

Funktionelle Dyspepsie: Schwerwiegende Folgen

Funktionelle Dyspepsie

- eine häufige Erkrankung mit schwerwiegenden Folgen

Häufigkeit:

- ca. 20-25% der Bevölkerung weltweit betroffen
- häufigste Beschwerden in der gastroenterologischen Praxis
- häufig **Chronifizierung**, bis hin zur **Arbeitsunfähigkeit**

Sozioökonomische Bedeutung:

Direkte + indirekte Kosten in Mio. US \$ / Jahr	Schweden	Deutschland
	943,5	8.869,6

Nyren, 1992

Funktionelle Dyspepsie: Vielfältige Symptome

Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)

Symptome:

- frühes Sättigungsgefühl
- postprandiales Völlegefühl
- epigastrischer Schmerz
- saures Aufstoßen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Sodbrennen
- Oberbauchbeschwerden
- Bauchkrämpfe
- retrosternales Druckgefühl
- Blähungen
- Appetitlosigkeit

Funktionelle Dyspepsie: Leitlinien, Definition

Funktionelle Dyspepsie

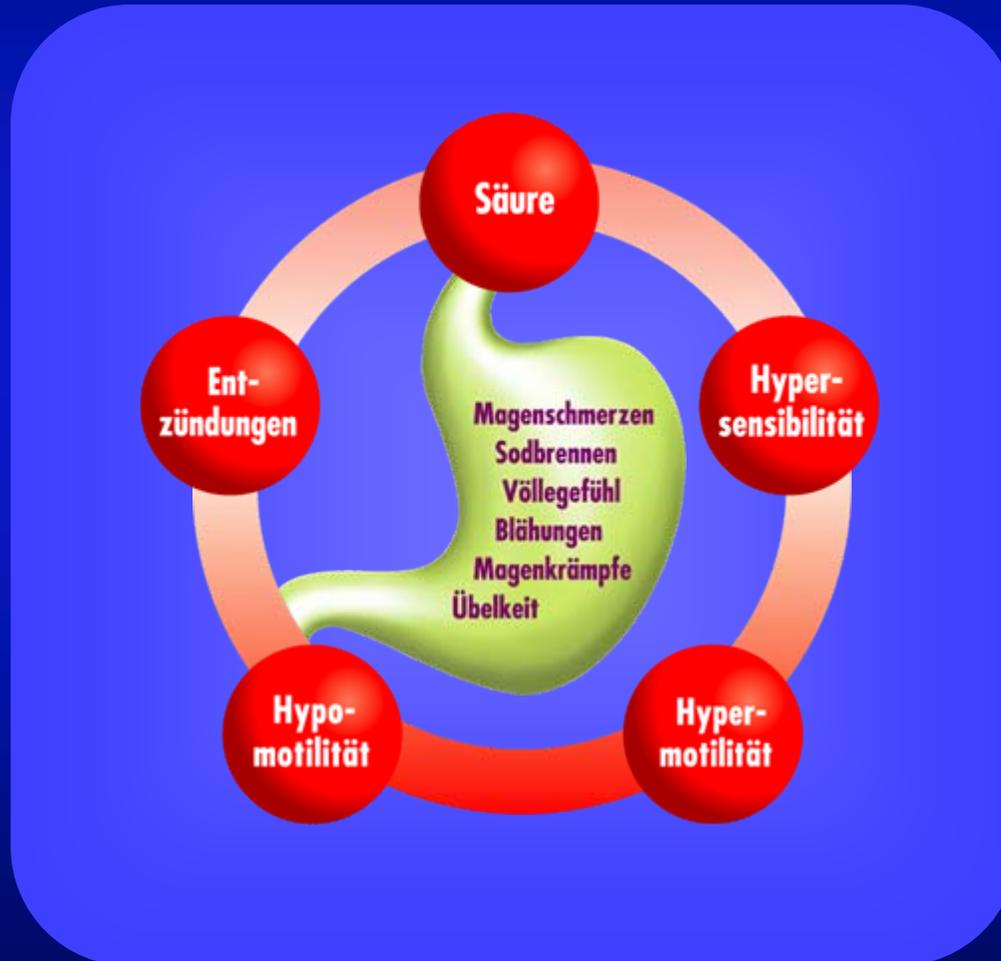
Ärztliche Leitlinien:

Definition nach den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)* und den *Rome II Kriterien*:

- Während insgesamt 12 Wochen – innerhalb der letzten 12 Monate – anhaltender ständiger oder remittierender Schmerz bzw. Unwohlsein, zentralisiert im Epigastrium
- Ösophagogastroduodenoskopie und andere Routineuntersuchungen ergeben keinen Anhaltspunkt für das Vorhandensein einer organischen Erkrankung, die die Beschwerden erklären könnten
- Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass die dyspeptischen Beschwerden ausschließlich durch Defäkation nachlassen oder mit einer Veränderung der Stuhlfrequenz oder Stuhlform einhergehen (das klinische Bild eines Reizdarms besteht nicht)

