

Pflanzliche Immunmodulatoren

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Bauer

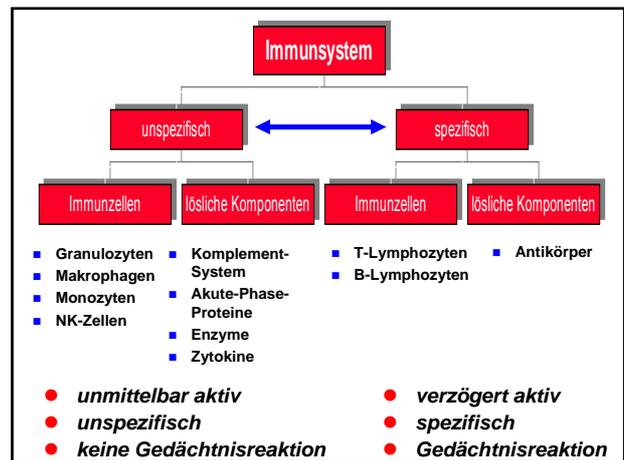


Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
Karl-Franzens-Universität Graz

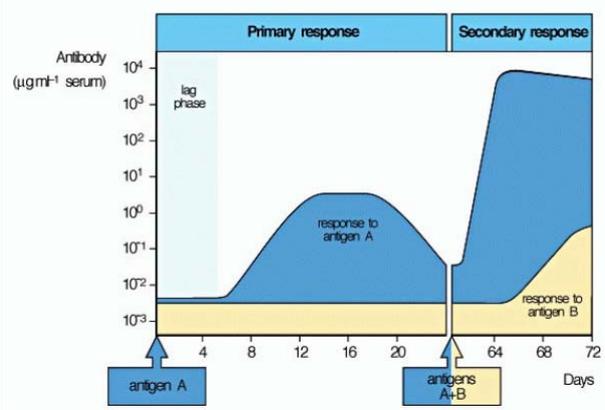
Pflanzliche Immunmodulatoren

- Was sind Immunmodulatoren ?
- Arzneipflanzen, die als Immunmodulatoren verwendet werden
- Der wissenschaftliche Erkenntnisstand bei Echinacea, Baptisia, Thuja, Eleutherococcus, Pelargonium und Uncaria

Immunmodulation = prophylaktisches oder therapeutisches Vorgehen, bei dem körpereigene Abwehrmechanismen je nach Bedarf stimuliert oder supprimiert werden.

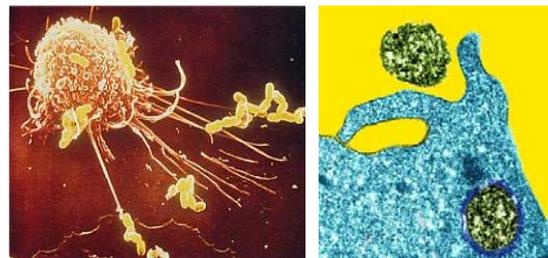


Kinetik der humoralen Immunantwort



Die Zielzellen von Immunstimulanzien

→ Granulozyten und Makrophagen



Gründe für eine temporäre Immunschwäche

- psychischer und physischer Stress
- hormonelle Umstellung
- Fehlernährung
- Umweltgifte
- systemische Grunderkrankungen
- vorangegangene Virusinfekte
- Suppression von Abwehrfaktoren durch Medikamente

Effekte von Antibiotika auf das Immunsystem

(Wüstenberg, Köhler, Stammwitz, 1997)

	Granulozytenfunktion, Chemotaxis	Phagozytose	Antikörperantwort	Reaktivität der T-Lymphozyten
Tetrazykline (z.B. Doxycyclin)		↓	↓	↓
Orale Penicilline (z.B. Amoxicillin)	-	Amoxicillin ↓	↓	Amoxicillin ↓
Macrolide (z.B. Erythromycin)	↓	↓	-	↓
Aminoglycoside (z.B. Gentamycin)	↓	- / ↓	n.u.	n.u.
Cotrimoxazol	↓	↓	↓	↓
Fusidinsäure	(Granulozytendepression) ↓	-	↓	n.u.

