

Interaktionen von Arzneimitteln mit *Hypericum*: Aktualisierung der Arzneimittelinformationen

J. Djonova, R. Stoller

In den vergangenen Jahren wurden Interaktionen von *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) mit einer grossen Zahl von Arzneimitteln immer klarer belegt. Klinisch relevante Interaktionen wurden bei gleichzeitiger Verabreichung mit oralen Antikoagulantien, Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus), oralen Kontrazeptiva, Digoxin und gewissen antiviralen Medikamenten beobachtet. In jüngster Zeit haben sich darüber hinaus Hinweise auf Interaktionen mit einer Reihe weiterer Arzneimittel wie bestimmte Zytostatika und Methadon erhärtet. Andererseits trugen im Rahmen der Marktüberwachung gemeldete Fälle auch dazu bei, das Wissen über bereits bekannte Interaktionen wie Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva oder antiviralen Medikamenten zu vervollständigen. Um auch die neuen Erkenntnisse aufzunehmen, initiierte Swissmedic eine Evaluation der aktuell gesammelten Daten und eine Anpassung der Patienten- und Fachinformationen für die Präparate mit Zubereitungen aus *Hypericum*.

Zahlreiche Johanniskrautpräparate sind in der Schweiz zur Behandlung gedrückter Stimmung, von Stimmungsinstabilität und Spannungszuständen zugelassen. Sie werden nicht selten ohne Wissen des Arztes gleichzeitig mit anderen Medikamenten eingenommen. So zeigte z.B. eine Untersuchung aus Deutschland auf, dass 1 von 14 hospitalisierten Patienten bei Spitalertritt ein *Hypericum*-Präparat einnimmt, ohne dass die Ärzte davon Kenntnis haben; 1 von 21 Patienten erhält gleichzeitig Medikamente, die potentiell mit dem eingenommenen Johanniskraut interagieren [1]. Die Interaktionen beruhen wahrscheinlich auf einer Aktivierung von Cytochrom P450 (v.a. CYP3A4) und/oder einer Aktivierung von Transportproteinen (P-Glykoprotein), wodurch die Plasmakonzentration des durch *Hypericum* beeinflussten Wirkstoffes sinkt. Ausgeprägt ist der Effekt bei Substanzen mit starkem präsystemischem Metabolismus. So wird die therapeutische Wirkung zahlreicher Medikamente vermindert oder ganz aufgehoben. Andererseits sind auch pharmakodynamische Interaktionen möglich, so z.B. mit serotoninergen Medikamenten, vor allem Antidepressiva.

Sie werden auf verstärkte serotoninerge Wirkungen zurückgeführt, wobei Symptome des Serotoninsyndroms, selten aber das voll ausgebildete Syndrom auftreten können. Dieses äussert sich durch motorische (Myoklonien, Tremor, Hyperreflexie), psychiatrische (Verwirrtheit, Agitation) und autonome Symptome (Schwitzen, Durchfall, Tachykardie).

Angesichts der potentiell schwerwiegenden klinischen Folgen sollen Interaktionen mit folgenden Arzneimitteln/Arzneimittelgruppen neu in die Arzneimittelinformationen der *Hypericum*-Präparate aufgenommen werden.

- Zytostatika (Imatinib, Irinotecan). Im Rahmen einer zweiwöchigen Interaktionsstudie wurde bei den Behandelten sowohl eine signifikante Verringerung der Plasmakonzentration und der AUC von Imatinib um 43 bzw. 30% als auch eine Erhöhung der Clearance festgestellt [2, 3]. Diese Ergebnisse wurden durch analoge Beobachtungen im Rahmen einer offenen Studie mit fünf Krebspatienten bestätigt, bei der Irinotecan und *Hypericum* gleichzeitig verabreicht worden waren [4]. In Anbetracht der möglichen Interaktionen sollten Johanniskrautpräparate im allgemeinen vor und während der Gabe von Zytostatika, an deren Metabolismus CYP-Enzyme und P-Glykoprotein beteiligt sind, nicht verabreicht werden.
- Methadon. Bei der Überwachung von vier Patienten während einer Methadontherapie mit gleichzeitiger Verabreichung eines Johanniskrautpräparats war eine erhebliche Verminderung der Plasmakonzentration von Methadon (um 47%) zu beobachten [5]. In Spontanmeldungen wurden entsprechende Symptome (Wirkungsverlust) erfasst. Nach Absetzen von *Hypericum* kann ein therapeutischer Methadonspiegel auf toxische Werte ansteigen.

