

Bryophyllum pinnatum

Charakterisierung

Stammpflanze: Bryophyllum pinnatum (Lam); Synonyme: Bryophyllum calycinum (Sal), Kalanchoe pinnata (Lam) ursprünglich beheimatet in Madagaskar; kultiviert v.a. in Brasilien

Verwendeter Pflanzenteil: Blätter

Kautabletten (und in D Pulvis): Blattpresssaft 50% an Laktosegranulat 350 mg

Ampullen: Wässriger Auszug der Blätter 5% verdünnt in 1 ml

Alkoholischer Auszug der Blätter als Dilutio 33%

Ethanolischer Auszug der Blätter als Dilutio D5 zu gleichen Teilen mit einer Dilutio D7 aus Conchae in 10 ml

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Antihyperkinetikum, Sedativum, Tokolytikum

Wirkungsweise

Im Blatt finden sich leicht rötlich-violette Muster, die durch Anthocyane gebildet werden, einer farbgebenden Substanzgruppe, die normalerweise nur in Blütenbildungen vorkommt. Diese Erscheinung sowie die Tatsache, dass Bryophyllum pinnatum (B. pinnatum) nur sehr selten und unter speziellen Bedingungen blüht, führen zur Annahme, dass die Blütenbildungstendenz in den Blattbereich hineingeschoben ist. Darauf beruht die anthroposophische Betrachtungsweise, dass bei B. pinnatum der Blütenbereich (das Astralische = Seelische) und der Blattbereich (das Ätherische = das Lebendige im Körperlichen) miteinander verwoben sind. Deshalb wurde B. pinnatum in der anthroposophischen Medizin von Rudolf Steiner [1] ab 1920 zur Behandlung der Hysterie bzw. Überwindung von Unruhezuständen eingesetzt. Bei der Hysterie im damaligen Sinne steht die seelisch-geistige Aktivität nur mehr ungenügend für die Regulation körperlicher Reaktionen zur Verfügung, weshalb eine zu starke Verselbständigung dieser Vorgänge stattfindet, was sich in körperlichen Beschwerden wie Schweißausbruch oder Zittern ausdrücken kann. Bei solchen Zuständen soll durch die Gabe von B. pinnatum die Verselbständigung der Leibesorganisationen überwunden werden. Aus der Indikation der Hysterie lassen sich Unruhezustände bzw. hyperaktive Zustände als Indikationen ableiten, die mit B. pinnatum behandelt werden können, wie Einschlafstörungen (u.a. im Rahmen des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms, ADS/ADHS) und speziell in der Geburtshilfe und Gynäkologie die vorzeitige Wehentätigkeit, die hyperaktive Blase und die postmenopausalen Beschwerden.

Neuere Untersuchungen zur Wirkungsweise von B. pinnatum zeigen, dass B. pinnatum in vitro im Vergleich zu synthetischen Präparaten einen ähnlich relaxierenden Effekt auf die glatte Muskulatur des Uterus (Myometrium) [2,3] und der Blase (Detrusormuskel) [4,5] ausüben. Zu den Hauptinhaltsstoffen des Blattes zählen Flavonoide und Bufadienolide [6]. Letztere galten in der Literatur bisher u.a. aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu den herzwirksamen Glykosiden als potent und damit für die klinischen Wirkungen verantwortlich. Aktuellere Untersuchungen zeigen jedoch, dass aus dem Blattpresssaft* gewonnene, den Flavonoiden zugeordnete Fraktionen stärker relaxierend wirken und zwar sowohl auf das Myometrium [3] als auch auf den Detrusormuskel [5] als den Bufadienoliden zugeordnete Fraktionen; weitere Präzisierungen zur Charakterisierung der wirksamen Leitsubstanzen sind in Arbeit. Der pharmakologische Wirkmechanismus am Myometrium ist ansatzweise geklärt: B.

pinnatum hemmt den Oxytocin induzierten Anstieg von Calcium in humanen Myometriuszellen dosisabhängig [7].

*verwendet für die Herstellung der Kautabletten

Pharmakokinetik

Es existieren bisher keine Pharmakokinetikdaten. Diese können dann erhoben werden, wenn eine metabolische Leitsubstanz charakterisiert ist.

