

Cumarine

Differenzierte Risikobetrachtung mit dem Beispiel eines pflanzlichen Arzneimittels

Dieter Loew und Egon Koch

Im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin sollten nicht nur für Empfehlungen zur Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit, sondern auch für Aussagen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen korrekte Angaben und wissenschaftlich fundierte Bewertungen gelten. Nichts verunsichert die Bevölkerung mehr als populistisch aufgemachte Katastrophenmeldungen. Dies gilt in gleicher Weise für Ärzte und Patienten, wenn in der medizinischen Fachpresse über schwerwiegende Nebenwirkungen von Arzneimitteln und insbesondere von Phytopharmaka berichtet wird. Erinnerung sei an die Diskussionen über mutagene und

karzinogene Wirkungen von anthrachinonhaltigen Laxanzien und die Hepatotoxizität von Schöllkraut, Kava-Extrakten sowie seit einiger Zeit von cumarinhaltigen Lebensmittel- und Arzneimitteln. Vielfach handelt es sich um ephemere Mitteilungen, die einer sorgfältigen Überprüfung nicht standhalten und zum Zeitpunkt der Gegendarstellung nicht mehr aktuell sind. Häufig tauchen Fragen und Widersprüche auf, z.B.: Wie gut sind die Nebenwirkungen dokumentiert? Ist ein kausaler Zusammenhang plausibel oder handelt es sich bei den mitgeteilten Fällen um obligate oder um fakultative Effekte, d.h. um idiosynkratische Einzelfälle?

Nicht selten scheint auch ein ausgeprägtes Publikationsbedürfnis eine entscheidende Rolle zu spielen, wenn mit provokativem Titel über einen Einzelfall berichtet wird (1) und sich in nachträglichen Stellungnahmen sachliche und fachliche Ungereimtheiten herausstellen (2). Zu Recht haben Teschke et al. (3) im Deutschen Ärzteblatt ein besseres, objektiveres und stufenweises Vorgehen mit adäquaten Formulare bei der Kausalitätsermittlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen gefordert anstatt der Generierung zweifelhafter Ad-hoc-Hypothesen. Am Beispiel der aktuellen Cumarin-Diskussion soll diese Problematik näher erläutert werden.

ZUSAMMENFASSUNG

In letzter Zeit wird gehäuft über Risiken von Nahrungsinhaltsstoffen und pflanzlichen Arzneimitteln in Verbindung mit deren Gehalt an Cumarinen berichtet. Ziel dieses Reviews ist es deshalb, zunächst eine Übersicht zur Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie dieser Stoffgruppe zu geben. Abhängig vom Substitutionsmuster bestehen zwischen den zahlreichen Cumarinderivaten große Unterschiede in den physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften. Deutliche Abweichungen existieren außerdem hinsichtlich der Metabolisierung von Cumarin bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen. Auf der Basis dieser Besonderheiten wird eine differenzierte Bewertung am Beispiel eines pflanzlichen Arzneimittels vorgenommen, des Spezialextraktes EPs® 7630 aus *Pelargonium sidoides*, für den in umfassenden Toxizitätsstudien bei Ratte und Hund NOEL von mehr als 750 mg/kg ermittelt wurden. Bei der bestimmungsgemäßen Anwendung von 3 × 30 Tropfen beträgt die tägliche Aufnahme des Spezialextraktes etwa 60 mg. Dies entspricht bei einem Erwachsenen (60 kg KG) einer Aufnahme von 1 mg/kg und bei einem Kind mit 15 kg KG von 4 mg/kg. Basierend auf den vorliegenden toxikologischen Daten errechnet sich daraus ein mehrere 100-facher Sicherheitsfaktor. Da der Extrakt ausschließlich 7-Hydroxycumarinderivate enthält, fanden sich insbesondere keinerlei Hinweise auf ein hepatotoxisches Potenzial. Außerdem konnte experimentell ein Einfluss auf die plasmatische Gerinnung ebenso ausgeschlossen werden, wie eine mögliche pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung mit Warfarin.

Schlüsselwörter

Cumarine, Toxikologie, Leber, *Pelargonium sidoides*, EPs® 7630, Risikobewertung

► Was ist Cumarin?

Cumarin (CAS-Nr. 91-64-5) ist nach der IUPAC-Nomenklatur das Synonym für 2H-1-Benzopyran-2-on, das zyklische Lacton einer entsprechenden o-Hydroxycarbonsäure (4). Es ist ein in zahlreichen Pflanzenarten natürlich vorkommender sekundärer Inhaltsstoff, der bereits 1822 aus den Samen der Tonkabohnen, einem in Guayana heimischen Baum (*Coumaruona odorata* = *Dipteryx odorata*), isoliert wurde (4). Die Samen haben einen Cumarinegehalt

Abkürzungen

3-HC:	3-Hydroxycumarin
7-HC:	7-Hydroxycumarin
7-HCG	7-Hydroxycumarin-glukuronid
NOAEL:	no observed adverse effect level
NOEL:	no observed effect level
TDI:	tolerable daily intake

von etwa 2–3%. Cumarin findet sich aber auch in Gräsern (z.B. Wohlriechendes Mariengras oder Wohlriechendes Ruchgras), in Schmetterlingsblütlern (z.B. Steinklee), in Rötengewächsen (z.B. Waldmeister) und in hohen Konzentrationen in ätherischen Ölen, wie z.B. Zimt- oder Pfefferminzöl. Während die Rinde des Cassia-Zimtbaumes etwa 0,3% Cumarin enthält, ist Ceylon-Zimt weitgehend cumarinfrei (5). In kleinen Mengen ist Cumarin in pflanzlichen Lebensmitteln wie Aprikosen, Brombeeren, Erdbeeren, Datteln, Kirschen sowie in Gartenkräutern wie Salbei, Dill und Kamille enthalten (4, 5, 6, 7). Cumarin und verwandte Verbindungen riechen angenehm würzig, an Vanille, frisches Heu oder Waldmeister erinnernd und schmecken bitteraromatisch brennend. Cumarin liegt im frischen Pflanzenmaterial gewöhnlich nicht in freier Form vor, sondern entsteht aus 2-O-(β -D-Glucosyl)cumarsäure. Das Glykosid wird beim Welken unter dem Einfluss einer Glukosidase gespalten und die freie Cumarsäure zyklisiert anschließend spontan zum Lactonring des Cumarins (8, 9).

Cumarin ist die Stammverbindung von mehr als 3000 natürlichen Derivaten, die in vielen Pflanzen in zahlreichen Variationen nachgewiesen wurden. Neben Hydroxycumarinen sind Furano- und Dihydropyrano-cumarine weitere wichtige Verbindungen. 7-Hydroxycumarin (Umbelliferon) ist das mit Abstand häufigste Cumarinderivat. Zusätzliche Hydroxylierungen und Etherbindungen sowie Alkylierungen an sämtlichen C-Atomen des Grundkörpers kommen natürlicherweise vor. Außerdem können Cumarine Glykoside oder Sulfate bilden. Daneben sind Isoprensubstitutionen und O- und C-Methylierungen üblich (8, 10). Basierend auf den unterschiedlichen Substitutionsmustern (Abb. 1) liegen Cumarine in zwei verschiedenen Polaritätsstufen vor (4) und zwar als hydrophile Hydroxycumarinaglyka (z.B. Umbelliferon, Aesculetin) bzw. -glykoside (z.B. Cichoriin, Aesculin) und als lipophile Cumarine mit terpenoiden Resten (z.B. Bergamottin, Umbelliprenin).

► Verwendung von Cumarin

Wegen des würzig-aromatischen Geruchs wird synthetisch hergestelltes Cumarin

unter anderem in der Parfüm- und Tabakindustrie als Duft- bzw. Geschmacksstoff eingesetzt und in Form von cumarinhaltigen Naturstoffen zum Aromatisieren von Getränken und Konfekt verwendet. Im technischen Bereich werden Cumarin und Cumarinderivate zum Neutralisieren von unerwünschten Gerüchen und als Laserfarbstoffe genutzt.