Talley et al., 1999, Malfertheiner et al., 2001

Funktionelle Dyspepsie: Komplexe Pathomechanismen



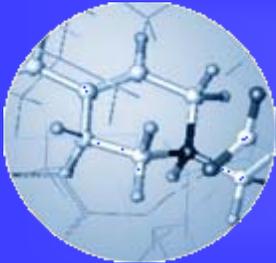
Funktionelle Dyspepsie: Komplexe Pathomechanismen

Multikausale Entstehung – vielfältige Ursachen der Symptome:

- **Hypermotilität:** Druckgefühl, Krämpfe
- **Hypomotilität:** Gestörter Transport, Magenentleerungsstörungen
- **Hypersensibilität:** Verstärkte Reizwahrnehmung
- **Säure:** Gestörte Säuresekretion bzw. gestörte Reaktion auf Säure
- **Entzündung:** ausgelöst z.B. durch Infektionen

Funktionelle Dyspepsie: Moderne Arzneimittelforschung

Das methodische Arsenal der modernen Arzneistoffsuche wurde für die Auffindung immer spezifischerer Wirkstoffe entwickelt:



Kombinatorische Chemie

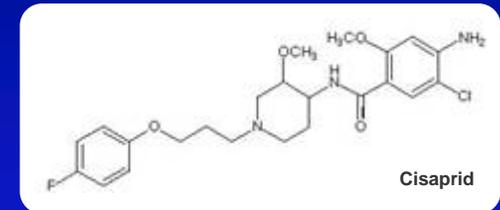


High-Throughput-Screening

Funktionelle Dyspepsie: Monosubstanzen als Option?

Beispiel 1:

Die 5-HT-Rezeptor-Agonisten und Antagonisten



5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

- Odansetron
- Alosetron

charakteristisches Nebenwirkungsprofil
2000 zeitweilige Marktrücknahme (USA)

5-HT₄-Rezeptor-Antagonisten

- Cisaprid
- Tegaserod

2001 Marktrücknahme
charakteristisches Nebenwirkungsprofil

5-HT₄-Rezeptor-Agonisten

- Prucalopride

Zulassung steht noch aus

Stark wirksame Präparate mit charakteristischem Nebenwirkungsprofil
Zunehmende Selektivität → zunehmende Nebenwirkungen

Funktionelle Dyspepsie: Grenzen der Monotherapie

Vorteile der Monotherapie:

- oft hochspezifisch
- oft stark wirksam

Nachteile der Monotherapie:

- geringe therapeutische Breite
- oft nur nach exakter Diagnose einsetzbar
- trotz hoher Dosen vielfach nicht ausreichend wirksam
- oft sehr nebenwirkungsträchtig → Marktrücknahme

Folge:

In der **klinischen Praxis**
stößt die **Monotherapie** heute häufig an ihre **Grenzen**

Multi-Target-Therapie bei komplexen Erkrankungen

Insbesondere Krankheiten mit **komplexer Pathophysiologie** lassen sich effektiver und mit weniger Nebenwirkungen durch **Wirkstoff-Kombinationen** behandeln als durch einen einzelnen hoch dosierten Reinstoff (Monosubstanz)

Ursache

Gleichzeitiger Angriff an mehreren der Krankheitsursachen durch die **Wirkstoff-Kombination = Multi-Target-Therapie**

Funktionelle Dyspepsie: Eine komplexe Erkrankung

Funktionelle Dyspepsie

Wünschenswerte Therapie:

- Hypermotilität
 - Hypomotilität
 - Hypersensibilität
 - Säure
 - Entzündung
- Multi-Target-Therapie**

Chance für die Phytotherapie?

Multi-Target-Therapie früher: Phytotherapie



Die **Pflanze** als natürliche **Wirkstoff-Kombination**

- Pflanzliche Arzneimittel = natürliche **Wirkstoff-Kombinationen**
- Pflanzliche Kombinations-Arzneimittel = natürliche **Wirkstoff-Kombinationen**

Innovatives Potential für eine **Multi-Target-Therapie**
komplexer Erkrankungen?

Multi-Target-Therapie früher: Phytotherapie

Ethnomedizin und Erfahrungsheilkunde:

Seit alters her Anwendung von pflanzlichen **Wirkstoff-Kombinationen**

- **Alte Hochkulturen: Ägypten, Mesopotamien, Griechenland**
- **Ethnomedizin: z. B. Kampo-Medizin (Japan), chinesische Medizin**
- **Aktuelle Erfahrungsheilkunde: z. B. Arzneitees**

Multi-Target-Therapie heute: Phytotherapie

Rationale Phytotherapie

Maßstäbe der Evidenz-basierten Medizin

- Die **klinische Wirksamkeit** wird durch kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudien **nachgewiesen**.
- Einzelextrakte und fixe Kombinationen von Extrakten sind durch **definierte Herstellungsverfahren** und oftmals auch durch **definierte Gehalte** an Leitsubstanzen charakterisiert.
- **Aber:** Gerade **bei komplexen Erkrankungen** bisher oftmals **unklare Wirkmechanismen**

