

Alternative und komplementäre Medikation bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen – auf was ist zu achten?

Rainer Nowack, Lindau
Symposium World Kidney 13.03. 2014, Schaan FL
“Nephrologie für die Grundversorgung”

Wie häufig ist der Konsum komplementärer und alternativer Medikation (CAM) bei Nierenpatienten?

- Querschnitts, bzw. Kohortenstudie in 5 Nephrologischen Zentren einer ländlichen Region (Bayerisches Schwaben: Neu-Ulm, Mindelheim, Kempten, Kaufbeuren, Lindau) mit 520 Dialysepatienten und ca. 130 Transplantierten.
- Aushändigung eines Fragebogens an 180 Patienten: konsekutive Dialysepatienten und in der Praxis zur Kontrolle erscheinende Nierentransplantierte.
- Entwicklung des Fragebogens unter Mitarbeit von Patienten im Dialysezentrum Lindau.
 - Spurenelemente/Mineralstoffe
Phytotherapie, TCM
 - Depression
Leistungssteigerung
Infektprophylaxe/Stärkung des Immunsystems
Verbesserung der Durchblutung, u.s.w.
 - Tees, Säfte
 - Kommunikation über diese Präparate mit den Nephrologen

Merkmale der Kohorte:

- Von 180 Fragebogen konnten 164 (91%) analysiert werden.
- Die Kohorte ist in vielen Merkmalen repräsentativ für die Population der terminal Niereninsuffizienten in Deutschland (Erhebung der QUASI-Niere 2006).
 - 45 (30 m/15 w) Transplantierte und 119 (60 m/59 w) Dialysepatienten
 - Alter 60 ± 10 y (88 -19 y)
 - 24% Diabetiker

Gebrauch von CAM bei Nierenpatienten

Regelmässiger Gebrauch im letzten Jahr	Dialyse	Transplantierte
CAM	57%	49%
>1 CAM Präparat	27%	29%
Mineralstoffe	41%	35%
Vitamine	26%	27%
Phytotherapie	17%	33%
Kräutertees	49 %	49%
Citrus-Säfte	38%	33%

- Keine Unterschiede im CAM-Gebrauch zwischen Dialysepatienten und Transplantierten.
- Die CAM-Konsumenten/Dialyse benutzen im Median 2 Präparate, maximal 5.
- CAM-Konsumenten/Transplantierte benutzen im Median 2, maximal 12 Präparate

Nowack, Ballé, Birnkammer, Koch, Sessler, Birck, J Renal Nutr 2009

Nephrologen werden unzureichend informiert – und interessieren sich nicht für CAM

		Dialyse	Transplantierte	
CAM dem Nephrologen mitgeteilt	immer	50%	73%	P=0.005
	nie	42%	18%	P=0.005
	teilweise	8%	9%	n.s.
Nephrologe fragt nach CAM regelmäßig	nie	8%	13%	n.s.
	gelegentlich	45%	35%	n.s.
	nie	47%	52%	n.s.
gelegentlich		39%	78%	P<0.0001

Nowack, Ballé, Birnkammer, Koch, Sessler, Birck, J Renal Nutr 2009

Birgt der dokumentierte CAM-Konsum Risiken bei Niereninsuffizienz, speziell bei Dialysepflichtigkeit?

- Mit Rückgang der GFR steigt die Kumulationsgefahr renal eliminiertes Moleküle, darunter auch von phytochemischen Substanzen in Nahrungsmitteln und pflanzlichen Arzneimitteln.
- Regelmäßig beobachtet werden Probleme durch Vitamin A-haltige Vitaminkombinationen: Hypercalcämie.
- Thematik bisher nicht systematisch untersucht – aber möglicherweise nicht unbedeutend.

Beispiel: Sternfruchtintoxikation.