Aufgrund der zahlreichen Substitutionsmöglichkeiten repräsentieren Cumarine eine Substanzklasse mit einer extrem großen chemischen Variabilität, die auch in vielfältigen biologischen Aktivitäten ihren Niederschlag findet. So wurden in pharmakologischen Untersuchungen für Cumarine unter anderem antiinflammatorische, antioxidative, antiallergische, hepatoprotektive, antithrombotische, antivirale und antikanzerogene Eigenschaften nachgewiesen (11). Die therapeutische Anwendung von Cumarin umfasst die Behandlung von Lymphödemen und von chronischer Veneninsuffizienz. Wegen immunmodulierenden und antitumorösen Eigenschaften werden Cumarin und Cumarinderivate außerdem zur Behandlung von Nieren- und Prostatakarzinomen sowie von malignem Melanom klinisch geprüft (12).

Am weitesten verbreitet ist aber der Einsatz von chemisch-synthetischen Cuma-

rinverbindungen als Antikoagulanzen im Rahmen der Prophylaxe und Therapie von venösen und arteriellen Thrombosen (13). Verwendet werden Monocumarole, z.B. Warfarin (Coumadin®), Phenprocoumon (Marcumar®), Acenocumarin (Sintrom®) und Dicumarole, z.B. Bishydroxycumarin (Dicumarol®), Ethylbiscoumacetat (Tromexan®). Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf einem Vitamin-K-Antagonismus, wobei in der Leber die Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Prothrombinkomplex), Protein C und S aus inaktiven Precursor-Proteinen verhindert wird. Zur Aktivierung der Precursor-Proteine durch γ -Carboxylierung ist Vitamin K erforderlich, das hierbei zum Vitamin-K-Epoxid oxidiert und anschließend zum nativen Vitamin K reduziert wird. Bestimmte Cumarinderivate blockieren den Vitamin-K-Epoxid-Zyklus durch Hemmung der enzymatischen Reduktion des Epoxids zum nativen Vitamin K im endoplasmatischen Retikulum (14, 15) mit den Folgen einer Verlängerung der Gerinnungszeit (Quick-Wert; INR-Wert) und Blutungskomplikationen. Voraussetzung für die Vitamin-K-antagonistische Wirkung von Cumarinen ist eine Hydroxylierung in der C4-Stellung und ein lipophiler Rest an C3 (Abb. 2), durch den die Resorption verbessert wird (16). Dieses Beispiel demonstriert, dass eine enge Abhängigkeit zwischen der Struktur und den

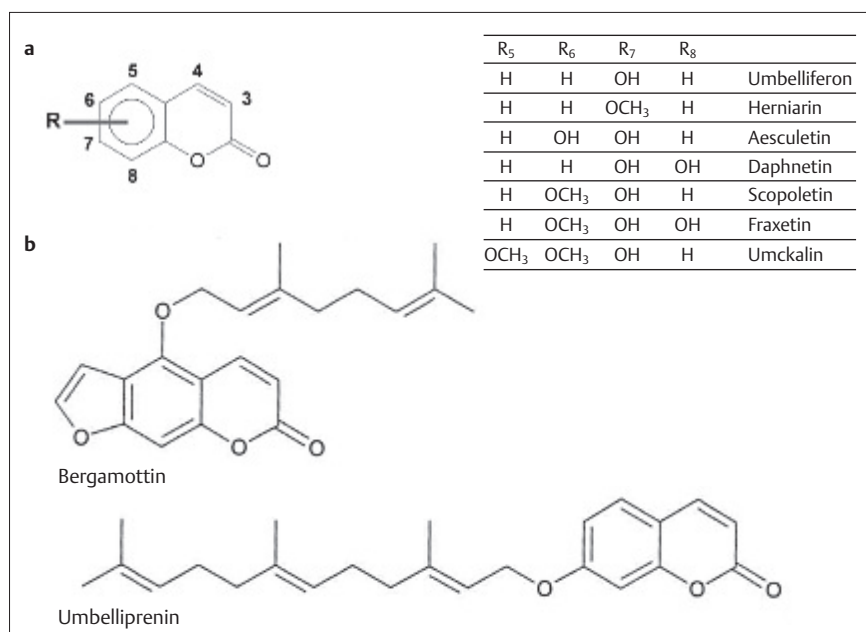


Abb. 1: Chemische Struktur von ausgewählten (a) Hydroxycumarinaglyka und (b) isoprensubstituierten lipophilen Cumarinen

biologischen Eigenschaften von Cumari-
nen besteht, die eine Generalisierung so-
wohl von pharmakologischen als auch to-
xischen Effekten ausschließt.

Historisch ist hierzu anzumerken, dass in
den 1920er-Jahren im Norden der USA und
Kanada nach Verfüttern von verdorbenem
oder siliertem Steinklee bei Rindern
schwere Blutungen mit tödlichem Ausgang
auftraten (»sweet clover disease«). Als
Ursache wurde das 3,3-Methylen-bis
(4-hydroxycumarin), besser bekannt als
Dicumarol, identifiziert, das im nativen
Steinkleekraut nicht vorkommt und nicht
aus Cumarin, sondern aus der o-Dihydro-
cumarsäure (Melilotsäure) unter dem Ein-
fluss von Schimmelpilzen entsteht. Cuma-
rin selbst ist keine Vorstufe der mikrobiel-
len Dicumarolbildung (4).

► **Toxikologie von Cumarin**

Der Verdacht auf gesundheitsschädliche
Wirkungen von Cumarin kam Mitte des
letzten Jahrhunderts auf, als bei Ratten und
Hunden in toxikologischen Untersuchun-
gen Vergrößerungen, fokale Nekrosen und
Fibrose der Leber sowie Gallengangsproli-
ferationen beobachtet wurden. Im Gegen-
satz dazu scheinen andere Tierspezies resi-
stent gegenüber hepatotoxischen Effekten
von Cumarin zu sein (17).

Toxikologische Studien

Klare Hinweise auf eine Leberschädigung
fanden sich bei Ratten nach der Verfütte-
rung von 87–125 mg/kg/Tag (17) und nach
der oralen Verabreichung von 25 mg/kg/
Tag (18, 19). In Langzeitstudien traten
bei Sprague-Dawley-Ratten beiderlei Ge-
schlechts nach Verfütterung von 230–340
mg/kg/Tag außerdem Leberparenchym-
und Gallengangskarzinome auf. Keine Kar-
zinome wurden allerdings bei niedrigeren
Dosen beobachtet und auch nicht bei F344-
Ratten nach Verabreichung von 25, 50 und
100 mg/kg/Tag (19); hier traten jedoch do-
sisabhängig chronische Nierenschäden
und renale Adenome ab 25 mg/kg/Tag bei
männlichen und 50 mg/kg/Tag bei weibli-
chen Ratten auf. Am Modell der isoliert
perfundierten Rattenleber (20) führten
Cumarinkonzentrationen >4 mmol/l (584
µg/ml) zum Anstieg der Alaninaminotran-
sferase (ALT), Laktatdehydrogenase (LDH),
einer Reduktion des Perfusionsflusses, des
O₂-Verbrauchs, der Bilirubinsekretion, von
Adenosintriphosphat (ATP), Gluthation
(GSH) und oxidiertem Gluthation (GSSG).
Andererseits wurden bei CD1-Mäusen
nach Verfütterung von bis zu 280
mg/kg/Tag über zwei Jahre und bei Ham-
stern von ca. 600 mg/kg/Tag keine Leber-
schäden oder -karzinome registriert (zit.
16), jedoch bei B6C3F1-Mäusen nach oraler
Verabreichung von 50, 100 und 200 mg/kg/
KG/Tag dosis- und geschlechtsabhängig

unterschiedliche Effekte wie centrolobulä-
re Hypertrophie, eosinophile Herde, hepa-
tozelluläre und pulmonale Adenome bei
beiden Geschlechtern und Lungenkarzi-
nome nur bei den weiblichen Tieren (zit.
17).

