirkung diuretisch wirkender Arzneipflanzen (► 3.8) verstärken. Mögliche Folge ist eine Hypotonie oder Dehydrierung. Die gemeinsame Anwendung sollte, falls sie unvermeidlich ist, nur mit Vorsicht erfolgen.

Nierenschäden

Sulfonylharnstoffderivate und Analoga Eine Kombination mit Arzneipflanzen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, sollte unterbleiben, um eine Laktatazidose zu vermeiden.

Interaktionen mit Herzglykosiden

Acarbose Die Dosierung von Herzglykosiden muss möglicherweise neu eingestellt werden, da Acarbose die Bioverfügbarkeit der Herzglykoside verändert. Dies sollte auch bei der Koadministration von Adonisröschen (*Adonis herba*), Maiglöckchen (*Convallariae herba*), Meerzwiebel (*Scillae bulbus*) oder Oleander (*Oleandri folium*) beachtet werden.

Sitagliptin Bei Patienten, die anfällig für toxische Reaktionen auf Herzglykoside sind, sollte die Dosierung ggf. kontrolliert werden.

Anstieg der Herzfrequenz

Liraglutid Im Falle einer Koadministration von positiv chronotrop wirkenden Arzneipflanzen (► 3.6) kann der Einfluss des Arzneistoffs auf die Herzfrequenz verstärkt werden. Sollten Patienten über Herzrasen oder Palpitationen klagen, sollte der Arzt informiert werden, der Liraglutid verordnet hat. Zudem muss die gemeinsame Anwendung beendet werden.

Blutungen

Exenatid, Liraglutid, Semaglutid und Sulfonylharnstoffderivate (v. a. Gliclazid und Glimpirid) Die gemeinsame Anwendung der Wirkstoffe mit Arzneistoffen, die die Blutgerinnung hemmen, kann unter Umständen mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sein. Im Falle einer Kombination der Arzneistoffe mit Arzneipflanzen, die die Blutgerinnung hemmen (► 3.5), sollten daher sicherheitshalber die Gerinnungsparameter der Patienten überprüft werden. Wenn sich z. B. die Blutungszeit verlängert oder vermehrt Hämatome auftreten, sollten Nutzen und Risiken einer weiteren Koadministration zusammen mit dem behandelnden Arzt abgewogen werden.

Hinweise

GLP-1-Analoga verzögern die Magenentleerung. Der Wirkungseintritt vieler Arzneistoffe kann hierdurch verzögert werden. Dies kann sich analog auf die Wirkung von Arzneipflanzen und ihre Zubereitungen auswirken. Eine schrittweise Anpassung der Dosierung sollte nur erfolgen, wenn die gewünschte Wirkung ausbleibt.

Miglitol kann die Wirkung von Laxantien verstärken.

3.5 Blutgerinnung (Hämostase) hemmende Arzneipflanzen

Die folgenden Arzneipflanzen können im Falle einer Koadministration mit Arzneistoffen, die die Blutgerinnung hemmen, das Blutungsrisiko erhöhen. Bei einem Teil der Arzneipflanzen ist noch nicht abschließend geklärt, ob die Ursache pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt ist. Bisherige Studien haben gezeigt, dass sich diese Auswirkung erst im Laufe der ersten Behandlungswochen einstellt. Patienten sollten daher längerfristig engmaschig überwacht werden.