Einsatzbereiche pflanzlicher Immunmodulatoren

- Adjuvante Therapie bakterieller Infektionen
- Einfache virale Infekte
- Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei Patienten mit temporärer Immunsuppression
- Adjuvante Therapie bei rheumatoider Arthritis
- Adjuvante Therapie maligner Tumoren

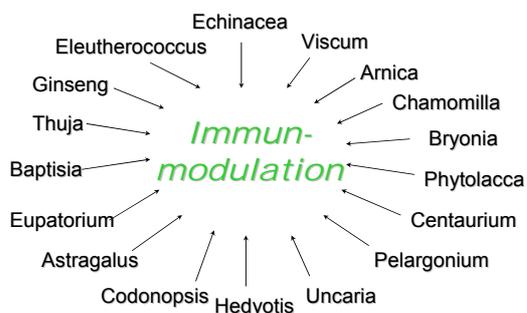
Häufigkeit von Erkältungskrankheiten

- ca. 200 Erkrankungen während eines Lebens
- Kinder: 6 - 10 Erkrankungen pro Jahr
- Erwachsene: 2 - 4 Erkrankungen pro Jahr
- Krankheitsdauer gewöhnlich 5 - 6 Tage
- Gesamtdauer: 2 - 3 Jahre

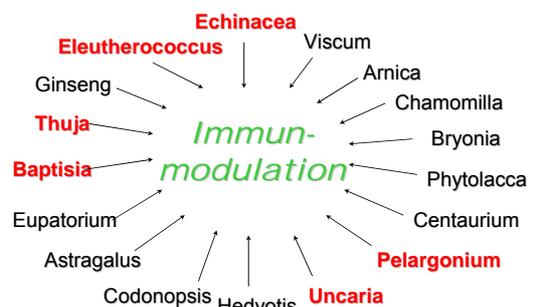


Enormer volkswirtschaftlicher Schaden !

Arzneipflanzen, von denen immunmodulierende Effekte bekannt sind



Arzneipflanzen, von denen immunmodulierende Effekte bekannt sind



Echinacea:

Verwendete Arten und Pflanzenteile



Echinacea purpurea
(Oberirdische Teile
und Wurzeln)



Echinacea pallida
(Wurzeln)



E. angustifolia
(Wurzeln)

"Echinacea"

Differenzierung Echinacea-haltiger Präparate

- wässrig-alkoholische Extrakte (als Tinkturen, Tabletten, Dragees)

z.B. Echinacea "Bioforce", Esberitox®

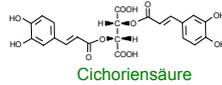
- Frischpflanzenpreßsäfte aus dem frischen Kraut von Echinacea purpurea (als Liquidum, Tabletten, Dragees)

z.B. Echinacin® "Madaus", Echinacea "ratiopharm"-Tropfen, Echinapur-Sirup, Sanvita Immun-Lösung

Die medizinisch verwendeten Echinacea-Arten und ihre wichtigsten Inhaltsstoffe

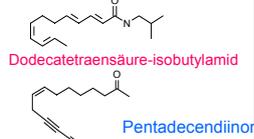
Echinacea purpurea

Wurzel Polysaccharide
Kraut Glykoproteine
Cichoriensäure
Alkamide



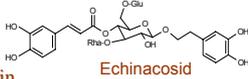
Echinacea pallida

Wurzel Polysaccharide
Glykoproteine
Ketoalkenine
Echinacosid



Echinacea angustifolia

Wurzel Glykoproteine
Alkamide
Echinacosid, Cynarin



Pharmakologisch relevante Inhaltsstoffe von Echinacea purpurea

Alkamide

- Stimulation der Phagozytose (Bauer *et al.*, 1989)
- Aktivierung von Makrophagen (Goel *et al.*, 2002)
- Hemmung der PG- und LT Synthese (Bauer *et al.*, 1994)
- Expression von TNF- α via CB2 und andere Signaltransduktionswege (Gertsch *et al.*, 2004)

