

## Bromelain

### Beschreibung und Bestandteile

Bromelain ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe thiolhaltiger proteolytischer Enzyme, die aus der Ananaspflanze (*Ananas comosus*) gewonnen werden. Wichtigster Bestandteil von Bromelain ist eine proteolytische Thiofraktion. Weitere Komponenten sind eine Peroxidase, saure Phosphatase, mehrere Proteasehemmer und organisch gebundenes Kalzium. Die physiologische Aktivität von Bromelain ist nur zum geringen Teil durch seine proteolytische Fraktion zu erklären. Vielmehr scheinen seine positiven Wirkungen auf einer Reihe verschiedener Faktoren und nicht auf einem isolierten Einzelfaktor zu beruhen.

Die Bromelain-Aktivität wird in verschiedenen Maßeinheiten ausgedrückt, wobei die Angaben in den wissenschaftlichen Veröffentlichungen variieren. Die gebräuchlichsten Bezugsgrößen für die Aktivitätsmessung sind RU (Rorer Units), GDU (Gelatin Digesting Units) und MCU (Milk Clotting Units bzw. „Milchgerinnungseinheiten“). 1 g Bromelain, standardisiert auf 2000 MCU, entspricht ca. 1 g mit einer Aktivität von 1200 GDU bzw. 8 g mit einer Aktivität von 100.000 RU. [In Europa wird die Aktivität meist in FIP angegeben, wobei 1 mcu = 0,133 FIP, 1 g Bromelain, standardisiert auf 2000 MCU entspricht also 266 FIP].

**Pharmakokinetik:** Bromelain wird im Gastrointestinaltrakt von Tieren enzymatisch intakt resorbiert. Der Anteil der Substanzen mit hohem Molekulargewicht, der nach oraler Verabreichung im Blut nachzuweisen ist, beträgt bis zu 40%. Eine Stunde nach der Einnahme ist die Bromelainkonzentration im Blut am höchsten, die proteolytische Aktivität nimmt jedoch rasch ab.<sup>1</sup>

### Wirkungsmechanismen

Die antiphlogistische Wirkung von Bromelain beruht offenbar auf verschiedenen physiologischen Mechanismen. Eine Ursache liegt nachweislich darin, dass die Bradykininbildung am Entzündungsort durch Erschöpfung des Plasmakallikrein-Systems gehemmt und die Fibrinbildung infolge der Verminderung bestimmter Zwischenprodukte der Gerinnungskaskade gedrosselt wird.<sup>2-4</sup> Darüber hinaus konnte aufgezeigt werden, dass Bromelain die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin fördert und somit die Fibrinolyse stimuliert.<sup>4</sup>

Möglicherweise ist Bromelain in der Lage, die Biosynthese von Thromboxanen und Prostacyclinen selektiv zu steuern. Diese beiden Prostaglandingruppen weisen entgegengesetzte Wirkungen auf und beeinflussen letztlich die Aktivierung von cyclischem Adenosin-3,5-monophosphat (cAMP), einer Verbindung, der eine wichtige Funktion bei der Regulation des Zellwachstums zukommt. In diesem Zusammenhang wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Bromelain-Supplementierung zu einer relativen Zunahme der endogenen Prostaglandine PGI<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> im Verhältnis zu Thromboxan A<sub>2</sub> führt.<sup>5</sup>

Bromelain hemmt nachweislich die Thrombozytenaggregation<sup>6</sup> und ist *in vitro* und *in vivo* ein gut wirksames Fibrinolytikum. Allerdings ist dieser Effekt in gereinigten Fibrinogenlösungen deutlicher ausgeprägt als im Plasma.<sup>7</sup>

### Klinische Indikationen

**Tumorbehandlung:** Mehrere Studien – darunter sowohl Tierstudien als auch klinische Untersuchungen – legen den Schluss nahe, dass Bromelain einen antimetastatischen Effekt aufweist.<sup>8-10</sup> So konnte durch eine Bromelain-Substitution in Dosen von mehr als 1000 mg/die in Kombination mit Chemotherapeutika wie z.B. 5-FU und Vincristin eine Tumorregression erzielt werden.<sup>8,11</sup>