Multi-Target-Therapie heute: Rationale Phytotherapie

Rationale Phytotherapie

**Heute: Maßstäbe der Evidenz-basierten Medizin
+ Aufklärung der Wirkmechanismen**

Der Einsatz der heute verfügbaren **modernen Methoden der Pharmakologie und Molekularbiologie** macht es heute erstmals möglich, zu belegen, welchen definieren Beitrag zur Gesamtwirkung eines pflanzlichen Präparates jede seiner Komponenten bzw. seiner Inhaltsstoffgruppen liefert.

Phytotherapie komplexer Erkrankungen = Multi-Target-Therapie?

Multi-Target-Therapie heute: Funktionelle Dyspepsie

Phytotherapie komplexer Erkrankungen = Multi-Target-Therapie?

Beispiel aus der Phytopharmaka-Forschung :

Therapie der Funktionellen Dyspepsie

Phytotherapie: Multi-Target-Therapie?

Pflanzliches Kombinations-Arzneimittel (STW 5)

Anwendungsgebiete:

Funktionelle und motilitätsbedingte Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen und Reizdarmsyndrom sowie zur unterstützenden Behandlung der Beschwerden bei Gastritis.

- Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch moderne klinische Studien belegt
- Evidenz-basierte therapeutische Anwendung seit über 45 Jahren bei über 20 Mio. Patienten
- Als Arzneimittel zugelassen in Deutschland und weiteren Ländern

Phytotherapie: Multi-Target-Therapie?

Kombination aus neun Pflanzenextrakten



Iberis amara
**Bittere
Schleifenblume**



*Angelica
archangelica*
Engelwurz



*Carum
carvi*
Kümmel



*Chelidonium
majus*
Schöllkraut



*Matricaria
camomilla*
Kamille



*Silybum
marianum*
Mariendistel



*Glycyrrhiza
glabra*
Süßholzwurzel



*Melissa
officinalis*
Melisse



*Mentha
officinalis*
Pfefferminze

Phytotherapie: Multi-Target-Therapie?

Kombination aus neun Pflanzenextrakten

Zusammensetzung:

100 ml STW 5 enthalten:	DEV	
Alkoholischer Frischpflanzenauszug aus Iberis amara totalis (Bittere Schleifenblume)	(1:2)	15,0 ml
Alkoholische Drogenauszüge aus:		
Angelikawurzel	(1:3)	10,0 ml
Kamillenblüten	(1:3)	20,0 ml
Kümmelfrüchten	(1:3)	10,0 ml
Mariendistelfrüchten	(1:3)	10,0 ml
Melissenblättern	(1:3)	10,0 ml
Pfefferminzblättern	(1:3)	5,0 ml
Schöllkraut	(1:3)	10,0 ml
Süßholzwurzel	(1:3)	10,0 ml

Phytotherapie: Multi-Target-Therapie

Multi-Target-Therapie bei funktioneller Dyspepsie?

Wünschenswerte Angriffspunkte am Magen-Darm-Trakt:



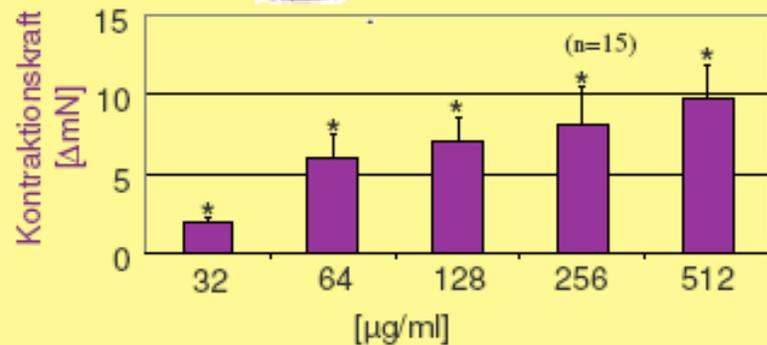
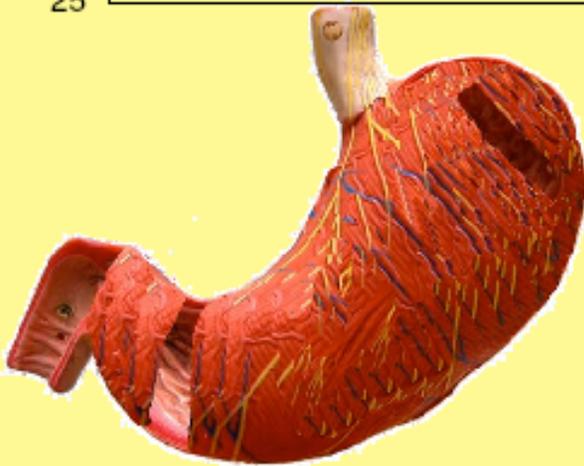
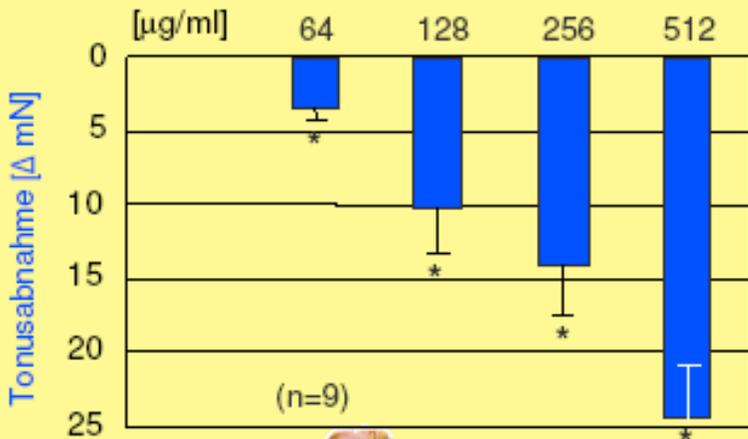
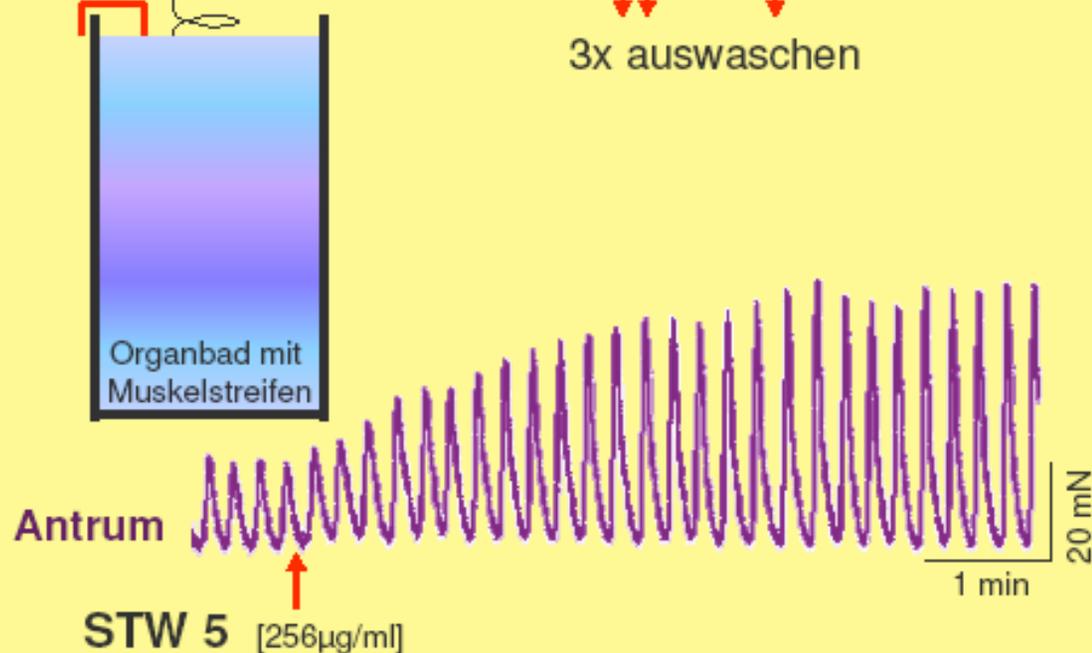
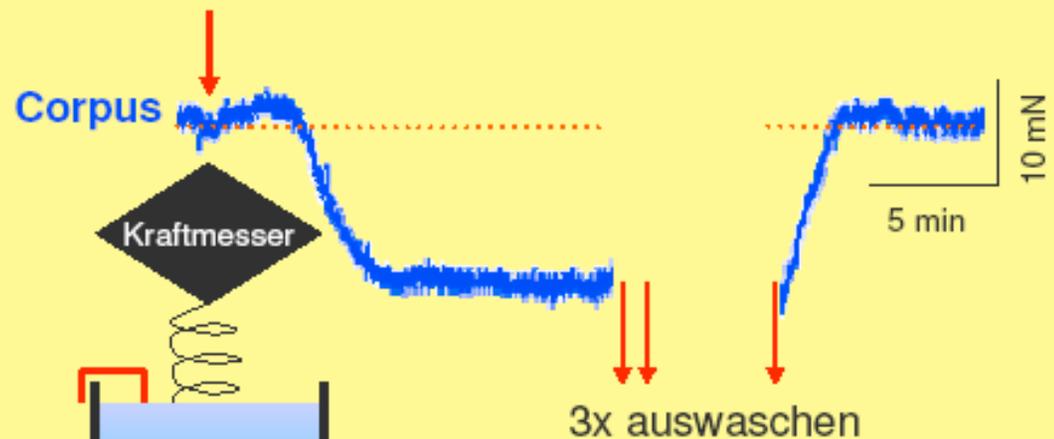
- Motilität
 - Hypermotilität
 - Hypomotilität
- Hypersensibilität
- Säure
- Entzündungen

