

1. Einleitung

1.1 Pflanzen mit antientzündlichen Inhaltsstoffen

Von der Antike bis ins späte Mittelalter konnten Entzündungen und Schmerzen ausschließlich mit Zubereitungen aus Pflanzen behandelt werden. Erst seit Ende des 19. Jahrhunderts können Inhaltsstoffe aus Pflanzen isoliert und synthetisch hergestellt werden, so das Salicin aus der Weide und die Salicylsäure aus Wintergrün. Im Zeitalter der Chemotherapie dominieren jedoch nicht die Naturstoffe, sondern potentere, synthetisch hergestellte Derivate, die nicht-steroidalen Antirheumatika. Die damit verbundenen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Ödemneigung, Hautausschläge, Juckreiz, Hypertonie, potentielle Leber- und Nierenschäden sowie lebensgefährliche Komplikationen (z.B. Magenblutungen) (Gabriel et al., 1991, Ofman 2002, 2003) ließen Ende des 20. Jahrhunderts pflanzliche Produkte mit antientzündlichen Inhaltsstoffen wieder vermehrt zur Anwendung kommen. Vielerorts wurde seitdem an der Aufklärung der Wirkstoffe, der Wirkungsmechanismen und der Wirksamkeit pflanzlicher Zubereitungen gearbeitet.

1.1.1 Weide

Weiden (*Salix*-Arten) sind im gemäßigten Klima der nördlichen Hemisphäre weit verbreitet. Schon in der Antike wurden die Blätter und die Rinde von Weiden wegen ihrer antientzündlichen und schmerzlindernden Wirkung verwendet. Ein erster medizinischer Bericht datiert aus dem Jahr 1763. Sir E. Stone beschrieb die fiebersenkende Wirkung von Teezubereitungen aus bis zu 24 g getrockneter, pulverisierter Weidenrinde (Stone, 1763). Da Weidenrinde bis zu 4% Salicin enthält (NN, 2003a), wurde mit dem Tee bis zu 1000 mg Salicin zugeführt. Die Monographie der Kommission E des ehemaligen deutschen Bundesgesundheitsamtes aus dem Jahr 1984 empfiehlt als Tagesdosis Extrakt mit 60 bis 120

mg Salicin (Blumenthal; 1998), die Monographie der „European Scientific Cooperative on Phytotherapy“ (ESCOP) maximal 240 mg Salicin (NN, 2003a).

Generell wird Weidenrinde als „natürliches Aspirin“ bezeichnet - in der Annahme, die Rinde und die Blätter der Weide enthalten Salicylsäure (Krantz et al., 2010). Diese Annahme ist unzutreffend (Vlachojannis et al., 2012). Weidenrinde enthält nur so genannte Prodrugs (z.B. Salicin, Salicortin), aus denen bei der Resorption im Magen-Darm-Trakt als Metabolite geringe Mengen von Salicylsäurederivaten entstehen. Aus einem Extrakt mit 240 mg Salicin werden im Körper etwa 100 mg Salicylsäurederivate gebildet (Schmid et al., 2001). Diese Menge trägt sicher nur vernachlässigbar zur antientzündlichen Wirkung bei. Nichtacetylierte Salicylsäure besitzt keine kardioprotektive Wirkung; unter der Einnahme von Zubereitungen aus der Weidenrinde ist daher nicht mit einer nennenswerten Hemmung der Thrombozytenaggregation zu rechnen (Krivoy et al., 2001). Der Wirkstoff der Weide ist noch nicht identifiziert. Sehr wahrscheinlich tragen Flavonoide zur antientzündlichen Wirkung der Weidenrinde bei (Maier, 1988, Kuppusamy et al. 1990).

1.1.2 Teufelskralle

In Afrika stationierte Soldaten brachten nach dem Ersten Weltkrieg die Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*) nach Deutschland. Die Pflanze ist ein Sukkulent, das in den Steppengebieten Süd- und Südwestafrikas heimisch ist. Prof. Zorn von der Universität Jena formulierte im Jahr 1958: „Aus unseren Beobachtungen ergibt sich mit hinreichender Deutlichkeit, dass die Wurzeln des *Harpagophytum procumbens* einen überaus wirksamen antientzündlichen Stoff enthalten, welcher beim Kochen in den Teeaufguss übergeht. Die Teeabkochungen bewirken sowohl bei Aufnahme über den Mund wie auch bei Zufuhr durch die Haut oder über Gefäße eine intensive Anschwellung der mit Formaldehyd erzeugten Gelenkentzündung bei der weißen Ratte mit anschließender Wiederherstellung der vollen

Gelenkfunktion. Bemerkenswerterweise kommt es nach dem Absetzen der Behandlung weder zu einem Stillstand des Heilungsvorgangs noch zu einem Rückfall der Entzündung, sondern die einmal in Gang gesetzte Heilung schreitet kontinuierlich fort“ (Zorn, 1958).

Geerntet werden die sekundären Wurzeln der Teufelskralle, die u.a. Bitterstoffe (Iridoidglykoside) und Flavonoide enthalten. Die Kommission E empfahl in ihrer Monographie aus dem Jahr 1990, die Tagesdosis der Zubereitungen auf 4,5 g Droge (Wurzel) zu beziehen (Blumenthal, 1998). In der ESCOP-Monographie wird die doppelte Menge (9 g Wurzel) als obere Tagesdosis empfohlen (NN, 2003b, NN, 2009a).

1.1.3 Andere Pflanzen

Seit dem Mittelalter wurden in der traditionellen Medizin bei arthritischen Beschwerden auch Zubereitungen aus den Früchten der Rose verwendet. Dennoch hat die Kommission E im Jahr 1990 die Wirksamkeit der Hagebutte (Scheinfrucht, Schale sowie Samen) aufgrund unzureichender Datenlage als nicht belegt eingestuft (Blumenthal, 1998).

Die Brennnessel wurde bei arthritischen Beschwerden nicht nur innerlich, sondern auch äußerlich angewendet. Die Monographie der Kommission E aus dem Jahr 1987 empfiehlt, die Tagesdosis von Brennnessel-Zubereitungen auf 8 bis 12 g Kraut oder Blätter von *Urtica dioica* oder *Urtica urens* zu beziehen oder alternativ einen Tee aus bis zu 15 g Brennnessel in drei Portionen oder 15 ml Brennnesselsaft pro Tag (NN, 2003c). Der Wirkstoff enthält Flavonoide und Phenylcarbonsäuren.

Im Mittelalter war das Auspeitschen mit dem Brennnesselkraut (Urtikation) sehr populär. Inzwischen ist die schmerzlindernde Wirkung der topischen Anwendung von Brennnesselblättern in Studien belegt (Cameron et al., 2009). Der Erfolg der äußeren

Anwendung von Brennnesselblättern beruht auf dem Nesselgift (Ameisensäure, Acetylcholin und Histamin), das hautreizend wirkt.

Innerlich angewendet werden auch ein Tee aus den Blättern der schwarzen Johannisbeere (NN, 2003d) sowie Präparate aus dem Ingwer (*Zingiber*), der Gelbwurz (*Curcuma*) und dem Weihrauch (Cameron et al., 2009).

Die Samenöle aus der schwarzen Johannisbeere, der Avocado, dem Schwarzkümmel, dem Borretsch, der Nachtkerze und der Sojabohne besitzen aufgrund ihres hohen Gehalts an ungesättigten Fettsäuren eine antientzündliche Wirkung. Die Einnahme von Öl mit bis zu 3 g Gammalinolensäure pro Tag lindert rheumatische Beschwerden (Cameron et al., 2009).

Andere Pflanzen, die bei der topischen Behandlung rheumatischer Erkrankungen eine Rolle spielen, umfassen die Arnika mit Sesquiterpenen im Wirkstoff (NN, 2003e), den Beinwell (Wallwurz) mit Allantoin im Wirkstoff (NN, 2009b) und den spanischen Pfeffer mit Capsaicin als Wirkstoff (NN, 2009c). Auch ätherische Öle aus der Pfefferminze mit 16% Menthol (NN, 2003f) oder aus Kiefernnadeln (Blumenthal, 1998) wirken über eine Hautreizung schmerzlindernd.

1.2 Qualität pflanzlicher Medikamente

1.2.1 Allgemeines

In Europa (Deutschland) gilt, dass die Medikation für Studien nach den Richtlinien der „Good Manufacturing Practice“ hergestellt sein muss (EMA-Website 2011). Werden Zubereitungen aus Pflanzen in Studien geprüft, sind jedoch noch weitere Angaben erforderlich, um die

Studien reproduzieren zu können: die Angabe des Pflanzenteils (Wurzel, Rinde, Kraut, Blüten etc.), die Art der Zubereitung (Pulver, Extrakt, Tinktur) und gegebenenfalls das Droge-Extrakt-Verhältnis (aus wie viel Gramm Pflanzenmaterial wurde 1 Gramm Extrakt hergestellt) sowie das Lösungsmittel (z.B. Wasser, Alkohol) (Chrubasik and Roufogalis, 2003). Nur bei wenigen Pflanzen ist die Zusammensetzung des Wirkstoffs im Detail bekannt, z.B. bei der Mariendistel (Silymarin), der Rosskastanie (Aescin) und bei Senna (Sennoside). Wenn möglich, sollte daher außer der Einnahmedosis pro Tag auch die Menge von ein bis zwei wirksamkeitsmitbestimmenden Inhaltsstoffen in der Tagesdosis deklariert werden: bei der Teufelskralle der Harpagosidgehalt, bei Johanniskrautpräparaten der Hypericin- und Hyperforingehalt, da letzterer für das Auftreten von Wechselwirkungen mit Medikamenten ausschlaggebend ist (Vlachojannis et al., 2011). Falls keine wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe bekannt sind, sollten wenigstens hydrophile und lipophile Markerstoffe angegeben werden, wie z.B. der Gehalt an Agnusid und Casticin in Mönchspfeffer-Präparaten.