Bei Hunden war die Gabe von 25, nicht
aber von 10 mg/kg/Tag hepatotoxisch (zit.
17). Keine histologischen Schäden, aber
Hinweise auf leichte biochemische, histo-
chemische oder ultrastrukturelle Verände-
rungen wurden bei einer begrenzten Zahl
von Primaten nach oraler Gabe von 50–100
mg/kg für drei Wochen bzw. Verfütterung
von 67,5 mg/kg über zwei Jahre festgestellt
(18, 21).

Genotoxizität

Cumarin erwies sich in In-vitro-Tests mit
und ohne metabolische Aktivierung und in
verschiedenen In-vivo-Versuchen als nicht
mutagen und nicht genotoxisch (17, 18, 19,
22, 23, 24, 25, 26). Ein zunächst geäußerter
Verdacht auf Genotoxizität wurde durch
weitere Untersuchungen insofern entkräf-
tet, als Cumarin zu keiner kovalenten DNA-
Adduktbildung in Leber und Nieren von
Ratten führt und damit keine genotoxische
Tumorinduktion auslöst (23). Diese
Schlussfolgerung wird durch einen negati-
ven UDS-Test an Rattenhepatozyten und
einen negativen Mikronukleustest bei der
Maus untermauert. Auf der Grundlage die-
ser Daten ist davon auszugehen, dass die
Tumorbildung bei der Ratte durch eine an-
haltende regenerative Hyperplasie auf der
Basis einer chronischen Hepatotoxizität
ausgelöst wird (23).

Klinische Prüfungen

Umfangreiche Erfahrungen zu uner-
wünschten Ereignissen von Cumarin und
Cumarinderivaten liegen aus der therapeu-
tischen Anwendung und klinischen Prü-
fungen vor. Die empfohlenen Dosierungen
reichen von etwa 8 mg für die Behandlung
von chronischer Veneninsuffizienz und bis
zu 7000 mg/Tag bei Tumorerkrankungen
(9, 27). Unerwünschte Nebenwirkungen
wurden erst bei der Einnahme hoher Cu-
marindosen beobachtet und äußerten sich
in Symptomen wie Schwindel, Übelkeit,
Diarrhö und Erbrechen. Das Auftreten von
Leberfunktionsstörungen und insbesonde-
re von hepatotoxischen Effekten ist selten.

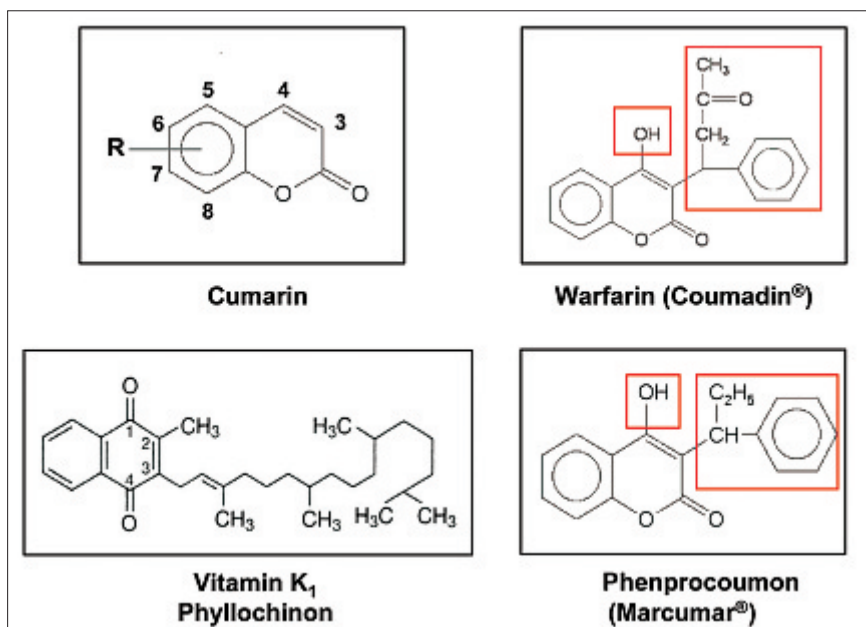


Abb. 2: Strukturformeln von Cumarin, Vitamin K und Antikoagulanzen vom Cumarintyp



© Roland Spohn

Namensgeberin: Die Tonkabohnen (spanisch *cumaruna*) stammen von *Dipteryx odorata*; der Baum (Fabaceae) wurde aber ursprünglich *Coumarouna odorata* benannt. Aufgrund ihrer angenehm vanilleartig duftenden Cumarinverbindungen werden die exotischen Samen auch in Europa nach wie vor verwendet, u.a. für Desserts, Parfums und Tabak

In einer Studie mit mehr als 2000 Patienten kam es unter der Behandlung mit Cumarin (25–2000 mg/Tag) über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren bei 0,37% der behandelten Fälle zu Erhöhungen von Leberenzymen, die sich nach Absetzen ohne organopathologischen Befund normalisierten (28). In einer anderen Studie mit 1106 Lymphödempatienten, die mit 400 mg Cumarin durchschnittlich 14,6 Monate behandelt wurden, kam es in zwei Fällen zu Leberfunktionsstörungen. In Studien mit insgesamt 158 Tumorpatienten, die 100 mg Cumarin, teilweise in Kombination mit Cimetidin einnahmen, wurden in keinem Fall hepatotoxische Nebenwirkungen beobachtet, ebenso nicht bei Lymphödempatienten unter der Kombination von 200 mg/Tag Cumarin mit Diethylcarbamazin. In einer umfassenden Analyse von mehr als 50 Studien mit Cumarin aus acht Ländern wurde nur bei 0,3% der Probanden eine Veränderung von Leberenzymen festgestellt (zit. 9, 27). Hierbei ist zu beachten, dass erhöhte Leberwerte nicht zwangsläufig Zeichen einer Leberschädigung sind. Durch zelluläre Adaptation kommt es im Rahmen der Biotransformation von Xenobiotika zur Membranhyperplasie des glatten endoplasmatischen Retikulums mit erhöhtem Zellumsatz. Die Grenzen von adaptiven und alternativen Leberveränderungen sind oft unscharf (29).

Bewertung

Insgesamt demonstrieren die klinischen Daten, dass unter der Behandlung mit cumarinhaltigen Präparaten in Einzelfällen nach Wochen oder Monaten Leberfunktionsstörungen auftreten können, ohne dass eine klare Dosisabhängigkeit besteht. Nach Absetzen der Therapie, teilweise aber sogar bei weiterer Einnahme der cumarinhaltigen Arzneimittel, normalisierten sich erhöhte Leberwerte. Permanente Schädigungen wurden nicht beobachtet. Auch unter Einnahme von Antikoagulanzen (z.B. Phenprocoumon) wurden in Einzelfällen Leberparenchymschäden beschrieben. Für Steinkleeextrakte, die unter anderem Cumarin und 3,4-Dihydroxycumarin enthalten, wurde von der Kommission 109a beim BfArM für die traditionelle Anwendung »zur Besserung des Befindens bei müden Beinen« eine maximale Tagesdosis von 5 mg Cumarin als unbedenklich erachtet (30).

