

25 Jahre Südtiroler Herbstgespräche

Südtirol liegt doch am Meer...

Bionik als »Zuckerl« und dann spannende Fortbildung zum Thema Interaktionspotenzial pflanzlicher Wirkstoffe – das waren die Highlights der Südtiroler Herbstgespräche 2010, die ausnahmsweise in Abbazia stattfanden.

von **MAG. PHARM. DR. ALFRED KLEMENT**

Die ausnahmsweise Verlagerung der Herbstgespräche für Pharmazeuten nach Abbazia ließ die Teilnehmerzahl an den Südtiroler Herbstgesprächen 2010 – die mittlerweile ihr 25. Jubiläum feierten – anwachsen. Sichtlich verfügt Abbazia als ehemalige »Sommerfrische« der Monarchie noch immer über Anziehungskraft, so wie das vom wissenschaftlichen Leiter der Tagung *Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Kubelka* ausgearbeitete Programm, das gleich am ersten Abend einen Höhepunkt offerierte, nämlich einen Vortrag von *Univ.-Prof. Dr. Bernd Löttsch*. Der engagierte Biologe sorgte einst als Umweltaktivist in der Hainburger Au und als Gegner der Neusiedlersee-Autobrücke für Diskussion. Er wurde später zum Generaldirektor des Naturhistorischen Museums in Wien ernannt, das er in seiner Amtszeit modernisierte und zu einem Anziehungspunkt für alle Naturliebhaber machte.



Univ.-Prof. Dr. Bernd Löttsch

Luftfahrt

Am Beispiel des Fliegens demonstrierte *Prof. Löttsch* die anfangs ergebnislos gebliebenen Versuche des Menschen, den Vogelflug nachzuahmen, bis es dann den Gebrüdern *Wright* gelang, sich tatsächlich in die Luft zu erheben und eine zeitlang zu fliegen. Der österreichische Flugpionier *Igo Etrich* und die nach ihm benannte »Etrich-Taube« lösten das Problem des Fliegens und des Steuerns auf besondere Weise und orientierten sich bei der Flü-

gelform am fliegenden Samen einer tropischen Baumliane. Die vom Flugsamen der *Zanonia macrocarpa* abgeleitete Tragflächenform war nämlich äußerst eigenstabil. Der erste Flug fand übrigens am 29. November 1909 am Flugfeld in Wiener Neustadt statt.

Ein anderes Beispiel für genutzte Erkenntnisse aus der Natur ist die raue, sandpapierartige Haut der Haie, die einen sehr gerin-

gen Strömungswiderstand beim Schwimmen aufweist. Mit ähnlich gerillten Schuppen an den Tragflächen und dem Rumpf von Flugzeugen konnte der Kerosinbedarf z.B. beim Airbus beträchtlich gesenkt werden.

Oberflächeneffekte

Der wohl bekannteste Terminus aus der Bionik ist der »Lotus-Effekt«. Die Lotusblume wird im Buddhismus als Gleichnis für die reine Seele verwendet, die vom Sumpf der Welt nicht befleckt werden kann. Schmutziges Wasser perlt von der weißen Blütenoberfläche ab, weil kleine Unebenheiten die Adhäsion vermindern. Mit solchen Unebenheiten versehene Hochhausfassaden und Fenster bleiben ebenfalls sauber. Bestimmte Gecko-Arten haben an den Füßen Haftmechanismen,



die ihnen das Laufen auf glatten Oberflächen erlauben. Ihre Haftfähigkeit ist mit 25 kg belastbar! Sie beruht auf der perfekten Adhäsion durch ihre, mit Milliarden feinsten Härchen besetzten Füße, bei der sie sich der Van der Waals-Kräfte bedienen. Das erlaubt ihnen sogar kopfüber auf Glasscheiben zu laufen. Die Haftfähigkeit der Gecko-Füße wird im Nanometer-Bereich durch Feuchtigkeit noch gesteigert.

