Wirksamkeit pflanzlicher Entzündungshemmer bei Gelenk- und Rückenschmerzen

Sigrun Chrubasik

Schwerpunkt pflanzliche Drogen

Universität Freiburg

Faculty of Pharmacy, Sydney University

Wirksamkeit
ergibt sich aus der Evidenz
klinischer Studien

die Qualitätskriterien
für die Evidenz
klinischer Studien
sind von der ICH definiert

http://www.ich.org/

ICH Guidelines
on Efficacy and Safety 1996
Design, Conduct and Safety of Trials

Human Pharmacology

Exploratory

Confirmatory

Therapeutic Use

Feldstudien zu Benefit-Risk, seltenen UEs etc

random controlled double-blind

Fallzahl mitr geringer power, Gruppen nicht vergleichbar

Qualitätskriterien RCT (TS 13)

- A Selektionskriterien umfassend
  B Randomisierung
  C doppelblindes Design
  E Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn
- F Meßinstrumente / Interventionen beschrieben
  G Zusatzbehandlungen vergleichbar
- H Meßinstrumente relevant
- I NW J Drop-outs beschrieben
- K Fallzahlberechnung (power) L ITT-Analyse
- N multivariate Analysye, Sensitivitätsanalysen
- O Studiendauer sinnvoll

Interne Validität

Gut - Mäßig - Schlecht

abhängig von der Anzahl der Qualitätskriterien

Evidenzbeurteilung: anhand der Studien mit guter interner Validität

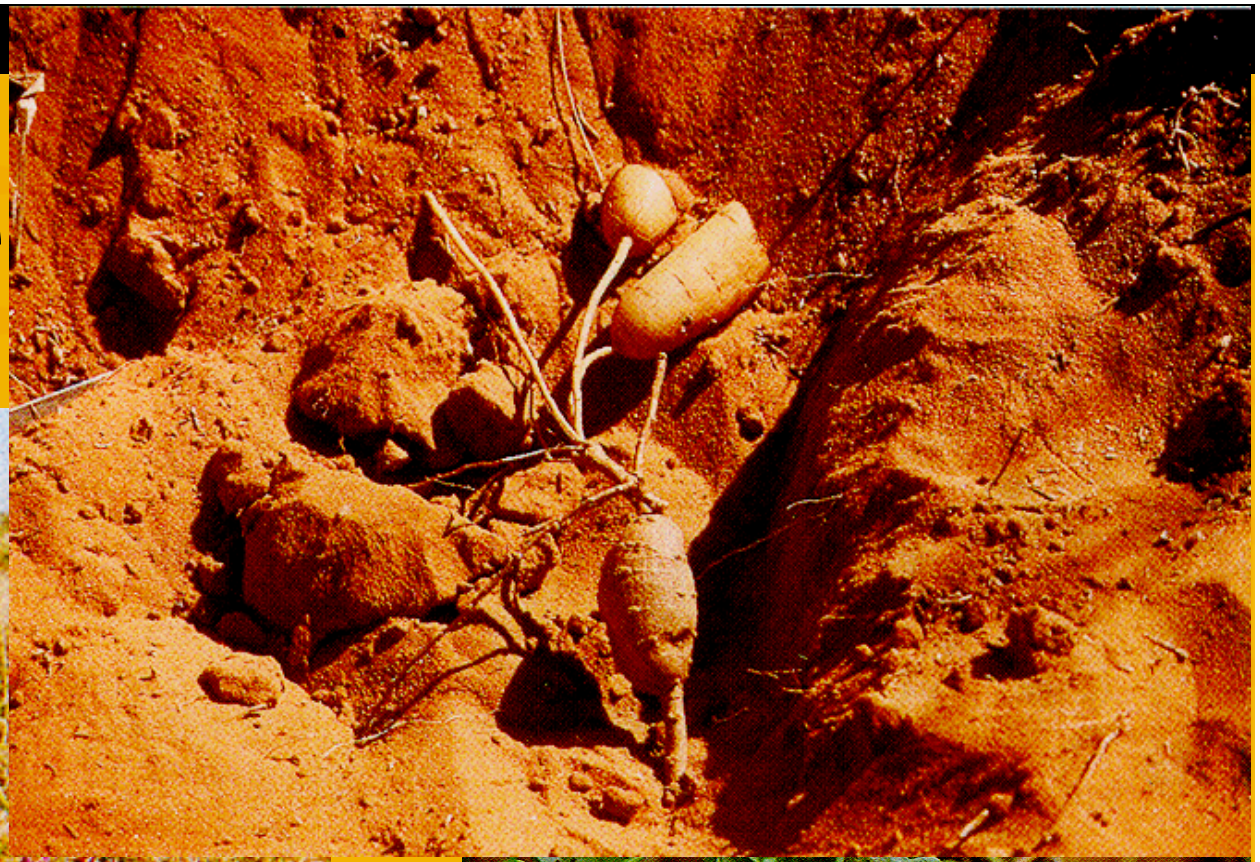
Evidenz aus Meta-Analysen oder systematischen Reviews

Gut - Mäßig - Schlecht

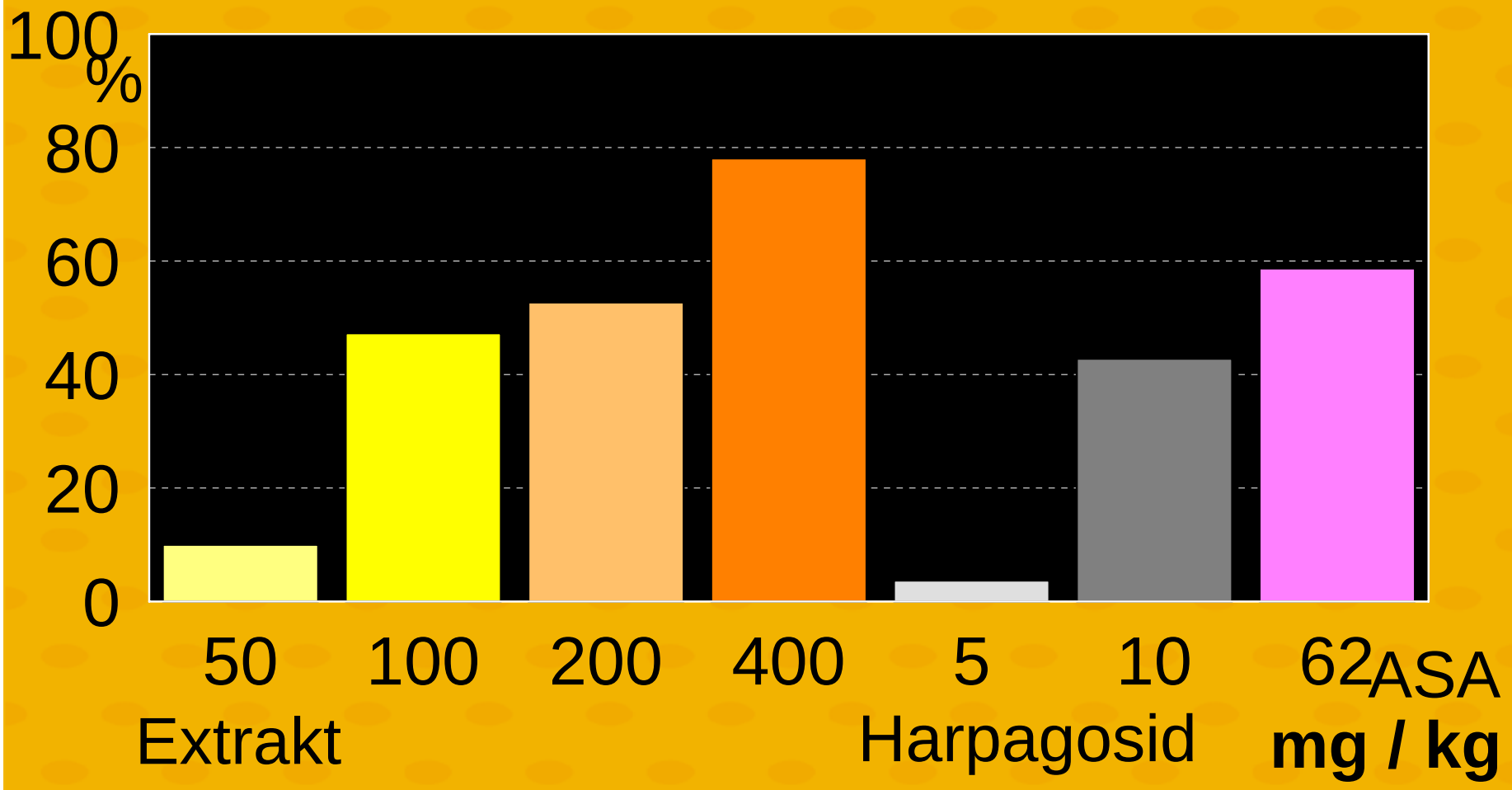
Qualität der Phytopharmaka

Droge-Extrakt-Verhältnis
Auszugsmittel
Markersubstanz

Teufelskralle



Extrakt wirksamer als Harpagosid
Vergleichssubstanz Aspirin



Tagesdosis Harpagosid (mg) in verschiedenen Präparaten

Ardeypharm	50	Twardy-M	14
Sertürner	47	Werner W	8,7
Leopold	45	Förster	8,4
Dyckerhoff	44	Börner	6,3
Brenner-H	40	Twardy	4,5
Duopharm	35	Plantapur	3,3
Geyer	28	Bio-Diät	1,5
Wölfer	28	Bioenergetic	0,2