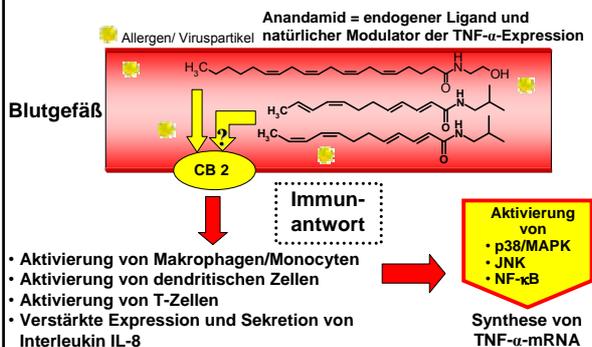
Kaffeesäurederivate

- Hemmung der Hyaluronidase (Orinda *et al.*, 1973)
- Radikalfängereigenschaften (Pacino *et al.*, 1995)
- Entzündungshemmung (Speroni *et al.*, 2002)

Glycoproteine/Polysaccharide

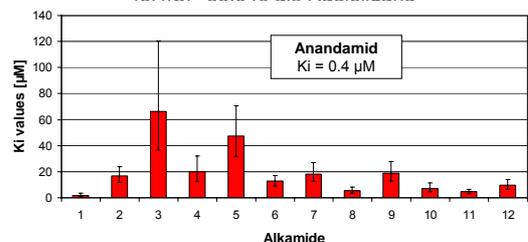
- Aktivierung von Makrophagen (Beuscher *et al.*, 1995)
- Stimulierung der Antikörperproduktion (Beuscher & Kopanski, 1987)
- Complement-Stimulation (Alban *et al.*, 2002)

Möglicher molekularer Wirkmechanismus von Echinacea-Alkamiden über Bindung an Cannabinoid-Rezeptoren



CB2-Rezeptoren als molekulares Target für Echinacea-Alkamide

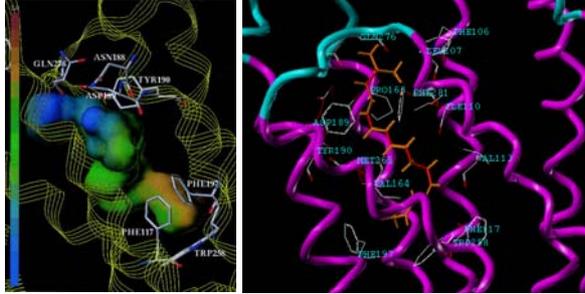
Bindung von Alkamiden an CB2-Rezeptoren in einem Standard-Rezeptorbindungs-Assay mit [³H]ICP-55.940 als Radioligand



K. Woelkart, W. Xu, A. Makriyannis, R.P. Picone, and R. Bauer
Planta Medica 71, 701 - 705 (2005)

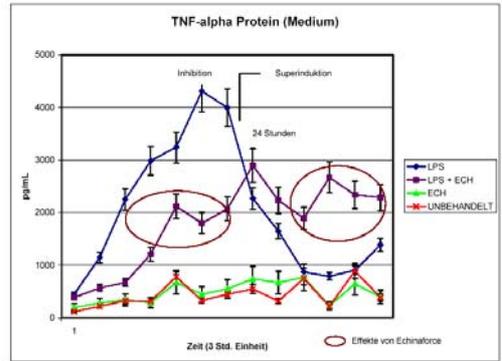
Interaktion von Echinacea-Alkamiden mit dem CB2 Rezeptor

Raduner S, Majewska A, Chen JZ, Xie XQ, Hamon J, Faller B, Altmann KH, Gertsch J. *J. Biol. Chem.* 281(20): 14192-206 (2006)



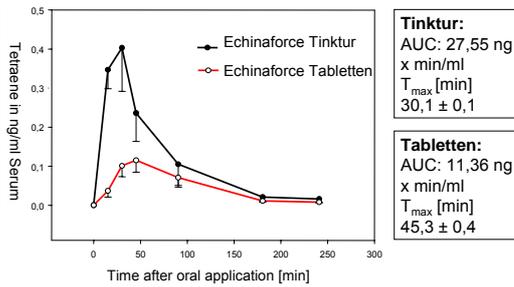
Modulation der TNF α Genexpression in humanen Monocyten/Makrophagen

Gertsch, Schoop, Kuenzle, Suter, *FEBS Lett.* 577(3): 563-9 (2004)