Untersuchung in pharmakologischen und molekulargenetischen Studien

Phytotherapie bei funktioneller Dyspepsie: Motilität

Untersuchungen am Magen-Muskelpräparat
(Hohenester et al. 2004, Schemann 2005)

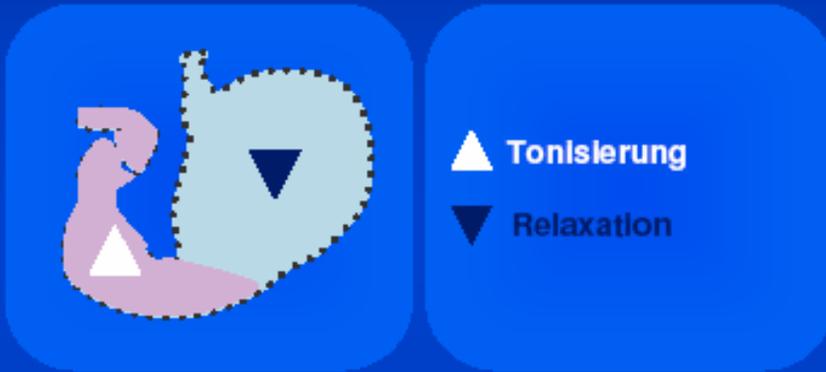
STW 5 [256µg/ml]



STW 5 [256µg/ml]

Phytotherapie bei funktioneller Dyspepsie: Motilität

Beiträge der Komponenten von
zur **Wirkung am Magen**



- Relaxation von Magenfundus und –korpus, **Tonisierung** des Antrums
- Signifikante, dosisabhängige Wirkung bei therapeutischen Konzentrationen

(Hohenester et al. 2004)

	Fundus/Corpus	Antrum
STW 5	▼ ▼ ▼	▲ ▲
Kamille	▼ ▼	▲
Süßholzwurzel	▼	▲
Angelikawurzel	▼ ▼ ▼	▲
Pfefferminze	△ ▼ ▼	▲
Schöllkraut	△ △	▲ ▲
Kümmel	△ △	▲ ▲
Iberis amara	△	▲
Melisse	△ △	▲ ▲
Mariendistel	▲ ▼ ▼	▲

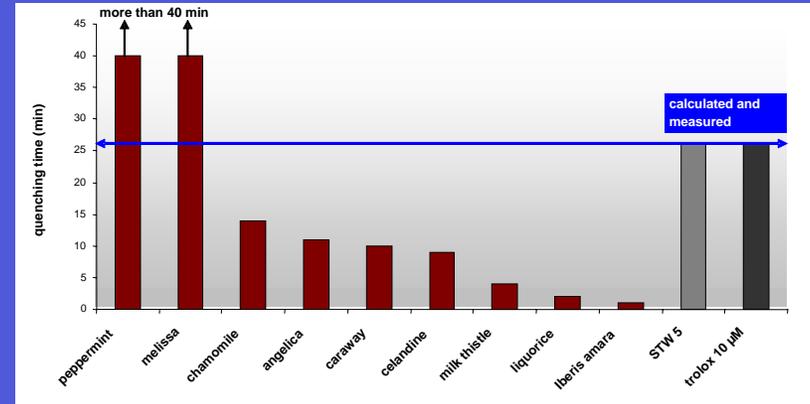
Phytotherapie bei funktioneller Dyspepsie: Synergismus

An der entzündungshemmenden Wirkung sind die **Radikalfänger**-Eigenschaften beteiligt, wie *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen wurde:

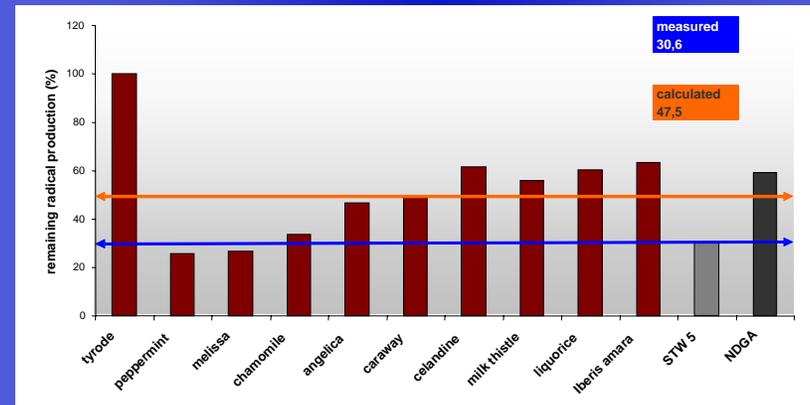
- AAPH-Modell
- Myeloperoxidase-Modell
- Entzündungsmodell Lungengewebe
- Carrageenan-Entzündungs-Modell

Für die Wirkung des Präparates sind demnach alle 9 Komponenten von signifikanter Bedeutung.