Forsch. Komplementärmed. 3, 1996, 57 -63

Harpagophyti radix
ESCOP Dose Recommendation

up to 9 g drug per day

(1% - min. 90 mg harpagoside/ day)

in decoction

or equivalent extracts

The quality of clinical trials with Harpagophytum procumbens

Chrubasik S, Conradt C, Black A

Phytomedicine 2003;10:613-23

20 Studien

8 AWBs, 2 offen kontrolliert

10 randomisierte Doppelblindstudien

(8 gegen Plazebo, 2 gegen NSAID)

Pulver, Extrakt (wässrig, 60% Alkohol)

Harpagophytum procumbens

2 konfirmative Studien mit

Extrakt WS 1531 mit 50/100 mg H

Pulver aus gefriergetrockneter Droge mit 60 mg H

18 explorative Studien

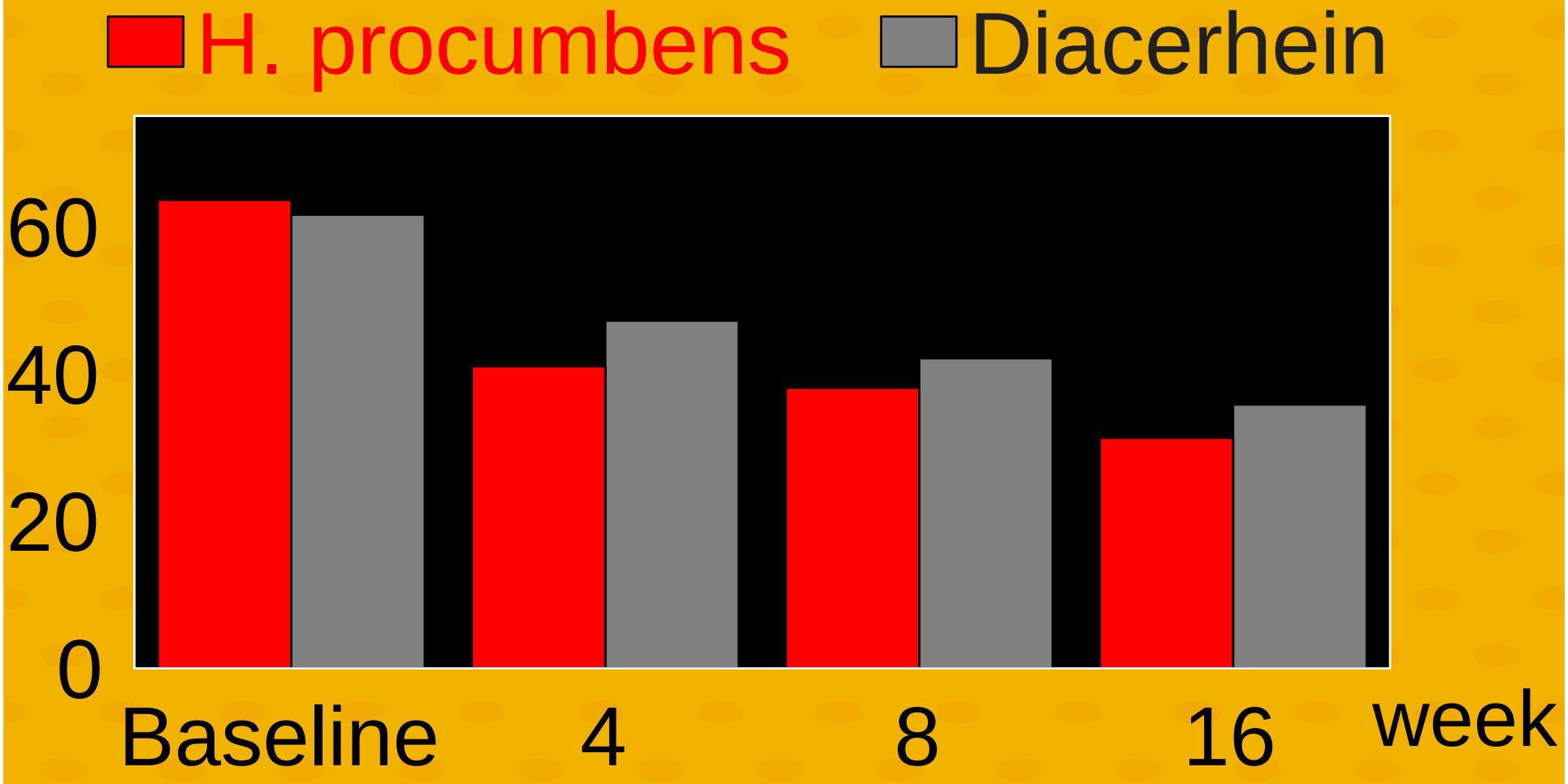
3 Studien (gute interne Validität)