Anwendung

In der Volksmedizin seiner Herkunftsländer (Madagaskar, tropisches Afrika, Asien und Amerika) wird *B. pinnatum* bei unterschiedlichen Krankheitsbildern wie Gelbsucht, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Unterkühlung, Blasen- und Nierenproblemen, Schmerzzuständen und Infektionen angewendet [8-11]. In Europa ist die Pflanze seit 200 Jahren bekannt (Benennung durch JP Lamarck, 1786) [12]. Die heutigen Anwendungen in der Geburtshilfe basieren auf den anfänglichen Anwendungen in der anthroposophischen Medizin im Zusammenhang mit den dort beschriebenen hyperaktiven Zuständen:

Vorzeitige Wehentätigkeit (Tokolyse)

Seit der Einführung durch W. Hassauer [13] um 1970 am Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke wird *B. pinnatum* zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit sowohl intravenös als auch oral eingesetzt [14-17] (Evidenzlevel II a und IIb). Bisher wurden im Rahmen eines prospektiven, randomisierten, klinischen Studiendesigns nach Vorschrift des Schweizerischen Heilmittelgesetzes zwei Studien durchgeführt: 1. eine doppelblinde Studie, in der oral *B. pinnatum* vs. Placebo prophylaktisch bzw. zusätzlich zur Standardtokolyse verabreicht wurde, und 2. eine prospektive Studie zum Vergleich von *B. pinnatum* vs. das off-label Tokolytikum Nifedipin bei der Akutpatientin mit portiuwirksamen Wehen. Beide Studien wurden wegen Rekrutierungsproblemen frühzeitig abgebrochen; eine Auswertung zur Sicherheit und Verträglichkeit der eingeschlossenen Patientinnen ist aber im Gang.

Schmerzzustände im Zusammenhang mit einem unruhigen Bauch

Darunter fallen die Behandlungen mit *B. pinnatum* im Sinne einer Tokolyse bei portiuwirksamen Wehen. Sie betreffen überwiegend Schwangere, die ambulant behandelt werden können. Diese Anwendung ist häufig; Evidenzen dazu sind aus den Untersuchungen zur Tokolyse zu entnehmen.

Unruhezustände am Tag und in der Nacht, Schlafstörungen

B. pinnatum wurde bisher bei Krankheitsbildern, bei denen eine sedierende Wirkung erwünscht ist, wie z.B. bei der Behandlung von Einschlafstörungen im Rahmen des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms (ADH/ADS) [18] oder der Hyperthyreose [19,20] eingesetzt. In einer jüngsten Anwendungsbeobachtung bei Schwangeren mit Schlafstörungen (n=42) verbesserte *B. pinnatum* die Schlafqualität und verminderte die Anzahl von Aufwachphasen [21]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei KrebspatientInnen beobachtet [22] (Evidenzlevel IIb).

Hyperaktive Blase

Die sedierende Wirkung sowie die an der Uterus- und Blasenmuskulatur gezeigte relaxierende Wirkung von *B. pinnatum* prädestinieren *B. pinnatum* als phytotherapeutischen Ansatz bei der Behandlung der hyperaktiven Blase. Die erste klinische Studie nach dem Schweizerischen Heilmittelgesetz mit dieser Fragestellung wurde 2013 publiziert [23] (Evidenzlevel Ib). Dabei wurde beobachtet, dass sich die

Anzahl Toilettengänge verringert und die Lebensqualität der Patientinnen verbessert hat.

Dosierung*

Tokolyse

Intravenöse Gabe

Indikation: Vorzeitige (vor der 36. SSW) regelmässige Wehen.

Dosierung Beginn: 10 ml Bryophyllum D5/ Conchae D7 i.v. als Bolus.

Dosierung Fortsetzung: 250 ml NaCl mit 6 Amp. Bryophyllum 5% à 1 ml: 20 ml/Std. bis 42 ml/Std. steigerbar. Langsame Reduktion bei nachlassender Wehentätigkeit; Infusion meist für mindestens 24 Std. notwendig, auch 48 bis 72 Std. möglich. Im Anschluss Umstellung auf orale Medikation.

Nebenwirkungen: Eventuell Irritation der Venen

Orale Gabe (Bryophyllum Kautabletten 50%, 350 mg; Pulvis 50%)

Indikation: Vorzeitige Wehen.

Einnahme: Kautablette zerkauen oder mit etwas Wasser oder Tee einnehmen, (in D Pulvis mit etwas Wasser, 1 Messerspitze entspricht 1 Tbl.).

