

# Pflanzliche Immunmodulatoren

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Bauer

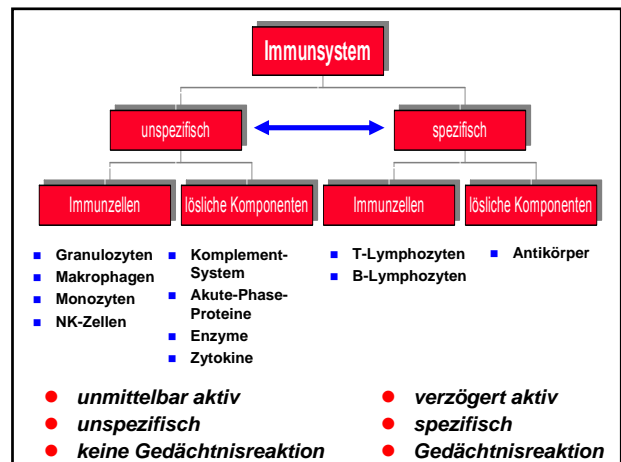


Institut für Pharmazeutische Wissenschaften  
Karl-Franzens-Universität Graz

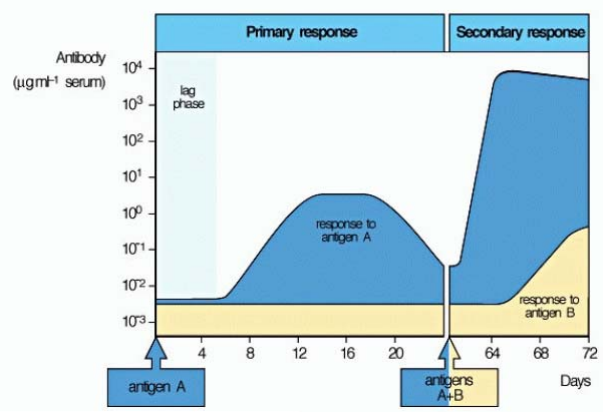
# Pflanzliche Immunmodulatoren

- 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.

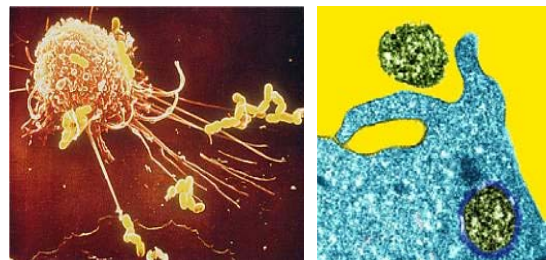


# Kinetik der humoralen Immunantwort



# 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

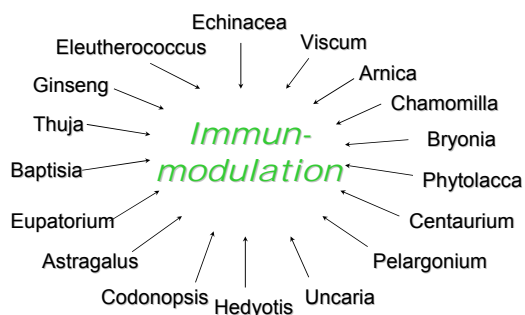
## Häufigkeit von Erkältungskrankheiten

- 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

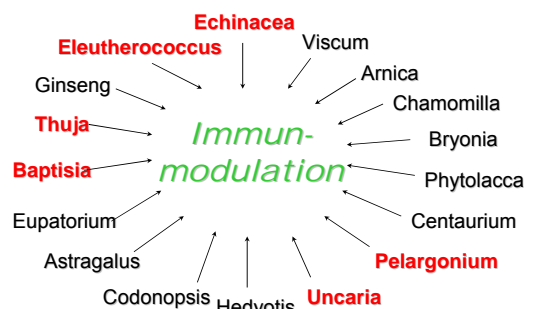


**Enormer volkswirtschaftlicher Schaden !**

## 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

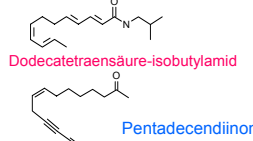
#### **Echinacea purpurea**

**Wurzel** Polysaccharide  
**Kraut** Glykoproteine  
Cichoriensäure  
Alkamide



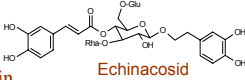
#### **Echinacea pallida**

**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- $\alpha$  via CB2 und andere Signaltransduktionswege (Gertsch *et al.*, 2004)