2% aqueous extract, 50-60 mg H

Doloteffin^{R}

Spontaneous Pain

hypothesis current pain difference < 1 cm between groups



Randomisierte, placebo-kontrollierte doppelblinde Studie

4 Wochen, Rückenschmerzen - homogen

Eur J Anaesthesiol 16, 1999, 118-29

Gruppe P

n=66

Placebo

Gruppe H200

n=65

200 mg H.extrakt

50 mg Harpagosid/d

Gruppe H400

n=66

400 mg H.extrakt

100 mg Harpagosid/d

Hypothese: Anzahl schmerzfreier Patienten

5%, 15%, 25% - Power 90%

Schmerzfrei
in der 4. Behandlungswoche

p = 0,04 **Plazebo** **n = 3**

Gruppe H200

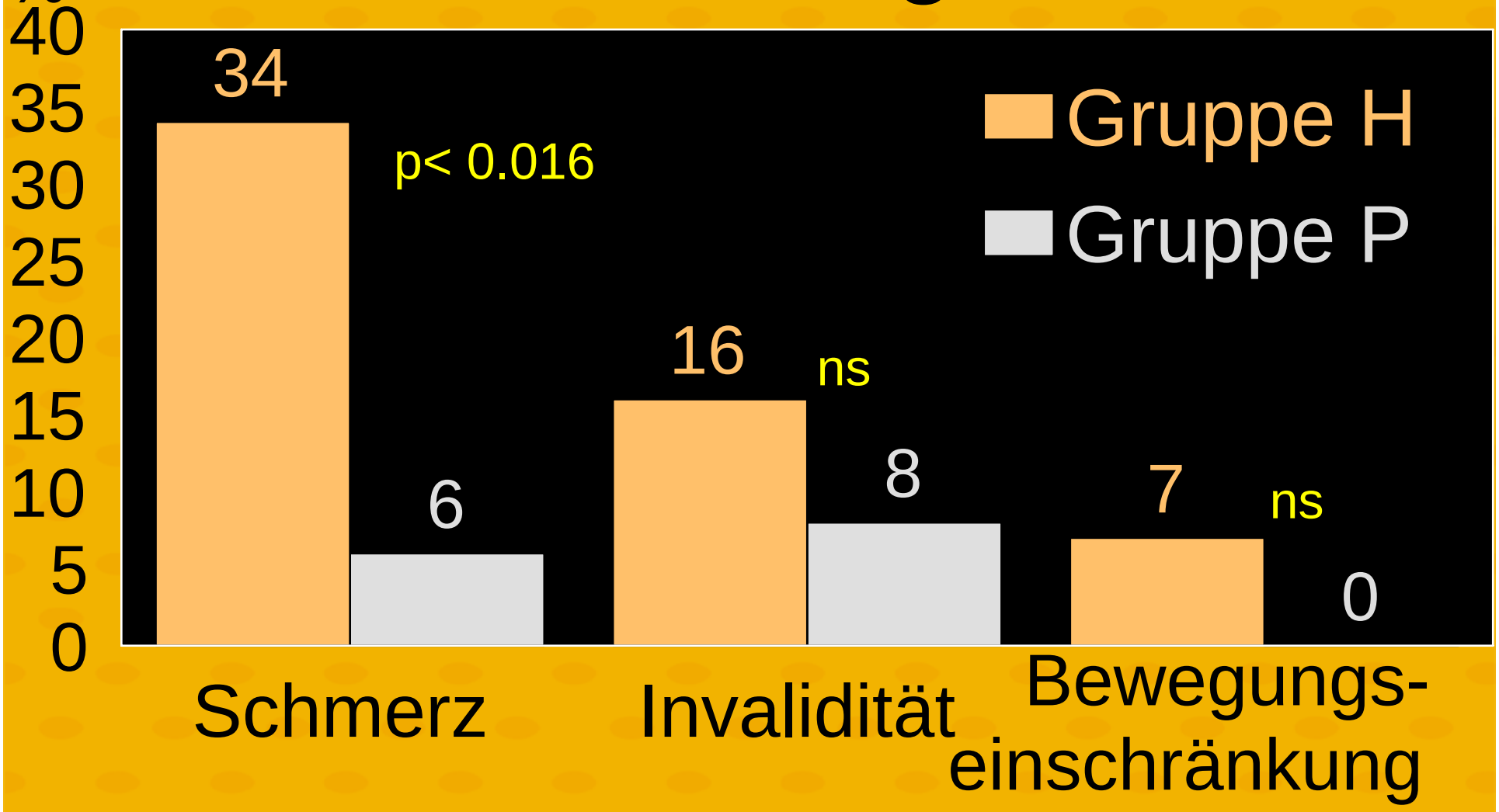
Harpagosid 50 mg **n = 6**

Gruppe H400

Harpagosid 100 mg **n = 10**

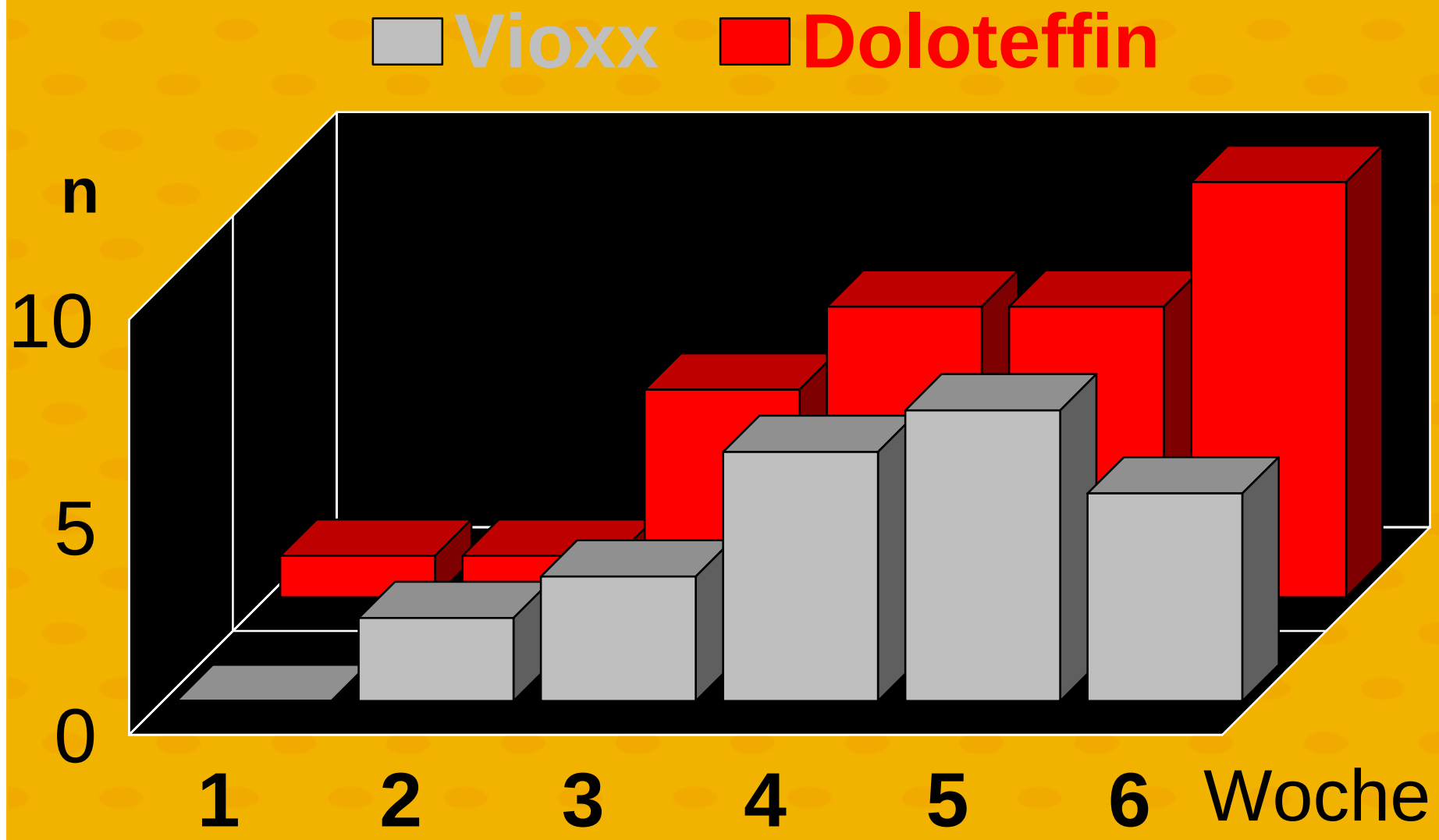
Ergebnis durch Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen bestätigt

Rel. Indexänderung n. 4 Wo.



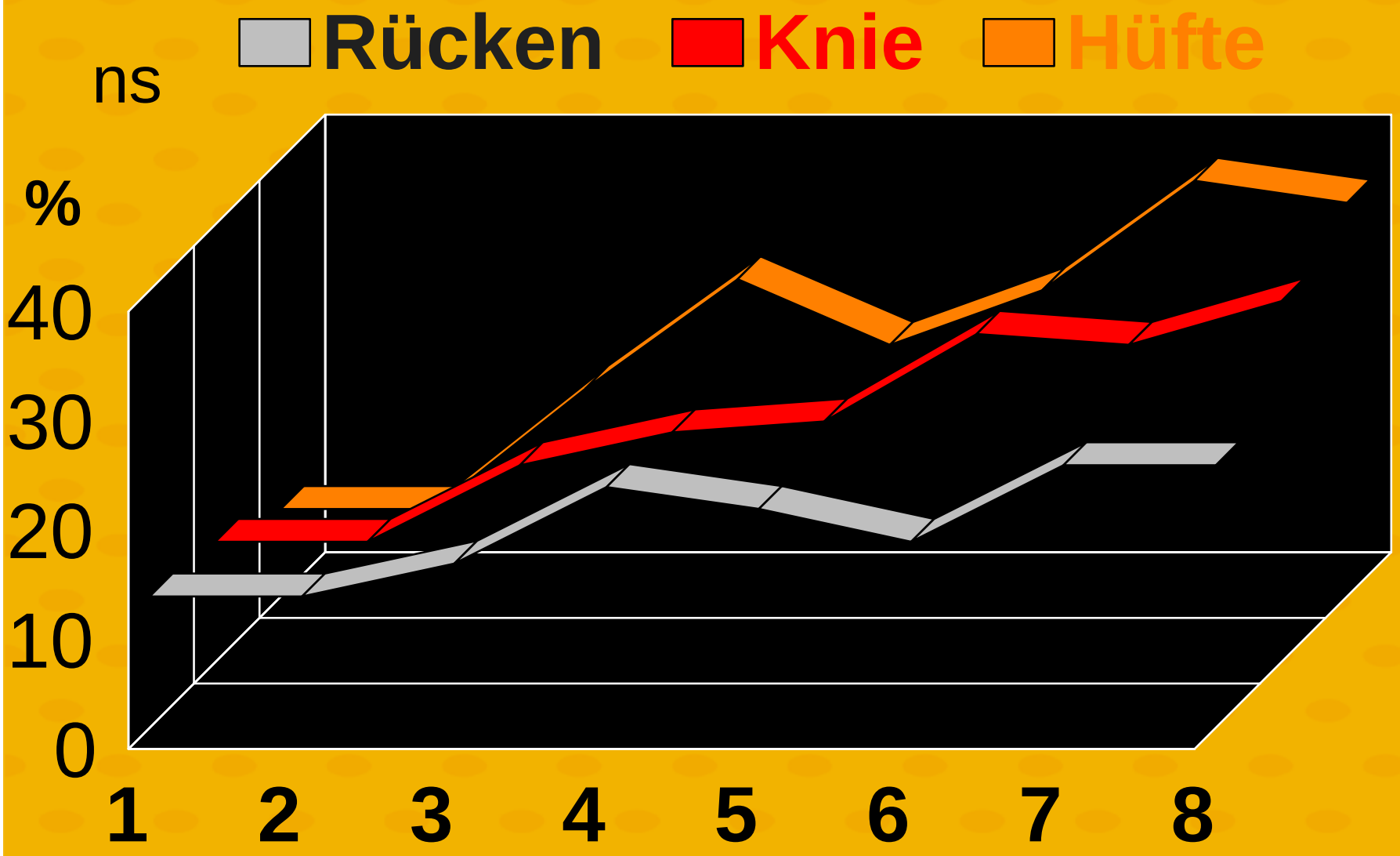
(Phytomedicine 3, 1996, 1-10)