Dosierung Beginn: Aufsättigung: 4 x alle 15 Min. 1 Tbl.

Dosierung Fortsetzung: 1 Tbl. alle 2 Std.; kurzzeitig oder bei Besonderheiten Steigerung auf 1 Tbl. stündlich.

Erhaltungsdosis: Nach dem ersten Tag Reduktion auf 3-4 x täglich 1-2 Tbl. pro Tag

Kontraindikation: Laktoseintoleranz (Alternative: Bryophyllum Dilutio 33%)

Hyperaktive Wehen sub partu

Intravenöse Gabe (Bryophyllum Amp. 5%, 1 ml)

Dosierung: 2 Amp. als Bolus

Tagessedation, unruhiger Bauch

Orale Gabe (Bryophyllum Kautabletten 50%, 350 mg; Pulvis 50%)

Einnahme: Kautablette zerkauen oder mit etwas Wasser oder Tee einnehmen, Pulvis mit etwas Wasser, 1 Messerspitze entspricht 1 Tbl.

Dosierung: Tagsüber 3-4 mal 1 Tbl.; nachts 2 Tbl. bzw. ½ Teelöffel vor dem Schlafengehen.

Schlafstörungen

Orale Gabe (Bryophyllum Kautabletten 50%, 350 mg; Pulvis 50%)

Einnahme: Kautablette zerkauen oder mit etwas Wasser oder Tee einnehmen, Pulvis mit etwas Wasser, 1 Messerspitze entspricht 1 Tbl.

Dosierung: Beim Abendessen und vor dem Schlafengehen 2 Tbl., nachts 1 Tbl. zur Wiederholung falls notwendig.

Hyperaktive Blase

Orale Gabe (Bryophyllum Kautabletten 50%, 350 mg; Pulvis 50%)

Einnahme: Kautablette zerkauen oder mit etwas Wasser oder Tee einnehmen, Pulvis mit etwas Wasser, 1 Messerspitze entspricht 1 Tbl.

Dosierung: Tagsüber 3 x 1-2 Tbl.

*Hersteller der genannten Präparate: Weleda AG, Arlesheim

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangere, Embryo/Fetus, Neugeborene

Eine tägliche hochdosierte Verabreichung von B. pinnatum-Urtinktur an trächtige Wistar-Ratten bewirkt ein verbessertes Outcome der Muttertiere ohne erkennbare Effekte auf die Jungtiere [24].

Caille verglich die Statistik der Geburtshilfe an der Ita Wegman Klinik (first line Tokolytikum ist Bryophyllum) mit der aus der Universitätsklinik Basel und 3 kleineren Spitälern und stellte mit B. pinnatum eine geringere mütterliche Morbidität, weniger Komplikationen und einen geringeren Analgetikaverbrauch, jedoch mehr Dammrisse und eine längere Geburtsdauer fest [16]. Vilaghy dokumentierte in einem historischen Vergleich alle Tokolysen in seiner geburtshilflichen Praxis über 23 Jahre (Bryophyllum oral, Fenoterol i.v. und oral) und stellte ein besseres Outcome der mit Bryophyllum behandelten Frauen bei weniger Nebenwirkungen fest [15]. Um die Verträglichkeit und den Schwangerschaftsausgang einer Tokolyse mit Bryophyllum i.v. zu prüfen, wurden in einer retrospektiven Studie insgesamt 67 vergleichbare Paare von schwangeren Frauen untersucht, die B. pinnatum bzw. Beta-Agonisten erhielten [17]. Die Apgar-Werte, der Einsatz von Sauerstoff und die neonatale Morbidität (Atemnotsyndrom) waren signifikant besser in der Bryophyllum-Gruppe; ausserdem waren weniger Frühgeborene zu verzeichnen (32.8% vs. 46.3%, nicht signifikant). Die Verträglichkeit mütterlicherseits (Palpitation, Dyspnoe) war signifikant besser in der Bryophyllum-Gruppe und der Antibiotika-Gebrauch geringer. In einer Anwendungsbeobachtung bei Schwangeren mit Schlafstörungen wurden lediglich typische Schwangerschaftsbeschwerden dokumentiert [21]. Aus allen bisherigen klinischen Anwendungen besteht B. pinnatum durch seine extrem gute Verträglichkeit [25] (Evidenzlevel IIa-III).