Für chemische Monosubstanzen sind die zu erbringenden Daten zur Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz definiert (NN., 1996). Pflanzenpräparate sind Vielstoffgemische, in denen die Einzelsubstanzen eine agonistische, synergistische oder antagonistische Wirkung haben können. Die Summe der einzelnen Inhaltsstoffe ergibt den Wirkstoff der Pflanze („the active principle“). Der Pflanzenwirkstoff aber differiert von Pflanze zu Pflanze aufgrund verschiedener Einflüsse (Bodenbeschaffenheit, Klima, Erntezeitpunkt, Herstellungsprozess etc.). Es ist daher unmöglich, dass der Wirkstoff in verschiedenen Chargen pflanzlicher Arzneimittel qualitativ und quantitativ identisch ist. Nach den Vorschriften der „Good Development Practice“ reicht es, wenn pflanzliche Arzneimittel aufgrund des Ausgangsmaterials und des Herstellungsprozesses chromatographisch ähnliche Fingerprints besitzen, d.h. dass gewisse Inhaltsstoffe quantitativ reproduzierbar im selben Mengenbereich liegen

(„essentially similar“). Dies ist der Fall, wenn das Ausgangsmaterial für die Herstellung pflanzlicher Arzneimittel den Anforderung des deutschen (europäischen) Arzneibuchs entspricht, wenn die Aufarbeitung des pflanzlichen Ausgangsmaterials nach denselben Vorschriften erfolgte, dasselbe Extraktionsmittel verwendet wurde, das Droge-Extrakt-Verhältnis übereinstimmt, das Arzneimittel in derselben Dosis verabreicht wird und die Freisetzung aus der galenischen Zubereitung identisch ist (Chrubasik und Roufogalis, 2003). Während für chemische Monosubstanzen Surrogatparameter zum Beleg der Bioäquivalenz herangezogen werden können (z.B. C_{max}, AUC innerhalb von 90% CI), kann bei pflanzlichen Arzneimitteln, bei denen der Wirkstoff nicht vollständig bekannt ist, die Bioäquivalenz zweier Präparate nur direkt erbracht werden: durch den Nachweis derselben Wirksamkeit (und Sicherheit) in klinischen Studien.

1.2.2 Beispiel Teufelskrallenwurzelextrakt

Ausgangsmaterial zur Herstellung der Extrakte sind die sekundären Speicherwurzeln von *Harpagophytum procumbens* mit einem Harpagosidgehalt von mindestens 1,1% Harpagosid (NN, 2003b). Eine Tagesdosis von 9 g Wurzel enthält mindestens 100 mg Harpagosid, denn Harpagosid löst sich vollständig in Wasser und wässrigen Alkohollösungen. Da der Harpagosidgehalt in der Wurzel aber bis zu 4% betragen kann, ist beim Trinken von Tee in der Tagesdosis u.U. auch mehr Harpagosid enthalten. Da Tee (wässriger Extrakt) aus der Teufelskralle unangenehm bitter schmeckt, bevorzugen die Patienten die Einnahme von Trockenextrakten in Kapsel- oder Tablettenform. Die ältere deutsche Aufbereitungs-Monographie, die noch immer für die Zulassung von Teufelskrallenwurzelpräparaten in Deutschland gültig ist, empfiehlt Zubereitungen basierend auf 4,5 g Wurzel pro Tag (Mindestgehalt an Harpagosid 50 mg).

Eine Analyse der 1996 in Deutschland erhältlich gewesenen Teufelskrallenwurzelpräparate

ergab, dass mit einer Tagesdosis oraler Präparate 0,2 bis 50 mg Harpagosid aufgenommen wurden (Chrubasik et al., 1996a). Mit Tee aus 4,5 g geschnittener oder pulverisierter Wurzel wurden im Mittel 90 mg Harpagosid zugeführt (Bereich: 50 – 163 mg, Chrubasik et al., 1996b). In den meistverkauften Präparaten, die mit 60%igem Ethanol hergestellt wurden, ist trotz des in Anzeigen inserierten, angeblich hohen Wirkstoffgehalts nur die Hälfte des Wirkstoffs Harpagosid enthalten. Die Tagesdosis des Ethanolextrakts enthielt maximal 30 mg Harpagosid (Sporer und Chrubasik, 1999). Ein höheres Droge-Extraktverhältnis (mit 60% Ethanol wird 1 g Extrakt aus 4,4 – 5 g Droge gewonnen, bei wässrigem Extrakt aus 2 g Droge) spiegelt daher nicht immer einen höheren Wirkstoffgehalt in den Präparaten wider. Ist auf dem Beipackzettel nicht die „native“ Extraktmenge deklariert, enthält die angegebene Extraktmenge zudem eine unbekannt Menge an Hilfsstoffen (Chrubasik et al., 1996a). Es empfiehlt sich daher, nur Präparate einzusetzen, die in klinischen Studien Wirksamkeit erkennen lassen. Hierbei ist zu beachten, dass eine mangelhafte Studienqualität ein positives Ergebnis vortäuschen kann.

Prinzipiell ist es möglich, auch für pflanzliche Präparate deren biopharmazeutische Qualität zu untersuchen. Hierzu wurde aus Tabletten mit Teufelskrallenwurzelextrakt die *in-vitro* - Freisetzung des wirksamkeitsmitbestimmenden Harpagosids ermittelt (wie im Deutschen Arzneibuch 1996 beschrieben). Der Octanol-Wasser-Verteilungsquotient von Harpagosid und *Harpagophytum*extrakt war 4, wobei der Koeffizient weder temperatur- noch pH-abhängig war (Chrubasik et al., 2000a). Der mittlere Harpagosidgehalt der Tabletten aus der Charge 9102 betrug 16,42 mg (SD 0,2). Bezogen auf die 200 mg Extrakt pro Tablette ergab sich für den Extrakt ein Harpagosidgehalt von 8,2% (SD 0,1). Bezogen auf das Tablettengewicht von 365 mg (100 %), errechnete sich ein Harpagosidgehalt von 4,5 % (SD 0,049). Im Durchschnitt erfolgte die Desintegration der Tabletten nach 18 ± 3 Minuten (MW \pm SD). Aus den Tabletten wurde das Harpagosid relativ schnell mit einer T50 von 13,5 Minuten, einer

T90 von 23 Minuten und einer T95 von 25 Minuten freigesetzt (Chrubasik et al., 2000a).

Harpagosid blieb in künstlichem Magensaft (hergestellt nach dem amerikanischen Arzneibuch) über einen Zeitraum von 3 Stunden und in künstlichem Darmsaft über einen Zeitraum von 6 Stunden stabil. Dies reflektiert gute Voraussetzungen für die Resorption im Körper.

Die Arbeitsgruppe von Loew hat 1996 erstmals die Methode zur Bestimmung von Harpagosid im Plasma beschrieben. 15 Minuten nach oraler Aufnahme von 600 mg Extrakt mit 50 mg Harpagosid betrug die Plasma-Harpagosidkonzentration 4 ng/ml. Nach 2 Stunden betrug die Plasmakonzentration 15 ng/ml (Loew et al. 1996). Nach Loew stand die Resorption in Relation zur verabreichten Dosis (Loew und Puttkammer, 2000). In einem Terminalversuch haben wir deshalb bei einem Schwein 2 g *Harpagophytum*extrakt mit 400 mg Harpagosid in den Magen verabreicht und fanden nach 20 Minuten eine Plasmakonzentration von 52 ng/ml in der V. mesenterica, nach 60 Minuten 29 ng/ml in der V. femoralis (Sporer, 1998). In einer darauf folgenden pharmakokinetischen Untersuchung bei Freiwilligen nach Einnahme von 600 bzw. 1200 mg Extrakt mit 50 mg bzw. 100 mg Harpagosid konnten jedoch die Harpagosidkonzentrationen im Plasma mittels HPLC-MS aufgrund von Störsignalen nicht nachgewiesen werden (Weinmann, 2000).

1.3 Wirkungsmechanismus pflanzlicher Entzündungshemmer

Das antientzündliche Wirkspektrum der pflanzlichen Entzündungshemmer ist breiter als das der synthetischen Schmerzmittel. Die meisten Synthetika hemmen ausschließlich die Zyklooxygenase im Arachidonsäure-Stoffwechsel und somit die Prostaglandine, die Schmerz und Entzündung verursachen. Aber auch jene Prostaglandine, die für wichtige Funktionen in

der Niere, den Schleimhäuten etc. zuständig sind, werden durch die Hemmung der Zyklooxygenase beeinträchtigt. Die Inhaltsstoffe der pflanzlichen Entzündungshemmer hemmen mehr oder weniger stark die Zyklooxygenase 1 und/oder 2, die Lipoxygenase, diverse Zytokine, die Elastase oder die Hyaluronidase und sie besitzen auch eine antioxidative Wirkung (Tabelle 1). Statt einen der antientzündlichen Wege in hoher Dosis zu beeinflussen, wirken pflanzliche Entzündungshemmer über die Summe der Einzelwirkungen, was auch das geringere Risiko unerwünschter Wirkungen erklärt. Analog wird heutzutage in der anti-hypertensiven Therapie die früher übliche Monotherapie durch eine Kombinationstherapie aus 2 bis 3 Antihypertensiva mit unterschiedlichen Angriffspunkten in der Bluthochdruckgenese bevorzugt.