Lichteffizienz

Licht spielt in manchen Lebensräumen, wie in der Tiefsee beim Nahrungserwerb, und bei der Paarung (z.B. Leuchtkäfer) eine wichtige Rolle. Die Technik geht gegenwärtig bei der Erzeugung von Licht mit der eingesetzten Energie viel verschwenderischer um als die Natur, wie die prozentuale Umsetzung der eingesetzten Energie in Licht demonstriert:

- Glühlampe 4 %
- Halogenlampe 7 %
- Leuchtstoffröhre 17 %
- Leuchtdioden 25 %
- Biolumineszenz 58 %

Die Tiefseeforschung erhofft sich mit der Erforschung kalter Lichtquellen, die im Prinzip auf Leuchtbakterien zurückgehen, eine Effizienzsteigerung.

Weitere Beispiele

● Heuschrecken sind bekanntlich besonders reaktionsschnell und daher kaum zu fangen. Dies beruht auf einer besonderen

Bionik – das Genie der Natur

Vor dem festlichen Abendessen im Grand Hotel Adriatic in Opatija nahm *Prof. Löttsch* zur Entwicklung der Technik Stellung, bei der die Menschen immer wieder auf natürliche Vorbilder zurückgreifen. Der Begriff Bionik, so *Prof. Löttsch*, ist eine Kombination aus Biologie und Technik, der erstmals in dieser Form 1920 von einem Ingenieur verwendet wurde. Er beschreibt das »Lernen vom Lebendigen«, wobei bloßes Nachahmen der Natur noch nicht Bionik ist, sondern erst, wenn die Ingenieurskunst mit technischen Materialien ähnliche Effekte erzielt wie die Natur.





Beginn der botanischen
Wanderung im Hafen

Form der Reizleitung. Derzeit wird laut *Prof. Lötsch* versucht, solche Reizleitungsmechanismen als Auslöser von Aufprallvorrichtungen in Autos zu konzipieren.

- Pinguine sind exzellente Schwimmer mit äußerst geringem Strömungswiderstand (cd-Wert). Ihr cd-Wert beträgt nur 0,026. Zum Vergleich: Rennautos haben einen cd-Wert von 0,3 bis 0,13, die Tragflügel von Flugzeugen 0,08! Außerdem ist ihr Flossenantrieb energetisch wesentlich günstiger als der von Schiffsschrauben.

- Wie sparsam die Natur mit dem Materialeinsatz umgeht, kann man an Pflanzen, Skeletten und Strukturen ablesen. *Prof. Lötsch* brachte zahlreiche Beispiele, wie die Natur den Kraftlinien folgend Verstärkungen einbaut wo sie nötig sind, und nannte u.a. das Algensklett, den Hüftknochen, den Insektenflügel und die Rippen

von Pflanzenstängeln. Anhand eines gefalteten Blatt Papiers demonstrierte er den stabilisierenden Effekt von derartigen Faltungen.

Prof. Lötsch gab abschließend zu verstehen, dass »künstliche Naturprodukte« nichts mit Bionik zu tun haben und nannte dazu Kunstseide, Kunstharz und Kunststoffe ganz allgemein. Ist also die Bionik das »Patentamt« der Natur? Nach *Prof. Lötsch* nicht, weil bei der Bionik die Ingenieurskunst ein wesentlicher Bestandteil ist.

