



ZNS-aktive Phytopharmaka: Johanniskraut und Ginkgo

Was macht den Unterschied?

Beratungshilfen für die Selbstmedikation

Dr. Christian Ude | Stern Apotheke Darmstadt

Dr. Mario Wurglics | Goethe Universität Frankfurt

Isny | 15.11.2016

Phytotherapie heute





Nahrungsergänzungsmittel

Phytopharmaka

Homöopathika





- reguläre Zulassung (§ 21 AMG)
- Indikationsbezogener Wirksamkeitsnachweis
- Belegte Unbedenklichkeit



Traditionelle Phytotherapie

- vereinfachtes Registrierungsverfahren (§ 39a AMG)
- Tradierte Anwendung
- Wirksamkeit und Unbedenklichkeit werden daraus abgeleitet

Wir bitten um Ihre Mitarbeit







Zum Thema Phytotherapie stimme ich folgender Aussage zu:

A) Ich empfehle gerne pflanzliche Arzneimittel. Bei der Präparate-Auswahl fühle ich mich sicher, da mir die Qualitätsunterschiede zwischen verschiedenen Präparaten bekannt sind.

B) Ich empfehle gerne pflanzliche Arzneimittel, allerdings fühle mich unsicher bei der Auswahl des Präparates. Ich kann schlecht einschätzen wie gut die Wirksamkeit eines **www.eduvote.de**^{20%} Phytopharmakons belegt ist.

C) Ich empfehle lieber chemischsynthetische Präparate. Da ist mir Wirkung, Wirksamkeit und Status der Präparate klar.



Ude/Wurglics







Johanniskraut

eine bedeutende Arzneipflanze



Johanniskraut – Hypericum perforatum

- Johanniskraut gehört zu den bestuntersuchten Arzneipflanzen
- einzige pflanzliche Alternative zu chemischsynthetischen Antidepressiva
- 17 Monopräparate in der Roten Liste
- zusätzlich noch Kombipräparate und Tees



Arzneipflanzengarten Riedberg





Johanniskraut | Patientenfall

Praxisfall:

Patientin

- weiblich
- 34 Jahre



• "Ich hätte gerne ein Johanniskraut-Präparat!"





Johanniskraut | Beratung

- Einstieg in Beratungsgespräch nach ABDA-Leitlinien
 - Kunde = Patient?, Alter, weitere Medikation, usw.
 - Hinterfragen des Kundenwunsches
 - Abfragen der Kundenerwartung
 - Auswahl des Arzneimittels u. damit des Extraktes

- Einnahme-Schema und Dauer der Einnahme besprechen
- Über potentielle Wechsel- / unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufklären





Johanniskraut | OTC-Beratung

 Apotheke als Lotse: Grenzen der Selbstmedikation beachten

- "leichte, vorrübergehende depressive Verstimmungen (leichte depressive Episoden)"
- Unterscheidung zwischen "depressiven Verstimmungen" und "Schlafstörungen"
- Patienten äußern: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, "Keine Lust auf den Alltag", Schlafstörungen, …

























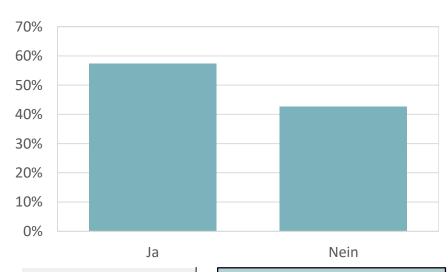




Wir bitten um Ihre Mitarbeit

Empfehlen Sie der vorgestellten Kundin eine Therapie mit einem Johanniskraut-OTC-Präparat?