Anzahl schmerzfreier Patienten

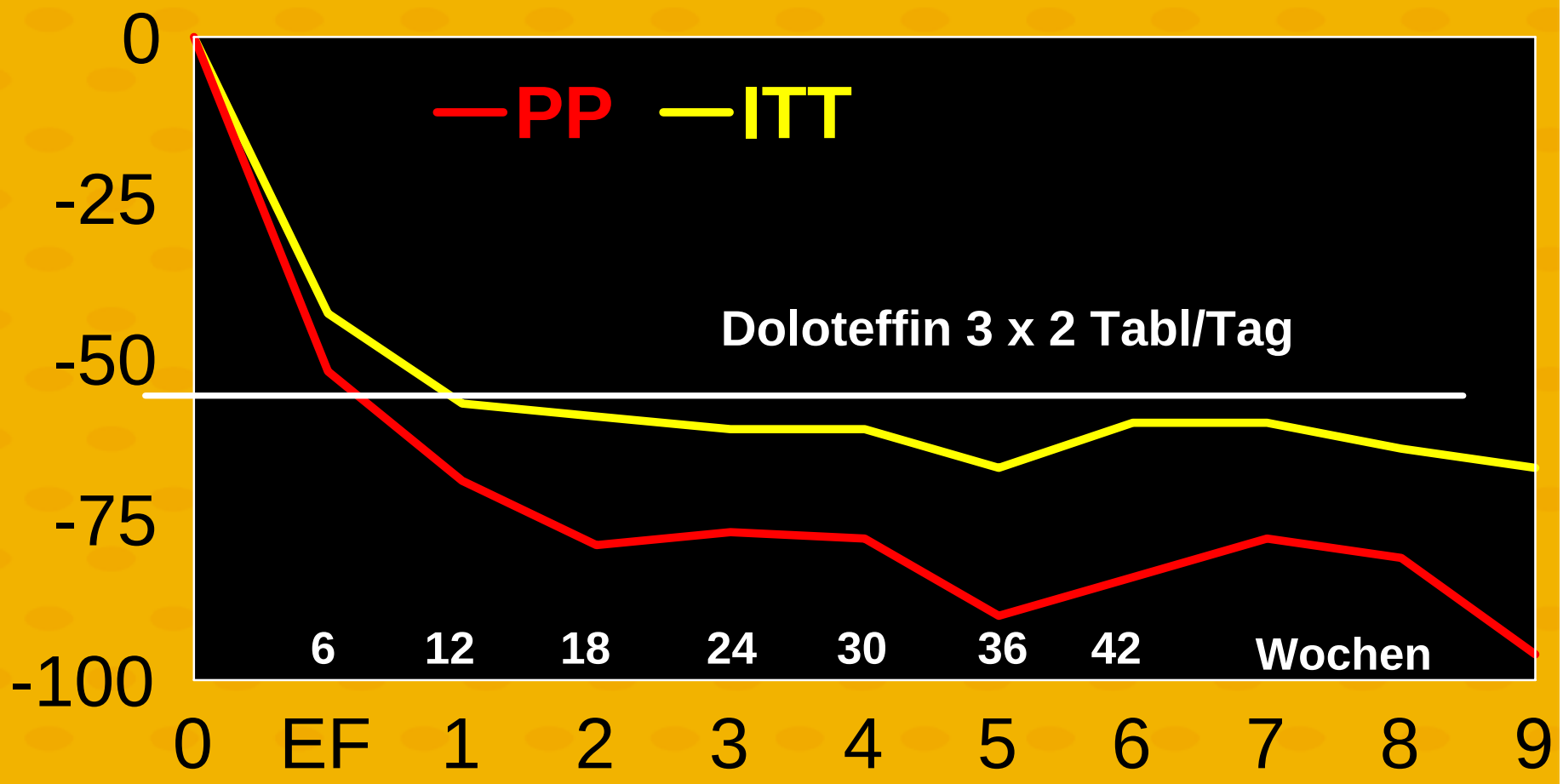


Besserung der Schmerzen (%)

unter Doloteffin bei schmerzhaften

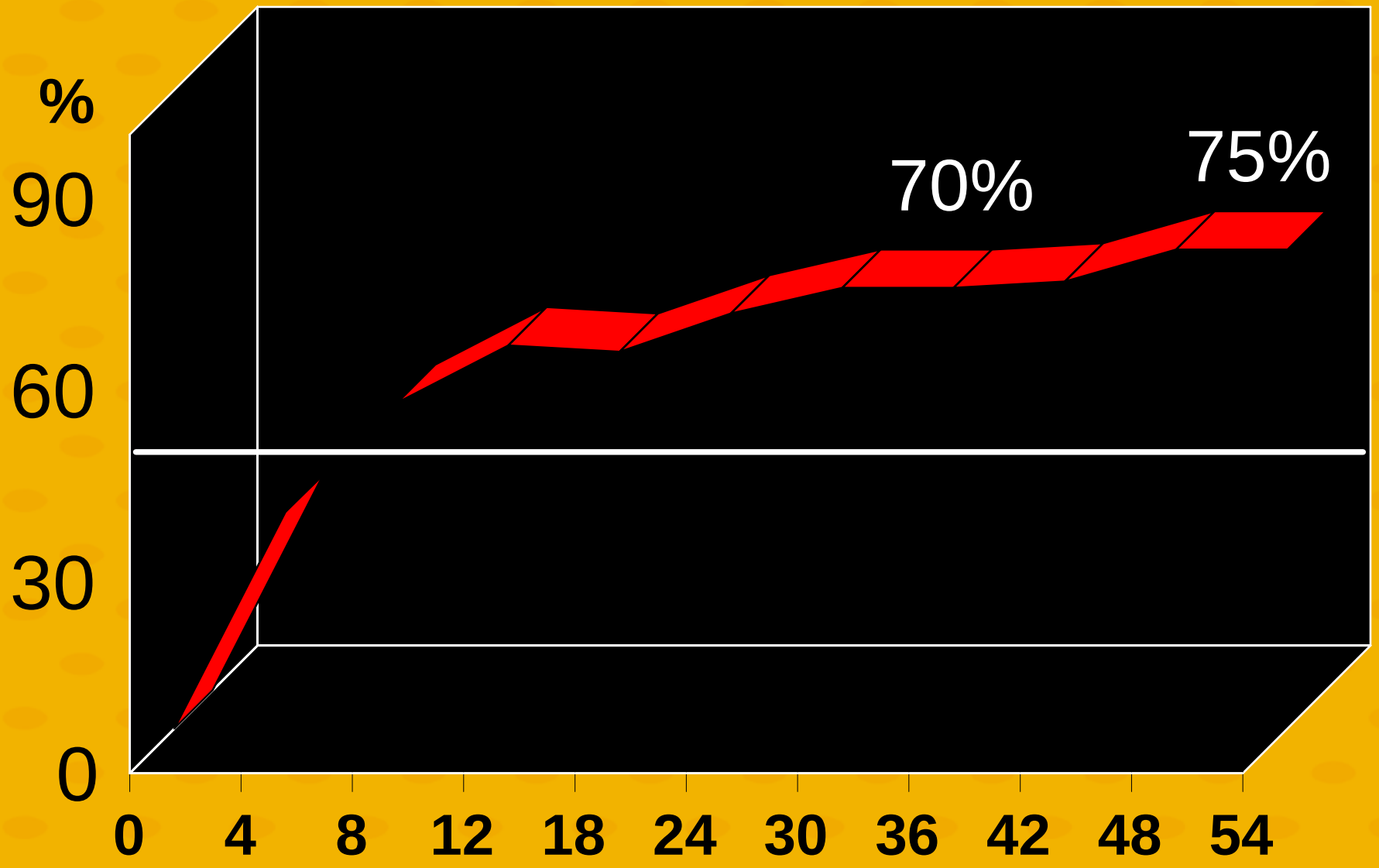


Besserung der Schmerzen (1 Jahr)



es dauert 2 - 3 Monate bis Schmerzlinderung
wenn es hilft, kann die Wirkung aufrecht erhalten werden

OMERAC-OARSI-RESPONSE



Harpagophytum procumbens

2 konfirmative angelegte Studien mit Ethanolextrakt

keine Wirksamkeit

Ursache: Wirkstoffgehalt zu niedrig
Dosierung auf das Doppelte bis Dreifache erhöhen

DEV	mg	Harpagosid pro mg	1%D	/Tag
2.5 : 1	400	10	10	60 (6)
5 : 1	480	12	24	24 (2)