Sowohl **additive** als auch **synergistische** Effekte sind an seiner Multi-Target-Wirkung beteiligt.



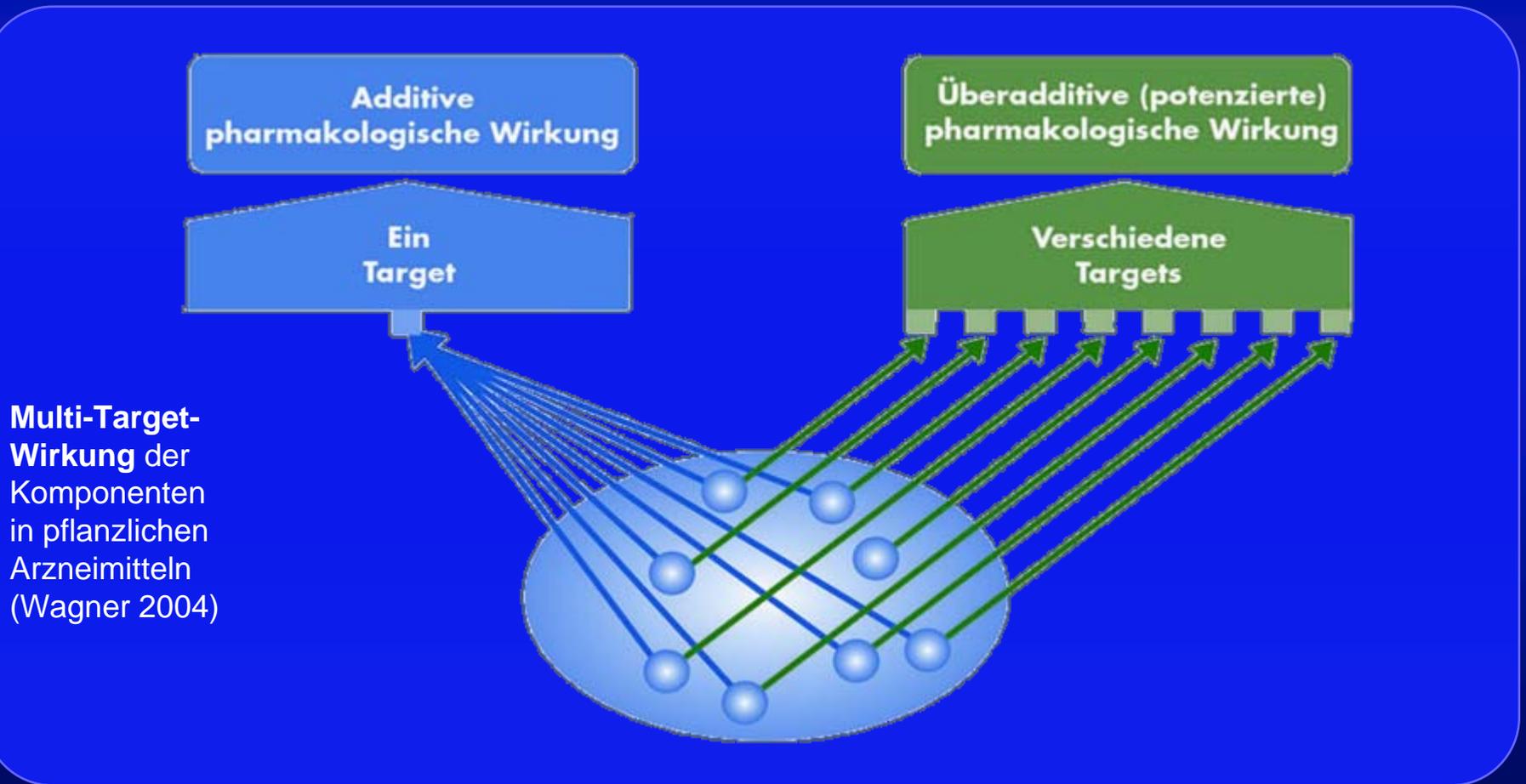
Additive Wirkung der Extrakte (1:5000) auf die Radikalfreisetzung im AAPH-Modell