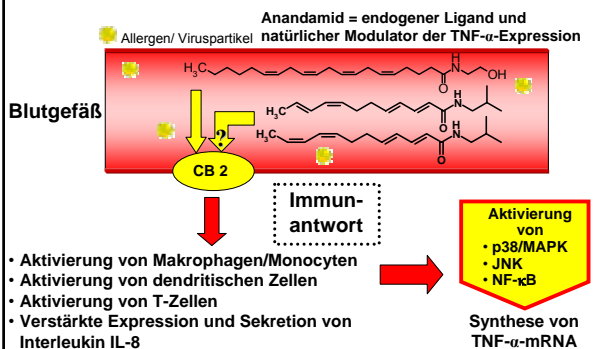
#### Kaffeesäurederivate

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

#### Glycoproteine/Polysaccharide

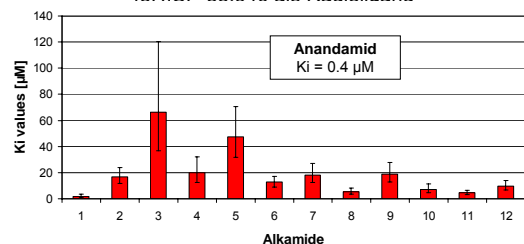
- Aktivierung von Makrophagen (Beuscher *et al.*, 1995)
- Stimulierung der Antikörperproduktion (Beuscher & Kopanski, 1987)
- Complement-Stimulierung (Alban *et al.*, 2002)

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



### CB2-Rezeptoren als molekulares Target für Echinacea-Alkamide

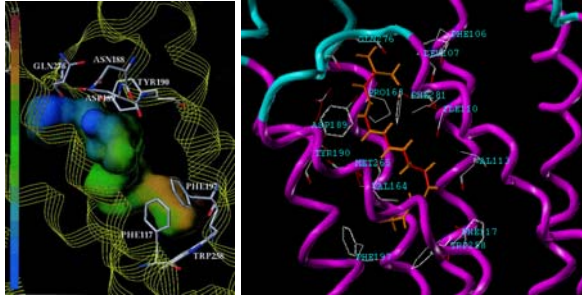
Bindung von Alkamiden an CB2-Rezeptoren in einem Standard-Rezeptorbindungs-Assay mit [<sup>3</sup>H]ICP-55.940 als Radioligand



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

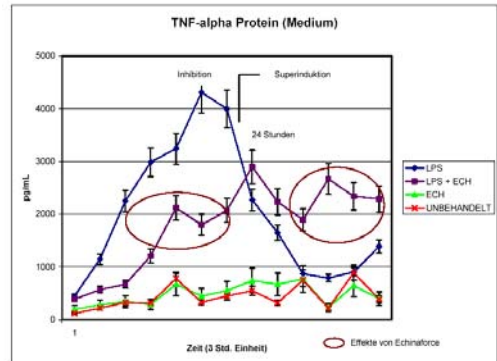
## Interaktion von Echinacea-Alkamiden mit dem CB2 Rezeptor

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



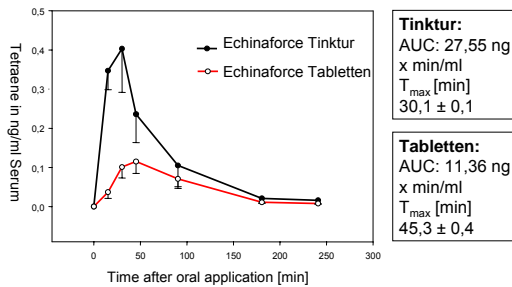
## Modulation der TNF $\alpha$ Genexpression in humanen Monocyten/Makrophagen

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., Kleinhappil 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

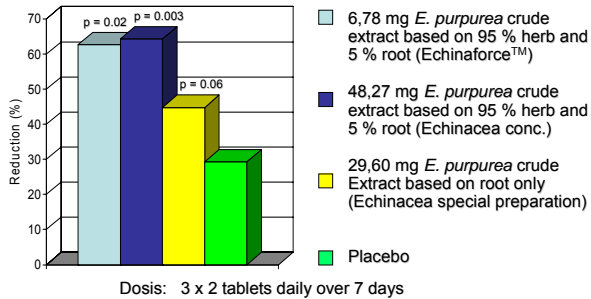


- Dosis zu niedrig?
- Fallzahlen zu gering?
- Modell nicht geeignet?
- Präparationen unwirksam?