Sternfruchtvergiftung bei Dialysepatienten



Averrhoa carambola
(Oxalidaceae)
Heimat: Ceylon, Molukken
Konsumiert als frische Frucht oder Saft, eßbare Verzierung

Beschreibung von Neurotoxizität bei Dialysepatienten erstmals 1993 – Beginn mit Schluckauf-
Erst 1997 begann man dies ernst zu nehmen – nachdem mehrere Patienten im Koma starben
Inzwischen sind 77 Fälle bekannt, 21 davon verliefen tödlich
Intensivierte Dialyse verbessert Prognose

Sternfrucht-Toxizität

Geringe Dosis reicht aus (1/2 Frucht, 500 ml Saft)
Auftreten 30' bis Stunden später
Neurotoxin bisher unbekannt – auch der bekannte hohe Oxalatgehalt könnte eine Rolle spielen.

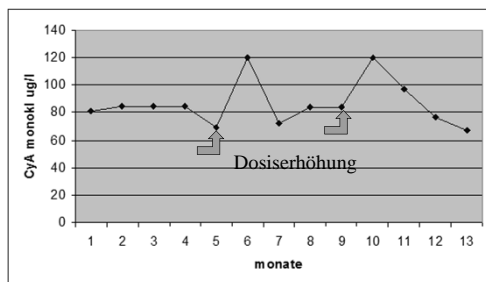


Risiken von CAM für Transplantierte?

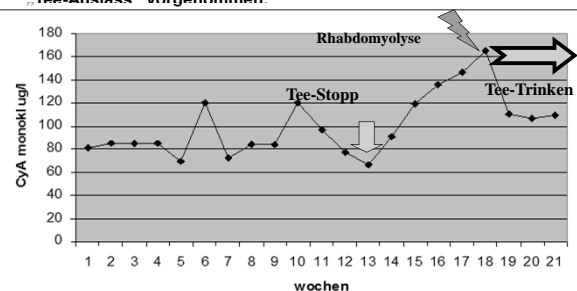
- Transplantationserfolg hängt wesentlich von Güte der Immunsuppression ab.
- Calcineurininhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) sind wichtige Säule der Immunsuppression mit schmaler therapeutischer Breite (Drug-monitoring erforderlich)
 - Unterdosierung erhöht die Rate von Rejektionen
 - Überdosierungen und schwankende Talspiegel führen zum frühzeitigen Transplantatverlust durch spezifische, durch diese Substanzgruppe ausgelöste Nephropathie (Stoves J, Newstead CG. Variability of Cyclosporine exposure and its relevance to chronic allograft nephropathy: a case-control study. *Transplantation* 74 (12), 1794-7 (2002).
- CAM können mit Metabolismus der Calcineurininhibitoren (CYP3A4, p-GP) interagieren (Beispiele: Johanniskraut, Grapefruit)

- 45-jährige Patientin, terminal-niereninsuffizient bei Schrumpfnieren unklarer Ursache (chronische GN?)
- Transplantiert 9/ 2000 , schwere Rejektionen innerhalb der ersten Monate
- Stabile Transplantatfunktion (S-Krea 1,2-1,4 mg/dl):
 - Sandimmun optoral (Cyclosporin A) 2x 110 mg
 - Cellcept (MMF) 2x 1 g
 - Steroide noch bis Ende 2001
- Weitere Medikation:
 - Pravasin (Cerivastatin)
 - CoDiovan (Valsartan/Hct)

- in den ersten 2 Jahren Cyclosporin-Spiegel im Zielbereich
- danach kontinuierlicher Abfall der Talspiegel trotz Anhebung der Dosis.



- die Patientin hatte einige Monate nach Transplantation begonnen, täglich 1,5-2 Liter Kräutertee (Thüringer 9 Kräuter Haustee) zu trinken.
- unter engmaschiger Kontrolle der Cyclosporinwerte wurde ein „Tee-Auslass“ vorgenommen.