Für die am häufigsten vorkommenden natürlichen 7-Hydroxycumarinderivate finden sich in der Literatur keinerlei Hinweise auf lebertoxische Wirkungen, vielmehr wird diese Substanzgruppe grundsätzlich als nicht hepatotoxisch angesehen (9). Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen möglichen hepatotoxischen Effekten von Cumarin und 4-Hydroxycumarinderivaten (z.B. Warfarin, Phenprocoumon) gibt

es Hinweise, dass Umbelliferone (7-HC-Derivate) sogar über hepatoprotektive Eigenschaften verfügen. Produkte, die 4-Methylumbelliferon enthalten, werden seit den 1990er-Jahren in den USA und Europa als Nahrungsergänzungsmittel zur Verbesserung der Leberfunktion angeboten und teilweise aufgrund ihrer spasmolytischen und cholertischen Wirkung auch als Arzneimittel verwendet. Auf der Grundlage der Berichte über leberschützende, entzündungshemmende, antimikrobielle und antivirale Eigenschaften von 4-Methylumbelliferon wird gegenwärtig an der University of Texas eine klinische Phase-II-Studie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und C durchgeführt (31).

► Biopharmazeutik und Pharmakokinetik von Cumarin

Aus dem physikalisch-chemischen Verhalten von Cumarin und 7-HC mit einer geringen Wasserlöslichkeit, einem relativ hohen Verteilungskoeffizienten mit großem Verteilungsvolumen und einer geringen Eiweißbindung ($35 \pm 4,6\%$) ergeben sich zunächst Rückschlüsse auf eine problematische Bioverfügbarkeit, rasche Absorption durch passive Diffusion, aber keine klinische Relevanz für eine Verdrängung gleichzeitig verabreichter anderer Arzneimittel aus der Plasmaproteinbindung (32).



© Rasbak/Wikimedia Commons

Eine heimische cumarinhaltige Droge ist z.B. das Kraut des Echten Steinklees (*Melilotus officinalis*)

Tier

Bei Kaninchen wird ^{14}C -Cumarin zu 12% zu 7-Hydroxycumarin (7-HC) und zu 20% zu o-Hydroxyphenyllessigsäure und bei Ratten zu weniger als 1% zu 7-HC und zu 20% zu o-Hydroxyphenyllessigsäure metabolisiert (33). Nach oraler Gabe von 4 mg/kg an männliche Paviane wurde ^{14}C -Cumarin rasch resorbiert und biphasisch mit Halbwertszeiten von 0,7 bzw. 24 h ausgeschieden. Die Wiederfindungsrate der Radioaktivität im Urin lag nach 6 h bei 76,5% und nach 72 h bei 81%. Der Anteil von freiem 7-HC betrug 14,4% und der von konjugiertem 7-HC lag bei 49,2%. Nur 0,8% der Dosis wurden als o-Hydroxyphenyllessigsäure renal eliminiert (34). Ähnliche Ergebnisse wurden nach i.v.- und oraler Gabe von 1 mg/kg an Rhesusaffen erhalten. Nach i.v.-Gabe betrug die Halbwertszeit für Cumarin bzw. 7-HC 1,64 bzw. 0,8 h, das scheinbare Verteilungsvolumen 2,55 bzw. 6,96 l/kg und die totale Clearance 19,05 bzw. 103,7 ml/min/kg. Die absoluten Bioverfügbarkeiten für Cumarin bzw. 7-HC betragen 45 und 17% (35). Vergleichbare pharmakokinetische Werte liegen vom Hund vor (36).

Mensch

Etwas differenzierter verhalten sich Pharmakokinetik und Metabolismus von Cumarin beim Menschen. Nach oraler Verabreichung von 0,857 mg/kg Cumarin an sechs Probanden erreichten nur 3,4% unverändertes Cumarin die systemische Zirkulation. Cumarin unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt durch 7-Hydroxylier-

ung und wird dann zum inaktiven 7-Hydroxyglukuronid (7-HCG) konjugiert. Die Halbwertszeit nach intravenöser bzw. oraler Gabe für Cumarin betrug 0,8 bzw. 1,2 h und für 7-HC 1,5 bzw. 1,2 h. (37, 38). Nach einer Einzeldosis von 200 mg Cumarin p.o. bei acht Probanden wurden am 1. Tag von der verabreichten Cumarindosis 68–92% im Urin als 7-HC und 1–6% als o-Hydroxyphenyllessigsäure wiedergefunden. Am 2. Tag waren keine Metaboliten mehr nachweisbar (39). In einer weiteren Studie erhielten zehn Probanden randomisiert an drei Tagen jeweils 1 oder 2 g Cumarin oral bzw. 250 mg i.v.; im Plasma wurden Cumarin, 7-HC, 7-HCG und 3-HC gemessen (40, 41). Nach oraler Gabe von 1 g Cumarin lag die Plasmakonzentration von Cumarin bei keinem Probanden oberhalb der Nachweisgrenze von 36 ng/ml und nach 2 g Cumarin mit einer großen interindividuellen Streuung zwischen 36 und 2300 ng/ml. Die Metaboliten 7-HC und 7-HCG waren bereits nach 5–10 min nachweisbar mit maximalen Plasmaspiegeln zwischen 2 und 3 h. Im Urin lag die Wiederfindungsrate von 7-HCG nach 250 mg i.v. bei 32% und nach 2 g oral bei 37%. Die renale Ausscheidung an 3-HC innerhalb von 48 h betrug für 2 g Cumarin 0,01–0,1% und lag nach 250 mg i.v. unterhalb der Nachweisgrenze von 0,02 µg/ml.

Bewertung

Die bei verschiedenen Tierspezies und beim Menschen durchgeführten Metabolisierungsstudien mit Cumarin deuten dar-

auf hin, dass die bei Ratte und Hund festgestellte Hepatotoxizität mit der Verstoffwechslung über 3-Hydroxycumarin in Verbindung steht. Wie aus den oben erwähnten Studien hervorgeht, ist dieser Stoffwechselweg beim Menschen nicht üblich. Vielmehr erfolgt beim Menschen die Metabolisierung von Cumarin vorwiegend über Bildung des nicht toxischen 7-Hydroxycumarin (6, 9) (Abb. 3). Ursprünglich machte man das aus 3-HC gebildete o-Hydroxyphenylacetaldehyd (o-HPA), das durch spontane Umwandlung aus dem Zwischenprodukt Cumarin-3,4-Epoxid entsteht, für die lebertoxische Wirkung verantwortlich (42, 43). Bei der Maus wurden jedoch ähnliche Epoxidkonzentrationen ohne entsprechende Hepatotoxizität festgestellt. Es besteht deshalb der Verdacht, dass die Lebertoxizität nicht direkt mit dem Cumarin-3,4-Epoxid und dem daraus gebildeten o-HPA bzw. o-Hydroxyphenyllessigsäure in Verbindung steht, sondern die Anfälligkeit der Ratte für eine durch Cumarin vermittelte Lebertoxizität wahrscheinlich durch ein ungünstiges Gleichgewicht zwischen Bioaktivierung und Detoxifizierung bestimmt wird. Im Gegensatz zu den meisten anderen Spezies werden bei der Ratte Cumarin-Metaboliten vorwiegend über die Galle und nicht mit dem Urin ausgeschieden, was offensichtlich zur Hepatotoxizität bei dieser Spezies wesentlich beiträgt. Die Ratte gilt damit grundsätzlich als nicht geeignet für eine Risikoabschätzung von Cumarin beim Menschen (9, 23).