Umfrage zurücksetz

ID = wurglics 89 Teilnehmer

Ude/Wurglics



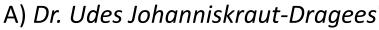


Wir bitten um Ihre Mitarbeit

Welches der unten genannten Präparate würden

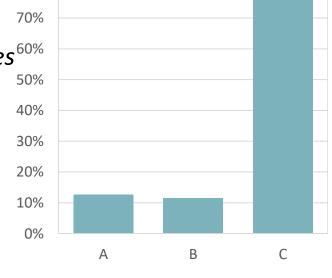
80%





- B) Johanniskraut Dragees MW
- C) Hypericon





Umfrage zurücksetz

ID = wurglics 79 Teilnehmer





Auswahlkriterien

Zuordnung von Wirksamkeit







Argumentation gegenüber Kunden







Johanniskraut | Inhaltsstoffe und Wirkungen

- Phloroglucinole (2 5 %)
- Naphthodianthrone (0,1 0,3 %)
- Flavonoide (2 4 %)
- Biflavonoide

- Proanthocyanidine
- Phenylpropane

- Hyperforin
- Adhyperforin
- Hypericin
- Pseudohypericin
- Quercetin
- Hyperosid
- Rutin
- Amentoflavon
- Biapigenin
- Procyanidin B2
- Chlorogensäure
- Kaffeesäure

Wiederaufnahmehemmung
verschiedener Neurotransmitter
5-HT, NA, Dopamin, GABA und

Beeinfleผูญมูกอุder Stresshormonfreisetzung; ACTH- und Cortisolspiegels↓

- (Tiermodell) Beeinflussung der Stresshormon-Aktivierung von JRPC6 vergleichbar mit freisetzung: ACTH- und Cortisolspiegels BDNF (bräin-derived neurotrophic factor)
- Tiermodell) Schutz der Neuronen vor Apoptose
 - Synaptogenese
 - Gesteigertes Dedritenwachstum





Johanniskraut | klinische Wirksamkeit

Cochrane-Review

- Untersuchungen zur Wirksamkeit von Johanniskraut-THE COCHRANE Trockenextrakt-Präparaten
- 26 Studien gegen Placebo mit gesamt 3320 Patienten
- 14 Studien gegen Standard-Antidepressiva mit gesamt 2283 Patienten

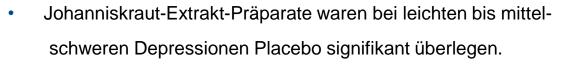
Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. *St John'sWort for depression*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD000448. DOI: 10.1002/14651858.CD000448.pub2.





Johanniskraut | klinische Wirksamkeit

Cochrane-Review – Ergebnisse





Johanniskraut-Extrakt-Präparate zeigten bei leichten bis mittelschweren Depressione Antidepress

Dosierungen in den Studien:

Johanniskra synthetische

300 – 400 mg Extrakt: 2 Studien

Die in den von hoher Q 500 – 600 mg Extrakt: 13 Studien

> 900 mg Extrakt: 20 Studien

als chemisch-

h-synthetische

äparate waren





Johanniskraut | Therapie

S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie

Unipolare Depression

Empfehlung/Statement	Empfehlungs- grad
3-12 Wenn bei leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden eine Pharmakotherapie erwogen wird, kann bei Beachtung der spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen ein erster Therapieversuch auch mit Johanniskraut unternommen werden. LoE IV: Expertenkonsens basierend auf einer Metaanalyse [589]	0
Patienten, die Johanniskraut einnehmen, sollten über die unterschiedliche Wirkstärke der verfügbaren Zubereitungen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten informiert werden. Sie sollten ebenfalls aufgeklärt werden über mögliche schwere Wechselwirkungen von Johanniskraut mit anderen Medikamenten (einschließlich oraler Kontrazeptiva, Antikoagulantien und Antiepileptika). LoE IV: Expertenkonsens	В





Johanniskraut | Qualität

Ph. Eur. 8 (2014)

Hyperici herbae extractum siccum quantificatum

Extraktionsmittel: Methanol od. Ethanol 50 – 80%

Gesamthypericine: 0.1 - 0.3%

Flavonoide: > 6%

Hyperforin: < 6%







Präparateauswahl

1. Inhalt

("Extrakt" – "Trockenextrakt" – "gepulverte Droge")

- 2. Status
 - (AM vs. NEM; "Traditionell angewendet...")
- 3. Wirksamkeitsbeleg für konkrete Zubereitung
- 4. Dosierung

(Bezogen auf WAS?)