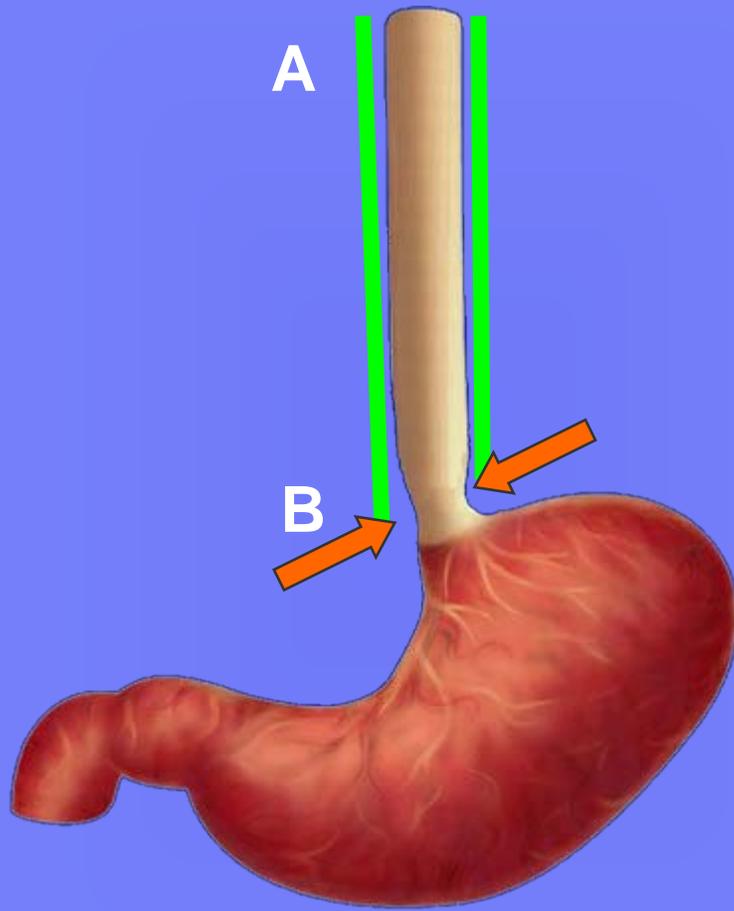
Synergistische Wirkung der Extrakte (1:100) im Entzündungsmodell Lungengewebe (Germann et al. 2004)

Phytotherapie bei funktioneller Dyspepsie: Synergismus

Wirkmechanismen bei der **Multi-Target-Therapie** mit pflanzlichen Arzneimitteln

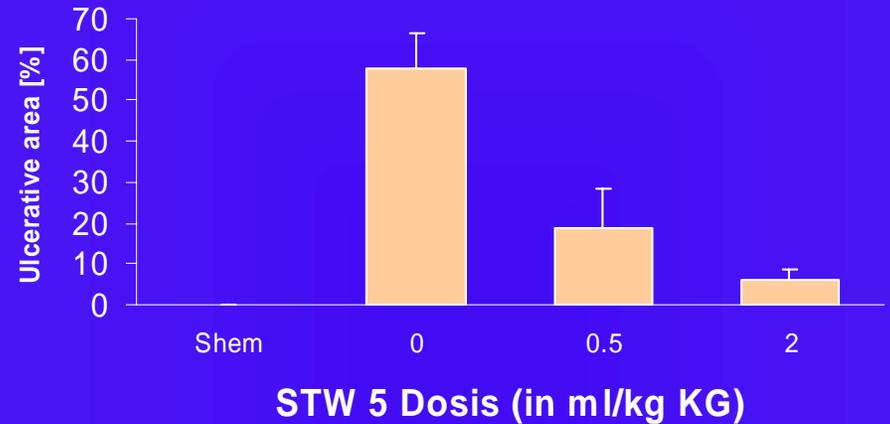


Phytotherapie: Multi-Target-Therapie bei Sodbrennen (1)



A. Khayyal et al. 2007 Z Gastroenterol 45, 805;
B. Schemann et al. 2008 Z. Phytother., eingereicht

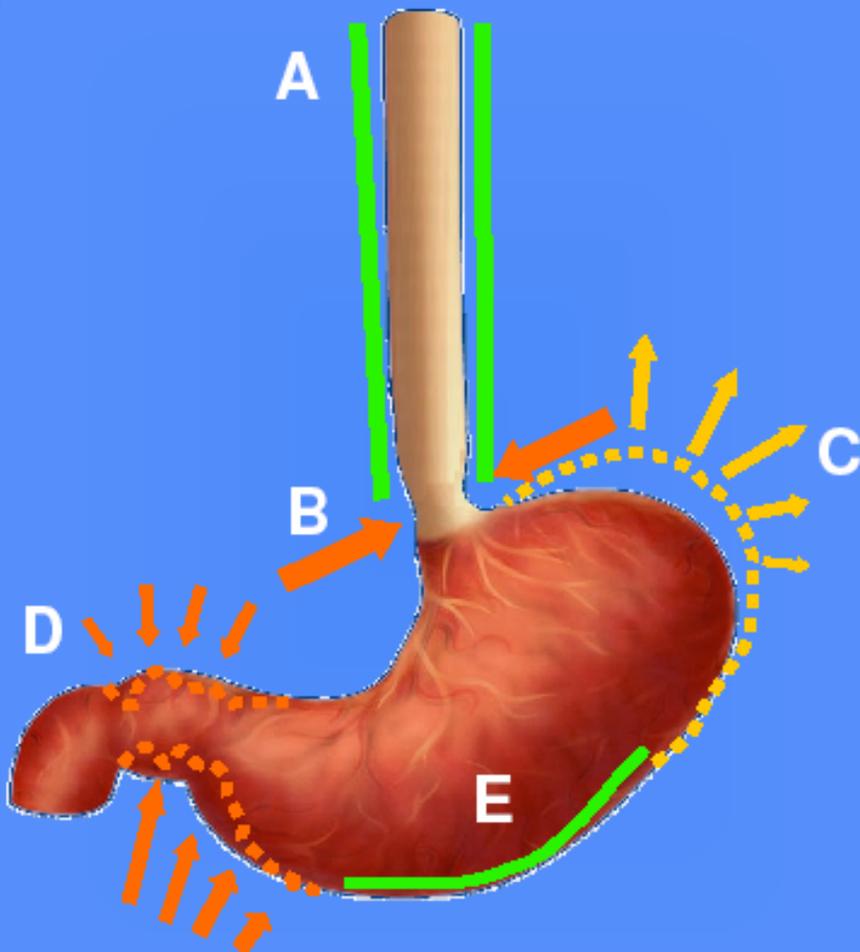
A Schutz des Ösophagus vor Säure-induzierter Entzündung