**Immunmodulation:** Beim Menschen kann Bromelain die Zytokinproduktion in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes induzieren. Die Behandlung führt zur zeit- und dosisabhängigen Produktion von Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$  und Interleukin-6.<sup>12,13</sup> Studienergebnisse belegen zudem, dass Bromelain CD44-Adhäsionsmoleküle von T-Lymphozyten abspaltet und die T-Zell-Aktivierung beeinflusst.<sup>14</sup>

**Wundreinigung:** Bei topischer Applikation in Cremeform (Fettphase 35% Bromelain) eignet sich Bromelain zum Débridement von Brandwunden und beschleunigt die Wundheilung.<sup>15</sup> Für diesen Effekt ist ein nicht proteolytisch wirkender Bestandteil von Bromelain verantwortlich. Dieser Bestandteil, der als Escharase bezeichnet wird, entfaltet keine hydrolytische Enzymwirkung auf normale Protein-Substrate bzw. auf verschiedene Glykosaminoglykan-Substrate. Seine Aktivität ist je nach Präparation sehr unterschiedlich ausgeprägt.<sup>16</sup>

**Verstärkung der Antibiotikawirkung:** In verschiedenen Ländern wird Bromelain vorwiegend zur Verstärkung der Wirkung von Antibiotika eingesetzt. Klinische Studien dokumentieren, dass Bromelain aufgrund eines nicht näher bestimmten Wirkungsmechanismus die Blut- und Urinkonzentrationen von Antibiotika erhöht.<sup>17-19</sup> Die kombinierte Therapie mit Bromelain und Antibiotika hat sich bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen wie z.B. Pneumonie, Bronchitis, Staphylokokkeninfektionen der Haut, Thrombophlebitis, Zellgewebsentzündung, Pyelonephritis, rektalen und perirektalen Abszessen<sup>20</sup> sowie Sinusitis<sup>21</sup> als wirksamer erwiesen als eine Behandlung mit Antibiotika allein.

**Mukolyse:** In einer klinischen Studie an 124 stationär behandelten Patienten mit chronischer Bronchitis, Pneumonie, Bronchopneumonie, Bronchiektasen oder Lungenabszessen waren bei den Patienten, die orales Bromelain erhielten, Volumen und Purulenz des Sputums verringert.<sup>22</sup>

**Verdauungsförderung:** Bei Patienten mit Pankreatektomie in der Vorgeschichte sowie bei exokriner Pankreasinsuffizienz und anderen intestinalen Störungen wird Bromelain erfolgreich als Verdauungsenzym eingesetzt.<sup>23</sup> Bei Patienten mit pankreatogener Steatorrhoe vermindert die Kombination von Ochsen-galle, Pankreatin und Bromelain effektiv die Fettscheidung mit dem Stuhl und wirkt sich günstig auf Schmerzsymptomatik, Flatulenz und Stuhlfrequenz aus.<sup>24</sup>

In tierexperimentellen Studien kam es unter Bromelain zum Abheilen von Magenulzera.<sup>25</sup> In einer breit angelegten Studie zu den Wirkungen von Bromelain auf die Magenschleimhaut wurde festgestellt, dass Bromelain die Aufnahme von radioaktivem Schwefel und von Glukosamin um 50% bzw. um 30–90% steigert. Die verstärkte Aufnahme dieser Substanzen ermöglicht unter Umständen ein rascheres Abheilen der Magenschleimhaut.<sup>26</sup>

**Operationen und Verletzungen des Bewegungsapparates:** Am häufigsten wird Bromelain zur Behandlung von Entzündungen und Weichteilverletzungen eingesetzt. Es konnte nachgewiesen werden, dass Bromelaingaben bei Prellungen und Hämatomen den Heilungsprozess beschleunigen.<sup>27</sup> Nach stumpfen Verletzungen des Bewegungsapparates führt die Behandlung mit Bromelain zu einer deutlichen Verminderung von Schwellung, Ruhe- und Bewegungsschmerz und Druckempfindlichkeit.<sup>28</sup> Durch die präoperative Verabreichung von Bromelain lässt sich die durchschnittliche Zeit bis zum vollständigen Abklingen der Schmerz- und Entzündungssymptome verkürzen.<sup>29,30</sup>