5. Aussagen auf Packung

(Indikation kritisch hinterfragen)











Produkt	Extraktgehalt DEV Au		Auszugsmittel	Dosis
Hyperforat	250 mg	3,5-6:1	Ethanol 60%	3 x 1
Kira 300	300 mg	300 mg 3-6:1		2 x 1
Jarsin 300 / Jarsin Rx	300 mg	3-6:1	Methanol 80%	3 x 1
Neuroplant 300 Novo	300 mg	3-7:1	Methanol 80%	3 x 1
Psychotonin	306 mg	5-8:1	Ethanol 50%	2 x 1
Felis 425	425 mg	3,5-6:1	Ethanol 60%	2 x 1
Jo-Sabona forte	425 mg	3,5-6:1	Ethanol 60%	2 x 1
Johanniskraut ratiopharm	425 mg	3,5-6:1	Ethanol 60%	2 x 1
Johanniskraut AL	425 mg	3,5-6:1	Ethanol 60%	2 x 1
Johanniskraut-dura	425 mg	3,5-6:1	Ethanol 60%	2 x 1
Jarsin 450	450 mg	3-6:1	Methanol 80%	2 x 1





Produkt	Extraktgehalt	DEV	Auszugsmittel	Dosis
Neuroplant aktiv	600 mg	3-7:1	Methanol 80%	1 x 1
Laif 612	612 mg	5-8:1	Ethanol 50%	1 x 1
Jarsin 750	750 mg	3-6:1	Methanol 80%	2 x ½
Laif 900	900 mg	3-6:1	Ethanol 80%	1 x 1
Laif 900 Balance	900 mg	3-6:1	Ethanol 80%	1 x 1





Produkt	Extraktgehalt	DEV	Auszugsmittel	Dosis
Johanniskraut Drag. SN	180 mg	4-6:1	Ethanol 60%	1 x 1
Kneipp Johanniskraut Drag.	300 mg	Johar	Johanniskraut-Pulver	
Zirkulin Johanniskraut Drag.	300 mg	Johan	Johanniskraut-Pulver	
Tetesept Johanniskraut K.	500 mg	Johar	nniskraut-Pulver	2 x 1
Schoenenberger natur-reiner Heilpflanzensaft			Presssaft	
Neurapas	60 mg*	4,6-6,5:1	Ethanol 38%	3 x 2
Remifemin plus Drag.	58 – 85 mg#	3,5-6:1	Ethanol 60%	2 x 2





Johanniskraut | Hyperforingehalt







Produkt	Extraktgehalt		DEV	Auszugsmittel	Dosis
Johanniskraut Drag. SN	180 m	g	4-6:1	Ethanol 60%	1 x 1
Kneipp Johanniskraut Drag.	300 m	g	Johanniskraut-Pulver		3 x 1
Zirkulin Johanniskraut Drag.	300 m	g	Johanniskraut-Pulver		3 x 1
Tetesept Johanniskraut K.	500 m	g	Johanniskraut-Pulver		2 x 1
Schoenenberger natur-reiner Heilpflanzensaft			Presssaft		3 x 10 mL
Neurapas	60 mg	*	4,6-6,5:1	Ethanol 38%	3 x 2
Remifemin plus Drag.	58 – 85 r	ng#	3,5-6:1	Ethanol 60%	2 x 2





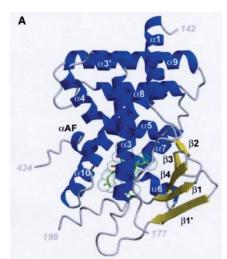
Johanniskraut | Sicherheit

Wechselwirkung

- klinische relevant
 - Immunsupressiva, Antikoagulantien, HIV-Protease-Inhibitoren, Zytostatika
- Relevanz umstritten
 - orale Kontrazeptiva, SSRIs, Digitoxin