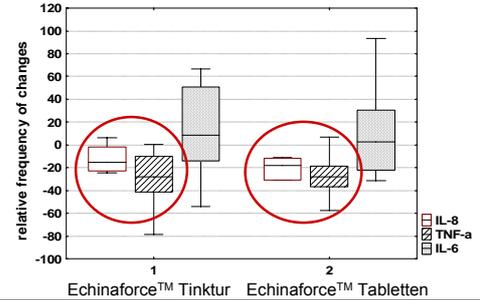
Pharmakokinetik der Echinacea-Alkamide nach oraler Applikation

Wölkart K., Marth E., Suter A., Schoop R., Raggam R.B., Koidl C., Kleinhappl B. und Bauer, R.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 44, 401-408 (2006)



Ex vivo Effekte von Echinacea purpurea-Zubereitungen auf die Cytokin-Konzentration im Vollblut 24 h nach Stimulation mit LPS

K. Woelkart, et al., *Int J Clin Pharmacol & Ther.* 44, 401 - 408 (2006)



The New York Times
nytimes.com

July 28, 2005

Study Says Echinacea Has No Effect on Colds

Turner, R.B., Bauer, R., Wölkart, K., Hulsey, T.C., Gangemi, J.D.

Evaluation of Chemically Defined Preparations of Echinacea angustifolia roots for Prevention and Tre-atment of Experimental Rhinovirus Infections
N. Engl. J. Med. 2005 Jul 28; 353(4): 341-8.

Drei spezifische Zubereitungen von *Echinacea angustifolia* Wurzeln hatten bei einer Dosis von 900 mg Wurzläquivalent pro Tag keinen signifikanten Effekt in einem experimentellen Rhinovirus-Challenge-Modell.

Mögliche Erklärungen

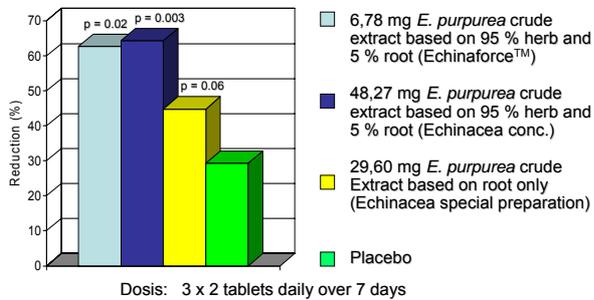


- Dosis zu niedrig?
- Fallzahlen zu gering?
- Modell nicht geeignet?
- Präparationen unwirksam?

Randomized double blind clinical study with hydroalcoholic tinctures of *Echinacea purpurea*

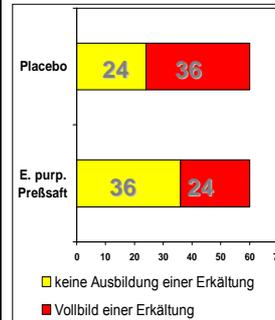
Brinkeborn et al., *Phytomedicine* 6(1), 1-5 (1999)

Reduction of complaint index in doctors judgement (n = 246)



Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit *Echinacea purpurea* Preßsaft

Hoheisel et al. (1997) *Europ. J. Clin. Res.* 9, 261-268



Patienten:

Erwachsene mit häufigen Infekten der oberen Atemwege

Verum (n = 60):

Echinacea purpurea Preßsaft, stab. mit Ethanol

Plazebo (n = 60):

Gefärbter verdünnter Ethanol

Behandlungsschema:

Beginn der Medikation bei

initialen Symptomen; 1. Tag 20

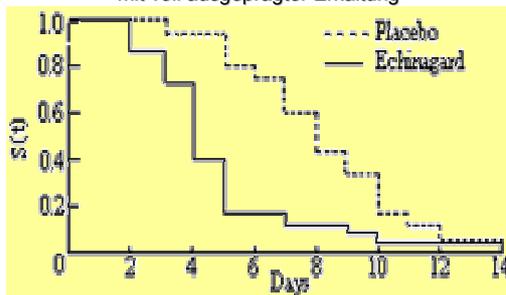
Tropfen alle zwei Stunden; dann

über 10 Tage 20 Tropfen

dreimal täglich

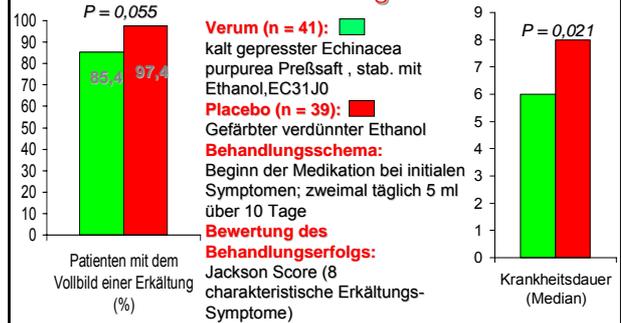
Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit *Echinacea purpurea* Preßsaft

Abklingen der Symptome bei den Patienten mit voll ausgeprägter Erkältung



Hoheisel et al. (1997) *Europ. J. Clin. Res.* 9, 261-268

Placebo kontrollierte Doppelblindstudie mit *Echinacea purpurea* Preßsaft zur Behandlung von Erkältungen



Schulten et al., *Arzneim.-Forsch. /Drug Res.*, 563-568 (2001)

Review klinischer Studien mit *Echinacea*-Zubereitungen

- Insgesamt wurden 16 randomisierte kontrollierte klinische Studien mit *Echinacea*-Mono-Zubereitungen erfaßt
- Es wurde auf die großen Unterschiede in der Zusammensetzung der *Echinacea*-Präparate hingewiesen
- Es festgestellt, dass es einige Beweise gibt, dass Zubereitungen aus den oberirdischen Teilen von *Echinacea purpurea* Wirksamkeit bei einer frühzeitigen Behandlung von Erkältungen besitzen, dass es aber auch widersprüchliche Ergebnisse gibt.
- Ein nützlicher Effekt für andere *Echinacea*-Zubereitungen und für präventive Zwecke wird als möglich erachtet, er ist jedoch bisher nicht in wiederholten randomisierten Studien gezeigt worden.

Linde, K., Barrett, B., Wölkart, K., Bauer, R., Melchart, D.
Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD000530.

Echinacea: Anwendungsempfehlungen, Nebenwirkungen und Risikoabschätzung

- **ununterbrochen nicht länger als 8 Wochen anwenden**
- **bei oraler Einnahme selten allergische Reaktionen vom Typ 1 (Korbblütlerallergie)**
- **es wurden Hautausschlag, Juckreiz, selten Gesichtsschwellung, Atemnot, Schwindel und Blutdruckabfall beobachtet**
- **aufgrund grundsätzlicher Überlegungen nicht anzuwenden bei progredienten Systemerkrankungen wie Tuberkulose, Leukosen, Kollagenosen und Multipler Sklerose; AIDS-Erkrankung und HIV Infektion, sowie anderen Autoimmunerkrankungen**

Summitates Thujae

Thuja occidentalis L., Cupressaceae



Heimat: Nordamerika

Anwendung:

- bei viralen Infektionen;
- als unspezifisches Immunstimulans;
- in der Homöopathie bei Affektionen der Haut und Schleimhäute (Warzen)

Inhaltsstoffe von *Thuja occidentalis*

• 0,6 % ätherisches Öl

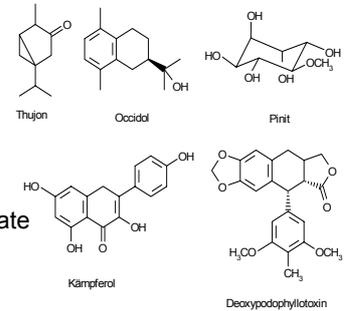
• 1,3 % Gerbstoffe

• Cyclite

• Flavonoide

• Podophyllotoxinderivate

• Polysaccharide



Baptisia tinctoriae radix

Wilder Indigo, *Baptisia tinctoria*, Fabaceae



Heimat:

Nordamerika

Traditionelle Anwendung:

- bei Wunden, Hämatomen und Prellungen
- Behandlung septischer und typhöser Zustände