Stillzeit

Es liegen keine dokumentierten Erfahrungen oder Untersuchungen zur Anwendung in der Stillzeit vor. In Geburtskliniken mit anthroposophisch erweiterter Medizin wird B. pinnatum zur Sedierung allerdings auch im Wochenbett bzw. in der Stillzeit angewendet. Bisher wurde nicht über UAW auf das gestillte Kind berichtet. Aufgrund der guten Verträglichkeit ist es unwahrscheinlich, dass UAW beim gestillten Kind auftreten.

Kontraindikationen

Es sind keine bekannt (Ausnahme: Laktoseintoleranz bei Kautabletten und Pulvis).

Interaktionen

Es sind keine bekannt.

Empfehlungen von Fachgesellschaften und -organisationen

- **Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG):** Expertenbrief zur Tokolyse 2013 [26].

Es liegen keine Empfehlungen vor von:
ACOG, CNGOF, OEGGG, RCOG, SOGC
Embryotox, Reprotox

Empfehlung der SAPP

Zur Akut- und Langzeittokolyse bei portiwirksamer und portionunwirksamer Wehentätigkeit im stationären und im ambulanten Bereich, als Mono- und Kombinationstherapeutikum. Zur leichten Sedierung von Unruhezuständen verschiedener Genese am Tag und in der Nacht.

Literatur

Cochrane Database Reviews und Metaanalysen

Nicht existent

Randomisierte kontrollierte Studie

[23] Betschart C, von Mandach U, Seifert B, Scheiner D, Perucchini D, Fink D, Geissbühler V. Randomized, double-blind placebo-controlled trial with Bryophyllum pinnatum versus placebo for the treatment of overactive bladder in postmenopausal women. *Phytomedicine* 2013;20:351-8.

Epidemiologische und retrospektive Studien

[13] Hassauer W, Schreiber K, von der Decken D. Bryophyllum – Ein neuer Weg in der tokolytischen Therapie. *Erfahrungsheilkunde* 1985;34:683–7.

[14] Daub E. Vorzeitige Wehentätigkeit. Ihre Behandlung mit pflanzlichen Substanzen, eine klinische Studie. Verlag Urachhaus, Stuttgart 1989.

[15] Vilaghy I. Decreasing the rate of premature delivery with phytotherapy – results from general practice. *Ther Umsch* 2002;59:696-701.

[16] Caille E. Grenzen und Möglichkeiten einer konservativen Geburtshilfe. Inaugural-Dissertation, Universität Basel 1988.

[17] Plangger N, Rist L, Zimmermann R, von Mandach U. Intravenous tocolysis with Bryophyllum pinnatum is better tolerated than beta-agonist application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124:168–72.

Anwendungsbeobachtungen

[21] Lambrigger-Steiner C, Simões-Wüst AP, Kuck A, Fürer K, Hamburger M, von Mandach U. Sleep quality in pregnancy during treatment with Bryophyllum pinnatum: an observational study. *Phytomedicine* 2014; 21:753-7.

[22] Simões-Wüst AP, Al Hassani T, Müller-Hübenthal B, Pittl S, Kuck A, Meden H, Eberhard J, Decker M, Fürer K, von Mandach U, Collaborative Group Bryophyllum. Sleep quality during treatment with Bryophyllum pinnatum: An observational study on cancer patients. *Integr Cancer Ther* 2015 Apr 14. pii: 1534735415580680.

[25] Fürer K, Simões-Wüst AP, Winkler A, Amsler N, Schnelle M, von Mandach U. [The Application of Bryophyllum pinnatum Preparations in Obstetrics and Gynaecology - a Multicenter, Prospective Observational Study]. *Forsch Komplementmed* 2015 Aug 3.

Pharmakokinetik

Nicht existent

Fallbeispiel

[20] Girke M, Hildebrand-Fenner J, Kröz M. Kasuistik zu einer Behandlung einer Patientin mit Morbus Basedow. *Der Merkurstab* 2004;57:370-72.

In vitro Studien human

[2] Gwehenberger B, Rist L, Huch R, von Mandach U. Effect of Bryophyllum pinnatum versus fenoterol on uterine contractility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:164–71.

[3] Wächter R, Brenneisen R, Hamburger M, Mennet M, Schnelle M, Simões-Wüst AP, Worel AM, von Mandach U. Leaf press juice from Bryophyllum pinnatum (Lamarck) Oken induces myometrial relaxation. *Phytomedicine* 2011;19:74-82.