Thüringer 9-Kräuter Haustee:

- Pfefferminze (*Mentha piperata*)
- Brombeerblätter (*Rubus fruticosus*)
- Kamille (*Matricaria recutita*)
- Melisse (*Melissa officinalis*)
- Koriander (*Coriandrum sativum*)
- Sandelholz (*Santalum album*)
- Pomeranzenschalen (*Citrus aurantium*)
- Ratanhiawurzel (*Krameria triandra*)
- Anis (*Pimpinella anisum*)

Pflanzeninhaltsstoffe beeinflussen Medikamentenstoffwechsel

Phytochemische Substanzen werden über die gleichen Abba Wege wie Pharmaka abgebaut

Wesentliche Elemente des Arzneimittelmetabolismus sind:

- Cytochrom-P450 Enzyme
- Transportproteine

Metabolische Kapazität wird durch Phytotherapeutika moduliert

- Hemmung --> Bioverfügbarkeit von Pharmaka ↑
- Stimulation --> Bioverfügbarkeit von Pharmaka ↓

Grapefruit Effekt – Inhibition des CYP3A4 vermittelten Medikamentenstoffwechsels

Hemmung des intestinalen CYP3A4 durch Grapefruitsaft

Irreversibler Enzymverlust in der Darmwand nach Bindung der Furanocumarine als „suicide substrates“ an das Enzym

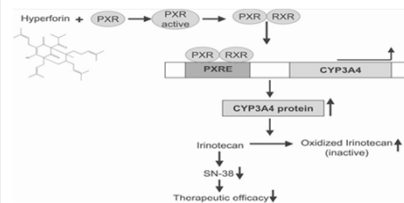
Folge: First-pass Effekt für Pharmaka, die über CYP3A4 metabolisiert werden, vermindert:

Gefahr der Nebenwirkungen steigt
Mechanismus wird als Strategie zum Einsparen von Medikamentendosis diskutiert



Johanniskraut-Effekt: Stimulation des Medikamentenabbaus durch CYP3A4 und p-Glykoprotein

- Hyperforin stimuliert den nukleären PREGAN-X-Rezeptor (PXR) und steigert die Transkription der Gene von CYP3A4 und p-gp.
- Der metabolische Abbau von Substraten des CYP3A4 steigt, genauso wie die Ausschleusung der Substrate von p-gp
- Folge: Bioverfügbarkeit der Medikamente, die Substrate von CYP3A4 und p-gp sind, sinkt, z.T. bis zum Wirkungsverlust



Auswirkungen für Medikation

•Johanniskraut:

- Bioverfügbarkeit von Cyclosporin/Tacrolimus ↓: **Organrejektionen**
- Bioverfügbarkeit von hormonellen Antikonzeptiva ↓: **unerwünschte Schwangerschaften**



•Grapefruitsaft:

- Bioverfügbarkeit von Cyclosporin ↑: **Nephrotoxizität – auch beschleunigter Transplantatverlust**
- Bioverfügbarkeit von Calcium-Antagonisten ↑: **Hypotension**
- Bioverfügbarkeit von Statinen ↑: **Rhabdomyolyse**




Transplantation: Warnung an Teilnehmer einer Therapiestudie

“Vermeiden Sie bitte, für die Dauer der Studie Grapefruits oder Grapefruitsaft oder Johanniskraut zu sich zu nehmen, damit die Wirksamkeit der Medikamente nicht gefährdet wird”

Screening identifiziert über 100 Nahrungsmittel und Phytotherapeutika mit Einfluss auf CYP-Enzyme

Fokussierung auf Johanniskraut und Grapefruitsaft ist einseitig



Top Dietary Supplements Reported by Users of Herbal Therapy in 2002

Dietary Supplement	% of Herbal Users Reporting Product Use
Echinacea	40.3
Ginseng (unspecified species)	24.1
Ginkgo biloba	21.1
Garlic	19.9
Glucosamine with or with chondroitin	14.9
St. John's wort	12.0
Peppermint	11.8
Fish oils, omega fatty acids	11.7
Ginger	10.5
Soy	9.4
Chamomile	8.6
Bee pollen or royal jelly	7.0
Kava kava	6.6
Saw palmetto	5.8

Borges P, Powell-Griner E, McFann K, Nahin R. CDC Advance Data Reports #343. Community and Alternative Medicine Use Among Adults - United States, 2002. May 2004.