Zytokine sind Botenstoffe, die bei rheumatischen Erkrankungen wesentlich an der Zerstörung der Gelenksknorpel beteiligt sind. Dass pflanzliche Entzündungshemmer durch Hemmung der proinflammatorischen Zytokine oder Aktivierung der knorpelschützenden Zytokine in den Zerstörungsprozess eingreifen können, ist ein viel versprechender Therapieansatz.

Überzeugende klinische Daten zum Hauptzielkriterium des Gelenkspaltdurchmessers gibt es aber bis heute dazu noch nicht (Lequesne et al., 2002).

Von den zur Entzündungshemmung genutzten Externa ist nur für Arnika eine Hemmung der Lipoxygenase (Tornhamre et al., 2001), der Zytokine (Lyss 1997, Klaas et al., 2002) und der Elastase (Siedle et al., 2003) bekannt. Über welchen Wirkungsmechanismus das Allantoin des Beinwells wirkt, ist dagegen noch nicht erforscht. Capsaicin aus dem spanischen Pfeffer wirkt über die Vanilloidrezeptoren. Wiederholte Capsaicin-Applikationen machen den Rezeptor unempfindlich (Weiser et al., in press). Nach initialer Freisetzung von Botenstoffen, die den Schmerz verstärken, reagieren die Nervenendigungen dann nicht mehr auf die Aktivierung

und degenerieren (Nolano et al. 1999). Spätestens dann muss eine Behandlungspause eingelegt werden, damit die feinen Nervenfasern wieder nachwachsen können. Darüber hinaus wirkt Capsaicin über die induzierbare COX-2 mRNA-Expression (Kim et al., 2003), LOX (Flynn et al., 1986) und außerdem antioxidativ (Luqman and Rizvi, 2006; Galano and Martínez, 2012).

1.3.1 Beispiel Weidenrindenextrakt

Zu Weidenrindenextrakt liegt außer den in Tabelle 1 genannten Untersuchungen ein *in-vitro*-Vergleich mit dem synthetischen COX-2-Hemmer Rofecoxib vor, aus dem hervorgeht, dass das Ausmaß der Prostaglandinhemmung vergleichbar war. Im Gegensatz zu Rofecoxib und Salicylsäure hemmte der Extrakt aber auch die Expression proinflammatorischer Zytokine (Fiebich und Chrubasik, 2004). An entzündlich aktivierten Monocyten konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Zytokinhemmung auf der Ebene der Translokation des Transkriptionsfaktors NF-kappaB erfolgt (Bonaterra et al., 2010), d.h. die Zytokine werden gar nicht erst produziert. Dies ist ein Unterschied zum modernen Ansatz in der Rheumatherapie, bei dem die Zytokine durch Antikörper oder lösliche Rezeptoren abgefangen oder die Rezeptoren am Zielorgan durch Synthetika besetzt und damit inaktiviert werden.

Äquivalente Dosen eines wässrigen Weidenrindenextrakts und Aspirin hemmten im selben Ausmaß die provozierte entzündliche Exsudatbildung und Leukozyteninfiltration bei Nagern. Die Wirkung des Extrakts auf LOX und COX-2 war stärker als die von Aspirin (Khayyal et al., 2005). In anderen Tiermodellen (im carrageenan- sowie im dextraninduzierten Rattenpfotenödem-Test, bei der adjuvans-induzierten Arthritis und der hitze-induzierten Entzündung) war Weidenrindenextrakt (Extraktionsmittel 30% Ethanol) dosisabhängig wirksam (Leslie, 1978). Die antientzündliche Wirkung von 120 mg Ethanolextrakt/kg entsprach der von 600 mg Aspirin (Glinko, 1998). Auch im Hot-Plate-Test bei Mäusen zum Nachweis der analgetischen Wirkung waren 60 bis 120 mg/kg Ethanolextrakt ebenso wirksam

wie 600 mg/kg Aspirin. Nur die fiebersenkende Wirkung des Extrakts war deutlich schwächer als die von Aspirin (Leslie, 1978, Glinko, 1998).

Weidenrindenextrakt enthält ein gastroprotektives Prinzip (Pobłocka-Olech et al., 2008, 2010). Während nach parenteraler Gabe von 100 mg Aspirin/kg bei 9 von 10 Ratten Magenblutungen nachweisbar waren, fanden sich nach Gabe von 120 mg Weidenrindenextrakt/kg mit 12% Salicin keine gastrointestinalen Läsionen (Glinko, 1998). Eine akute letale Dosis ließ sich für Weidenrindenextrakt nicht ermitteln (Glinko, 1998), doch ist die Datenlage zur chronischen Toxizität unzureichend (NN, 2003a). Denn Weidenrindenextrakt enthält auch potentiell zytotoxische Inhaltsstoffe, z.B. Pyrocatechol (Esatbeyoglu et al., 2010, Jeon et al., 2008). Auch muss eine mögliche Interaktion mit synthetischen Antikoagulantien noch systematisch untersucht werden, vor allem wenn höhere Extrakt Dosen (mit 360 mg oder 480 mg Salicin pro Tag) eingesetzt werden. Die ESCOP-Monographie hat für Extrakt mit maximal 240 mg Salicin ein Nebenwirkungsrisiko von 5% ermittelt (NN, 2003a). Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend. Insgesamt ist nur ein Fall mit einem lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock beschrieben, dieser Patient hätte aufgrund einer anamnestic bekannten Salicylsäureallergie keinen Weidenrindenextrakt erhalten dürfen (Boullata et al., 2003).

1.3.2 Beispiel Teufelskrallenwurzelextrakt

Teufelskrallenwurzelextrakt ist ein pflanzlicher COX-2-Hemmer, der darüber hinaus die Lipoxygenase, verschiedene Zytokine und die Elastase hemmt und antioxidativ wirkt (Chrubasik, 2004). In etablierten Tiermodellen zur antientzündlichen Wirkung (carrageenan-induzierter Rattenpfotenödemtest, säureinduzierter Writhing-Test) zeigte wässriger Extrakt eine dosisabhängige Wirkung, die jedoch nicht so stark war wie die von Indomethacin oder Aspirin (Lanhers et al. 1992, Soulimani et al. 1994). Das wirksamkeitsmitbestimmende

Harpagosid zeigte in diesen Tests kaum Wirkung. Im crotonöl-induzierten Granuloma-Pouch-Test bei Ratten fand sich jedoch nach 12-tägiger i.p.-Gabe von Harpagosid (20 mg/kg/Tag) (Eichler and Koch 1970) und nach oraler Gabe von wässrigem oder alkoholischem Extrakt (200 mg/kg/Tag) (Erdös et al. 1978) eine dem Phenylbutazon vergleichbare Wirkung. Ob Extrakt aus *Harpagophytum zeyheri* ebenso wirksam ist wie aus *Harpagophytum procumbens* (Baghdikian et al. 1994), muss in weiteren Studien geklärt werden. Die meisten tierexperimentell durchgeführten Studien enthalten unzureichende Informationen, um sie abschließend interpretieren zu können (Chrubasik and Wink 1995).

Viel versprechend ist das Ergebnis eines Tierversuchs zur knorpelprotektiven Wirkung von Teufelskrallenwurzelextrakt. Kaninchen, bei denen das Kreuzband durchtrennt und der mediale Meniskus entfernt wurde, schieden nach 6-monatiger Behandlung mit dem Extrakt FB9195 signifikant weniger Kollagen-Cross-Links (Marker des Knochen- und Knorpel-Turnovers) aus als die Kontrolltiere (Hadzhiyski et al., 2006). Die Gen-Expression des Inhibitors der Metalloproteinase-2 (TIMP-2) war im Knorpel der mit *Harpagophytum*extrakt behandelten Tiere zudem signifikant erhöht (Chrubasik et al., 2006). Mit einer für Kaninchen angepassten MRI-Technik konnte ein deutlicher Trend für eine geringere Knorpelschädigung unter der Futteraufnahme mit *Harpagophytum*-Extrakt demonstriert werden (Wachsmut et al., 2010). Die Schädigung durch die operativ gesetzte Läsion war offenbar zu stark, um in der relativ kurzen Behandlungszeit bei der gewählten Dosis (die Extraktmenge enthielt die doppelte der bei der Therapie üblichen Harpagosidmenge pro Tag) eine signifikante Wirkung demonstrieren zu können.

1.4 Qualität von Studien

Ab dem Jahr 1990 haben die Behörden und die pharmazeutische Industrie von Europa, Japan und den USA auf der „International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)“ an Leitlinien gearbeitet, die der Zulassung von Arzneimitteln künftig zugrunde liegen sollen (ICH-Website 2012). 1996 wurden die ICH Guidelines von der EMEA (European Medicines Agency) weiter bearbeitet und 2002 von dem „Committee for Proprietary Medicinal Products“ als „Guideline for Good Clinical Practice“ verabschiedet (Website 2009). Diese wurde durch Einzelvorschriften erweitert, z.B. durch die europaweit einheitliche Genehmigungspflicht für klinische Studien. Im Jahr 2004 ist diese Leitlinie in Deutschland durch das 12. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz (AMG) in bindendes nationales Recht umgesetzt worden.