Pflanzliche Wirkstoffe und ihr Interaktionspotenzial

Mediziner sind immer wieder über das Interaktionspotenzial der scheinbar so harmlosen Phytopharmaka erstaunt! *Univ.-Prof. Dr. Matthias Unger*, Universität Würzburg, hielt einen aufschlussreichen Vortrag über die Bedeutung der pharmakokinetischen Interaktionen bei den Phytos. Die Einflussfaktoren auf die Kinetik von Arzneimitteln sind vielfältig. Sie hängen von der Magenpassage, vom Flüssigkeitsvolumen im Dünndarm (nur ca. 25 ml!), von der Cytochrom P450-Enzymausstattung im Darm und in der Leber sowie der Nierenfunktion ab, um nur die wichtigsten Faktoren zu nennen. Über das extrem substratunspecifische Enzym CYP 3A4 werden 50 bis 60% aller Arzneistoffe abgebaut. Es ist in den Enterozyten im Dünndarm lokalisiert. Dementsprechend häufig laufen Interaktionen über dieses Enzym ab. Insgesamt ist das Cytochrom P450-System am Metabolismus von 90% aller Arzneistoffe beteiligt! Den zweiten gewichtigen Einflussfaktor auf die Kinetik bilden p-Glykoproteine, die den zellulären Influx und Efflux be-

werkstelligen. Sie kommen in vielen Geweben vor, wie Dünndarm, Leber, Niere, Lymphozyten und bauen auch die Blut-Hirnschranke auf. Die p-Glykoproteine liefern einen signifikanten Beitrag zum »First pass«-Effekt von Arzneistoffen. Antihistaminika der ersten Generation wirkten z.B. deshalb sedierend, weil sie kein Substrat für p-Glykoprotein darstellen und deshalb



Univ.-Prof. Dr. Matthias
Unger

aus den Zellen des Nervensystems nicht wieder hinausgepumpt werden können. Bei den später folgenden Vertretern ist dies der Fall und deshalb fehlt ihnen die Sedierung als Nebenwirkung.

Fruchtsäfte und Arzneimittel

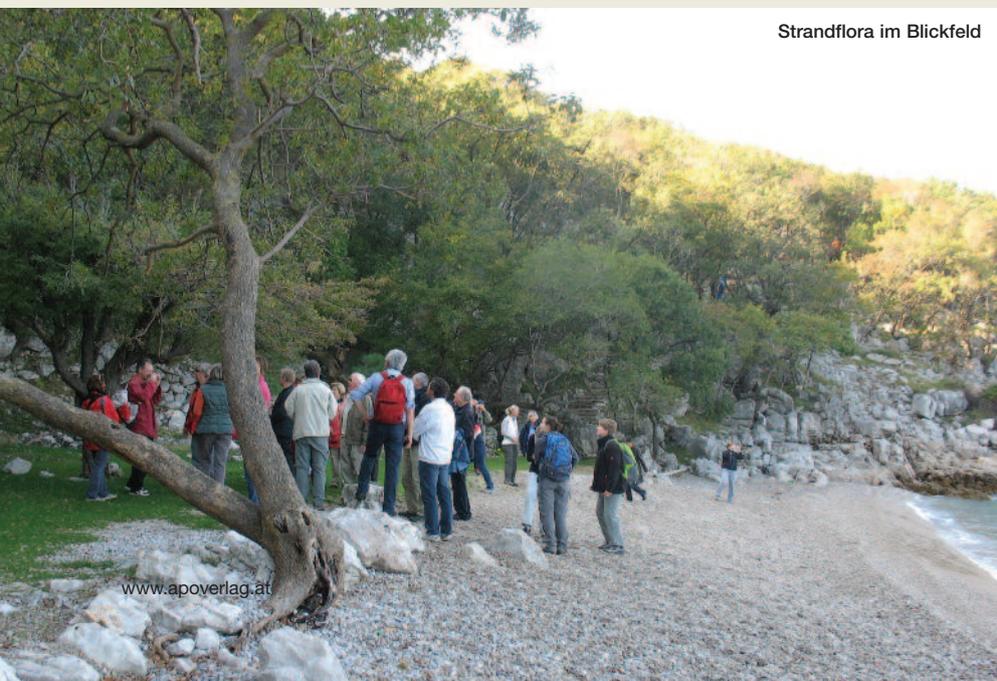
Grapefruit-Saft ist das bekannteste Beispiel für Wechselwirkungen von Arzneimittel Nahrungsmitteln. Es dauert nach dem Genuss von einem oder zwei Gläsern 2 bis 3 Tage, bis seine Hemmwirkung auf CYP 3A4 wieder abklingt. Dafür verantwortliche Inhaltsstoffe sind Furanocumarine wie die Tabelle 1 ausweist. Weil sie in Apfelsaft und Orangensaft fehlen, haben diese keinen negativen Einfluss auf CYP 3A4.