Warum werden so wenige Interaktionen beobachtet?

Ärzte sind nicht über Ernährung und CAM-Konsum ihrer Patienten informiert?

Beschränkung des Problembewußtseins auf Johanniskraut/Grapefruit

Phytotherapie	Dialyse (n=119) Transplant (n=46)		
Goldenerod (Solidago spec.)	2	1	Diuretic, used to treat urinary tract infection
Ginseng (Panax ginseng)	3	2	Tonic, Adaptogen
Ginkgo (Ginkgo biloba)	1	1	Anti-dementia drug, improves blood flow, prevents clotting
St. John's wort (Hypericum perforatum)	6	3	Antidepressant
Umckaloabo (Platagonium siddhas)	2	1	Mucilaginous plant, e.g. in treatment of respiratory infections
Hops/Valerian combination (Humulus lupulus, Valeriana officinalis)	1	1	Sedation, treatment of sleep disorders
Valerian/John's wort/Balm combination (Valeriana officinalis, Hypericum perforatum, Melissa officinalis)	0	2	Sedation, Antidepressant
Okoubaka bark (Okoubaka zambiville)	2	1	Treatment of intestinal diarrhoea
Nux vomica extract (Strychnos nux-vomica)	1	0	Highly toxic, used in minute quantities, e.g. for treatment of headaches, spasms
Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum s. cassia)	0	1	Anti-diabetic, increases insulin sensitivity
Vine flavonoids (Vitis vinifera)	1	2	Lag ulcers, drainage of edema
Herbal slimming mixture (species unknown)	1	2	Slimming regime
Ayurvedic herb-complex (species unknown)	0	1	Unknown
Plantain seeds (Plantago afra)	1	1	Bulk-forming laxative
Maca/Peruvian cross (Lepidium peruvianum)	0	1	Stimulant and adaptogen, also marketed as natural " Viagra"
Love-in-a-mist oil (Nigella arvensis)	2	0	Anti-allergic, used e.g. to treat allergic skin diseases
Madar (Catalpa bignonioides)	2	0	slimming drug
Pilotin (Millet (Panicoon spec.) and wheat (Triticum spec.) extracts, panicoic acid, fipetto)	1	1	Prophylaxis and treatment of alopecia
Oligomeric proanthocyanidins	1	2	Antioxidant, lipid-lowering

Tee	Dialyse (n=119) Transplant (n=46)		
Herbal tea mixtures (not specified)	34	7	Various health benefits
Camomile tea (Matricaria recutita)	15	4	Various health benefits, e.g. anti-inflammatory, antispasmodic
Peppermint tea (Mentha piperata)	13	7	Various health benefits, e.g. in irritable bowel, as carminative
Fennel tea (Foeniculum vulgare)	9	4	Various health benefits, e.g. in dysentery, as carminative
Roship tea (Rosa spec.)	3	2	Various health benefits, anti-oxidant, Vitamin C supply
Green tea (Camellia sinensis)	4	1	Various health benefits, anti-oxidant
Oat tea (Avena sativa)	2	1	Various health benefits, anti-hypercholesterolemic, prophylaxis of gout
Balm tea (Melissa officinalis)	3	0	Various health benefits, sedation
Mistletoe-tea (Viscum album)	1	3	Various health benefits, complementary treatment of cancer
Herbal tea mix (oat, sage, peppermint, mistletoe, willowherb)	1	1	Various health benefits, e.g. for cold relief and stimulant of immune system
Plantain tea (Plantago spec.)	1	0	Various health benefits, e.g. as a cough remedy for its mucilaginous properties
Nettle tea (Urtica dioica)	2	1	Various health benefits, improvement of urine flow, treatment of benign prostatic hyperplasia
Chinese herbal tea (species unknown)	0	2	Various health benefits, slimming regime
Thyme tea (Thymus vulgaris)	1	1	Various health benefits, used for its high content in essential oils, e.g. as a cough remedy
Malva tea (Malva spec.)	2	0	Various health benefits, e.g. as a cough remedy for its mucilaginous properties
Red bush tea (Alphitonia frutescens)	2	1	Various health benefits
Citrus tea (Citrus incanus)	1	0	Various health benefits, anti-oxidant, anti-ageing, stimulant of immune system
Fruit teas (not specified)	2	3	Various health benefits
Coccosberry tea (Ribes uva-ursi)	1	0	Various health benefits