1.4.1 Klinische Studien

Klinische Studien werden meist durch ein Pharmaunternehmen finanziert (sog. Sponsor), der das Prüfärzneimittel zur Verfügung stellt, die Prüfärzte beauftragt und dafür sorgt, dass für die teilnehmenden Patienten ein Versicherungsschutz (Probandenversicherung) abgeschlossen wird. Der Sponsor trägt die Hauptverantwortung für die Qualität der Studiendaten. Sowohl die einbezogenen Prüfer wie der Ort der Prüfung (meist eine Klinik) müssen bestimmte Qualifikationsanforderungen erfüllen. Eine Ethikkommission muss die Qualifikation der Prüfer und den Prüfplan in ihrem Votum zustimmend bewerten. Der Prüfplan muss nach einer vorgegebenen Struktur angefertigt sein. Einschluss- und Ausschlusskriterien der zu untersuchenden Studienpopulation müssen umfassend beschrieben sein, damit die Studienpopulation möglichst homogen ist und die Patientengruppen vergleichbar sind. Ebenso müssen das Hauptzielkriterium und die Nebenzieldaten definiert sein. Die angewandte Statistik muss adäquat sein und nicht nur alle Patienten in die Analyse einbeziehen, sondern auch die, welche die Studie nicht beenden (Intention-to-treat-Analyse). Darüber hinaus sollte

das Ergebnis auch hinsichtlich etwaiger Störgrößen geprüft werden (Multivariate Analyse). Prinzipiell wird zwischen explorativen (einen Wirksamkeitstrend anzeigenden) und konfirmativen (belegenden) Studien unterschieden. Bei letzteren wird ein randomisiertes und doppelblindes Studiendesign vorausgesetzt und die Erwartung hinsichtlich des Hauptzielkriteriums muss vorab definiert sein. Die Fallzahl wird so berechnet, dass der definierte Unterschied zwischen den Gruppen bei einem bestimmten Signifikanzniveau und vorgegebener Power gerade signifikant wird. Die Power des Tests ist dabei die Wahrscheinlichkeit, die Null-Hypothese abzulehnen, wenn die Alternativhypothese richtig ist. Im Prüfplan müssen auch alle „Standard Operation Procedures“ ausführlich dargestellt sein, z.B. wie beim Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UEs) - insbesondere schwerer UEs - vorzugehen ist. Dem Prüfplan muss die Patienteninformation, der Vordruck für die Einwilligung des Patienten zur Studienteilnahme sowie der Prüfbogen (CRF, case report form) beiliegen. Um sicherzustellen, dass die Quelldaten fehlerfrei in die CRFs übertragen wurden, sollte ein laufendes Monitoring vorgesehen werden. Der Sponsor veranlasst stichprobenartig Audits, bei denen die Qualität der Studiendurchführung und die Qualität der Daten überwacht wird. Eine Inspektion der Prüfer, der Prüfzentren und der Sponsoren erfolgt üblicherweise bei Arzneimittel-Zulassungsanträgen.

Nur Studien mit guter interner Validität, die möglichst alle vorgegebenen Qualitätskriterien berücksichtigen, können zur Beurteilung der Wirksamkeit eines synthetischen oder pflanzlichen Arzneimittels herangezogen werden. Wurde die Wirksamkeit als „gut“ eingestuft, wird das Nutzen-Schaden-Verhältnis („Benefit-Harm Ratio“) ermittelt, das in „substantial“, „moderate“, „small“ und „zero/negative“ eingeteilt wird. Dabei kann auch ein relative kleiner „Impact“ auf Beschwerden mit einem hohen Leidensdruck in der Bevölkerung (z.B. Rückenschmerzen) als großer Nutzen gewertet werden, selbst wenn die Wirkgröße

gering ist. Entscheidend ist der Netto-Nutzen abzüglich des Netto-Schadens eines Arzneimittels.

1.4.2 Anwendungsbeobachtungen

Anwendungsbeobachtungen (AWBs) sind nichtinterventionelle Prüfungen, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Patienten anhand epidemiologischer Methoden (wie bei Kohortenstudien) analysiert werden (Bfarm-Website 2010). AWBs liefern nach der Zulassung eines Arzneimittels wertvolle Informationen zur Behandlung unter Alltagsbedingungen. Die Nichtintervention ist dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung entsprechend der üblichen ärztlichen Behandlungspraxis durchgeführt wird. Ein Arzneimittel darf nicht zu dem Zweck verordnet werden, einen Patienten in eine AWB einzuschließen. Für nach GCP-Richtlinien durchgeführte AWBs gilt wie für Studien, dass die Planung, Durchführung sowie die Aus- und Bewertung vorab festgelegt werden. Das gewählte Design (Basis eines Vergleichs, zeitlicher Umfang und Beobachtungsumfang beim einzelnen Patienten, Patientenzahl) und die geplanten Methoden (Datenerhebung und Auswertung) müssen zur Beantwortung dieser Frage geeignet sein. Die für klinische Prüfungen üblichen Qualitätsstandards sollten, soweit anwendbar, berücksichtigt werden (Monitoring, Doppeleingabe der Daten etc.). Nach dem 12. AMG-Änderungsgesetz sind pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, die Durchführung von AWBs der Behörde und den Spitzenverbänden der Krankenkassen unverzüglich anzuzeigen (Bfarm-Website 2010).

Auch offene Kohortenstudien können eine gute interne Validität besitzen, obwohl sie kein randomisiertes und doppelblindes Studiendesign besitzen. Allerdings müssen dabei alle Patienten in der Auswertung berücksichtigt und das Ergebnis nach potentiellen Störgrößen überprüft sein (Harris et al., 2001).

2. Fragestellung

Mit klinischen Studien lässt sich die Wirksamkeit von Arzneimitteln erfassen. Goldstandard ist auch heute noch die randomisiert durchgeführte Doppelblindstudie, in der die Wirksamkeit des Verums gegen eine Kontrollsubstanz (Scheinmedikament oder Droge) geprüft wird. Aber zusätzlich zum randomisierten Doppelblind-Design sind weitere Qualitätskriterien zu beachten, damit das Ergebnis der Studie überzeugt (EMA-Website 2012). Die Evidenz der Wirksamkeit eines Arzneimittels lässt sich nur durch ein systematisches Zusammentragen aller durchgeführten Studien, durch systematische Betrachtung der Qualitätsmerkmale der Studien und durch systematisches Erfassen der Daten beurteilen. Es war deshalb das Ziel dieser Arbeit, klinische Studien mit Weidenrindenextrakt, Teufelskrallenwurzelextrakt und anderen pflanzlichen Entzündungshemmern durchzuführen und die Evidenz der Wirksamkeit in systematischen Reviews zusammenzufassen.

3. Ergebnisse und Diskussion

Im Jahr 1998 litten etwa 40% der Bevölkerung in Deutschland an Schmerzen, etwa 11% an geringen, etwa 25% an starken und etwa 3,5% an unerträglichen Schmerzen. Die meisten der in dieser epidemiologischen Studie befragten Personen litten unter Schmerzen im Bewegungsapparat (Chrubasik et al., 1998). Die in der vorliegenden Schrift kumulativ zusammengefassten Publikationen setzen sich mit der Wirksamkeit und der Evidenz der Wirksamkeit pflanzlicher Entzündungshemmer bei Schmerzen im Bewegungsapparat auseinander. Hierzu wurden insgesamt 12 klinische Studien durchgeführt und die Evidenz der Wirksamkeit in 11 systematischen Reviews, die unterschiedliche Einschlusskriterien zugrunde legten, zusammengefasst.

3.1 Weidenrindenextrakt

3.1.1 Klinische Studien

Chrubasik S, Künzel O, Acker A, Conradt C, Kerschbaumer F. Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatients treatment of low back pain: an open non-randomized study. *Phytomedicine* 2001a;8:241-51

Chrubasik S, Künzel O, Model A, Conradt C, Black A. Treatment of low back pain with a herbal or synthetic antirheumatic: a randomized controlled study. *Rheumatology* 2001b;40:1388-93

Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R, Conradt C. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *Am J Med.* 2000b;109:9-14

Zum Zeitpunkt der Studienplanung gab es nur wenige Studien, die einen Wirksamkeitstrend der Weidenrinde bei rheumatischen Beschwerden und Kopfschmerzen erkennen ließen. In die drei oben genannten Studien wurde ein relativ homogenes Patientengut einbezogen: Patienten mit akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen. Bei den meisten Patienten bestand die akute Exazerbation schon länger als 3 Monate. Diese Patienten sprechen im Allgemeinen sehr schlecht auf die konventionelle Therapie (orale Analgetika, Manipulation, Rückenschule, Wärme-/Kälte-Applikation, Gymnastik, Facetteninjektionen etc.) an (Nachemson, 1992).

In die randomisierte Doppelblindstudie mit konfirmativem Studiendesign wurden 210 Patienten aufgenommen. Sie erhielten entweder 786 mg oder 1572 mg des Weidenrindenextrakts Assalix^R (DEV 8-14:1, Auszugsmittel: Ethanol 70%, Mindestgehalt Salicin 15%, Caesium¹³⁷ < 5 bq/kg) pro Tag oder ein Plazebo. Die Gruppen waren hinsichtlich ihrer Ausgangswerte (mehr als 100 Parameter) vergleichbar. Hauptzielkriterium war die Anzahl schmerzfreier Patienten (schmerzfrei an mindestens 5 Tagen der letzten Behandlungswoche ohne Einnahme von Rescuemedikation). Nach 4-wöchiger Behandlung stand die Anzahl der schmerzfreien Patienten in Relation zur verabreichten Extrakt-dosis und betrug 39% in der Weidengruppe mit 1572 mg Extrakt pro Tag, 21% unter der halben Extrakt-dosis und 6% in

der Plazebogruppe (Chrubasik et al., 2000b). Dieses Ergebnis übertraf die Erwartung der Hypothese und war auch an der dosisabhängigen Besserung des Arhuser Rückenschmerzindex, eines validierten Messinstruments bei Rückenschmerzen, zu sehen.