Dosisabhängige Reduktion der ulzerierten Fläche (pharmakologisches Modell in vivo).

B Tonisierende Wirkung auf den unteren Ösophagussphinkter (pharmakologisches Modell in vitro)

Phytotherapie: Multi-Target-Therapie bei Sodbrennen (2)



C **Entspannung** und **Erweiterung** von **Fundus und Korpus**

→ bessere Anpassung des Magen-Speichers an die Nahrungsaufnahme, STW 5 kann so den Magendruck verringern.

D **Tonisierung** des **Antrums**

→ STW 5 kann so den Weitertransport der Nahrung fördern und den Magendruck verringern. **Schnelle Wirkung bereits nach < 10 min.**

E **Hemmung** einer erhöhten **Säuresekretion**

→ STW 5 kann so den Säureangriff auf die Schleimhaut von Magen und Ösophagus **reduzieren.**

C., D. Schemann et al. 2006, Pilichiewicz et al. 2007;
E. Khayyal et al. 2001, 2006

Multi-Target-Therapie **bei funktioneller Dyspepsie**

Die **Multi-Target-Wirkung** bei funktioneller Dyspepsie lässt sich auf das Zusammenwirken der Komponenten zurückführen:

Multiple Mechanismen der Dyspepsie	Hypomotilität	Hypermotilität	Säuresekretion	Ulkus/Entzündung	Radikalbildung
Iberis amara	keine	keine	keine	starke Effekte	keine
Angelika	keine	starke Effekte	keine	keine	keine
Kümmel	keine	keine	keine	starke Effekte	keine
Mariendistel	keine	keine	keine	keine	keine
Schöllkraut	keine	keine	keine	keine	keine
Süßholz	keine	keine	keine	starke Effekte	keine
Kamille	keine	starke Effekte	starke Effekte	keine	keine
Melisse	keine	keine	keine	keine	starke Effekte
Pfefferminze	keine	keine	keine	starke Effekte	starke Effekte

keine
 leichte
 mäßige
 starke Effekte

Multi-Target-Wirkung von STW 5 auf die Ursachen der funktionellen Dyspepsie (Wagner 2004)

Multi-Target-Therapie bei komplexen Erkrankungen

Bei komplexen, multifaktorieller Erkrankungen:

- **Vorteile bei der Wirksamkeit**
- **Dosisverringeringung der einzelnen Arzneistoffe einer Multi-Drug-Kombination ➡ Reduktion von Nebenwirkungen**
- **Möglicherweise sogar kausale Therapie erreichbar**

Multi-Target-Therapie: Potential der *Phytopharmaka*

Innovatives Potential, Multi-Target-Therapie vs. hochselektive Monotherapie

- ◆ **Bei komplexen, multifaktorieller Erkrankungen:**

Multi-Target-Therapie

- ◆ **Bei monokausalen Erkrankungen und klar diagnostizierbarer Ätiologie:**

Hochselektive Monotherapie (mit chemisch definierten Präparaten)

Arzneimittel auch für morgen: Phytopharmaka



Herausforderung für die Arzneimittelforschung morgen:

Suche auch nach Multi-Target-Therapien



Chance für Phytopharmaka?

Pflanzliche Arzneimitteln könnten in naher Zukunft auch für Krankheiten verfügbar werden, für die bisher nur chemisch definierten Arzneimitteln verfügbar waren.

nach H. Wagner, 2004

Fazit: Pflanzliche Arzneimittel werden wegen ihrer kausalen Wirksamkeit und geringern oder fehlenden Nebenwirkungen weiter an Bedeutung zunehmen.