**Kardiovaskuläre und phlebologische Erkrankungen:** Untersuchungen ergaben, dass Bromelain Angina-pectoris-Beschwerden verhindert bzw. ihren Schweregrad reduziert.<sup>31,32</sup> Auch wurde nach Verabreichung von Kalium- und Magnesiumorotat in Verbindung mit Bromelain (120–400 mg/die) über einen drastischen Rückgang der Infarkthäufigkeit berichtet.<sup>33</sup> In einer Studie an 73 Patienten mit akuter Thrombophlebitis verminderte die Gabe von Bromelain zusätzlich zu Analgetika alle Entzündungssymptome, wie u.a. Schmerz, Ödem, lokale Empfindlichkeit, erhöhte Hauttemperatur und Bewegungseinschränkung.<sup>34</sup>

### **Toxizität, Nebenwirkungen und allergische Reaktionen**

Bromelain gilt als Substanz mit sehr geringer Toxizität. Seine LD50 liegt über 10 g/kg. Toxizitätsprüfungen an Hunden mit ansteigenden Bromelaindosen von bis zu 750 mg/kg täglich über einen Zeitraum von sechs Monaten ergaben keine toxischen Wirkungen. Bei Ratten zeigte Bromelain in Dosen von 1,5 g/kg/die keine karzinogenen oder teratogenen Effekte.<sup>35</sup> In klinischen Studien werden in der Regel keine Nebenwirkungen beobachtet. Allerdings ist bei Hypertonikern Vorsicht geboten, da einem Einzelbericht zufolge bei Personen mit vorbestehendem Bluthochdruck nach Anwendung hoher Bromelaindosen die Gefahr einer Tachykardie bestehen könnte.<sup>36</sup>

Grundsätzlich sollte das allergische Potenzial von proteolytischen Enzymen nicht unterschätzt werden, da sie IgE-vermittelte Atemwegsallergien vom Soforttyp hervorrufen können.<sup>37</sup> Wegen seines Einsatzes als Fleischzartmacher und zur Klärung von Bier gilt Bromelain als potentiell allergisches Nahrungsmittelallergen.

### **Dosierung**

Ein therapeutischer Nutzen von Bromelain lässt sich z.T. bereits bei geringen Dosen von 160 mg/die nachweisen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei den meisten der genannten Indikationen die besten Resultate mit Dosen von 750–1000 mg/die zu erzielen sind. Im Rahmen medizinischer Studien wurde Bromelain vorwiegend in vier Teildosen verabreicht. Die Ergebnisse belegen, dass der Behandlungserfolg dosisabhängig ist.

### **Literatur**

1. White RR, Crawley FE, Vellini M, et al. Bioavailability of 125I bromelain after oral administration to rats. *Biopharm Drug Dispos* 1988;9:397–403.
2. Kumakura S, Yamashita M, Tsurufuji S. Effect of bromelain on kaolin-induced inflammation in rats. *Eur J Pharmacol* 1988;150:295–301.
3. Uchida Y, Katori M. Independent consumption of high and low molecular weight kininogens in vivo. *Adv Exp Med Biol* 1986; 198:113–118.
4. Taussig SJ, Batkin S. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J Ethnopharmacol* 1988;22:191–203.
5. Felton GE. Fibrinolytic and antithrombotic action of bromelain may eliminate thrombosis in heart patients. *Med Hypotheses* 1980; 6: 1123–1133.
6. Heinicke RM, Van der Wal M, Yokoyama MM. Effect of bromelain (*Ananase*) on human platelet aggregation. *Experientia* 1972; 28:844–845.
7. De-Giuli M, Pirota F. Bromelain: interaction with some protease inhibitors and rabbit specific antiserum. *Drugs Exp Clin Res* 1978; 4:21–23.
8. Gerard G. Anti-cancer therapy with bromelain. *Agressologie* 1972; 13:261–274.
9. Taussig SJ, Szekerczes J, Batkin S. Inhibition of tumor growth in vitro by bromelain, an extract of the pineapple plant (*Ananas comosus*). *Planta Med* 1985;6:538–539.
10. Batkin S, Taussig SJ, Szekerczes J. Antimetastatic effect of bromelain with or without its proteolytic and anticoagulant activity. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988;114:507–508.
11. Nieper HA. A program for the treatment of cancer. *Krebs* 1974; 6:124–127.
12. Desser L, Rehberger A, Paukovits W. Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Cancer Biother* 1994;9:253–263.
13. Desser L, Rehberger A. Induction of tumor necrosis factor in human peripheral-blood mononuclear cells by proteolytic enzymes. *Oncology* 1990;47:475–477.
14. Munzig E, Eckert K, Harrach T, et al. Bromelain protease F9 reduces the CD44 mediated adhesion of human peripheral blood lymphocytes to human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett* 1995;351:215–218.
15. Klaue P, Dilbert G, Hinke G, et al. Tier-experimentelle untersuchungen zur enzymatischen lokalbehandlung subdermalen verbrennungen mit bromelain. *Therapiewoche* 1979;29:796–799.
16. Houck JC, Chang CM, Klein G. Isolation of an effective debriding agent from the stems of pineapple plants. *Int J Tissue React* 1983; 5:125–134.
17. Tinozzi S, Venegoni A. Effect of bromelain on serum and tissue levels of Amoxycillin. *Drugs Exptl Clin Res* 1978;4:39–44.
18. Luerti M, Vignali ML. Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. *Drugs Exp Clin Res* 1978;4:45–48.
19. Renzinni G, Varengo M. The absorption of tetracycline in combination with bromelain by oral application. *Arzneim-Forsch* 1972;22:410–412.