Zu einem vergleichbaren Resultat kam eine therapeutische Kohortenstudie (AWB) guter Qualität, in die 451 Patienten mit Rückenschmerzen einbezogen wurden. Die Anzahl der Patienten, die nach der 4-wöchiger Behandlung zum Untersuchungszeitpunkt schmerzfrei waren, betrug 40% in der Gruppe, die 2 x 2 Dragees entsprechend 1572 mg Extrakt als Mono- oder Co-Therapie erhalten hatte (n=112), 19% nach Einnahme der Hälfte der Extrakt-dosis als Mono- oder Co-Therapie (n=115) und 18% unter der üblichen konventionellen Therapie der Rückenschmerzen mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Nervenblockaden, manueller Therapie, Elektrotherapie etc. (n=224). Die Dosisabhängigkeit war auch an der Besserung des Arhuser Rückenschmerzindex und des Globalen Schmerzindex (Schmerzen im Sitzen, Stehen, Gehen, Liegen, während der Nacht) erkennbar. Eine multivariate Analyse unter Einschluss prognostischer Faktoren bestätigte die Überlegenheit der Assalix^R-Therapie mit 2 x 2 Dragees entsprechend 1572 mg Extrakt. Die Behandlungskosten waren unter der Phytotherapie sehr viel geringer waren als unter der konventionellen Therapie (Chrubasik et al., 2001a).

In einer offenen randomisierten kontrollierten Studie wurde an 228 Patienten die Wirksamkeit von 2 x 2 Dragees Assalix^R pro Tag mit dem synthetischen COX-2-Hemmer Rofecoxib (12,5 mg pro Tag) verglichen. Die Gruppen waren hinsichtlich ihrer Ausgangswerte vergleichbar. Die Besserung der Zielkriterien (Anzahl der schmerzfreien Patienten bei der Abschlussuntersuchung, Arhuser Rückenschmerzindex und seine Komponente Schmerz, Globaler Schmerzindex) unterschied sich nach der 4-wöchigen Behandlung nicht. Eine multivariate Analyse unter Einschluss prognostischer Faktoren bestätigte die Nicht-

unterlegenheit der Assalix^R-Therapie gegenüber der Behandlung mit Rofecoxib. Bei der vom Peer Review geforderten, retrospektiv durchgeführten Kalkulation ergab sich, dass die Anzahl der eingeschlossenen Patienten am Hauptzielkriterium (dem Arhuser Rückenschmerzindex) einen Unterschied von 0,5 SD zwischen den Gruppen hätte erkennen lassen ($\alpha=0,05$, Power $(1-\beta)=95\%$, ein viel versprechendes Ergebnis, das in einer Studie mit konfirmativem Studiendesign geprüft werden sollte).

3.1.2 Systematische Reviews

Vlachojannis JE, Cameron M, Chrubasik S. A systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain. *Phytother Res* 2009; 23:897-900

Cameron M, Blumle A, Gagnier JJ, Little CV, Parsons T, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Part 1: Osteoarthritis. *Phytother Res* 2009; 23:1497-515

Zur Erstellung des systematischen Reviews (Vlachojannis et al., 2009) wurden die Datenbanken OVID (MEDLINE), PUBMED, Silverplatter, und CENTRAL nach Studien zu Weidenrindenextrakt bei Beschwerden im Bewegungsapparat durchsucht, ebenso manuell die Literaturverzeichnisse von Artikeln. Die Autoren SC und JEV extrahierten unabhängig voneinander die Daten und diskutierten Abweichungen der Extraktion. Sieben Artikel wurden identifiziert, 4 mit konfirmativem und 3 mit explorativem Studiendesign. Drei Manuskripte präsentierten dieselben Daten (die Doppelpublikationen wurden ausgeschlossen). Eine Studie mit konfirmativem und eine Studie mit explorativem Studiendesign belegen die dosisabhängige Wirksamkeit des Weidenrindenextrakts Assalix^R bei Rückenschmerzen und eine Studie mit explorativem Studiendesign weist auf die Nichtunterlegenheit von 1572 mg Extrakt pro Tag gegenüber Rofecoxib 12,5 mg pro Tag. Bei Patienten mit schmerzhafter Arthrose konnte dagegen die Studie mit dem konfirmativen Studiendesign (Biegert et al., 2004) das Ergebnis der Studie mit dem explorativen Studiendesign (Schmied et al., 2001b) nicht bestätigen. Keine schmerzlindernde Wirksamkeit fand sich bei Patienten mit

rheumatoider Arthritis (Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 26). Das Review kam zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit des Ethanolextrakts bei Rückenschmerzen als mäßig eingestuft werden kann und dass weitere Studien erforderlich sind, um die Wirksamkeit des Extrakts bei Arthrose und rheumatoider Arthritis zu erfassen (Vlachojannis et al., 2009). Auch ein Cochrane-Review zur Wirksamkeit pflanzlicher Arzneimittel bei chronischen Rückenschmerzen stufte die Evidenz der Wirksamkeit als mäßig ein (Gagnier et al., 2006). Für die Einstufung als „gut“ hätte es einer zweiten Studie mit konfirmativem Studiendesign bedurft. Die Interims-Publikation des Cochrane-Updates zur Wirksamkeit pflanzlicher Entzündungshemmer bei Arthrose schloss die beiden widersprüchlichen Studien mit dem Ethanolextrakt aus der Weidenrinde ein und beurteilte die Wirksamkeit als „conflicting“ (Cameron et al., 2009).

3.2. Teufelskrallenwurzelextrakt

3.2.1 Klinische Studien

Chrubasik S, Zimpfer C, Schütt M, Ziegler R. Effectiveness of *Harpagophytum procumbens* in treatment of acute low back pain. *Phytomedicine* 1996;3:1-10

Chrubasik S, Thanner J, Künzel O, Conradt C, Black A, Pollak S. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract Doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine* 2002a;9:181-94

Chrubasik S, Model A, Black A, Pollak S. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology* 42 (2003a) 141-48

Chrubasik S, Künzel O, Thanner J, Conradt C, Black A. A one-year follow-up after a pilot study with Doloteffin^R for low back pain. *Phytomedicine* 2005a;11:470-77

Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conradt C, Zappe H. Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:118-129

Chrubasik S, Chrubasik C, Künzel O, Black A. Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffin^R. *Phytomedicine* 2007a;14:371-6

Da der Harpagosidgehalt bei pflanzlichen Arzneimitteln mit *Harpagophytum*extrakt nicht deklariert werden muss und die Bezeichnung nativer Extrakt (Extraktmenge ohne Zusatz von Hilfsstoffen) vor 1996 noch nicht üblich war, wurden alle auf dem deutschen Markt erhältlichen Präparate aus der Teufelskralle hinsichtlich ihres Harpagosidgehalts analysiert (Chrubasik et al., 1996a). Das Präparat mit dem höchsten Harpagosidgehalt (Doloteffin^R, DEV 2,5:1, Solvent: Wasser, Harpagosidmenge in der Tagesdosis 50-60 mg) wurde dann in 6 klinischen Studien untersucht, 4 Studien mit explorativem und 2 Studien mit konfirmativem Studiendesign. Auch in diese Studien wurden Patienten mit akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen einbezogen, deren akute Exazeration meist schon länger als 3 Monate bestand. Nur in eine der AWBs wurden auch Patienten mit schmerzhafter Arthrose aufgenommen.

Die erste Studie umfasste 109 Patienten mit Rückenschmerzen. Sie erhielten randomisiert und doppelblind entweder Doloteffin^R oder ein Plazebo. Hauptzielkriterium der Studie war der Verbrauch der Rescuemedikation Tramadol. Es wurde erwartet, dass die Patienten umso mehr Tramadol einnehmen, je mehr Schmerzen sie haben. Die Studie zeigte aber, dass die chronisch Schmerzkranken eher bereit waren, die Schmerzen auszuhalten, als eine Rescuemedikation mit potentiellen Nebenwirkungen einzunehmen. Obwohl die Studie ein konfirmatives Studiendesign besaß, ist das Ergebnis daher nur als explorativ (hinweisgebend) zu werten, denn die Hypothese konnte nicht bestätigt werden (Chrubasik et al., 1996c). Die Gruppen waren hinsichtlich ihrer Ausgangswerte vergleichbar. Nach 4-wöchiger Behandlung waren 20% der Patienten, die Doloteffin^R erhielten, schmerzfrei, dagegen nur einer der 55 Patienten in der Placebogruppe. Der Arhuser Rückenschmerzindex, der aus den Komponenten Schmerz, Invalidität und Bewegungseinschränkung besteht, verfehlte nur knapp die Signifikanz, während die Komponente Schmerz nach der 4-wöchigen Behandlung mit dem Extrakt signifikant besser war als unter Plazebo.