Inhaltsstoffe von *Baptisia tinctoriae radix*

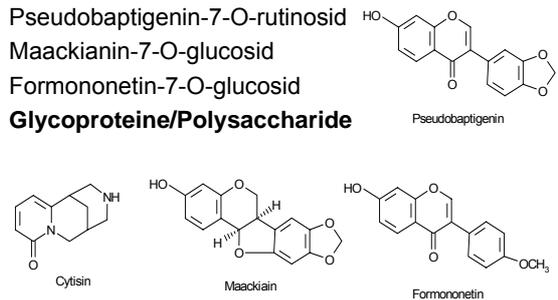
• Chinolizidin-Alkaloide (Cytisin)

• Pseudobaptigenin-7-O-rutinosid

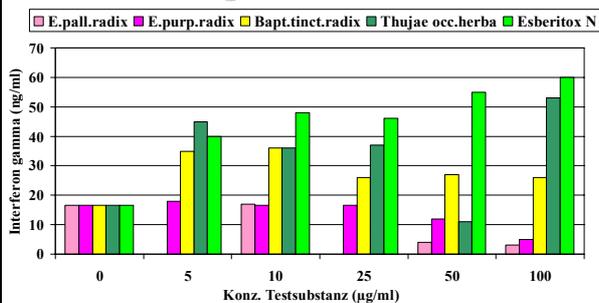
• Maackianin-7-O-glucosid

• Formononetin-7-O-glucosid

• Glycoproteine/Polysaccharide

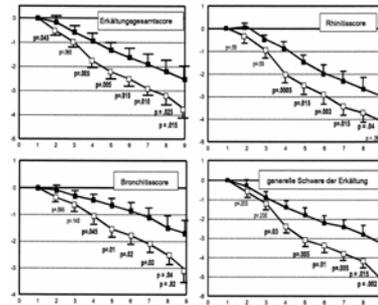


Induktion von Interferon- γ durch Einzelextrakte und die gesamte Mischung von Esberitox[®] N



Köhler et al., Wien Med. Wochenschr 152: 393 (2002)

Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Multicenterstudie mit einer Kombination aus Echinacea, Baptisia und Thuja bei akuten viralen Atemwegsinfekten



GCP konforme Studie mit 242 Patienten

Dosis: 3 x 3 Tbl. tgl. mit 0,215 ml hydroalk. Extr. (30 % Ethanol; 1:11) equiv. zu 2 mg Herba Thujae occid., 7,5 mg Rad. Echinaceae (purp. /pallid. 1+1), und 10 mg Radix Baptisiae tinct.

Köhler et al., Wien Med Wochenschr 152: 393 (2002)

Sibirischer Ginseng - Taigawurzel
Eleutherococcus senticosus,
 syn. *Acanthopanax senticosus*, Araliaceae



Traditionelle Anwendung:

- Stärkungsmittel
- Tonikum
- Adaptogen (Brekhman)

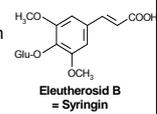
Inhaltsstoffe von
Eleutherococcus senticosus

Eleutheroside

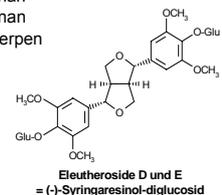
- A Daucosterol (Sitosterin-3-O-glucosid)
- B Syringin
- B1 Isofraxidin-7-O-glucosid
- B4 (-)-Sesamin
- C Methyl-galaktosid
- D (-)-Syringaresinol-diglucosid
- E Andere Kristallform von Eleutherosid D
- I Mussenin B (Oleanolsäure-glykosid)

Substanzklasse

- Sterin
- Phenylpropan
- Cumarin
- Lignan
- Zucker
- Lignan
- Triterpen



(-)-Syringaresinol
 Chlorogensäure, Kaffeesäure,
 Coniferylaldehyd, Sinapylalkohol



Polysaccharide

Sibirischer Ginseng - Taigawurzel
Eleutherococcus senticosus,
 syn. *Acanthopanax senticosus*, Araliaceae

Nachgewiesene pharmakologische Wirkungen:

- erhöht bei Meerschweinchen bzw. Ratten die Phagozytoserate der Peritonealmakrophagen und Granulozyten
- bei gesunden Probanden wird nach Gabe des Fluidextraktes die Zahl der T-Lymphozyten gesteigert
- erhöht das Gewicht der Milz und die Zahl der Milz-Makrophagen
- verstärkt die Produktion von Immunglobulinen
- verstärkt die Ausschüttung von Interferon- γ durch Lymphozyten
- erhöht die Aktivität von NK-Zellen, T-Helferzellen und zytotoxischen Lymphozyten