20. Neubauer RA. A plant protease for potentiation of and possible replacement of antibiotics. *Exp Med Surg* 1961;19:143-160.
21. Hunter RG, Henry GW, Heinicke RM. The action of papain and bromelain on the uterus. *Am J Ob Gyn* 1957;73:867-873.
22. Schafer A, Adelman B. Plasmin inhibition of platelet function and of arachidonic acid metabolism. *J Clin Invest* 1985;75:456-461.
23. Knill-Jones RP, Pearce H, Batten J, et al. Comparative trial of Nutrizym in chronic pancreatic insufficiency. *Brit Med J* 1970;4:21-24.
24. Balakrishnan V, Hareendran A, Sukumaran Nair C. Double-blind cross-over trial of an enzyme preparation in pancreatic steatorrhea. *J Asso Phys Ind* 1981;29:207-209.
25. Seligman B. Bromelain's anti-inflammatory agent's thrombophlebitis. No toxicity. *Angiology* 1962;13:508-510.
26. Felton G. Does kinin released by pineapple stem bromelain stimulate production of prostaglandin E1-like compounds? *Hawaii Med J* 1976;2:39-47.
27. Blonstein JL. Control of swelling in boxing injuries. *Practitioner* 1960;185:78.
28. Masson M. Bromelain in blunt injuries of the locomotor system. A study of observed applications in general practice. *Fortschr Med* 1995;113:303-306.
29. Tassman GC, Zafran JN, Zayon GM. Evaluation of a plant proteolytic enzyme for the control of inflammation and pain. *J Dent Med* 1964;19:73-77.
30. Tassman GC, Zafran JN, Zayon GM. A double-blind crossover study of a plant proteolytic enzyme in oral surgery. *J Dent Med* 1965;20:51-54.
31. Nieper HA. Effect of bromelain on coronary heart disease and angina pectoris. *Acta Med Empirica* 1978;5:274-278.
32. Taussig SJ, Nieper HA. Bromelain: its use in prevention and treatment of cardiovascular disease, present status. *J IAPM* 1979;6:139-151.
33. Nieper HA. Decrease of the incidence of coronary heart infarct by Mg- and K-orotate and bromelain. *Acta Med Empirica* 1977;12:614-618.
34. Seligman B. Oral bromelains as adjuncts in the treatment of acute thrombophlebitis. *Angiology* 1969;20:22-26.
35. Taussig SJ, Yokoyama MM, Chinen N, et al. Bromelain: A proteolytic enzyme and its clinical application. *Hiroshima J Med Sci* 1975;24:185-193.
36. Gutfreund A, Taussig S, Morris A. Effect of oral bromelain on blood pressure and heart rate of hypertensive patients. *Hawaii Med J* 1978;37:143-146.
37. Gailhofer G, Wilders-Truschnig M, Smolle J, Ludvan M. Asthma caused by bromelain: an occupational allergy. *Clin Allergy* 1988;18:445-450.

**Hinweis:**

Hypoallergen verkapseltes Bromelain gibt es als Monopräparat und in Kombinationspräparaten u.a. vom amerikanischen Hersteller Thorne Research, Import für Europa: Centropa Warehouse, Maastricht-Aachen-Wien, [info@centropa.com](mailto:info@centropa.com)

*August 2001*