250 Patienten mit starken Rückenschmerzexazerbationen oder schmerzhafter Hüft- oder Kniearthrose gemäß der ACR-Kriterien wurden in eine 8 Wochen dauernde, offene Studie einbezogen. Die Studie sollte einen Hinweis geben, ob die Schmerzlokalisierung (Rücken – Hüfte – Knie) Einfluss auf den Behandlungserfolg mit Doloteffin^R hat. In allen drei Beschwerdegruppen besserten sich die allgemeinen und die krankheitsspezifischen Messparameter im Verlauf der Behandlung. Allgemeine Messparameter umfassten die deutsche Version des validierten HAQ (Health Assessment Questionnaire) und ein nicht validiertes Instrument (Globale Einschätzung des Patienten). Als krankheitsspezifische validierte Instrumente wurden der Arhuser Rückenschmerzindex und der WOMAC (spezifisch für Arthrose) benutzt und die nichtvalidierten Indices „Total Pain Index“ (5 Komponenten) und der „2-Score-Index“. Außerdem führten die Patienten Tagebücher zur täglichen Dokumentation der Schmerzen und unerwünschten Ereignisse, sofern solche auftraten. Ältere Patienten sprachen besser auf die Behandlung an als jüngere Patienten und Patienten mit Hüftschmerzen profitierten am meisten von der Behandlung. Dies wurde mit entsprechenden statistischen Verfahren belegt. Ein wesentlicher Unterschied in der Ansprechbarkeit auf Doloteffin^R zwischen den Schmerzlokalisationen im Rücken, in der Hüfte oder im Knie fand sich aber nicht (Chrubasik et al., 2002a).

In einer randomisierten Doppelblindstudie mit explorativem Studiendesign erhielten 88 Patienten mit Rückenschmerzen entweder Doloteffin^R oder den synthetischen COX-2-Hemmer Rofecoxib mit 12,5 mg pro Tag. Die Anzahl der schmerzfreen Patienten (an mindestens 5 Tagen der letzten Behandlungswoche ohne Einnahme von Rescuemedikation) unterschied sich im Verlauf von 6 Wochen nicht. Auch der Arhuser Rückenschmerzindex und der Score zur Lebensqualität unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (Chrubasik et

al., 2003b). Somit weist das Ergebnis darauf, dass sich Doloteffin^R und Rofecoxib in ihrer Wirkung nicht unterscheiden. Jedoch muss die Hypothese der „Non-Inferiority“ in einer Doppelblindstudie noch belegt werden. Im Anschluss an die beschriebene Studie nahmen 38 der Patienten, die während der Studie Doloteffin^R erhalten hatten (Ex-D), und 35 der Patienten, die während der Studie Rofecoxib erhalten hatten (Ex-R), an einer offenen Studie (AWB) mit Doloteffin^R teil. Die Dauer der Beobachtung betrug bis zu 54 Wochen. Die Zielkriterien (Schmerzen, zusätzliche Einnahme von Schmerzmitteln, Funktionseinschränkung, Lebensqualität und das Auftreten unerwünschter Wirkungen) wurden alle 6 Wochen und zusätzlich in einem Patienten-Tagebuch dokumentiert. 53 Patienten waren nach 24 Wochen noch in der AWB und 43 Patienten nach 54 Wochen. Zwischen Ex-D und Ex-R Patienten fand sich im Follow-up kein Unterschied hinsichtlich der Schmerzen und der Einnahme zusätzlicher Schmerzmedikation (gemäß Tagebuch), Arhus Index und Lebensqualität. Der Arhus-Index und die Lebensqualität verbesserten sich nach Abschluss der Studie im Verlauf der AWB weiter (MANOVA $p = 0,016$). Die AWB überblickte 21.761 Patiententage, die sich wie folgt zusammensetzen: 28% ohne Schmerzen, 39% mit geringen, 22% mit mäßigen, 8,5% mit starken 1,5% mit unerträglichen Schmerzen. Nur wenige Patienten nahmen zusätzlich synthetische Schmerzmedikamente ein (Chrubasik et al. 2005a).

Eine zweite randomisierte Doppelblindstudie mit einem konfirmativen Studiendesign schloss 198 Patienten ein. Patienten mit Rückenschmerzexazerbation erhielten entweder den Teufelskrallenwurzelextrakt WS 1531 mit 50 mg oder 100 mg Harpagosid als Tagesdosis oder ein Placebo. Die Gruppen waren hinsichtlich ihrer Ausgangswerte (mehr als 100 Parameter) vergleichbar. Nach 4-wöchiger Behandlung war das Hauptzielkriterium der Studie erfüllt: Die Anzahl der Patienten, die an mindestens 5 Tagen der letzten Behandlungswoche ohne Einnahme von Rescuemedikation schmerzfrei waren, stand in Relation zur verabreichten

Extrakt-dosis. Dieses Ergebnis wurde durch Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen unterstützt, obwohl das Nebenzielkriterium der Studie – die Besserung des Arhuser Rückenschmerzindex – in diesem kurzen Behandlungszeitraum nur bei den Komponenten Schmerz und Funktionseinschränkung eine Wirksamkeit in Relation zur Dosis erkennen ließ. Da das Hauptzielkriterium der Studie erfüllt wurde, ist sie jedoch als konfirmative Studie einzustufen. Denn bei einer Zusammenstellung der Ergebnisse aus 10 Studien konnten wir zeigen, dass der Messparameter „Bewegungseinschränkung“ im Beobachtungszeitraum nicht ausreichend sensibel ist, um geringfügige Besserungen unter der Therapie zu erfassen (Chrubasik et al., 2008a), weshalb wir bei später durchgeführten Studien nur mehr die Komponenten Schmerz und Funktionseinschränkung des krankheitsspezifischen Index berücksichtigt haben.

In eine weitere ein Jahr dauernde AWB mit Doloteffin^R wurden 114 Patienten (56 mit Rückenschmerzen, 37 mit schmerzhafter Kniearthrose bzw. 21 mit Hüftarthrose gemäß ACR-Kriterien) einbezogen. Allgemeine und krankheitsspezifische Messparameter wurden alle 4 bis 6 Wochen dokumentiert. Schmerzen und die Einnahme zusätzlicher Schmerzmedikamente wurden in einem Tagebuch aufgezeichnet. Auch in dieser AWB ergab sich nach optimaler Auswertung (ITT- LOCF und multivariate Varianzanalyse (MANOVA)), dass Rücken-, Knie- und Hüftschmerzen gleichermaßen auf die Behandlung mit Doloteffin^R ansprachen. Erstmals haben wir bei dieser AWB das Konsens-Kriterium der Amerikanischen Orthopädie-Gesellschaften OMERACT und OARSI (Pham et al., 2003, 2004) berechnet, das Besserung in Schmerz und Funktion graduiert einbezieht. Danach konnten 75% der Patienten als Responder eingestuft werden, was sich im Prozentsatz der Patienten mit selbst eingestufte „guter“ und „sehr guter“ Wirksamkeit reflektierte (Chrubasik et al., 2007a).

3.2.2 Systematische Reviews

Chrubasik S, Conradt C, Black A. The quality of clinical trials with *Harpagophytum procumbens*. *Phytomedicine* 2003b;10:613-23

Chrubasik S, Conradt C, Roufogalis B. Effectiveness of *Harpagophytum* extracts and clinical efficacy. *Phytother Res* 2004; 18: 187-9

Chrubasik JE, Roufogalis BD, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal anti-inflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis including chronic low back pain. *Phytother Res* 2007b;21:675-83

Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2004;4:13

Cameron M, Blumle A, Gagnier JJ, Little CV, Parsons T, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Part 1: Osteoarthritis. *Phytother Res* 2009; 23:1497-515

Vlachojannis J, Roufogalis BD, Chrubasik S: Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic and low back pain. *Phytother Res* 2008; 22: 149-152

In 5 systematischen Reviews wurde die Evidenz der Wirksamkeit von Teufelskrallenwurzel-extrakt bei akuten Exazerbationen eines chronischen Rückenschmerzleidens und/oder schmerzhafter Arthrose zusammen oder individuell beurteilt. Ein weiteres systematisches Review fasst die durch Zubereitungen aus der Teufelskrallenwurzel aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zusammen.

Im Review aus dem Jahr 2003 wurden 20 Studien hinsichtlich der Berücksichtigung von 14 Qualitätskriterien (7 zur internen, 7 zur externen Studienqualität) untersucht. 8 der Studien waren AWBs (eine der AWBs umfasste 3 unterschiedliche Studienpopulationen), 2 offene Studien verglichen Teufelskrallenwurzelextrakt mit konventioneller Behandlung (nur eine davon mit Randomisierung). Von den 10 Doppelblindstudien prüften 8 Studien gegen ein Placebo und 2 Studien gegen ein NSAR. Nur 2 der 20 Studien erlaubten aufgrund der Studienqualität eine definitive Aussage zur Wirksamkeit bei Beschwerden im Bewegungs-

apparat: 1) die Wirkung der wässrigen Extrakte war besser als die eines Scheinmedikaments und stand in Relation zur verabreichten Dosis mit 50 bzw. 100 mg Harpagosid pro Tag; 2) ein Pulver aus gefriergetrockneter Wurzel mit 60 mg Harpagosid in der Tagesdosis war der Wirksamkeit des NSAR Diacerhein nicht unterlegen. Diese Aussagen werden durch Studien mit explorativem Studiendesign gestützt. Für Zubereitungen aus der Teufelskrallenwurzel mit weniger als 50 mg Harpagosid in der Tagesdosis (z.B. Ethanolextrakt mit 30 g Harpagosid pro Tag) gibt es keine genügende Evidenz zur Wirksamkeit (Chrubasik et al., 2003b).