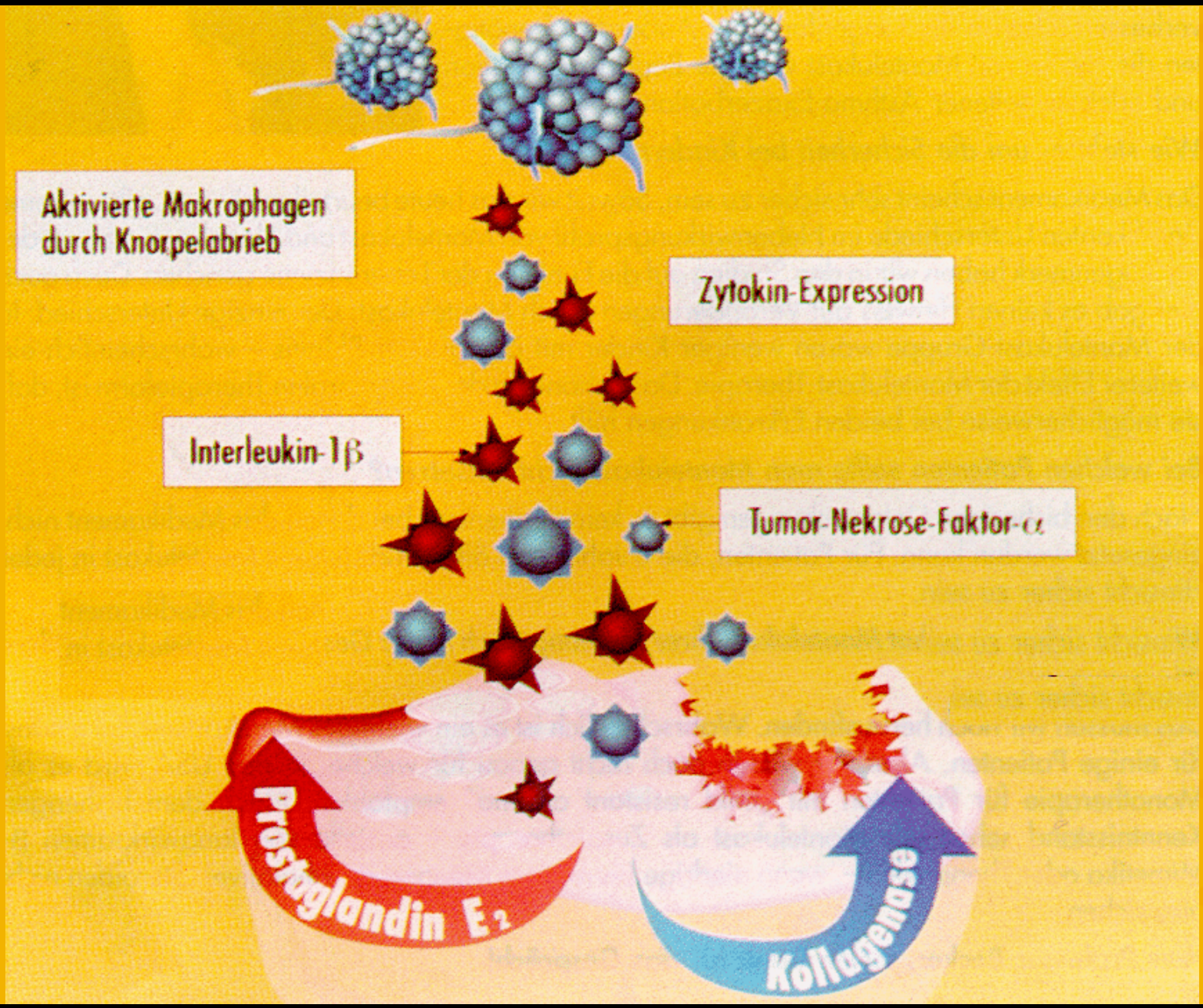
gemessen berechnet Tagesdosis

Harpagophyti radix
Wirkungsmechanismus

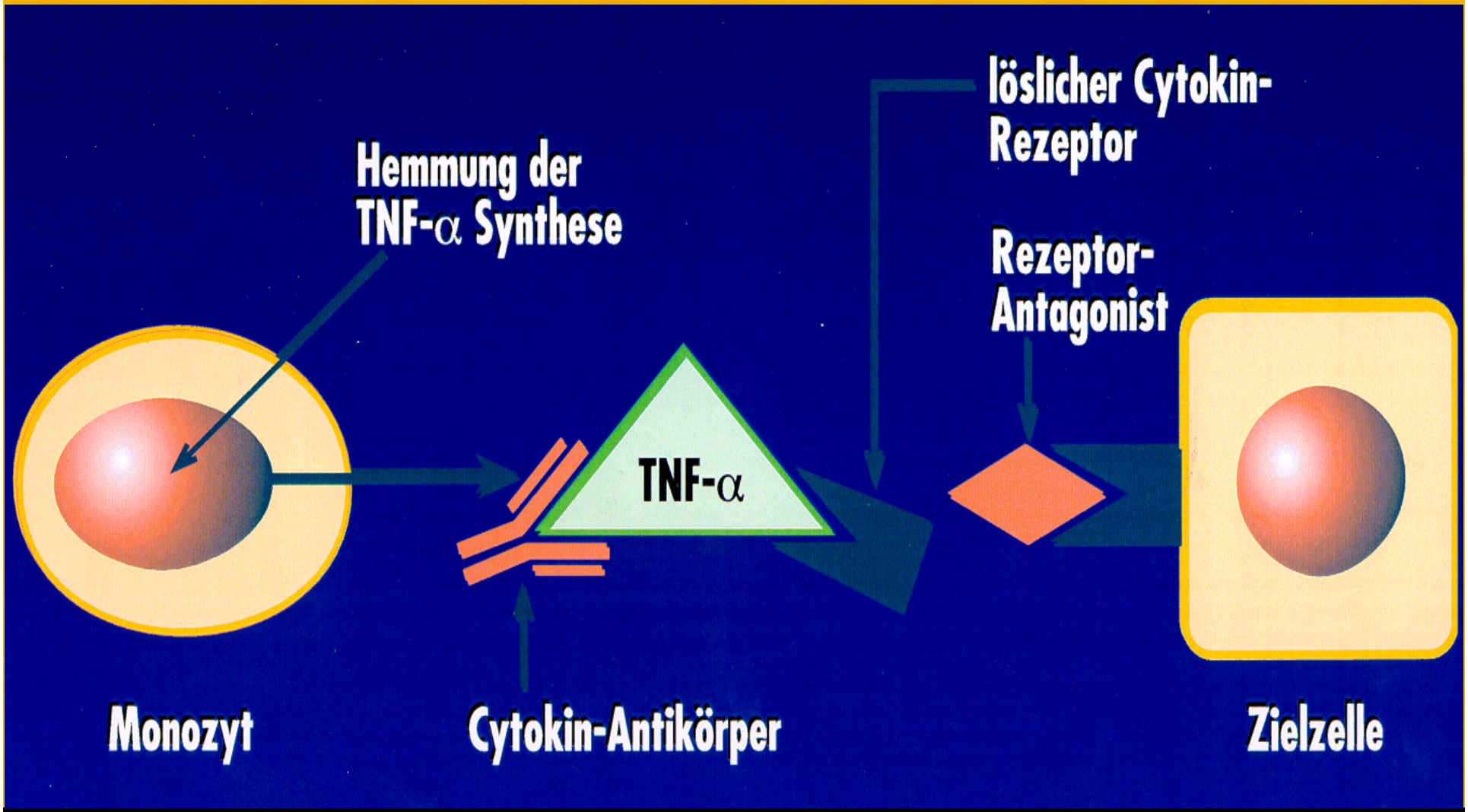
hemmt

Cyclooxygenase
Lipoxygenase
Cytokine
Elastase
Hyaluronidase

wirkt antioxidativ


Aktivierte Makrophagen
durch Knorpelabrieb
Zytokin-Expression
Interleukin-1β
Tumor-Nekrose-Faktor-α
Prostaglandin E2
Kollagenase

deshalb: Neuer Weg der Rheumabeh.:
Hemmung der Zytokin-Botenstoffe



Teufelskralle
Nebenwirkungen

Magen-Darmbeschwerden bei empfindlichen Patienten aufgrund des Bitterstoffs

sehr selten Allergie

Rosa canina lito
Wirkungsmechanismus

wirkt
antientzündlich
antioxidativ

der Wirkungsmechanismus
wird derzeit erforscht

Gattung Rosa - 150 Arten

medizinisch verwendet:
Rosa canina

bei Ödemen, Rheuma

Magen-Darmbeschwerden

Gallen-, Nieren-, Blasensteinen

Erkältungskrankheiten

Kommission E: Hagebutte negative Monographie

- getrocknete Scheinfrüchte von *Rosa canina*
- 2,5 – 5 g pro Tasse als Aufguss
- bei Vitamin C-Mangelerkrankungen, Magen-Darm-Beschwerden, zur Förderung der Harn-ausscheidung, bei Steinbildung in Galle, Niere, Blase, bei Bluthusten, Zahnfleischbluten, zur Beseitigung von Askariden und Bandwürmern
- Wirksamkeiten nicht belegt

Hagebutte (Schalen+Kerne)

Subspezies *lito*

5 g Pulver mit
1,5 mg Galactolipid

Klinische Studien
guter interner Validität - explorativ

Dänemark, n=112	Norwegen, n=100
Hüft-,Knie-,Hand-Nackenarthrose	Hüft-, Kniearthrose
Cross-over gegen Plazebo	Parallel gegen Plazebo
5 g über 3 Monate Plazebo über 3 Mo	5 g oder Plazebo über 4 Monate