Prof. Unger wies darauf hin, dass Bitterorangensaft in Mitteleuropa wenig gebräuchlich ist. Es gibt allerdings von der Bitterorange (synonym Seville Orange, Pomeranze) ein Schalenextrakt als Schlankheitsmittel, das als Ersatz für das von der FDA verbotene Ephedrin benutzt wird. Citrus aurantium enthält nämlich »versteckt« Synephrin (Oxedrin).

Trinkt man allerdings 3 x täglich 200 ml Orangensaft über zwei Tage und nimmt am dritten Tag »Celiprolol« unmittelbar vor bzw. während des Orangensaft-Trunkes, dann sinkt die Bioverfügbarkeit dieses Betablockers fast auf null ab! Eine ganze Reihe von Fruchtsäften kann aktive Transportmechanismen in den Enterozyten bremsen und auf diese Weise die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln senken.

Fazit

Um allen Eventualitäten aus dem Weg zu gehen, sollen Arzneimittel ausschließlich mit Leitungswasser eingenommen werden.



Strandflora im Blickfeld

Fruchtsaft	Bergamottin	di-OH-Bergamottin	Bergapten
Grapefruitsaft	+++	+++	+
Orangensaft	-	-	-
Apfelsaft	-	-	-
Bitterorangensaft	+	+	+++

Tabelle 1: Furcumarine in Fruchtsäften

	Natures way capsules	Nature's resources capsules	Waalgreens finest natural tablets
Berberin	4,15 %	0,80 %	0,52 %
Hydrastin %	2,54 %	0,54 %	0,16 %
Tagliche Mengen			
von Berberin	140,6 mg	14,6 mg	16,8 mg
Tägliche Mengen			
von Hydrastin	73,8 mg	9,8 mg	6,4 mg

Tabelle 2 : Unger et al. Electrophoresis 2005 ; 26 : 2430 - 36

Die Risiken von Internetbestellungen

Unter den zahlreichen Beispielen von Interaktionen sind glücklicherweise nicht alle klinisch relevant. Häufig verwendete Extrakte auf der Basis von Ginkgo biloba, Echinacea purpurea und Silybum marianum gelten als gut untersucht und weisen kein relevantes Interaktionspotenzial auf. Zwei andere Beispiele hingegen belegen das Gegenteil:

Risikofall 1: »Goldenseal«

Hydrastis canadensis ist eine in Kanada und dem Osten der USA einheimische krautige Pflanze, deren Wurzeln traditionell bei Infekten der oberen Atemwege und bei Wunden eingesetzt werden. Bislang waren die dort beliebten Wurzelextrakte bei uns nicht erhältlich,

aber durch das Internet hat sich ihre Zugänglichkeit deutlich erhöht – und damit die von ihnen ausgehenden Gefahren, es kommt nämlich zu relevanten Interaktionen. Wenn man 900 mg Hydrastis-Extrakt pro Tag einen Monat lang einnimmt, nimmt die CYP 2D6- und CYP 3A4-Aktivität um 40 % ab! (Guerly et al. Clin Pharmacol Ther 2005 77: 415 – 26).

Kritischer Inhaltsstoff ist das unter Karzinomverdacht stehende Berberin, und kritisch sind die unterschiedlichen Zusammensetzungen der gehandelten Extrakte (siehe Tabelle 2). Präparate mit guter Extraktqualität haben in diesem Fall den Nachteil einer ausgeprägten Isoenzym-Hemmung.

Prof. Unger führte einen »in vitro«-Test mit Hydrastis-Extrakten unterschiedlicher Stärke durch und konnte erstmals darstellen, dass die Isoenzyme CYP 2C9 und

2C19 ebenfalls konzentrationsabhängig gehemmt werden!