Zu demselben Ergebnis kam ein Review, das nur die in „peer reviewed Journals“ veröffentlichten Studien einbezog und einen größeren, aber sehr praktikablen Extraktionsfilter zur Beurteilung der Studienqualität nutzte (Chrubasik et al., 2004). Eine weitere Untersuchung bezog sich auf systematische Reviews. Die Evidenz der Wirksamkeit wurde wie folgt definiert: „gut“ – wenn mindestens 2 Studien mit einem konfirmativen Studiendesign einen klinisch relevanten Effekt erkennen ließen; „mäßig“, wenn eine Studie mit einem konfirmativen Studiendesign und/oder multiple Studien mit explorativem Studiendesign und guter Studienqualität einen klinisch relevanten Effekt erkennen ließen. Ansonsten wurde die Evidenz der Wirksamkeit als ungenügend klassifiziert (Chrubasik et al., 2007b).

Fünf der 15 systematischen Reviews zu pflanzlichen Entzündungshemmern evaluierten die Wirksamkeit von Präparaten aus der Teufelskralle. Werden Patienten mit Rücken- und Arthroseschmerzen gemeinsam betrachtet, ergibt sich für die Teufelskrallenwurzel eine „gute“ Evidenz der Wirksamkeit. Bei selektiver Beurteilung der Wirksamkeit einzelner Teufelskrallenwurzelpräparate in Bezug auf Rücken- und Arthroseschmerzen stuften Gagnier und Mitarbeiter (2004) die Wirksamkeit wie folgt ein: keine Wirksamkeit des Ethanolextrakts mit 30 mg Harpagosid pro Tag bei Hüft- und Kniearthrose; mäßige Evidenz (1) für Pulver aus gefriergetrockneter Wurzel mit 60 mg Harpagosid in der Tagesdosis bei Arthrose und (2) für

wässrigen Extrakt mit 100 mg Harpagosid in der Tagesdosis bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen und (3) für die Nichtunterlegenheit des wässrigen Extrakts (60 mg Harpagosid pro Tag) gegenüber Rofecoxib bei Rückenschmerzen. Die Wirksamkeit von wässrigem Extrakt mit 50 mg Harpagosid in der Tagesdosis bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen wurde als „gut“ eingestuft (Gagnier et al., 2004). Auch die Interims-Publikation des Cochrane-Updates zur Wirksamkeit pflanzlicher Entzündungshemmer bei Arthrose beurteilt die Wirksamkeit von Teufelskrallenwurzelextrakt als mäßig, aber viel versprechend (Cameron et al., 2009).

In das systematische Review zu unerwünschten Wirkungen unter Einnahme von Teufelskrallenwurzelextrakt wurden 28 klinische Studien aufgenommen. In 20 Studien fanden sich Angaben zu Nebenwirkungen. Aus den Doppelblindstudien geht hervor, dass unerwünschte Ereignisse nicht häufiger auftraten als unter einer Plazebothherapie. Insgesamt wurden bei 138 der 4274 Patienten Nebenwirkungen beschrieben, vor allem leichte gastrointestinale Beschwerden. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet (Vlachoianis et al., 2008). Da es nur wenige Berichte zur akuten Toxizität von Zubereitungen aus der Teufelskralle gibt und keine Untersuchungen zur chronischen Toxizität, sollte der Nachweis für eine sichere Anwendung erbracht werden. Denn die in der deutschen Monographie empfohlene Dosis ist am unteren Limit und die Behandlung mit Zubereitungen aus der Teufelskralle sollte über viele Jahre durchgeführt werden. Zur Langzeitbehandlung liegen bisher aber nur 2 AWBs über die Dauer eines Jahres vor (Chrubasik et al., 2005; 2007a)

3.3. Andere pflanzliche Entzündungshemmer

Cameron M, Blumle A, Gagnier JJ, Little CV, Parsons T, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Part 1: Osteoarthritis. *Phytother Res* 2009; 23:1497-515

Chrubasik C, Duke RK, Chrubasik S. The evidence for clinical efficacy of rose hip and seed: a systematic review. *Phytother Res* 2006b; 20:1-3

Chrubasik C, Wiesner L, Black A, Müller-Ladner U, Chrubasik S. A one-year survey on the use of a powder from *Rosa canina lito* in acute exacerbations of chronic pain. *Phytother Res* 2008b;22:1141-8

Chrubasik C, Roufogalis B, Müller-Ladner U, Chrubasik S. A systematic review on the *Rosa canina* effect and efficacy profiles. *Phytother Res* 2008c;22:725-33

Chrubasik S, Weiser T, Beime B. Effectiveness and safety of topical capsaicin cream in the treatment of chronic soft tissue pain. *Phytother Res* 2010;24:1877-85

Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, Grabner W. Evidence for antirheumatic effectiveness of stewed *Herba urticae dioicae* in acute arthritis: a pilot study. *Phytomedicine* 1997;4:105-108

Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik SA. A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, Part I: *herba urticae*. *Phytomedicine* 2007c;14:423-35

Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. *Zingiberis rhizoma*: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine* 2005b;12:684-701

Die Interims-Publikation des Cochrane-Updates zur Wirksamkeit pflanzlicher Entzündungshemmer bei Arthrose umfasst 35 Studien, die 22 verschiedene pflanzliche Arzneimittel untersucht haben. Nur bei 3 dieser Arzneimittel konnten die Daten gepoolt werden: bei der topischen Anwendung von (1) Capsaicin, (2) einer Ölfraktion aus Avocado und Soja und (3) der chinesischen Kräutermischung SKI306X. Dennoch konnte ein überzeugender Wirksamkeitsnachweis aufgrund der eingeschränkten Qualität der Studien beim spanischen Pfefferextrakt und der chinesischen Kräutermischung nicht eindeutig erbracht werden. Beim Capsaicin ist eine Verblindung praktisch nicht möglich, da die Zubereitung charakteristische Hauterscheinungen hervorruft. Beim Präparat aus Avocado-Soja belegen 3 Studien mit konfirmativem Studiendesign, dass die Ölfraktion die Arthrosebeschwerden bessert. Eine 4. Studie bester Qualität konnte dies aber nicht bestätigen.

Um die klinische Datenlage zur Hagebutte zu evaluieren, wurden Datenbanken und Kongressbände nach Studien zur Wirksamkeit von Zubereitungen aus der Hagebutte durchsucht. Es wurden 4 Studien zum Hagebuttenpulver Litozin^R identifiziert. Beim Auflisten der Qualitätsmerkmale dieser Studien wurde vermutet, dass es sich bei den zwei Kongressbeiträgen um Subgruppenanalysen der bereits publizierten Originalarbeit handelte (Chrubasik et al., 2006b). Ein anschließend von anderen Autoren veröffentlichtes Review schloss sich dieser Vermutung an (Rossnagel et al., 2007). Eine auf einem Kongress vorgestellte Meta-Analyse schloss jedoch die beiden Subgruppenanalysen (insgesamt 126 Patienten) als separate Studien in die Berechnung ein (Christensen et al., 2007), so dass die Wirkgröße von Litozin^R überschätzt wurde. Die später veröffentlichte Originalarbeit (Christensen et al., 2008) stützte sich auf drei Originalarbeiten. Eine Nachforschung ergab, dass die von Rein und Mitarbeitern bei einem Kongress im Jahr 2004 vorgestellten Daten nach Auskunft eines der Autoren doch eine separate Studie gewesen sein soll. Bei der Ethikkommission in Kopenhagen war jedoch nur ein Studienprotokoll ohne Amendment eingereicht worden, obwohl die Studienpopulation und die Messinstrumente in den beiden Studien differierten. Auch sind die Kollegen des zweiten medizinischen Zentrums, das zur Studie beigetragen hatte (z.B. Dr. Rein), nicht unter den Autoren der dritten Studie genannt (Chrubasik et al., 2009). Die Evidenz für die Wirksamkeit von Litozin^R bei Arthrosebeschwerden ist auf der Basis von 2 oder eventuell 3 Studien mit explorativem Studiendesign als „mäßig“ einzustufen.

In eine Pilotstudie wurden 152 Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen aufgenommen (124 mit ausschließlich Rückenschmerzen, 20 mit dominierenden Hüft- oder Kniearthroseschmerzen und 8 mit spezifischen Rückenschmerzen). Die Patienten erhielten zur Schmerzbehandlung Litozin^R mit maximal 3 mg Galactolipid/Tag über einen Zeitraum von bis zu 54 Wochen. Nur 77 Patienten beendeten das Jahr der Behandlung. Die statistische

Aufarbeitung (ITT-LOCF) bevorteilte die Studienmedikation nicht und mögliche Störgrößen wurden herausgerechnet (MANOVA). Da dies die einzige Studie bei Patienten mit Rückenschmerzen ist, muss die Evidenz der Wirksamkeit bei Rückenschmerzen als schlecht eingestuft werden. Dennoch besteht an der Wirksamkeit des Hagebuttenpulvers in Anbetracht der nachgewiesenen antioxidativen und antientzündlichen Wirkung kein Zweifel, wie in einem systematischen Review zu den Wirkungen und der Wirksamkeit der Hagebutte zusammengefasst und festgestellt wurde (Chrubasik et al., 2008c). Ein indirekter Hinweis auf Wirksamkeit ergibt sich aus dem Vergleich der Responder dieser Jahresstudie mit dem Hagebuttenpulver Litozin^R (Chrubasik et al., 2008b) und den Jahresstudien mit dem wässrigen Teufelskrallenwurzelextrakt Doloteffin^R (Chrubasik et al., 2005a; 2007a). In diesen Studien wurde dasselbe Studienprotokoll eingesetzt und das Konsens-Kriterium der amerikanischen Orthopädiegesellschaften OMERACT und OARSI angewendet bzw. nachträglich berechnet (Chrubasik et al., 2005a). Dieses Kriterium sollte heute generell eingesetzt werden, damit die Wirkgrößen verschiedener Arzneimitteln verglichen werden können. Der Prozentsatz an OMERACT-OARSI-Respondern unterschied sich zwischen den Studien nicht, so dass Litozin^R bei Unverträglichkeit von Doloteffin^R oder als Ersatz bei der Langzeitbehandlung rheumatischer Beschwerden eingesetzt werden könnte. Dennoch sollten dringend Studien mit einem konfirmativen Studiendesign durchgeführt werden, um die klinische Bedeutung der beobachteten Wirkung einschätzen zu können, auch unter dem Aspekt, ob dem Hagebuttenpulver ein Platz in den von Leitlinien empfohlenen Behandlungsstrategien zusteht.