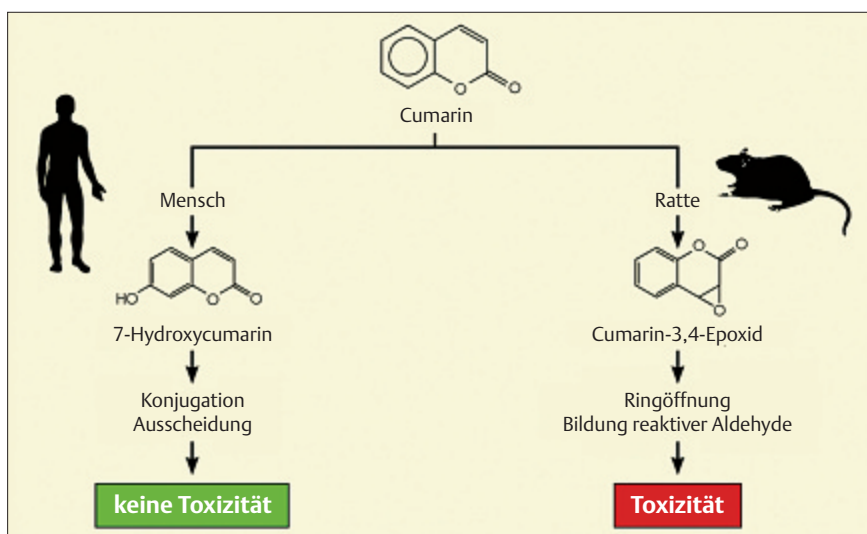


Abb. 3: Speziesabhängige Unterschiede in der Cytochrom-P450-abhängigen Metabolisierung von Cumarin

Während beim Menschen die Metabolisierung von Cumarin über eine 7-Hydroxylierung vorherrscht, haben Vergleichsstudien mit Personen unterschiedlicher ethnischer Herkunft allerdings gezeigt, dass bestimmte Individuen Defizite für diesen Stoffwechselweg aufweisen können, der offenbar mit einem genetischen Polymorphismus für CYP2A6 im Zusammenhang steht (44, 45). Tatsächlich wurden nach Inkubation von Cumarin mit humanen Lebermikrosomen bzw. im Urin gesunder Probanden o-Hydroxyphenyllessigsäure und o-Hydroxyphenylacetaldehyd als weitere Metaboliten identifiziert (46, 47). Es ist gegenwärtig jedoch nicht bekannt, welche Bedeutung diese Einschränkung in Bezug auf die Beteiligung anderer Stoffwechsel-

wege für Cumarin hat. Obwohl bisher kein klarer Zusammenhang zwischen dem 7-Hydroxylierungsstatus und der Hepatotoxizität von Cumarin hergestellt werden konnte, kann eine erhöhte Bildung von Cumarin-3,4-Epoxid und ein damit verbundenes Risiko für eine erhöhte Anfälligkeit von Leberschädigungen bei diesen Personen nicht restlos ausgeschlossen werden. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) kam daher zu dem Schluss, dass bei der Festlegung einer tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI-Wert) die hepatotoxischen Reaktionen berücksichtigt werden müssen (23).

► Internationale Grenzwerte für Lebens- und Arzneimittel

Wegen möglicher hepatotoxischer Eigenschaften wurde die direkte Verwendung von Cumarin als Lebensmittelzusatzstoff in den USA bereits im Jahr 1954 verboten. Entsprechend dem Anhang II der EU-Richtlinie 88/388/EWG (48) darf Cumarin in natürlicher Form oder als Folge des Zusatzes von Aromen, die aus natürlichen Ausgangsstoffen gewonnen wurden, nicht in Konzentrationen von mehr als 2 mg/kg in Lebensmitteln enthalten sein. Ausnahmen mit höheren Gehalten gelten für bestimmte Karamellsüßwaren und alkoholische Getränke (10 mg/kg) sowie Kaugummi (50 mg/kg).

Restriktionen für cumarinhaltige Arzneimittel, die wie z.B. Steinklee-Kraut-Extrakt vorrangig beim Lymphödem und chronischer Veneninsuffizienz angewendet werden (49), erfolgten wegen tierexperimenteller Hinweise auf Leber- und Nierenkarzinome in Deutschland im Jahre 1994 mit Einleitung eines Stufenplanverfahrens (30) und beinhalteten eine Begrenzung der Tagesdosis auf maximal 5 mg bei der traditionellen Anwendung nach § 109a Arzneimittelgesetz. Die Diskussion zu Cumarin entflammte erneut im Spätsommer 2006, als Analyseergebnisse der Untersuchungsämter in Münster und Stuttgart bekannt wurden, bei denen in Zimt und Zimtbäck (22,0 und 76,5 mg/kg) und in Zimtpulver (2,3 und 3,3 g/kg) stark variierende und weit über den Höchstwert von 2 mg/kg der europäischen Aromarichtlinie hinausgehende Cumarinkonzentrationen gemessen

wurden (50, 51). Die hohen Werte deuten darauf hin, dass statt des teuren, weitgehend cumarinfreien Ceylon-Zimts der cumarinreiche Cassia-Zimt verwendet wurde.

Auf europäischer Ebene existieren Stellungnahmen des früheren Scientific Committee on Food (SCF) der Europäischen Kommission von 1994 (17) und 1999 (22) zur Hepatotoxizität, Genotoxizität und Karzinogenität, die vom Panel on Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) der EFSA 2004 (23) nach Neubewertung und der Feststellung eines nicht genotoxischen Wirkungsmechanismus der Tumorinduktion übernommen wurden. Da eine klare Dosisabhängigkeit und ein »no observed adverse effect level« (NOAEL) für den leberschädigenden Effekt von Cumarin nachgewiesen werden konnten, wurde ein TDI-Wert (»tolerable daily intake«) abgeleitet. Aus dem NOAEL für die Hepatotoxizität von 10 mg/kg KG beim Hund, der Spezies mit der höchsten Sensibilität gegenüber den lebertoxischen Effekten von Cumarin, wurde unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 100 (Faktor 10 für speziesspezifische Variationen und Faktor 10 für Abweichungen zwischen einzelnen Menschen) ein TDI-Wert von 0,1 mg/kg KG Cumarin festgelegt (23). Bei einer Person mit einem Körpergewicht von 60 kg wird also die lebenslange Aufnahme von täglich 6 mg Cumarin als gesundheitlich unbedenklich angesehen.

Die maximale tägliche Aufnahme von Cumarin beim Menschen mit der Nahrung wird mit etwa 4,1 mg kalkuliert, als realistisch wird aber ein täglicher Verzehr von nur etwa 1,3–1,5 mg angesehen (23). Auf der Grundlage konservativer Abschätzungen der Aufnahme anhand der aktuell zulässigen Höchstkonzentrationen in Lebensmitteln ist demnach davon auszugehen, dass die über die Nahrung aufgenommenen Cumarinmengen den TDI-Wert (0,1 mg/kg) nicht überschreiten. In einem aktuellen Übersichtsartikel kalkulieren die Autoren sogar eine orale Referenzdosis (RfD) von 0,64 mg/kg (27). Der RfD-Wert entspricht ebenfalls der täglichen lebenslangen Dosis einer Substanz, die als gesundheitlich unbedenklich angesehen wird.

KASTEN 1

Übersicht über die in EPs® 7630 nachgewiesenen Cumarinderivate

6,7-Dihydroxy-Derivate

7-Hydroxy-6-methoxycumarin (Scopoletin)

5,6,7-Trihydroxy-Derivate

7-Hydroxy-5,6-dimethoxycumarin (Umckalin)

5,6,7-Trimethoxycumarin

6,7,8-Trihydroxy-Derivate

6,7,8-Trihydroxycumarin

6,8-Dihydroxy-7-methoxycumarin

7,8-Dihydroxy-6-methoxycumarin (Fraxetin)

5,6,7,8-Tetrahydroxy-Derivate

6,8-Dihydroxy-5,7-dimethoxycumarin

5,6,7,8-Tetramethoxycumarin (Artelin)

8-Hydroxy-5,6,7-trimethoxycumarin

Cumaringlycoside

Umckalin-7-β-D-glucosid

Cumarinsulfate

5,6-Dimethoxycumarin-7-sulfat

► Das Beispiel Umckaloabo®

Die seit dem Jahr 2006 geführte Diskussion über eine Hepatotoxizität von Cumarin hat die Wissenschaft zur Klärung eines möglichen Risikos auch von Phytopharmaka aufgefordert. Dies soll am Beispiel von EPs® 7630, einem Wurzelextrakt aus *Pelargonium sidoides* (enthalten in Umckaloabo® zur Behandlung von akuter Bronchitis) erläutern werden.