Risiken für Transplantierte durch CAM - wie häufig sind sie?

- Nachfolge-Studie unter Mitarbeit der bewährten nephrologischen Zentren im Bayerischen Schwaben geht dieser Frage nach.
- Erfassung der aktuellen Dosis von Immunsuppressiva und Drug-Monitoring von prävalenten Transplantierten, um Patienten mit auffällig niedrigem oder hohem Dosisbedarf festzustellen.
- Befragung der betreuenden Ärzte nach auffälligen und ungeklärten Abweichungen von der immunsuppressiven Erhaltungsdosis innerhalb der letzten 2 Jahre und Analyse dieser Fälle.

Auffällige Abweichungen von der Calcineurininhibitor-Erhaltungsdosis – Angaben der Nephrologen

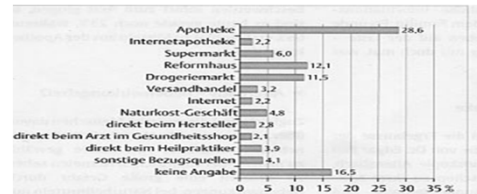
- 3 auffällige Anamnesen:
 - Patientin mit beständigem Abfall der CyA-Spiegel – Verordnung SJW durch Hausarzt
 - Patient mit Anstieg des Tacrolimusspiegels in den toxischen Bereich noch im Krankenhaus nach Erhalt des 2. Nierentransplantats (Kamillentee 2 l tgl. begonnen). Wiederholung einer ähnlichen Abweichung 1 Jahr später bei Aufenthalt in Kreiskrankenhaus (Haustee).
 - Patientin mit Anstieg CyA-Spiegel in toxischen Bereich zeitgleich mit Beginn eines Tee-Konsums (Zusammensetzung noch unklar).

Nach welchen Nahrungsmitteln und CAM sollten Nephrologen ihre Patienten befragen?



Verwendung von komplementärer/alternativer Medikation (CAM) in der Onkologie

- Rapide ansteigender Konsum unter Krebspatienten
- Ärzte werden nur von 27% der Patienten über die Einnahme informiert (Sparreboom A, et. Al . J Clin Oncol 2004; 22)



Inhibitoren/Stimulatoren von CYP3A4 - Beispiele

Gelbwurz (*Hydrastis canadensis*)

Kräutertees (Kamille u.a.)

Soya-produkte, Gewürze, Fenchel u.a. Gemüse

Guggul-Harz, Vitalbeere (*Schisandra chinensis*)



Hohl K, Gaus W: Bibliography on herb-drug and food-drug interactions. 2004. University of Ulm.

http://www.uni-ulm.de/uni/fak/medizin/biodok/v4/herb_drug_interactions.html

Schlussfolgerungen

1. Konsum von CAM sehr verbreitet bei Dialysepatienten und Transplantierten
2. Ärzte werden darüber nur teilweise informiert und fragen selbst kaum nach.
3. Ob Risiken für Dialysepatienten entstehen, bleibt unbeantwortet
4. Für Transplantierte scheinen neben Johanniskraut vor allem Tees ein Risiko darzustellen – vermutlich durch die ausschließliche und einseitige Deckung eines empfohlenen hohen Trinkmenge durch diese Tees.
5. Konkrete Anamnese für Phyto-Präparate LOHNT SICH!
www.dialyse-lindau.de nowack@dialyse-lindau.de