| Chinesische Arzneipflanzen | |
|--|--|
| <i>Bai Shao</i> (Paeoniae lactiflorae radix) | <i>Jue Ming Zi</i> (Cassiae semen) |
| <i>Bai Zhu</i> (Atractylodis macrocephalae rhizoma) | <i>Kuan Dong Hua</i> (Farfarae flos) |
| <i>Ban Lan Gen</i> (Isatidis radix) | <i>Kun Bu</i> (Laminariae thallus) |
| <i>Ban Zhi Lian</i> (Scutellariae barbatae herba) | <i>Ling Shi</i> (Ganoderma lucidum) |
| <i>Chi Shao</i> (Paeoniae radix rubra) | <i>Liu Ji Nu</i> (Artemisiae anomalae herba) |
| <i>Chuan Niu Xi</i> (Cyathulae radix) | <i>Lu Lu Tong</i> (Liquidambaris fructus) |
| <i>Chuan Shan Jia</i> (Manitis squama) | <i>Ma Bian Cao</i> (Verbenae herba) |
| <i>Chuan Xin Lian</i> (Andrographitis herba) | Maitake (Grifolia frondosa) |
| <i>Chuan Xiong</i> (Ligustici Wall radix) | <i>Mao Dong Qing</i> (Ilicis pubescentis radix) |
| <i>Ci Wu Jia</i> (Acanthopanax Senticosi Radix) | <i>Meng Chong</i> (Tabanus) |
| <i>Da Suan</i> (Allii sativi bulbus) | <i>Mo Yao</i> (Commiphora myrrha / Commiphora molmol Engler) |
| <i>Dan Shen</i> (Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma) | <i>Mu Zei</i> (Equiseti hiermalis herba) |
| <i>Dang Gui</i> (Angelica sinsensis radix) | <i>Niu Bang Zi</i> (Arctii lappae fructus) |
| <i>Dang Shen</i> (Codonopsis radix) | <i>Pu Gong Ying</i> (Taraxaci herba) |
| <i>Ding Jing Cao</i> (Linderniae herba) | <i>Qian Hu</i> (Peucedani radix) |
| <i>Ding Xiang</i> (Caryophylli Flos) | <i>Reishi</i> oder <i>Ling Shi</i> (Ganoderma lucidum) |
| <i>Dong Chong Xia Cao</i> (Cordyceps) | <i>Ren Shen</i> (Ginseng radix) |
| <i>Du Huo</i> (Angelicae pubescentis radix) | <i>Rou Gui</i> (Cinnamoni cortex) |
| <i>E Zhu</i> (Curcuma zedoariae rhizoma) | <i>San Leng</i> (Sparganii rhizoma) |
| <i>Gan Cao</i> (Glycyrrhizae radix) | <i>Sang Ji Sheng</i> (Taxilli herba) |

| | |
|--|---|
| <i>Gan Jiang</i> (Zingiberis rhizoma) ab 2–4 g/Tag | <i>Sha Ren</i> (Amomi fructus) |
| <i>Gan Qi</i> (Toxicodendri resina) | <i>Shan Zha</i> (Crataegi fructus) |
| <i>Ge Gen</i> (Puerariae lobatae radix) | <i>Sheng Jiang</i> (Zingiberis rhizoma) ab 2–4 g/Tag |
| <i>Gou Qi Zi</i> (Lycii fructus) | <i>Shui Zhi</i> (Hirudo) |
| <i>Gou Teng</i> (Uncariae ramulus cum uncis) | <i>Su He Xiang</i> (Styrax) |
| <i>Gui Zhi</i> (Cinnamoni cassiae ramulus) | <i>Tao Ren</i> (Persicae semen) |
| <i>Hong Hua</i> (Carthami flos) | <i>Tong Cao</i> (Tetrapanacis medulla) |
| <i>Hong Qu</i> (Monascus purpureus) | <i>Tu Bie Chong</i> (Eupolyphaga seu Steleophaga) |
| <i>Huang Qin</i> (Scutellaria radix) | <i>Xia Tian Wu</i> bzw. <i>Yan Huo So</i> (Corydalis decumbentis rhizoma) |
| <i>Hou Po</i> (Magnoliae officinalis cortex) | <i>Xie Bai</i> (Allii macrostemi bulbus) |
| <i>Hu Lu Ba</i> (Trigonellae foenugraeci semen) | <i>Ye Ju Hua</i> (Chrysanthemi indici flos) |
| <i>Hu Tao Ren</i> (Juglandis Semen) | <i>Yi Mu Cao</i> (Leonuri japonicae herba) |
| <i>Jiang Huang</i> (Curcuma longae rhizoma) | <i>Yin Xing Ye</i> (Ginkgo folium) |
| <i>Jiang Xiang</i> (Dalbergiae odoriferae lignum) | <i>Yu Jin</i> (Curcuma aromatica radix) |
| <i>Ji Xue Teng</i> (Spatholobi caulis bzw. Millettiae caulis et radix) | <i>Zhi Ke</i> bzw. <i>Zhi Qiao</i> (Citri aurantii fructus) |
| <i>Jin Bu Huan</i> (Lycopodii serrati herba) | |