Verträglichkeit

• erhöhte Sonnenempfindlichkeit







Beratungsablauf

- 1. Patientenwunsch prüfen und hinterfragen
- 2. Grenze der Selbstmedikation ausschließen
- 3. Präparateauswahl treffen
- Wechselwirkungen und Verträglichkeit besprechen
- 5. Rückfallprophylaxe ansprechen



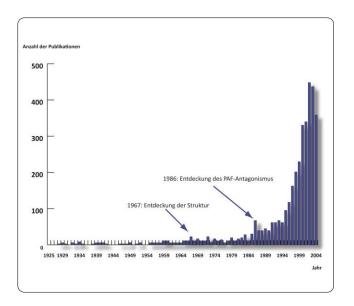


Johanniskraut | Zusammenfassung

- Johanniskrautextrakte besitzen bei leichten bis mittelschweren Depressionen eine vergleichbare Wirksamkeit wie chemischsynthetische Antidepressiva (S3-Leitlinie!).
- Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist der Einsatz von qualitativ hochwertigen Extrakten mit einem hohen Gehalt an wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen in ausreichender Dosierung.
- Die Verträglichkeit und die Akzeptanz durch den Patienten sind unbestritten sehr gut. Die Nebenwirkungen liegen auf Placeboniveau.
- Relevante Arzneimittelinteraktionen müssen beachtet, aber auch richtig gewichtet werden.
- Nicht auf die Rückfallprophylaxe vergessen!













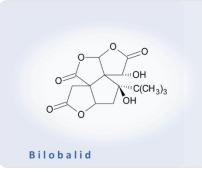


Ginkgo biloba | lebendes Fossil

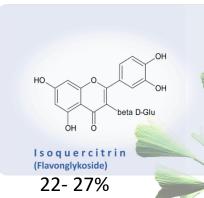
- Ginkgo biloba als "lebendes Fossil":
- hervorragende Überlebenschancen auch im 21. Jahrhundert
- Ginkgo-Spezialextrakt (DEV 35-67:1), Extraktionsmittel: Aceton 60% m/m
- ATC-Klassifikation (WHO) Antidementiva



$$2,8 - 3,4\%$$



$$2,6 - 3,2\%$$



Ginkgolsäuren < 5 ppm





Ginkgo biloba | lebendes Fossil

- zahlreiche Ginkgo biloba-Präparate außerhalb der Apotheke erhältlich.
- gut pharmakologisch, pharmakokinetisch und klinisch charakterisiert ist nur der Ginkgo-Trockenextrakt nach EAB 8!

HMPC Monografie

Well established use

- primäre degenerative Demenz, vaskuläre Demenz oder Mischformen aus beiden
- Trockenextrakt (DEV 35-67:1), Extraktionsmittel: Aceton 60% m/m

Traditional use

- Linderung schwerer Beine und des Gefühls kalter Hände oder Füße im Zusammenhang mit einer Durchblutungsstörung
- gepulverte Droge







Ginkgo biloba | Patientenfall

Praxisfall:

Patient

- männlich
- 67 Jahre



"Ich hätte gerne ein Ginkgo-Präparat!"





Gehirn

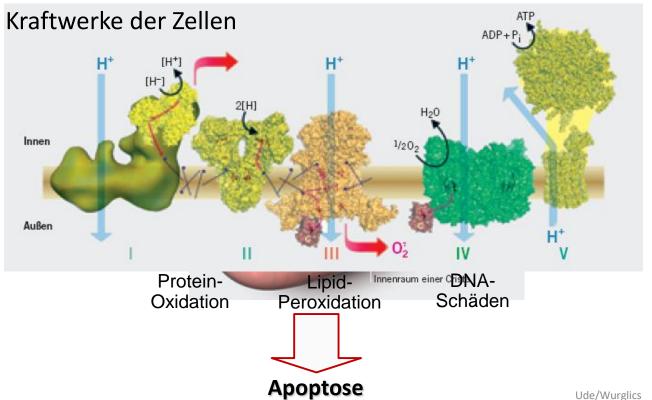
- das Gehirn als Großverbraucher von Glukose und Sauerstoff
- 1 Billion Nervenzellen
- Jede Nervenzelle kommuniziert über ca. 10.000 Synapsen mit anderen Nervenzellen.
- Schnelle Aktionspotentiale
 (1 ms bei Nervenzelle vs. 10 20 ms im Muskel)
- 2% des Körpergewichts
- 20% des Glukoseverbrauchs
- enormer Bedarf zellulär verfügbarer Energie in Form von ATP kann nur über oxidativen Stoffwechsel bereitgestellt werden