Risikofall 2: Johanniskraut

Ein bekannt hohes Wechselwirkungspotenzial hat Johanniskraut, das die AUC einer Reihe von Substraten erniedrigt, was insbesondere bei Ciclosporin als Immunsuppressivum gefährlich sein kann. Die Ursache dafür ist bei der ausgeprägten Hemmung

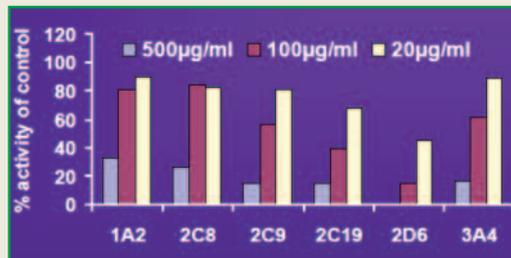


Tabelle 3: Ausmaß der Hemmung der Enzymaktivität nach Behandlung mit Hydrastis-Extrakten in unterschiedlichen Konzentrationen.

- der Isoenzyme CYP 2C9 / C19
- und CYP 3A4
- sowie von P-Glykoprotein zu suchen.

Prof. Unger wies darauf hin, dass bei der ersten Dosis von Johanniskraut die Enzymhemmung dominiert, nach Mehrfachgaben es aber zu einer Enzyminduktion kommt. Dieser Sachverhalt ließ sich bei der Veränderung der Voriconazol-Spiegel im Plasma beweisen:

- Die 1x-Gabe von 600 mg Jarsin führte zu einem Anstieg der AUC von »Voriconazol« um 22 %;
- bei der 15-tägigen durchgehenden Jarsin-Gabe von 900 mg kam es hingegen zu einem Abfall der Voriconazol-Spiegel um – 59 %.

Den zweiten Teil dieses Beitrages finden Sie demnächst in der ÖAZ.



PHARMA –
INDUSTRIE –
INFORMATION

Sigma-tau

Malaria: neues Standby-Präparat

Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica sind laut Weltgesundheitsorganisation WHO Artemisinin-basierte Kombinationspräparate (Artemisinin based combination therapies, »ACTs«). Ab Frühjahr 2011 steht reisenden Europäern die innovative Fixkombination Dihydroartemisinin/Piperaquin als Therapie und Standby-Therapie zur Verfügung. Gebieten mit niedrigem oder mittlerem Malariarisiko sollte die therapeutische Dosis eines Mittels als Standby- oder auch Selbstmedikations-Therapie mitgeführt werden, das bei Verdacht auf Malaria und bei fehlender Möglichkeit einer medizinischen Versorgung innerhalb von 24 Stunden eingesetzt werden kann, empfiehlt Prof. Dr. Hans Dieter Nothdurft, Leiter des Bereichs Reisemedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ein Arzt ist dennoch schnellstmöglich aufzusuchen. Für die Standby-Therapie steht nach der Zulassung durch die Europäische Zulassungsbehörde EMA voraussichtlich ab Frühjahr 2011 mit der Fixkombination Dihydroartemisinin/Piperaquin (DHA/PQP) ein neues und nebenwirkungsarmes ACT in Europa zur Verfügung. Es ist das erste Präparat mit dieser Wirkstoffkombination, das nach internationalen Qualitätsstandards (»Good Manufacturing Practice«, »Good Clinical Practice«) von sigma-tau und der internationalen, gemeinnützigen Organisation Medicines for Malaria Venture (MMV) entwickelt wurde. Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat DHA/PQP in diesem Jahr in ihre Empfehlung für die Firstline-Therapie aufgenommen, die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin (DTG) hat die Fixkombination in ihren Leitlinien 2010 bereits angekündigt.

Von der Kombination DHA/PQP verspricht sich Dozent DDr. Harald Noedl, Leiter der Arbeitsgruppe für Experimentelle Tropenmedizin und Feldforschung der Medizinischen Universität Wien, in Zukunft eine höhere Compliance, da sie