Ergebnisse

– Norwegische / Dänische Studien

signifikant weniger Schmerzen **p=0.035 / p=0.0078**

geringerer zusätzlicher Verbrauch an synthetischen Schmerzmitteln **p=0.0024**

Bessere Mobilität der Gelenke

passive Hüftbeugung p=0.033 / Steifigkeit p=0.0025

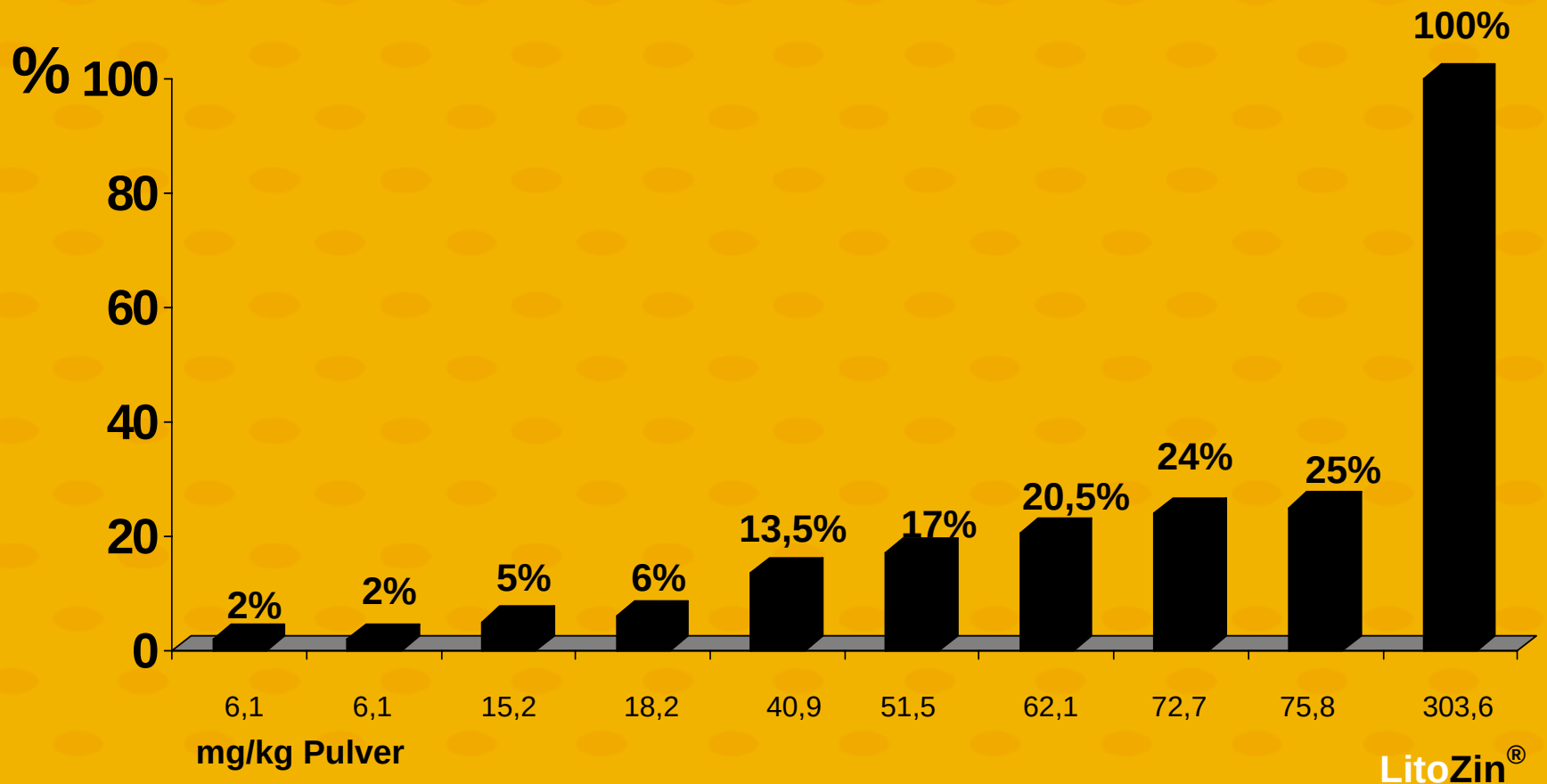
Signifikant verbesserte Lebensqualität

Entzündungsmarker im Blut geringer (CRP, BSG)