Ausserdem werden die vorhandenen Warnhinweise für weitere Arzneimittelgruppen, bei denen bereits Interaktionen bekannt waren, präzisiert. So wird neu die gleichzeitige Verabreichung von Johanniskrautpräparaten mit Antiko-

Korrespondenz:
Dr. med. Julia Djonova
Swissmedic, Schweizerisches
Heilmittelinstitut
Abteilung Komplementär-
und Phytoarzneimittel
Hallerstrasse 7
CH-3000 Bern 9
E-Mail:
julia.djonova@swissmedic.ch

agulantien vom Cumarintyp, mit bestimmten Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus) und mit antiretroviralen Arzneimitteln (HIV-1-Protease-Inhibitoren oder nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer) als kontraindiziert betrachtet.

Johanniskraut darf zudem nicht – oder nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung – zusammen mit Theophyllin und Analoga oder auch Antidepressiva (Gefahr eines Serotoninsyndroms) verabreicht werden.

Ausserdem ist daran zu erinnern, dass das Johanniskrautpräparat bei irrtümlicher Einnahme mit einem der erwähnten Arzneimittel nur unter ärztlicher Aufsicht abzusetzen ist. Oft muss die Dosis des interagierenden Wirkstoffs unter engmaschiger Beobachtung der Wirkung (z. B. INR bei Antikoagulantien) und der Plasmakonzentrationen (Ciclosporin, Digoxin) angepasst werden. Gewisse Autoren empfehlen ein stufenweises Absetzen von *Hypericum*.

In der Literatur sowie aus Spontanmeldungen wurde auch über Einzelfälle von unerwünschter Schwangerschaft [6] oder über das Auftreten von Zwischenblutungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Johanniskrautpräparaten und hormonellen Kontrazeptiva berichtet. Neuere Meldungen betreffen neben den oralen teilweise auch andere hormonale Kontrazeptiva. Auch bei diesen Produkten (Implantate, transdermal, intrauterin und vaginal angewendete Produkte) ist deshalb Vorsicht geboten. Interaktionen mit weiteren Arzneimitteln (z. B. gewissen Antiepileptika, Lipidsenkern oder Steroidhormonen) können nicht ausgeschlossen werden.

Zudem wurden weitere Reaktionen gemeldet, wie zum Beispiel vereinzelte Fälle von Blutdruckkrisen bei einer Johanniskrautbehandlung, die sich mit einer Hemmung der Monoaminoxidase (Noradrenalinsyndrom) erklären lassen. Es kommen aber auch andere Mechanismen in Frage. Es ist wichtig, dass medizinische Fachpersonen ihre Patienten vor der Verschreibung von Medikamenten fragen, ob sie Johanniskrautprodukte anwenden. Wenn das Johanniskrautpräparat nicht abgesetzt werden soll, muss eine Anpassung der Dosierung des verschriebenen Medikaments erwogen, zumindest aber eine genaue klinische Überwachung sichergestellt werden.

Bei den Wechselwirkungen von Johanniskraut spielten Spontanmeldungen eine wichtige Rolle. Um auch die neuen Zusammenhänge breiter abstützen zu können und mögliche weitere Probleme frühzeitig zu erkennen, bitten wir die Fachleute, vermutete Interaktionen oder andere unerwünschte Wirkungen auf dem gelben Meldeformular an eines der regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu melden. Ein Formular ist diesem Heft beigelegt. Es ist auch auf der Swissmedic Homepage erhältlich: www.swissmedic.ch → Marktüberwachung → Pharmacovigilance → Gesamtüberblick Pharmacovigilance → Meldeformular oder kann bei Swissmedic bestellt werden.

Bei den Wechselwirkungen von Johanniskraut spielten Spontanmeldungen eine wichtige Rolle. Um auch die neuen Zusammenhänge breiter abstützen zu können und mögliche weitere Probleme frühzeitig zu erkennen, bitten wir die Fachleute, vermutete Interaktionen oder andere unerwünschte Wirkungen auf dem gelben Meldeformular an eines der regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu melden. Ein Formular ist diesem Heft beigelegt. Es ist auch auf der Swissmedic Homepage erhältlich: www.swissmedic.ch → Marktüberwachung → Pharmacovigilance → Gesamtüberblick Pharmacovigilance → Meldeformular oder kann bei Swissmedic bestellt werden.

Literatur

- 1 Martin-Facklam M, Rieger K, Riedel KD, Burhenne J, Walter-Sack I, Haefeli WE. Undeclared exposure to St. John's Wort in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:437-41.
- 2 Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:323-9.
- 3 Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* 2004;24(11):1508-14.
- 4 Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(16):1247-9.
- 5 Eich-Höchli D, Oppliger R, Powell Goday K, Baumann P, Eap CB. Methadone maintenance treatment and St. John's Wort – a case report. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:35-7.
- 6 Schwarz UI, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(1):112-3.