Sibirischer Ginseng - Taigawurzel
Eleutherococcus senticosus,
 syn. *Acanthopanax senticosus*, Araliaceae

Anwendungsempfehlungen der Kommission E:

- als Tonikum zur Stärkung und Kräftigung bei Müdigkeits- und Schwächegefühl
- bei nachlassender Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit
- in der Rekonvaleszenz

Kontraindikation: Bluthochdruck

Anwendungsdauer: nicht länger als 3 Monate

Kap-Pelargonie -
Pelargonium sidoides DC. (Geraniaceae)



Herkunft: Südafrika

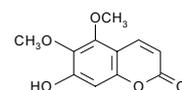
Traditionelle Anwendung:

- Bronchialerkrankungen (Tuberkulose)
- Durchfall
- Leberbeschwerden
- Dysmenorrhoe

Wurzeln von *Pelargonium sidoides*
 Inhaltsstoffe



- Cumarine (Umckalin u.a.)



- Gallussäure und -ester
- Flavan-3-ole (Afzelin u.a.)
- 9 % Polyphenole (Proanthocyanidine und Gallo-catechinderivate)

Pharmakologische Effekte der Wurzeln von *Pelargonium sidoides*



- bakteriostatische Wirkung der Cumarine (z.B. Umckalin)
- antibakterielle Wirkung u.a. gegen *S. aureus* (Umckalin, Gallussäure-methylester)
- Induktion der NO-Bildung in Makrophagen (Gallussäure)
- Induktion der Sekretion von Interferon und TNF- α in EMC-Virus-infizierten Fibroblasten (Gallussäure)
- schleimlösender Effekt

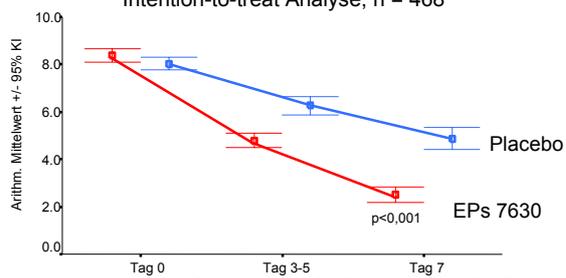
Klinischer Wirkungsnachweis von Umckaloabo®



- bisher neun randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit EPs 7630 (ethanolischer Auszug (1:9-11) der Wurzel von *Pelargonium sidoides*)
- insgesamt an 1477 Patienten mit akuter Bronchitis oder Tonsillopharyngitis getestet
- darunter 680 Kinder im Alter von 6 - 12 Jahren

Randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit EPs 7630 an Erwachsenen mit akuter Bronchitis

Gesamtscore der bronchitistypischen Symptome
Intention-to-treat Analyse, n = 468



Anwendungsempfehlungen für Umckaloabo®

Anwendungsgebiete:

- akute und chronische Infektionen der Atemwege und des Hals-Nasen-Ohrenbereichs

Nebenwirkungen:

- keine bekannt

Kontraindikationen:

- Blutgerinnungsstörungen oder Therapie mit Antikoagulantien
- Leber- und Nierenerkrankungen
- Schwangerschaft und Stillzeit

Uña de Gato, Katzenkrallen



Wurzeln und Wurzelrinde werden in den Anden traditionell bei Infektionen, Rheuma und Krebs eingesetzt.

Uncaria tomentosa
(Willd.) DC



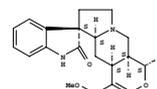
Uncaria guianensis
(Aubl.) Gmel.



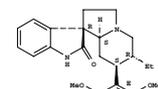
Bauhinia aculeata
Byttneria hirsuta
Caesalpinia sp.
Celtis icuanae
Clerodendron sp.
Doxantha unguis
Lantana camara
Macfadyena uncata
Martynia annua
Mimosa acantoloba
etc.