Zu den charakteristischen Inhaltsstoffen dieses Extraktes zählt eine Reihe von mehrfach hydroxylierten Cumarinderivaten, die in ihrer Komposition teilweise spezifisch für diese Pflanzenspezies sind, aber alle auf einer 7-hydroxylierten Grundstruktur beruhen. Die Hydroxylreste sind teilweise methyliert und acetyliert oder auch sulfatiert und glucosyliert. Eine Übersicht über die bisher in EPs® 7630 identifizierten Cumarine findet sich in **Kasten 1**, quantitativ dominieren 7-Hydroxy-5-6-dihydroxy- und 6,8-Dihydroxy-5,7-dimethoxy-Cumarin (52, 53, 54). Der Gesamtgehalt von Cumarinderivaten in Umckaloabo® liegt bei etwa 20 mg/100 ml Fertigarznei-

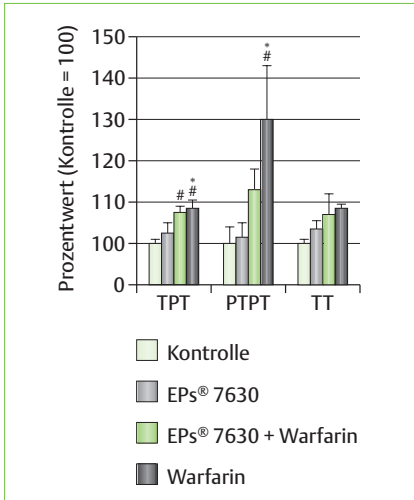


Abb. 4: Einfluss einer zweiwöchigen oralen Behandlung von Ratten mit EPs® 7630 (500 mg/kg), Warfarin (0,05 mg/kg) und der Kombination von EPs® 7630 (500 mg/kg) mit Warfarin (0,05 mg/kg) auf die Thromboplastinzeit (TPT), die partielle Thromboplastinzeit (PTPT) und die Thrombinzeit (TT). Angegeben sind die Mittelwerte ± SD. # p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe; * p < 0,05 im Vergleich zur EPs®-7630-Gruppe

mittel mit Schwankungen im Bereich zwischen ca. 12 und 35 mg/100 ml. Wegen dieser Inhaltsstoffe wird das Produkt immer wieder mit möglichen hepatotoxischen und blutgerinnungsstörenden Effekten in Verbindung gebracht.

Umckaloabo® wurde in Form des Trockenextraktes EPs® 7630 umfangreich auf seine Anwendungssicherheit geprüft. In subakuten und chronischen Toxizitätsstudien bei Hund und Ratte lag der NOEL bei >750 mg/kg. Selbst bei Dosen von 3000 mg/kg fanden sich bei den morphologischen und histopathologischen Untersuchungen keine Anzeichen für eine Leberschädigung. Außerdem wurden keine Veränderungen von blutchemischen Parametern beobachtet, die auf Leberfunktionsstörungen hindeuten, wie z.B. Erhöhungen von Transaminasen, Laktatdehydrogenase, Bilirubin oder alkalische Phosphatase. Diese Befunde sind bemerkenswert, da – wie vorausgehend beschrieben – Hunde und Ratten besonders empfänglich für die hepatotoxischen Wirkungen von Cumarin sind. Unterstützt wird diese Einschätzung schließlich durch das Fehlen von zytotoxischen Effekten nach der Inkubation von humanen Hepatomazellen und primären humanen Hepatozyten mit EPs® 7630 in Konzentrationen bis zu 50 µg/ml.

Aufgrund theoretischer Überlegungen erscheint die Bildung eines hepatotoxischen 3,4-Epoxides aus den in EPs® 7630 vorkommenden 7-Hydroxycumarinderivaten grundsätzlich unwahrscheinlich. Dies konnte jetzt unter Verwendung von humanen Hepatozyten experimentell bestätigt werden. Selbst bei Verwendung von Leberzellen von Spendern mit einer niedrigen CYP2A6-Aktivität wurde Umckalin, das wichtigste in EPs® 7630 enthaltene 7-HC, ausschließlich mit Sulfat oder Glukuronid konjugiert. Es fanden sich keinerlei weitere Metaboliten und insbesondere kein 3,4-Cumarinepoxid bzw. o-Hydroxyphenylacetaldehyd und o-Hydroxyphenyllessigsäure.

Experimentell konnte bei der Ratte ebenso demonstriert werden, dass EPs® 7630 keinen Einfluss auf das plasmatische Gerinnungssystem hat (Abb. 4) und auch keine Interaktion mit Warfarin induziert (Abb. 5) (55). Ursache für den fehlenden Einfluss auf die Hämostase sind ebenfalls strukturelle Unterschiede zwischen den in EPs® 7630 enthaltenen 7-HC-Derivaten und Cumarin-Antikoagulantien, für deren Vitamin-K-antagonistische und damit gerinnungshemmende Wirkung eine Hydroxysubstitution an C4 und ein lipophiler Rest an C3 Voraussetzung ist. Durch umfassende toxikologische Untersuchungen konnte damit belegt werden, dass den propagierten möglichen Nebenwirkungen von Umckaloabo® die theoretische und experimentelle Grundlage fehlt. Im Vergleich zu chemisch definierten Substanzen, wie z.B. Antibiotika, sind damit vom Spezialextrakt EPs® 7630 bei gleichem Anwendungsgebiet weniger Nebenwirkungen zu erwarten.

➤ Schlussfolgerungen

Aufgrund einer Fülle von Substitutionsmöglichkeiten repräsentieren Cumarine eine Substanzklasse mit einer extrem großen chemischen Variabilität, die auch in vielfältigen biologischen Aktivitäten zum Ausdruck kommt. Grundsätzlich besteht eine enge Abhängigkeit zwischen der Struktur und den biologischen Eigenschaften von Cumarinen, was eine Generalisierung sowohl von pharmakologischen als auch toxischen Effekten ausschließt.

Cumarine kommen in zwei verschiedenen Polaritätsstufen mit zahlreichen Varianten vor. Im Gegensatz zu polaren Hydroxycumarinaglyka und -glykosiden besitzen Antikoagulantien vom Cumarintyp eine lipophile Seitenkette an C3, die verantwortlich für die Resorption und hohe Bioverfügbarkeit ist sowie eine OH-Gruppe an C4, die die Voraussetzung für die antikoagulatorische Wirkung bildet. Demgegenüber fehlen Cumarin und 7-Hydroxycumarinderivaten die entsprechenden Substituenten, was sich u.a. in der problematischen Bioverfügbarkeit und dem fehlenden Effekt auf den Prothrombinkomplex äußert. Trotz dieser eindeutigen Erkenntnisse werden diesen Verbindungen aber immer wieder ähnliche gerinnungshemmende Effekte wie den oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp unterstellt.