Die topische Behandlung mit Extrakt aus dem spanischen Pfeffer (Capsaicin) ist eine populäre Therapie bei Arthrosebeschwerden (Cameron et al. 2009), rheumatoider Arthritis (Cameron et al. 2011) und auch bei Rückenschmerzen (Keitel et al., 2001, Frerick et al., 2003). Die Wirksamkeit ist aufgrund des bekannten Wirkungsmechanismus (s.o.) plausibel.

Beim Durchsuchen von Datenbanken und Literaturverzeichnissen von Publikationen haben wir nur eine Studie zur Wirksamkeit von Capsaicin bei Weichteilrheuma gefunden.

Allerdings konnte der in der Meta-Analyse der Arbeitsgruppe von Rossy (Rossy et al., 1999) genannte Beitrag (McCarty et al., 1994) in der angegebenen Zeitschrift nicht gefunden werden. Es wurde deshalb eine randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt, um die Wirksamkeit von Capsaicin bei Fibromyalgie zu evaluieren. In 23 Arztpraxen erhielten 281 Patienten entweder die Capsaicincreme 0,05% (n= 140) oder eine Placebocreme (n= 141) zur dreimaligen Anwendung über 3 Wochen. Obwohl nur Patienten mit Fibromyalgie eingeschlossen werden sollten, erfüllten 151 Patienten das Einschlusskriterium nicht und mussten von der ITT-Analyse ausgeschlossen werden. Nach 3 Wochen war der definierte Schmerzscore in der Verumgruppe signifikant besser als in der Placebogruppe (49% vs 23%, ITT-Analyse, p=0,0006) und die Odds Ratio der Responder (Besserung des Schmerzsummenscores $\geq 30\%$) für Capsaicin war 4,3 (CI 97.5% untere Begrenzung 1,9, p < 0,0001). Die Besserungen bei den sekundären Zielkriterien (Komponenten des Summen-Schmerzscore, Einschätzung der globalen Wirksamkeit) haben das Ergebnis gestützt. Von den 151 Patienten, die von der ITT-Analyse ausgeschlossen wurden, bildeten 142 Patienten ein relativ homogenes Patientengut mit chronischen spinalen Rückenschmerzen zusätzlich zu den Weichteilrheumaschmerzen. Auch bei diesen Patienten waren nach 3 Wochen die Beschwerden signifikant stärker gebessert als in der Placebogruppe.

Ein systematisches Review zu den Wirkungen und der Wirksamkeit von Brennnesselkraut bei schmerzhafter Arthrose identifizierte 8 Studien mit explorativem Studiendesign (Chrubasik et al., 2007c). Zwei Studien untersuchten die topische Anwendung von Blättern, 3 einen Ethanolextrakt, 2 einen Propanolextrakt und eine Studie die Wirksamkeit von 50 g Brennnesselbrei (nach Herstellung des Breis in Portionen schockgefroren und vor dem Verzehr aufgetaut) (Chrubasik et al., 1997). Dass die Brennnessel antientzündliche

Inhaltsstoffe enthält, ist nachgewiesen (Chrubasik et al., 2007c), doch reicht die gegenwärtige Datenlage für einen Wirksamkeitsbeleg nicht aus.

Auch Ingwer enthält ein viel versprechendes anti-entzündliches Wirkprinzip (Chrubasik et al., 2005b). In je einer Studie mit explorativem Studiendesign wurden 4 verschiedene Zubereitungen aus dem Ingwer bei schmerzhafter Arthrose untersucht (Cameron et al., 2009); die derzeitige Datenlage reicht aber zur Evidenz der Wirksamkeit von Ingwerpräparaten nicht aus.

4. Ausblick

Seit der Ausgrenzung der nicht verschreibungspflichtigen (apothekenpflichten) Arzneimittel aus der Erstattungsfähigkeit durch die Krankenkassen in Deutschland im Jahr 2004 werden kaum mehr pflanzliche Produkte in Studien untersucht. Die 6 Studien mit Doloteffin^R hatten zum Beispiel zur Entwicklung eines Doloteffin^R-forte-Präparats geführt, das in einer Studie mit konfirmativem Design gegen Placebo geprüft werden sollte. Doch nach In-Kraft-Treten des Gesetzes, das die Erstattungsfähigkeit durch Krankenkassen aufhob, war die Firma aufgrund massiver finanzieller Einbußen nicht mehr in der Lage, die geplant gewesene Studie zu finanzieren und das Forte-Präparat auf den Markt zu bringen. Auch die initiale Erstattungsfähigkeit pflanzlicher Medikamente bei Kindern und Jugendlichen wurde im Jahr 2009 eingeschränkt. Nicht-Erstattung wird oft mit Nicht-Wirken gleichgesetzt. Die Vielzahl der Studien mit pflanzlichen Entzündungshemmern zeigt aber, dass es Sinn macht, die pflanzlichen Arzneimittel bei der Behandlung von Schmerzen einzusetzen, vor allem da sie langfristig die sekundären Kosten (Krankenhausaufenthalte wegen unerwünschter Wirkungen, Behandlung der Nebenwirkungen etc.) senken. Deshalb erstattet seit 1. Januar diesen Jahres

eine der gesetzlichen Krankenkassen bis zu 100 Euro pro Jahr für pflanzliche Medikamente (Madisch, 2012). Vermutlich wird das aber nicht ausreichen, dass wieder Studien zur Wirksamkeit pflanzlicher Entzündungshemmer durchgeführt werden können.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Studien zur Wirksamkeit pflanzlicher Entzündungshemmer bei Arthrose und Rückenschmerzen. Mit einem Ethanolextrakt aus der Weidenrinde wurden 3 Studien bei Patienten mit akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen durchgeführt (je eine offene, eine randomisierte offene und eine randomisierte doppelblinde Studie). Zwei der Studien hatten ein exploratives, eine Studie ein konfirmatives Studiendesign. Ein systematisches Review beurteilte die Evidenz der Wirksamkeit bei Beschwerden im Bewegungsapparat als „mäßig“. Die Interims-Analyse des Cochrane-Updates zur Evidenz der Wirksamkeit pflanzlicher Entzündungshemmer bei Arthrose schloss zwei Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen ein und beurteilte die Wirksamkeit als „conflicting“.

Mit einem wässrigen Extrakt aus der Teufelskrallenwurzel wurden insgesamt 6 Studien durchgeführt (drei offene und drei randomisierte, doppelblinde Studien). Vier der Studien hatten ein exploratives, zwei Studien ein konfirmatives Studiendesign, wobei eine dieser Studien die Erwartungen nicht erfüllte und somit als explorativ einzustufen ist. Die Evidenz der Wirksamkeit wurde in 5 systematischen Reviews geprüft, wobei unterschiedliche Methoden und Extraktionsfilter angewendet wurden. Für eine als „gut“ eingestufte Evidenz der Wirksamkeit müssen mindestens 2 Studien mit einem konfirmativen Studiendesign vorliegen. Nur wenn die Studien bei Rückenschmerzen und schmerzhafter Arthrose gemeinsam betrachtet werden, besitzen Zubereitungen aus der Teufelskrallenwurzel, die mehr als 50 mg Harpagosid in der Tagesdosis enthalten, eine „gute“ Evidenz. Ansonsten – bei

selektiver Betrachtung der Patientensubgruppen und der unterschiedlichen Zubereitungen – kann die Evidenz der Wirksamkeit nur als „mäßig“ eingestuft werden. Für Ethanolextrakt aus der Teufelskralle mit 30 mg Harpagosid in der Tagesdosis konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Ein systematisches Review zum Auftreten unerwünschter Wirkungen unter der Behandlung mit Zubereitungen aus der Teufelskrallenwurzel belegt, dass das Nebenwirkungs-Risiko sehr gering ist. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden nicht beschrieben.

In 2 offenen Studien wurden andere oral verabreichte pflanzliche Zubereitungen geprüft (Hagebuttenpulver, Brennnesselbrei) und in einer randomisierten Doppelblindstudie die topische Anwendung von Extrakt aus dem spanischen Pfeffer. Die systematischen Reviews zur Hagebutte lassen eine „mäßige“ Evidenz der Wirksamkeit erkennen, bei der Brennnessel und dem Ingwer reicht die Datenlage nicht aus, die Wirksamkeit zu beurteilen. Beim Capsaicin ist eine Verblindung aufgrund der charakteristischen Hauterscheinungen kaum möglich. Weitere Studien sind deshalb erforderlich, um die Wirksamkeit der pflanzlichen Entzündungshemmer eindeutig zu belegen.