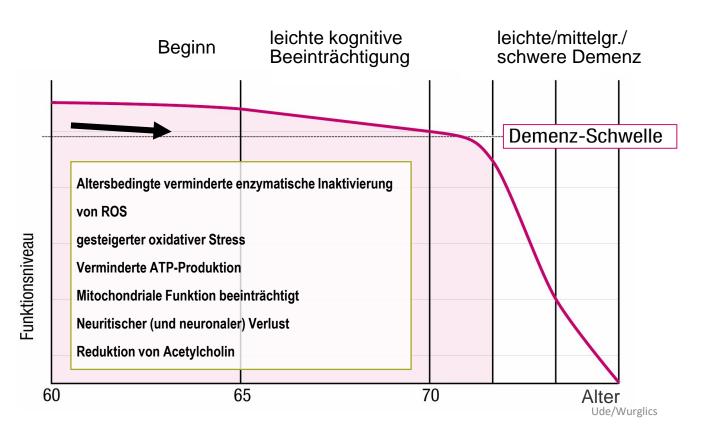
Gehirn | Funktion und Stoffwechsel







Gehirn | Hirnalterung und Demenz

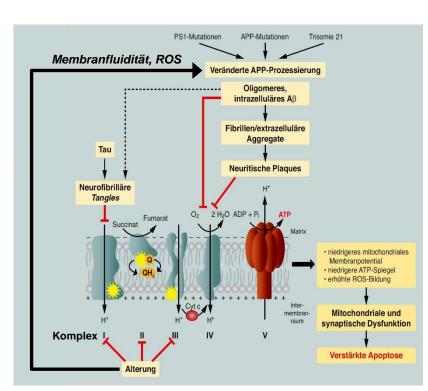






Demenz | Pathophysiologie

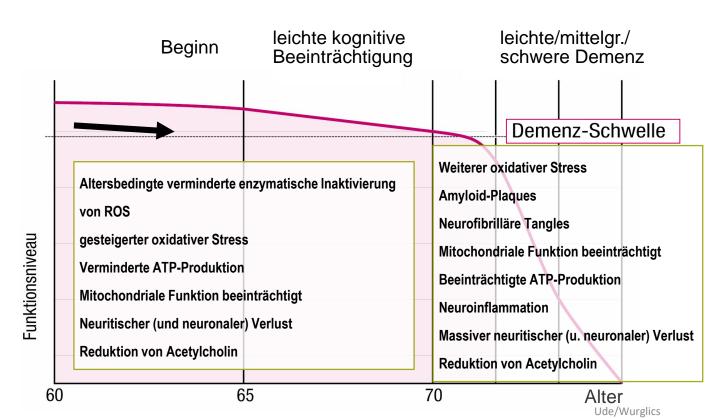
Mitochondriale Dysfunktion als gemeinsame Endstrecke für Hirnalterung, Amyloid-Plaques und Tau-Tangles