Uña de Gato, Katzenkrallen

Uncaria tomentosa (Willd.) DC



7-Isopteropodin

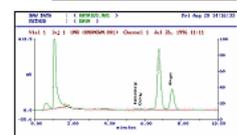
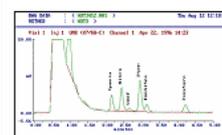


Rhynchophyllin

Pentazyklische OA

Zwei Chemotypen

Tetrazyklische OA



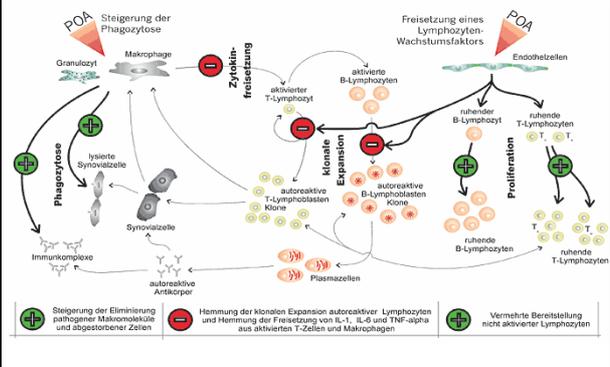
Uña de Gato, Katzenkrallen



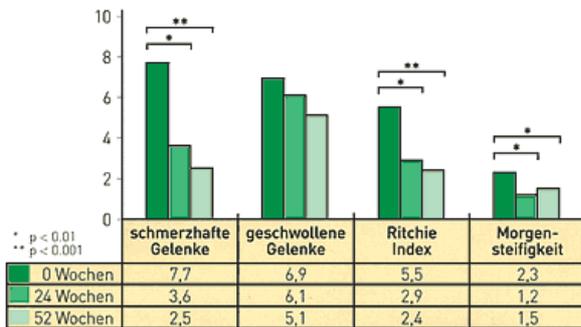
Pharmakologische Wirkungen:

- Pentazyklische Oxindolalkaloide (Isopteropodin) besitzen immunmodulierende Wirkungen (Wagner et al, *Planta Med.* 1985)
- Ein auf POA standardisierter Extrakt stimuliert ruhende und hemmt hochreaktive Lymphoblasten (Raji, Jurkat) (Wurm et al., *Planta Med.* 1998)
- Ein auf POA standardisierter Extrakt hemmt die Produktion von $TNF\alpha$ und besitzt antioxidative Eigenschaften (Sandoval et al., *Free Radic. Biol. Med.* 2000)
- Extrakte und Alkaloidmischungen modulieren durch Interferon- γ induzierte immunbiochemische Reaktionen (Winkler et al, *Planta Med.* 2004)

Immunmodulierende Wirkung von *Uncaria tomentosa* Extrakt



Uña de Gato, Doppelblindstudie mit einem POA Extrakt von *Uncaria tomentosa* bei Rheumatoider Arthritis



Mur E., Hartig F., Eibl G., Schirmer M. J. *Rheumatology* 29: 678–681 (2002)

Uña de Gato, Katzenkrallen

In Österreich als Arzneispezialität registriert:

Krallendorf®-Kapseln (rezept- und apothekenpflichtig)

- 1 Kapsel enthält 20 mg eines wässrig-sauer extrahierten Trockenextraktes aus Radix *Uncariae tomentosae* (pentazyklischer Chemotyp), standardisiert auf mind. 13 mg/g pentazyklische Oxindolalkaloide und max. 0,5 mg/g tetrazyklische Oxindolalkaloide.
- Indikation: Als Zusatzbehandlung zu einer antirheumatischen Basistherapie und im Bedarfsfall einer Schmerztherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Schlußfolgerungen

- Das therapeutische Konzept der Immunmodulation kann rational überprüft werden.
- Im wesentlichen handelt es sich um Effekte auf das unspezifische Immunsystem.
- Für einige Arzneipflanzen liegen bereits kontrollierte klinische Studien vor. Sie sollten jedoch durch weitere Studien ergänzt werden.
- Teilweise fehlen noch Erkenntnisse zum molekularen Wirkmechanismus und zur optimalen Dosis.

Willkommen in Graz 2007

First announcement

55th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research

Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung – GA

Graz, Austria
September 2 – 6, 2007
<http://www.ga2007.org>