Große Speziesunterschiede

Für leberschädigende und karzinogene Wirkungen von isoliertem Cumarin wurde nachgewiesen, dass große Speziesunterschiede bestehen, die im Wesentlichen auf einer abweichenden Metabolisierung und Eliminierung beruhen. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden wird Cumarin vorrangig

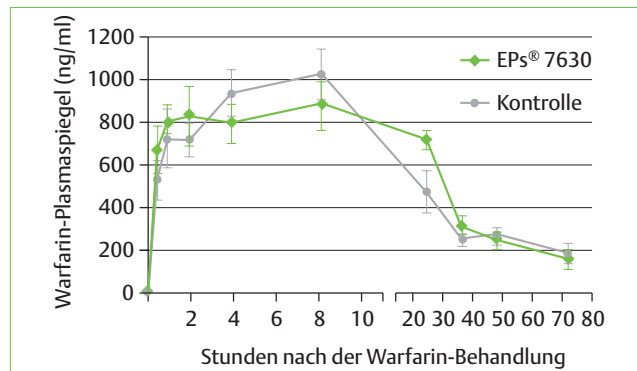


Abb. 5: Plasmaspiegel von Warfarin nach der oralen Applikation bei Ratten, die zuvor zwei Wochen mit EPs® 7630 (500 mg/kg p.o.) oder dem Substanzvehikel (0,2% Agarsuspension, 10 ml/kg p.o.) behandelt worden waren

über 3-HC zu o-Hydroxyphenylacetaldehyd und o-Hydroxyphenyllessigsäure metabolisiert, die lebertoxisch sind. Im Gegensatz dazu unterliegt Cumarin beim Menschen einem hohen First-Pass-Effekt. Nach der oralen Aufnahme von bis zu 2 g Cumarin ist die Substanz im Plasma nicht oder nur in Spuren nachweisbar. Cumarin wird rasch über 7-HC zu 7-HC-Glukuronid abgebaut und innerhalb 72 Stunden fast vollständig ausgeschieden. 7-HC ist aber nicht hepatotoxisch, vielmehr gibt es gute Hinweise, dass 7-HC-Derivate sogar über heptoprotektive Eigenschaften verfügen.

Welche Schlussfolgerungen können aus diesen Ergebnissen für Lebens- und Arzneimittel gezogen werden? Zunächst muss festgehalten werden, dass die Übertragung tierexperimenteller Daten zu Cumarinvarianten aus In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen auf pflanzliche Zubereitungen einerseits und auf den Menschen andererseits nicht ganz unproblematisch ist. Lebensmitteln darf Cumarin isoliert nicht zugesetzt werden, jedoch in Form von Pflanzenteilen zur Aromatisierung mit Begrenzung auf 2 mg/kg Lebensmittel. Für Lebensmittel ist vom ACF-Panel der TDI-Wert mit 0,1 mg/kg Körpergewicht festgelegt worden, das sind für eine 60 kg schwere Person 6 mg Cumarin. Von der Kommission 109a wurde für die traditionelle Anwendung von Steinklee Kraut »zur Besserung des Befindens bei müden Beinen« eine maximale Tagesdosis von 5 mg Cumarin empfohlen – eine Dosis, die den TDI-Wert (0,1 mg/kg) der EFSA nicht überschreitet.

Für Arzneimittel haben die strengen nationalen bzw. internationalen Anforderungen im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu gelten. Für den Spezialextrakt EPs® 7630 waren in Toxizitätsstudien bei Ratte und Hund nach oraler Gabe von Dosen bis zu 3000 mg/kg p.o. laborchemisch, makroskopisch und histologisch keine Leberschäden nachweisbar. Legt man den bestimmungsgemäßen Gebrauch von 3 × 30 Tropfen zugrunde, dann errechnet sich daraus eine tägliche Aufnahme von insgesamt 60 mg des Spezialextraktes. Dies entspricht bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 60 kg einer Aufnahme von 1 mg/kg und bei einem Kind mit 15 kg KG von 4 mg/kg. Basierend auf den vor-

liegenden toxikologischen Daten errechnet sich daraus also ein mehrere 100-facher Sicherheitsfaktor. Da der Extrakt ausschließlich 7-Hydroxycumarinderivate enthält, fanden sich insbesondere keinerlei Hinweise auf ein hepatotoxisches Potenzial. Außerdem konnte experimentell ein Einfluss auf die plasmatische Gerinnung ebenso ausgeschlossen werden, wie eine mögliche pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung mit Warfarin.

Prof. Dr. med. dent. Dr. med. Dieter Loew
Am Allersberg 7
65191 Wiesbaden

Dr. Egon Koch
Präklinische Forschung
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel
Willmar-Schwabe-Straße 4
76227 Karlsruhe

LITERATUR

- Musch E, Chrissafidou A, Malek M: Akute Hepatitis durch Kava-Kava und Johanniskraut: immun-vermittelter Mechanismus? Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 1214–1217.
- Loew D, Teschke R, Siegers CP, Droegge H: Leserbriefe zu (1) mit Erwidern. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 1880–1883.
- Teschke R, Hennermann KH, Schwarzenböck A: Arzneimittelbedingte Hepatotoxizität: Diagnostische Hilfe durch Bewertungsskala. Dtsch Ärztebl 2006; 103: A2311–A2318.
- Hänsel R, Sticher O: Pharmakognosie – Phytopharmazie. Berlin: Springer; 2004, Kap. 7.3: 744–890.
- Abraham K: Zimt und Cumarin: Eine Klarstellung aus wissenschaftlich-behördlicher Sicht. Dtsch. Lebensmittel-Rundschau 2007; 10: 480–487.
- Classen HG: Lebensmitteltoxikologie. In: Marquart H, Schäfer SG (Hrsg.): Lehrbuch der Toxikologie. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Wissenschaftliche Verlagsges.; 1994.
- Cinnamomum. In: Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Hrsg.): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Band 4: Drogen A–D. Berlin, Heidelberg: Springer; 1992: 884–910.
- Schneider G: Arzneidrogen. Mannheim: BI-Wissenschaftsverlag; 1990, Kap. 21: 168–170.
- Lake BG: Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. Food Chem Toxicol 1999; 37: 423–453.
- Booth NL, Nikolic D, van Breemen RB, et al.: Confusion regarding anticoagulant coumarins in dietary supplements. Clin Pharmacol Ther 2004; 76: 511–516.
- Kostova I: Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. Curr Med Chem Anti-cancer Agents 2005; 5: 29–46.
- Naser-Hijazi B, Gallenkemper G, Rieckemann B, Vanscheidt W: Cumarin übt im Gegensatz zu Cumarinderivaten keinen Einfluss auf die Prothrombinzeit aus. Phlebologie 2003; 1: 17–22.
- Loew D: Thrombembolie. In: Rietbrock N, Staib H, Loew D (Hrsg.): Klinische Pharmakologie. 4. Aufl. Darmstadt: Steinkopff; 2001: 228–243.
- Suttie JW, Olson RE: Vitamin K. Present knowledge in Nutrition. 5. Ed. Washington D.C.: The Nutrition Foundation Inc.; 1984: 241–259.
- Piertzik K, Golly I, Loew D: Handbuch Vitamine. München: Urban & Fischer bei Elsevier; 2008.
- Majerus PW, Tollefsen DM: Anticoagulants, thrombolytics, and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (Eds.): The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10. Ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 1519–1538.
- Scientific Committee on Food: Opinion on Coumarin of 16. December 1994, ANNEX 1 to EFSA. European Commission.
- Cohen AJ: Critical review on the toxicology of coumarin with special reference to interspecies differences in metabolism and hepatotoxic response and their significance to man. Food Cosmet Toxicol 1979; 17: 277–289.
- US Department of Health and Human Services. NIH Research Triangle Park, NC National Toxicology Program 1992a. Draft Technical Report TR 422, NIH-Publication: No 92-3153. 1992.
- Adam BS, Pentz R, Siegers CP, et al.: Troxerutin protects isolated rat liver from a possible lipid peroxidation by coumarin. Phytomedicine 2005; 12: 52–61.
- Pulsford AH, Heywood R, Street AE, Majeed SK: Toxicity of venalot (a mixture of coumarin and troxetin) in the baboon. Toxicol Letters 1983; 15: 167–174.
- Scientific Committee on Food: Opinion on Coumarin, expressed on 22/9/99, ANNEX 2 to EFSA. European Commission; 1999.
- Coumarin. Question number EFSA-Q-2003-118. The EFSA Journal 2004; 104: 1–36.
- Beamand JA: Lack of effect of coumarin on unscheduled DNA synthesis in precision-cut human liver slices. Food Chem Toxicol 1998; 36: 647–653.
- Sasaki Yu F, Imanishi H, Ohta T, Shirasu Y: Effects of antimutagenic flavourings on SCEs induced by chemical mutagens in cultured Chinese hamster cells. Mutat Res 1987; 189: 313–318.
- Lake BG, Beamand JA, Wield PT, Price RJ: Use of precision-cut liver slices to evaluate species differences in 2-acetylaminofluorene