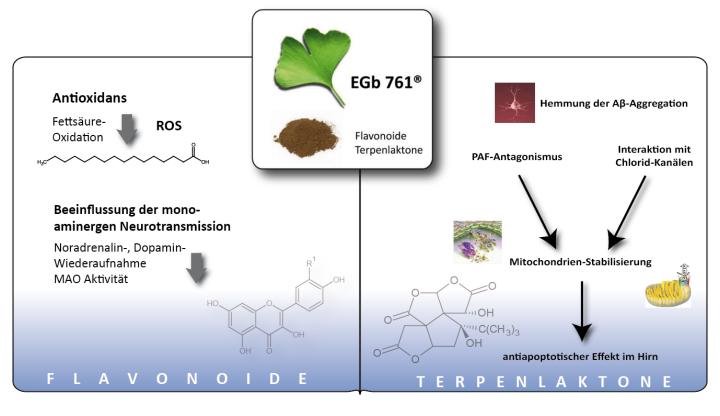
Gehirn | Hirnalterung und Demenz







Ginkgo biloba | Pharmakologie







Ginkgo biloba | Klinische Wirksamkeit





36 Studien identifiziert

Unterschiedliche Dosierungen

6 Studien aus ca. 1.100 identifiziert Dosis 240 mg/Tag

versus

Beleg für einen Nutzen

Aktivitäten des täglichen Lebens

klinischer Gesamteindruck

Hinweis für einen Nutzen

kognitive Fähigkeiten
psychopathologischer Zustand
Lebensqualität der Angehörigen

Kein Beleg für einen Nutzen

The evidence that *Ginkgo biloba* has predictable and clinically significant benefit for people with dementia or cognitive impairment is inconsistent and unreliable.

Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub3





Ginkgo biloba | Klinische Wirksamkeit



Clinical Interventions in Aging

Open Access Full Text Article

Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials

6 Studien aus ca. 1.100 identifiziert Dosis 240 mg/Tag

7 Studien aus 15 ausgewertet

Dosis: 120-240 mg/Tag EGb 761®

Beleg für einen Nutzen

Aktivitäten des täglichen Lebens

klinischer Gesamteindruck

Hinweis für einen Nutzen

kognitive Fähigkeiten
psychopathologischer Zustand
Lebensqualität der Angehörigen

Statistisch signifikante Überlegenheit von EGb 761[®] gegen Placebo bei:

kognitive Fähigkeiten

Aktivitäten des täglichen Lebens

klinischer Gesamteindruck

Ude/Wurglics





Ginkgo biloba | Klinische Wirksamkeit

Clinical Interventions in Aging

Open Access Full Text Article

Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba

Local Company of Compa

Änderung der Leitlinie zu erwarten

Es gibt Hinweise auf eine Wirksamkeit von Ginkgo biloba (EGb 761°) auf Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz und nichtpsychotischen Verhaltenssymptomen.

Eine Behandlung kann erwogen werden.

Frölich L: State-of-the-Art-Symposium Demenzen Organische psychische Störungen. DGPPN Kongress, Berlin, 26.11.2014

kognitive Fähigkeiten

psychopathologischer Zustand

Lebensqualität der Angehöriger

Aktivitäten des täglichen Lebens

klinischer Gesamteindruck

Jde/Wurglics

Ginkgo biloba | Sicherheit



unerwünschte Arzneimittelwirkungen

vs Placebo

gut verträglich; auf Placeboniveau

vs Antidementiva

deutlich besser verträglich; bessere Einnahme-Compliance







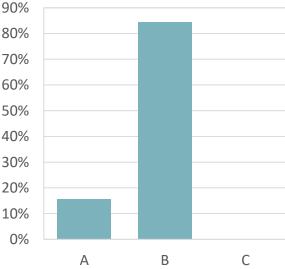
Welcher Aussage stimmen Sie zu?

A) Der Patient muss aufgrund seiner Co-Medikation zum Arzt und kann keine OTC-Medikation erhalten.

B) Die Veränderung der Blutgerinnung ist in Fachinformationen von Gingko biloba-Präparaten aufgeführt und muss beachtet werden, auch wenn die klinische Relevanz wissenschaftlich umstritten ist.

C) Blutgerinnung und *Gingko biloba-*Zubereitungen stehen in keiner Verbindung.





Umfrage zurücksetz

ID = wurglics 77 Teilnehmer

Ginkgo biloba | Sicherheit





vs Placebo

gut verträglich; auf Placeboniveau

vs Antidementiva

deutlich besser verträglich; bessere Einnahme-Compliance





Kunde:

"Ich nehme blutverdünnende Arzneimittel ein! Ich habe gehört, dass dies zu Problemen mit Ginkgo-Präparaten führen kann! Stimmt das?"