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

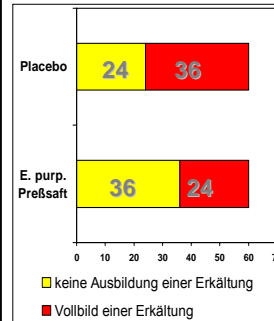
Brinkeborn et al., *Phytomedicine* 6(1), 1-5 (1999)

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):**

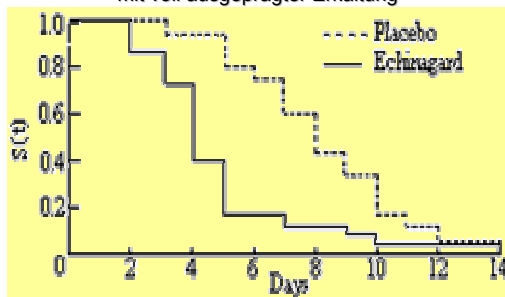
Gefärbter verdünnter Ethanol

**Behandlungsschema:**

Beginn der Medikation bei initialen Symptomen; 1. Tag 20 Tropfen alle zwei Stunden; dann über 10 Tage 20 Tropfen dreimal täglich

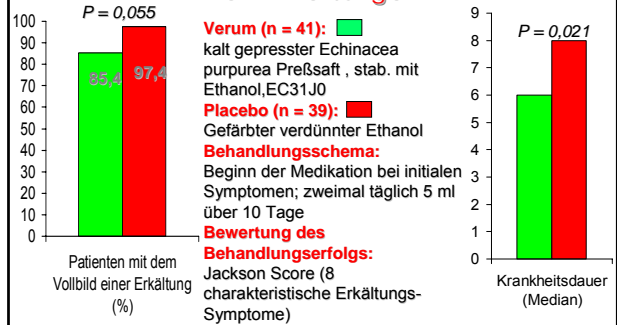
### Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit *Echinacea purpurea* Preßsaft

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

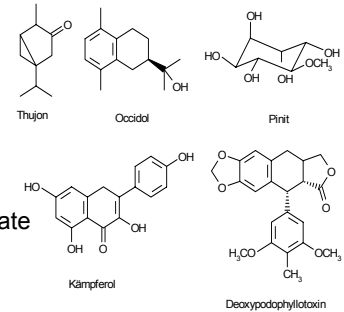
• 1,3 % Gerbstoffe

• 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*

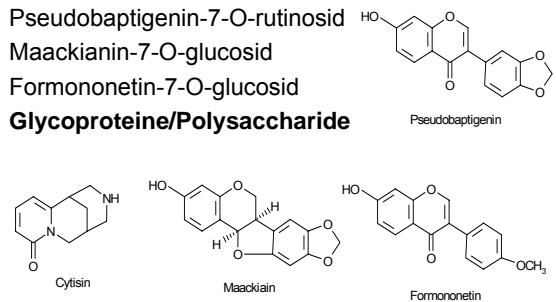
• Chinolizidin-Alkaloide (Cytisin)

• Pseudobaptigenin-7-O-rutinosid

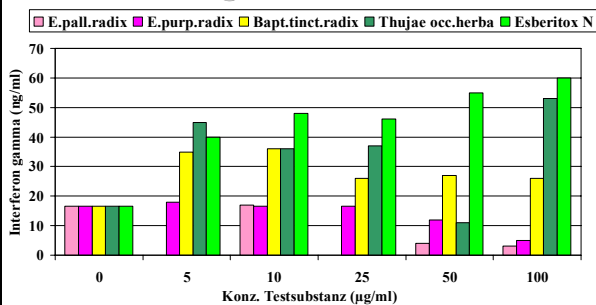
• Maackianin-7-O-glucosid

• Formononetin-7-O-glucosid

• Glycoproteine/Polysaccharide

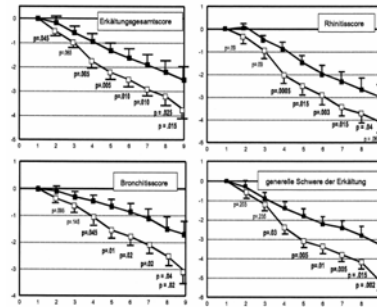


## Induktion von Interferon- $\gamma$ durch Einzelextrakte und die gesamte Mischung von Esberitox<sup>®</sup> N



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)

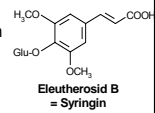
**Inhaltsstoffe von**  
*Eleutherococcus senticosus*