Hinweise *Gan Cao* (Glycyrrhizae radix) enthält Cumarine und hemmt die Thrombozytenaggregation. Eine neuere Studie konnte jedoch sowohl gerinnungshemmende als auch gerinnungsaktivierende Wirkungsmechanismen aufzeigen. Insofern ist die Datenlage derzeit widersprüchlich. Zudem wird Süßholz zur Prävention und Therapie von Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt untersucht. Bezüglich *Ren Shen* (Ginseng radix) und *Yin Xing Ye* (Ginkgo folium) und ihrem Einfluss auf Warfarin sind die bisherigen Ergebnisse ebenfalls widersprüchlich. Einige Quellen bestätigen den Verdacht auf Interaktionen, andere nicht. In der Fachinformation wird auf eine mögliche Wirkungsminderung hingewiesen, allerdings unterscheidet die Fachinformation nicht zwischen amerikanischem und asiatischem Ginseng.

| Westliche Arzneipflanzen | |
|---|---|
| Alfalfasproun (Medicago sativa) | Mutterkraut (Tanacetii parthenii herba) |
| Benediktenkraut (Cnici benedicti herba) | Nachtkerzenöl (Oenotherae oleum raffinatun) |
| Bockshornklee (Trigonellae foenugraeci semen) | Nonisaft (Morinda citrifolia) |

| | |
|--|---|
| Boldo (<i>Boldo folium</i>) | Papayaenzyme (Papain) |
| Chaga-Pilz (<i>Inonotus obliquus</i>) | Pelargonienwurzel (<i>Pelargonii sidoidis radix</i>) |
| Chiasamen (<i>Salviae hispanicae semen</i>) | Petersilie (<i>Petroselinii herba, radix</i>) |
| Chinarinde (<i>Cinchonae cortex</i>) | Preiselbeere (<i>Vitis idaeae folium, fructus</i>) |
| Efeu (<i>Hederae folium</i>) | Rosmarin (<i>Rosmarini folium</i>) |
| Fiebertee (<i>Menyanthis trifol. folium</i>) | Roskastanie (<i>Aesculi fructus</i>) |
| Heidelbeere, Extrakte der (<i>Myrtilli extractum</i>), bei hoher Dosierung | Rotklee (<i>Trifolii pratensis flos</i>) |
| Cranberry (<i>Vaccinii macrocarpon fructus</i>) | Sägepalmfrüchte (<i>Sabalii fructus</i>) |
| Feldstiefmütterchen (<i>Violae tricoloris herba</i>) | Schafgarbe (<i>Millefolii herba</i>) |
| Javanische Gelbwurz (<i>Curcumae xanthorrhizae rhizoma</i>) | Steinklee (<i>Melilotii herba</i>) |
| Gelee Royal | Tamarinde (<i>Tamarindus indica</i>) |
| Granatapfel (<i>Punica granatum</i>) | Thymian (<i>Thymi herba</i>) |
| Herzgespann (<i>Leonuri cardiacae herba</i>) | Wachsmyrtenwurzelrinde (<i>Myricae cortex radices</i>) |
| Kapuzinerkresse (<i>Tropaeolum majus</i>) | Weidenrinde (<i>Salicis cortex</i>) |
| Kelp (<i>Laminaria digitata</i>) | Weihrauch (<i>Olibanum indicum</i>) |
| Kürbis (<i>Cucurbitae peponis semen</i>) | Weißdorn (<i>Crataegi folium cum flore</i>) |
| Leinsamen (<i>Lini semen</i>) | Wermut (<i>Absinthii herba</i>) |
| Liebstockel (<i>Levistici radix</i>) | Zitterpappelrinde, Amerikanische (<i>Populi cortex</i>) |
| Mädesüß (<i>Spireae ulmariae flos / herba</i>) | |

Hinweise Es ist ein Fall einer gemeinsamen Anwendung von Boldo und Bockshornkleesamen unter Warfarin-Therapie dokumentiert, die zu einem Anstieg des INR führte. Dabei blieb unklar, ob Boldo den bekannten Effekt der Bockshornkleesamen steigerte.

Auch die aus der ayurvedischen Medizin bekannte Beere des Amlabaums (*Embllica officinalis*) hemmt die Thrombozytenaggregation. Die Angaben zu Safran (*Crocistigma*) sind widersprüchlich.