Ginkgo biloba | Übersicht

Produkt	Extraktgehalt	Extrakt	Max. Dosis
Tebonin 40, 80, 120, 240	40 - 240 mg	EGb 761 [®]	3 x 2 - 1 x 1
SE Ginkgo	40 mg	EGb 761®	3 x 2
Rökan 40, 80, 120	40 – 120 mg	EGb 761 [®]	3 x 2 – 2 x 1
Kaveri 40, 80, 120	40 - 120 mg	(LI1370®)	3 x 2 – 2 x 1
Ginkobil ratio 40, 80, 120, 240	40 – 240 mg	EAB konform	3 x 2 – 2 x ½
Ginkgo-Maren	120 mg	EAB konform	2 x 1
Gingium intens	120 mg	EAB konform	2 x 1
Ginkgo Stada	40 mg	EAB konform	3 x 2
Ginkopur	40 mg	EAB konform	3 x 2
Binko	40 - 120 mg	EAB konform	3 x 2 – 2 x 1





Ginkgo biloba | Übersicht

Produkt	Extraktgehalt	Extrakt	Max. Dosis
Kurberg Ginkgo Kapseln	100 mg	?	1 x 1
Kneipp Ginkgo Ginseng plus	100 mg+	?	1 x 1
Doppelherz Ginkgo	50 mg#	?	1 x 1
Zirkulin Ginkgo	100 mg*	?	1 x 1
Abtei Ginkgo plus	100 mg§	?	1 x 1
A	ufzählung nicht vollstä	indig!	

[#]Vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂, Pantothensäure, Folsäure, Niacin, Biotin, 40 mg Melissenblätterextrakt

⁺50 mg Ginseng-Extrakt, Vit. B₁, B₂, B₆, B₁₂, C

^{*}Vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂, Kupfer (1 mg)

[§]Vitamin B₁, B₆, B₁₂, Folsäure, Niacin, 45 mg Grünteeextrakt





Ginkgo biloba | Zusammenfassung

- •Die pharmakologischen Effekte sind auf molekularer Ebene gut untersucht und stehen weiterhin im Fokus des wissenschaftlichen Interesses.
- •Gute Bioverfügbarkeit der wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe am Wirkort ZNS.
- •Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen sind sehr heterogen, wobei die Wirksamkeit bei Demenzerkrankungen durch die Studien-Auswertung des IQWiGs und auch durch zahlreiche internationale Studiendaten für die Spezialextrakte klar gezeigt wurde. Änderung der Therapie-Leitlinie angekündigt!
- •Voraussetzung für den Therapieerfolg ist die Anwendung von qualitativ hochwertigen Präparaten in ausreichender Dosierung.
- •Gute Verträglichkeit des Spezialextraktes, wobei weiterhin auf einen niedrigen Gehalt von Ginkgolsäuren zu achten ist.





Fazit

- •Die Beratung rund um Phytopharmaka ist eine häufige Alltagssituation in der Offizin.
- Die Produktkenntnis ist unerlässlich.
- •Arzneipflanze und Präparat dürfen niemals gleich gesetzt werden.
- •Die Kenntnis der klinischen Wirksamkeit ist für die Präparateauswahl genauso wichtig wie die Kenntnis der Zusammensetzung.

Ginkgo biloba | Literatur







Rationale Phytotherapie

Teil 1: Ginkgo biloba

Christian Ude und Mario Wurglics, Frankfurt/M.

Rationale Phytotherapie

Teil 2: Johanniskraut

Mario Wurglics und Christian Ude, Frankfurt/M.







Viel Freude beim nächsten Phyto-Kunden!

Dr. Mario Wurglics

wurglics@pharmchem.uni-frankfurt.de

Goethe-Universität Frankfurt / Main

Institut für Pharmazeutische Chemie

Dr. Christian Ude

c.ude@stern-apotheke-darmstadt.de

Stern Apotheke Darmstadt

Goethe-Universität Frankfurt / Main

Institut für Pharmazeutische Chemie