- induced unscheduled DNA synthesis. *Tox Appl Pharm* 1996; 138: 231–241.
- 27 Felter SP, Vassallo JB, Carlton BD, Daston GP: A safety assessment of coumarin taking into account species-specificity of toxicokinetics. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 462–475.
 - 28 Cox D, O’Kennedy R, Thornes RD: The rarity of liver toxicity in patients treated with coumarin (1,2-benzopyrone). *Human Toxicol* 1989; 8: 501–506.
 - 29 Kuntz E, Kuntz HD: *Praktische Hepatologie*. Leipzig: Barth; 1998.
 - 30 Bundesgesundheitsamt: Lebertoxische Wirkungen von Cumarinen. *Arzneimittel Schnellinformationen des BGA Pharm In*. 56; IV/92 (1994).
 - 31 ClinicalTrials.gov: 4-Methylumbelliferone as a Treatment for Chronic HBV/HCV (Heparvit®). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00225537?cond=%22Hepatitis%2C+Chronic%22&rank=4>
 - 32 Ritschel WA, Grummich KW, Kaul S, Hardt TJ: Biopharmaceutical parameters of coumarin and 7-hydroxycoumarin. *Pharm Ind* 1981; 43: 271–276.
 - 33 Kaighen M, Williams RT: The metabolism of 3-14C coumarin. *J Med Pharm Chem* 1961; 3: 25.
 - 34 Waller AR, Chasseaud LF: The metabolic fate of 14C-coumarin in baboons. *Food Cosmet Toxicol* 1981; 19: 1–6.
 - 35 Ritschel WA, Denson DD Grummich KW: Pharmacokinetics of coumarin and 7-hydroxycoumarin in the rhesus monkey after intravenous and peroral administration. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1988; 38: 1619–1623.
 - 36 Ritschel WA, Gummich KW: Pharmacokinetics of coumarin and 7-hydroxycoumarin upon i.v. and p.o. administration in the euthyroid and hypothyroid beagle dog. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1981; 31: 643–649.
 - 37 Ritschel WA, Brady ME, Tan HS, et al.: Pharmacokinetics of coumarin and its 7-hydroxy-metabolites upon intravenous and peroral administration of coumarin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 457–461.
 - 38 Ritschel WA, Brady ME, Tan HS: First-pass effect of coumarin. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1979; 17: 9–103.
 - 39 Shilling WH, Crampton RF, Longland RC: Metabolism of coumarin in man. *Nature* 1969; 221 664–665.
 - 40 Sharifi S, Lotterer E, Michaelis HC, Bircher J: Pharmacokinetics of coumarin and its metabolites. Preliminary results in three healthy volunteers. *J Irish Colleg Physicians Surgeons* 1993; 22: 29–32.
 - 41 Sharifi S: *Pharmakokinetische Untersuchungen von Cumarin und seiner Metaboliten nach oraler und intravenöser Applikation bei gesunden Probanden [Dissertation]*. Göttingen: Georg-August Universität; 1990.
 - 42 Born SL, Lehman-McKeeman LD: In vitro rates of coumarin 3,4-epoxidation are not predictive of species differences in hepatotoxicity [Abstract]. SOT Annual Meeting 1998.
 - 43 Born SL, Hu JK, Lehman-McKeeman LD: o-hydroxyphenylacetaldehyde (O-HPA) is a hepatotoxic metabolite of coumarin [Abstract]. SOT Annual Meeting 1998.
 - 44 Fernandez-Salguero P, Hoffman SM, Cholerton S, et al.: A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation: Sequence of the human CPYP2A genes and identification of variant CYP2A6 alleles. *Am J Hum Genet* 1995; 57:651–660.
 - 45 Hadidi H, Irsbaid Y, Vagbe CB, et al.: Variability of coumarin 7- and 3-hydroxylation in a Jordanian population is suggestive of a functional polymorphism in cytochrome P450 of CYP2A6. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 437–441.
 - 46 Fentem JH, Fry JR, Whiting DA: o-Hydroxyphenylacetaldehyde: a major and novel metabolite of coumarin formed by rat, gerbil and human liver microsomes. *Biochem Biophys Res Comm* 1991; 179: 197–203.
 - 47 Fentem JH, Fry JR: Metabolism of coumarin by rat, gerbil and human liver microsomes. *Xenobiotica* 1992; 22: 357–367.
 - 48 EEC: Council Directive on the approximation of the laws of the Member States relating to flavourings for use in foodstuffs and to source materials for their production (88/388/EEC). *Official Journal of the European Communities*, L184:61–67, 15. July, 1988.
 - 49 Marshall M, Loew D: *Venenerkrankungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2003.
 - 50 Bundesinstitut für Risikobewertung: Verbraucher, die viel Zimt verzehren, sind derzeit zu hoch mit Cumarin belastet. *Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 043/2006*.
 - 51 Bundesinstitut für Risikobewertung: Hohe tägliche Aufnahmemengen von Zimt: Gesundheitsrisiko kann nicht ausgeschlossen werden. *Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 044/2006*.
 - 52 Kayser O, Kolodziej H: Highly oxygenated coumarins form *Pelargonium sidoides*. *Phytochemistry* 1995; 39: 1181–1185.
 - 53 Latté KP, Kayser O, Tan N, Kaloga M, Kolodziej H: Unusual coumarin pattern of *Pelargonium* species forming the origin of the traditional herbal medicine Umckaloabo®. *Z Naturforsch* 2000; 55c: 528–533.
 - 54 Kolodziej H: Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo®. *Phytomedicine* 2007; 14(Suppl 6): 9–17.
 - 55 Koch E, Biber A: Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs® 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomedicine* 2007; 14(Suppl 6): 40–45.

SUMMARY

Coumarins. A differentiated risk assessment using a herbal medicinal product as an example

In the recent past, a number of reports have been published discussing the risks of food supplements and herbal medicinal products in connection with their content of coumarin. It is the aim of the present review to give a general overview on the biochemistry, pharmacology, and toxicology of this group of compounds. Dependent on the substitution pattern large differences exist in the physicochemical and biological characteristics between the numerous coumarin derivatives. In particular, a marked distinction exists between different animal species and humans with respect to the metabolism of coumarin. Based on these particularities a differentiated risk evaluation is necessary. This will be discussed using as an example the special herbal extract EPs® 7630 (contained in Umckaloabo® for the treatment of acute bronchitis) which is prepared from the roots of *Pelargonium sidoides*. Toxicological studies in rats and dogs revealed a NOEL >750 mg/kg body weight. Applying the recommended dose of 3 × 30 drops, the daily intake of the extract amounts to 60 mg which is equivalent to a dosage of 1 mg/kg in an adult with a body-weight of 60 kg or 4 mg/kg in child with a body weight of 15 kg, respectively. Thus, a safety factor of more than 100-fold can be calculated. As EPs® 7630 exclusively contains 7-hydroxycoumarin derivatives no evidence for hepatotoxicity was obtained. Likewise, in animal experiments an influence on plasma coagulation as well as a possible pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction with warfarin could be excluded.

Key words

Coumarins, toxicology, liver, *Pelargonium sidoides*, EPs® 7630, risk evaluation, review