[7] Simões-Wüst AP, Grãos M, Duarte CB, Brenneisen R, Hamburger M, Mennet M, Ramos MH, Schnelle M, Wächter R, Worel AM, von Mandach U. Juice of Bryophyllum pinnatum (Lam.) inhibits oxytocin-induced increase of the intracellular calcium concentration in human myometrial cells. *Phytomedicine* 2010;17:980-6.

In vivo und in vitro Studien nicht human

[4] Schuler V, Suter K, Fürer K, Eberli D, Horst M, Betschart C, Brenneisen R, Hamburger M, Mennet M, Schnelle M, Simões-Wüst AP, von Mandach U. Bryophyllum pinnatum inhibits detrusor contractility in porcine bladder strips--a pharmacological study towards a new treatment option of overactive bladder. *Phytomedicine* 2012;19:947-51.

[5] FÜRER K, EBERLI D, BETSCHART C, BRENNEN R, DE MIERI M, HAMBURGER M, MENNET-VON EIFF M, POTTERAT O, SCHNELLE M, SIMÕES-WÜST AP, VON MANDACH U. Inhibition of porcine detrusor contractility by the flavonoid fraction of Bryophyllum pinnatum - a potential phytotherapeutic drug for the treatment of the overactive bladder syndrome. *Phytomedicine* 2015;22:158-64.

[10] YADAV NP & DIXIT VK. Hepatoprotective activity of leaves of Kalanchoe pinnata Pers. *J Ethnopharmacol* 2003;86:197-202.

[24] HOSOMI JK1, GHELMAN R, QUINTINO MP, DE SOUZA E, NAKAMURA MU, MORON AF Effects of chronic Bryophyllum pinnatum administration on Wistar rat pregnancy. *Forsch Komplementmed* 2014;21:184-9.

Analytik

[6] FÜRER K, RAIETH M, BRENNEN R, MENNET M, SIMÕES-WÜST AP, VON MANDACH U, HAMBURGER M, POTTERAT O. Two new flavonol glycosides and a metabolite profile of Bryophyllum pinnatum, a phytotherapeutic used in obstetrics and gynaecology. *Planta Med* 2013;79:1565-71.

Reviews

[1] Steiner R. Geisteswissenschaft und Medizin. GA 312.Vortrag vom 22. März 1920. Dornach: Rudolf Steiner Verlag: 42.

[11] LANS C & BROWN G. Observations on ethnoveterinary medicines in Trinidad and Tobago. *Prev Vet Med* 1998;35:125-42.

[18] SOLDNER G & STELLMANN HM. Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit und ohne Hyperaktivität (ADHS/ADS). *Der Merkurstab* 2004;57:15-35.

[19] GIRKE M. Die Polarität in den autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen. *Der Merkurstab* 2004;57:350-65.

Fachbücher

[8] BALZER G. Goethes Bryophyllum. Ein Beitrag zu seiner Pflanzenmorphologie. Berlin-Kleinmachnow: Gartenverlag GmbH;1949.

[9] ENGLER A. Die natürlichen Pflanzenfamilien nebst ihren Gattungen und wichtigsten Arten insbesondere der Nutzpflanzen. Leipzig: W. Engelmann;1926.

[12] DE LAMARCK M. le chevalier. Encyclopédie méthodique. Botanique. Paris, 1783-1808.
<http://www.archive.org/stream/encyclopediem04lama#page/n7/mode/2up>

Empfehlungen

[26] SGGG: Expertenbrief Nr. 41. Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit (31.7.2013)

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
<http://www.cebm.net/?o=1025>

https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

1a:	Systematic reviews (with homogeneity) of randomized controlled trials
1b:	Individual randomized controlled trials (with narrow confidence interval)
1c:	All or none randomized controlled trials
2a:	Systematic reviews (with homogeneity) of cohort studies
2b:	Individual cohort study or low quality randomized controlled trials (e.g. <80% follow-up)
2c:	"Outcomes" Research; ecological studies
3a:	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3b:	Individual case-control study
4:	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)

5:	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"
----	--

Erste Fassung: 27.1.2012 (Bryophyllum SAPP final1 27.1.12)

Zweite Fassung: 20.8.2012 (Bryophyllum SAPP final2 20.8.12)

Dritte Fassung: 31.12.2015 (Bryophyllum SAPP final3 31.12.15)