**Eleutheroside**

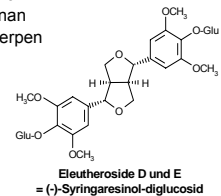
- A Daucosterol (Sitosterin-3-O-glucosid)
- B Syringin
- B1 Isofraxidin-7-O-glucosid
- B4 (-)-Sesamin
- C Methyl-galaktosid
- D (-)-Syringaresinol-diglucosid
- E Andere Kristallform von Eleutherosid D
- I Mussenin B (Oleanolsäure-glykosid)

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- $\gamma$  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

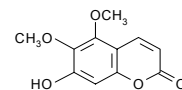
**Traditionelle Anwendung:**

- 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- $\alpha$  in EMC-Virus-infizierten Fibroblasten (Gallussäure)
- schleimlösender Effekt

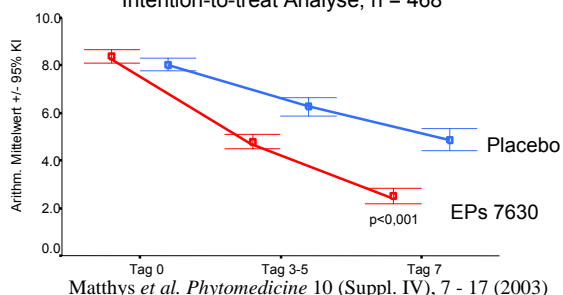
## Klinischer Wirkungsnachweis von Umckaloabo®



- 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

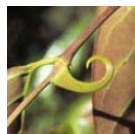


Wurzeln und Wurzelrinde werden in den Anden traditionell bei Infektionen, Rheuma und Krebs eingesetzt.

*Uncaria tomentosa*  
(Willd.) DC



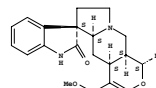
*Uncaria guianensis*  
(Aubl.) Gmel.



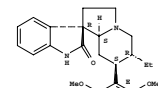
*Bauhinia aculeata*  
*Byttneria hirsuta*  
*Caesalpinia* sp.  
*Celtis icquanae*  
*Clerodendron* sp.  
*Doxantha unguis*  
*Lantana camara*  
*Macfadyena uncata*  
*Martynia annua*  
*Mimosa acantoloba*  
etc.

## Uña de Gato, Katzenkrallen

*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC



7-Isoteropodin

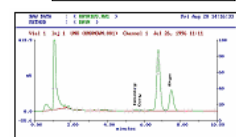
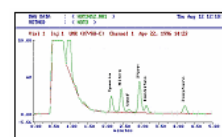


Rhynchophyllin

Pentazyklische OA

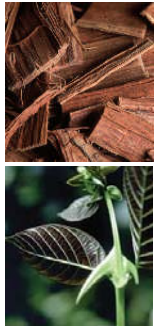
Zwei Chemotypen

Tetrazyklische OA





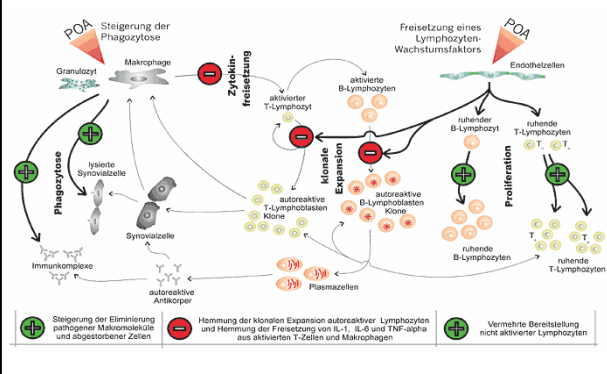
## Uña de Gato, Katzenkrallen



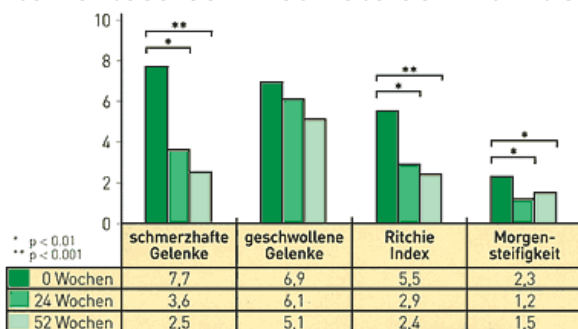
### Pharmakologische Wirkungen:

- 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- $\gamma$  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

55<sup>th</sup> 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>