(dänische Studie) + cholesterinsenkender Effekt

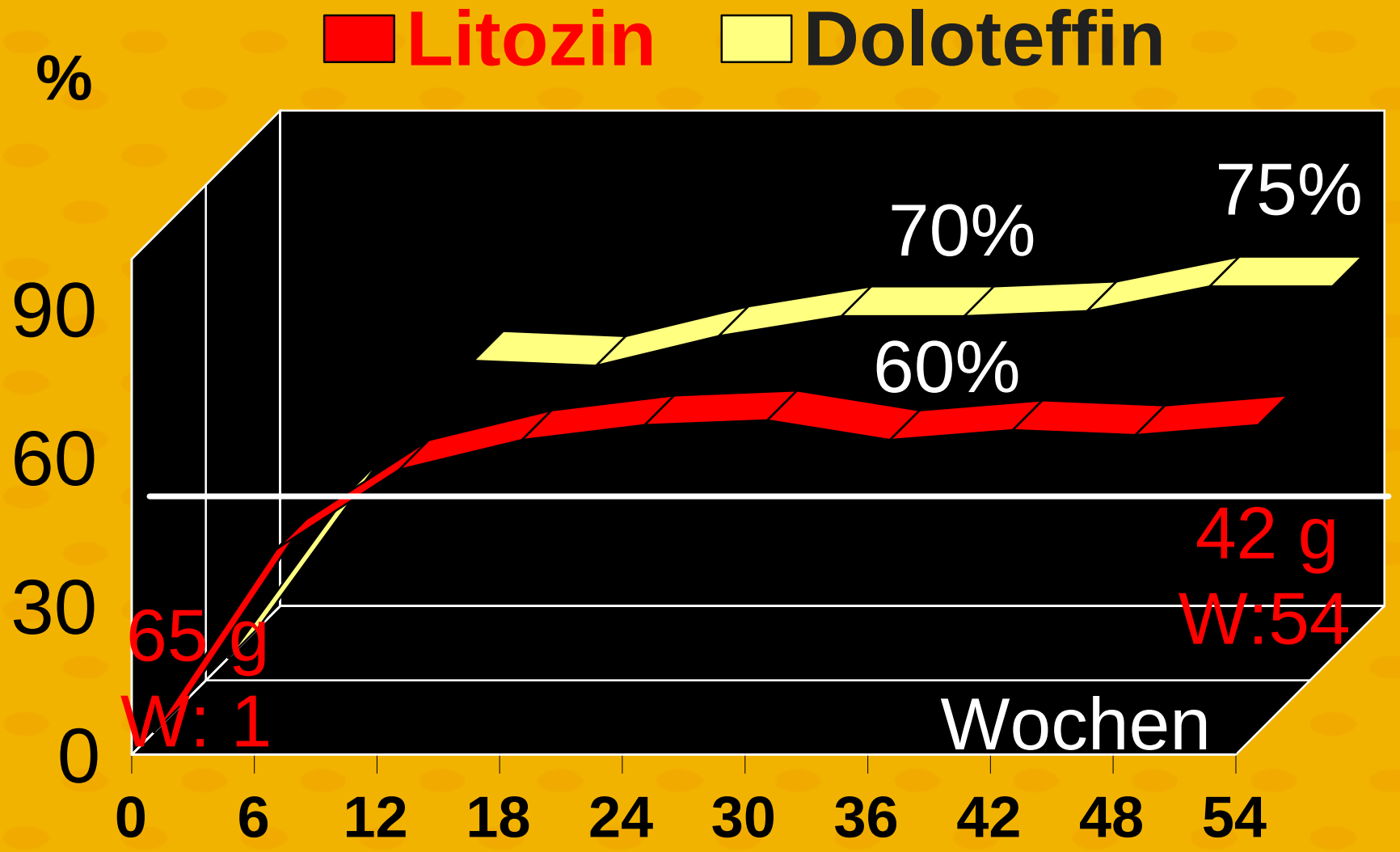
Hagebutte = Vielstoffgemisch

wirksamkeitsmitbestimmend ist GOPO®
Verschiedene Präparate in Dänemark



LitoZin®

OMERAC-OARSI-RESPONSE



Essentials

bei starken Schmerzen 10 g pro Tag

zeitlich um 2 Stunden versetzt zur Einnahme von Medikamenten

Bei Einnahme viel trinken: stuhlregulierend wie Leinsamen oder Flohsamenschalen

Besserung von Reizdarm- und Colitis

Nebenwirkungen

Verstopfung, wenn nicht genug Flüssigkeit

sehr selten eine Allergie

sich schmerzfrei essen

Litozin R ist eine Nahrungsergänzung kein Arzneimittel

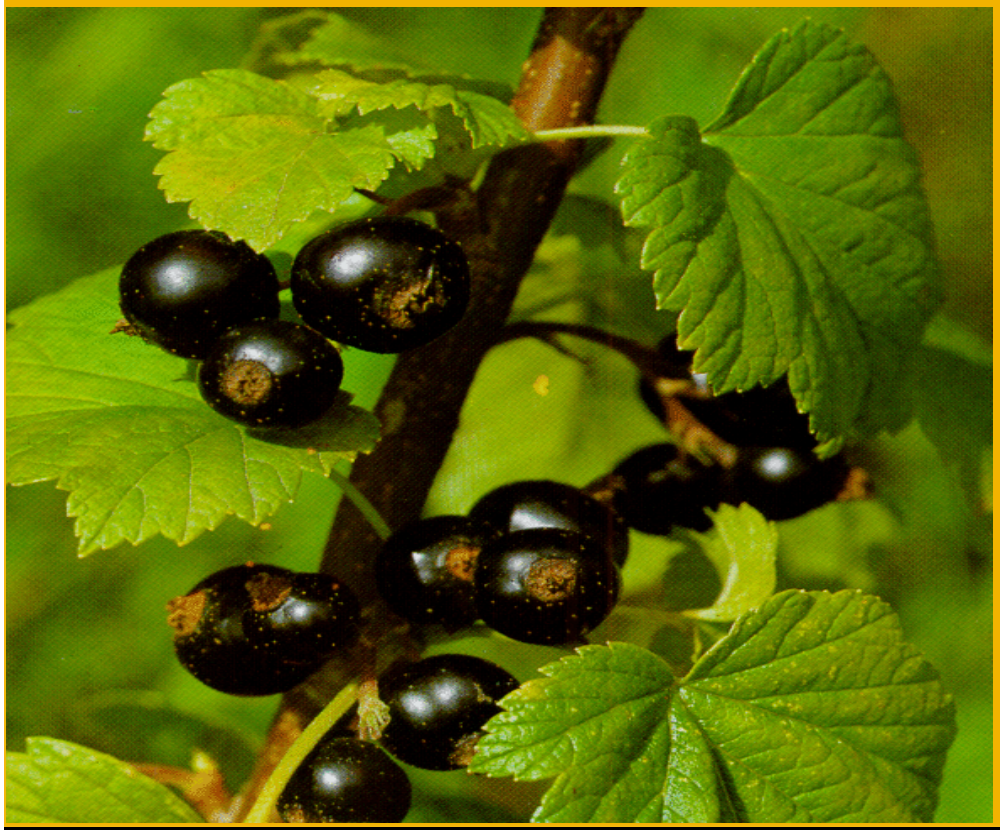
Große Brennessel
Urtica dioica

Kraut (Blätter) als Brei **(Studie - 50 - 100 g wirkt wie Diclofenac)** etc. essen und/oder äußerlich

belegende Studie: Verreiben von Blättern auf dem schmerzhaften Gelenk) **preiswerte Selbstbeh**

Blätter der schwarzen Johannisbeere

als adjuvante Therapie bei Rheuma



bis 25 g getrocknete Blätter pro halben Liter

Tee pro Tag

preiswerte Selbstbeh

cave: Interaktion mit Diuretika+Herzmeds

Gammalinolensäure

= Wirkstoff

Nachtkerzensamenöl

Johannisbeersamenöl

Boretschsamenöl

wirken schmerzlindernd - Studien allerdings in sehr hohen Dosen (500 bis 3000 mg GLS / Tag)

Weihrauch

keine überzeugende Studie mit den erhältlichen Präparaten

Weide

untersucht wurde ein

Ethanolextrakt aus der Rinde: **Assalix 2x2-2x1**

so wirksam wie NSAR

ist der stärkste pflanzliche Schmerzhemmer

5 kontrollierte klinische Studien

auf die Dosis kommt es an

(wässriger Extrakt kaum wirksam)

Weidenrinden-Extrakt

keine spezifischen NW
selten Allergie

keine Schleimhautschädigung
aber auch keine
blutverdünnende Wirkung

wer Aspirin zur Blutverdünnung nimmt, muss es nehmen!

Katzenkrallenwurzel

Tagesdosis Extrakt mit
0,75 mg pentazyklische Oxindolalkaloide

Keine Studie bei
Arthrose und Rückenschmerzen

Kombinationspräparat Phytodolor^{R}

ältere explorativeStudien weisen auf Wirksamkeit des Liquidums bei leichten bis mäßigen Gelenkbeschwerden.

Altersgelenkrheuma
Osteoporose
Rückenschmerzen
Fibromyalgie

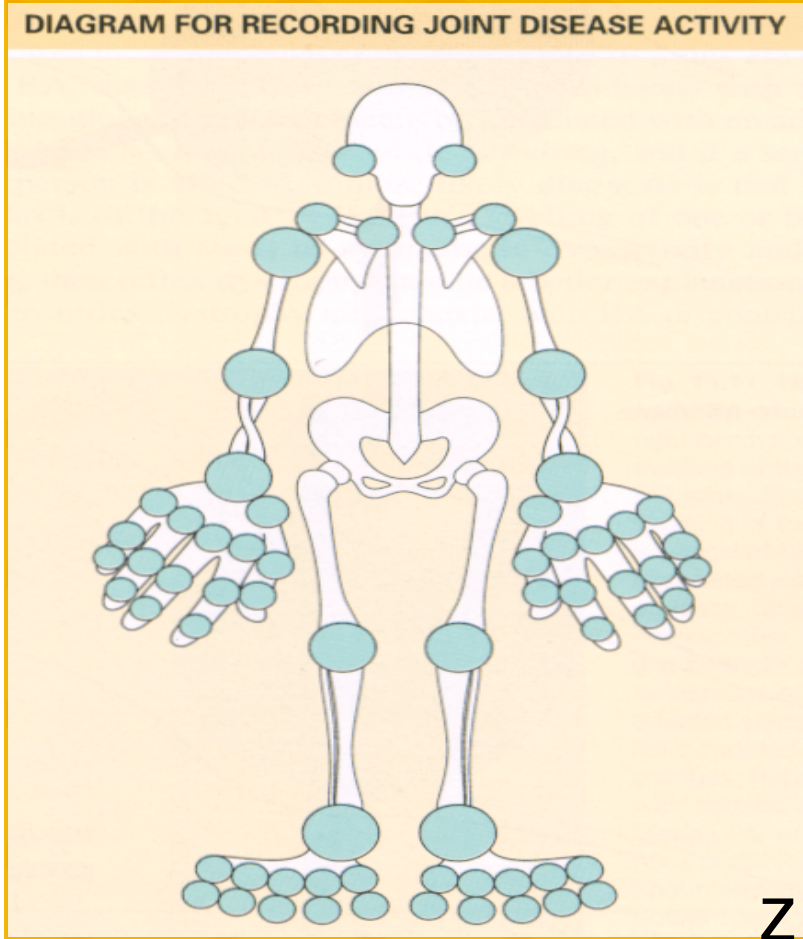
pflanzliche
Entzündungs-
hemmer

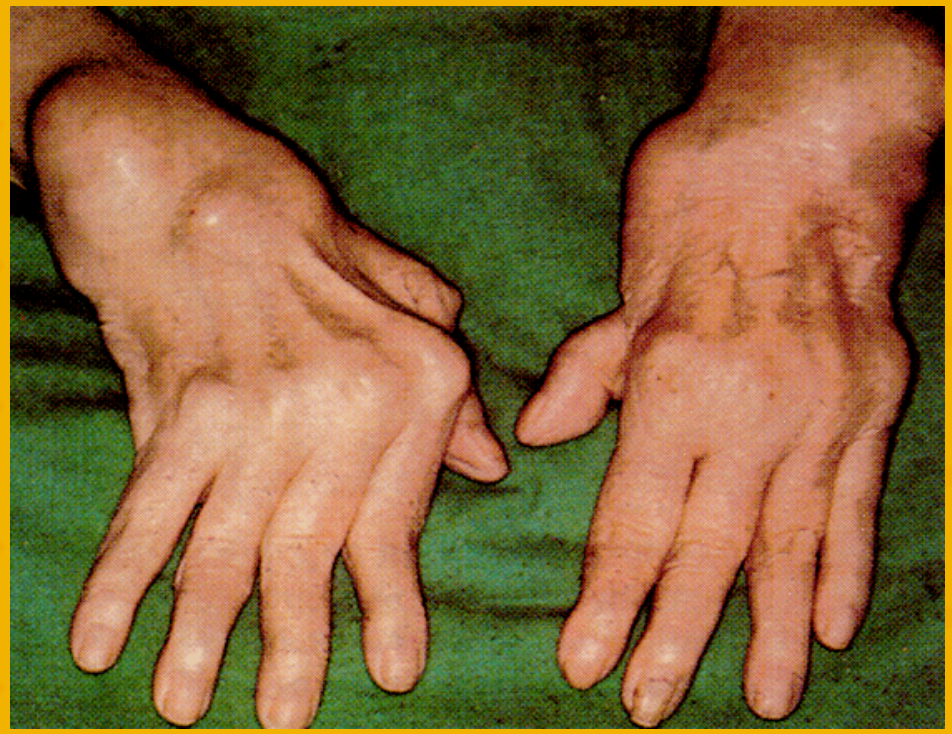
entzündliches Rheuma
Polymyalgia rheumatica

Gicht

nur additiv

Entzündliches Rheuma





pflanzliche Schmerzmittel
zum Einsparen von Synthetika

Spezifische Rheumaterapie !

Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit

Besserung der Alltagsbeschwerden

Norwegische Studie

Alltag	Effekt	P-value
Spazieren	Ja	0.038
Ins Auto ein- und aussteigen	Borderline significant	0.054
Einkaufen	Ja	0.024
Strümpfe an- und ausziehen	Ja	0.019
Von der Toilette aufstehen	Ja	0.016

Dänische Studie

Alltag	Effekt	P-value
Morgen-Steifigkeit	Ja	0.0016
Schlaf-Qualität	Ja	0.0096
Laune	Ja	0.0124

$P < 0.05$ (statistical significance)

Schlussfolgerung

- **zwei qualitativ gute Studien weisen auf Wirksamkeit von Hagebuttenpulver bei schmerzhaften Arthrosen, damit ist an der Evidenz der Wirksamkeit der Hagebutte nicht zu zweifeln**
- **Eine konfirmative Studie ist jetzt erforderlich, um das Ausmaß der Wirksamkeit zu definieren**

Alternativen aus der Natur

Brennessel

innerlich und äusserlich

Tee aus den Blättern (25 g / 500 ml) der

schwarzen Johannisbeere

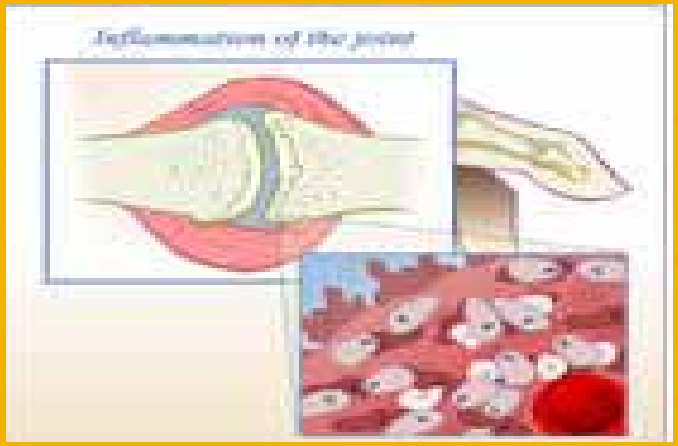
Ende

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

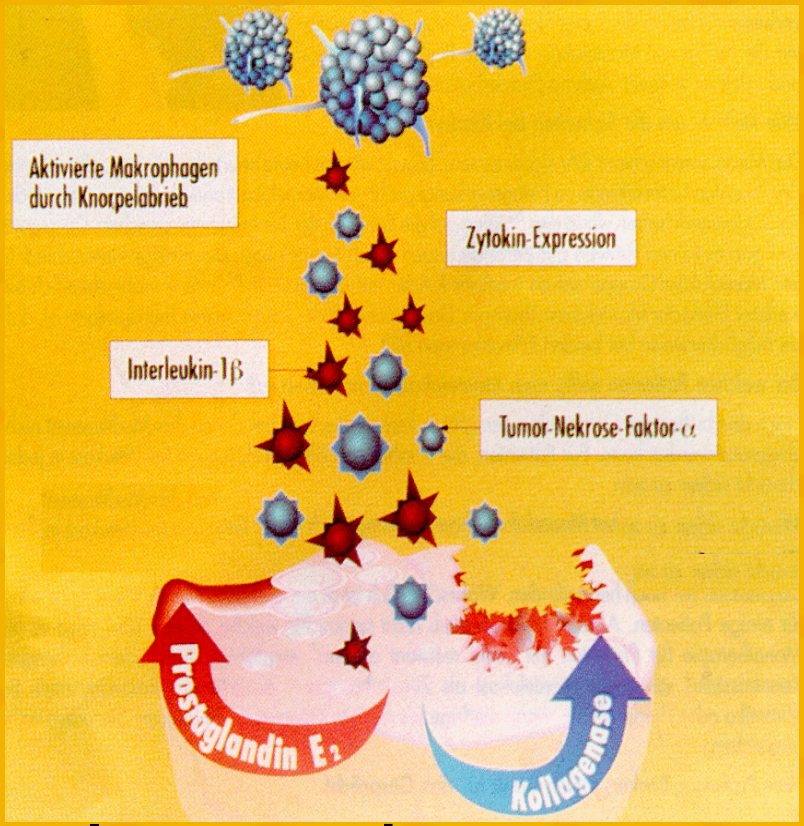
Bei pflanzlichen Schmerzhemmern
(z.B. Weidenrindenextrakt)
Keine Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt

Beim akuten Arthrose-Schub

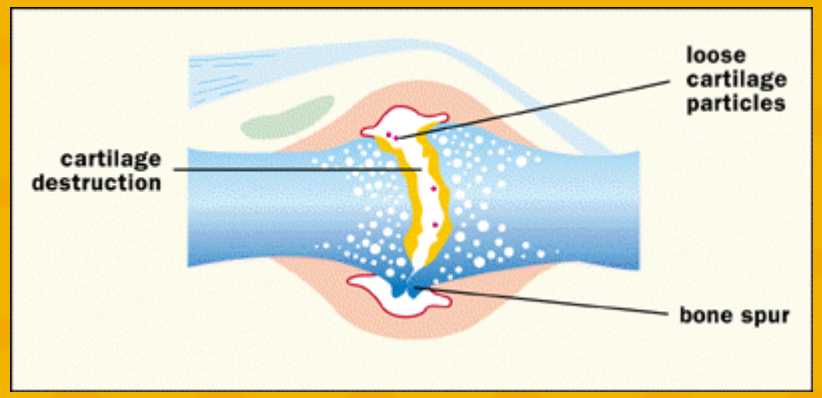
- Kommt es zum Einstrom weisser Blutzellen, es wird Entzündungssekret gebildet, die Gelenkkapsel gibt nicht nach, das ist die Ursache der Schmerzen
- Das Gelenk ist rot, geschwollen, warm und schmerzhaft



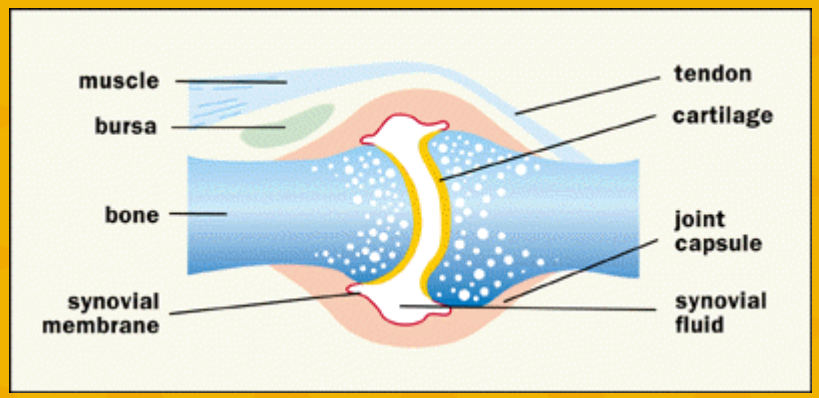
Botenstoffe verursachen Entzündung und Knorpelzerstörung



Normales Gelenk



Arthrose-Gelenk



Folge: Schmerzen

+ Einschränkung der Gelenkfunktion

Nebenwirkungen synthetischer Schmerzmittel

* **Magenreizung**
* **Magen / Darm geschwüre, -blutungen, -durchbruch**
* **Nieren- und Leberschäden**

Vorteile des Hagebuttenpulvers

- Keine Nebenwirkungen bekannt, auch nicht bei Langzeit-anwendung
- 100% Nahrungsergänzung - ohne chemische Zusätze
- Nicht sehr teuer
- Bessert nachweislich die Arthrosebeschwerden

Pflanzliche Schmerzmittel

Innerlich

- Teufelskrallenwurzel (wässriger Extrakt)
- Weidenrinde (240 mg Salicin/Tag)
- Brennesselkraut (innerlich+äusserlich)
- Schwarze Johannisbeere Blätter (25 g pro 500 ml/Tag als Tee), Samen
- Borretschsamen 1-3 g GLA/Tag
- Nachtkerzensamen

Pflanzliche Schmerzmittel

- Weihrauch – noch kein Beleg
- Ingwer (Spezialextrakte)
- Gelbwurz (Spezialextrakte)
- Schwarzkümmelöl

Äußerlich

- Spanischer Pfeffer (Roller)
- Arnika, Beinwell, Pfefferminze

Hagebutte bei Gelenkbeschwerden

- In den 80er Jahren litt der Farmer, Erik Hansen (Langeland, Denmark) an Arthrosebeschwerden
- Sein Hausarzt verschrieb diverses, nichts half
- Ein Freund empfahl Hagebutten-marmelade einer speziellen Rosa canina-Art. Eriks Beschwerden besserten sich.
- Daraufhin sammelte er Hagebutten, trocknete sie und stellte ein Pulver her.

Hagebutte bei Gelenkbeschwerden

- Der Farmer gab das Pulver an Freunde weiter
- Schliesslich wurde er von anderen Schmerzgeplagten kontaktiert
- Er erhielt viele Dankesbriefe und Blumen
- Und erkannte, dass die Hagebutte bei verschiedenen Gelenkbeschwerden und bei Rheuma wirksam ist

Hagebutte bei Gelenkbeschwerden

- Der Farmer begann mit der kommerziellen Produktion von Hagebuttenpulver
- Er verringerte die Temperatur der Trocknung, um den Wirkstoff des Hagebuttenpulvers zu erhöhen
- Auch mussten die feinen Haare der Samen entfernt werden, um Reizungen zu vermeiden

LitoZin® - Hagebuttenpulver

* **Tabletten – Glas mit 180 Tabletten**
  - Initialdosis (4 Wochen): 2 x 5-10 Tabletten
  - Erhaltungsdosis: 2 x 3-5 Tabletten
  - nach dem Essen mit viel Flüssigkeit

* **Pulver – Beutel mit 120 g Pulver**
  - Initialdosis (4 Wochen): 2-4 Messlöffel
    (1 Messlöffel = 2,5 g Pulver)
  - Erhaltungsdosis: 2 Messlöffel Pulver
  - in Yoghurt oder Ähnlichem einrühren

Darüber hinaus

- Weitere Studien

  * Multicenterstudie bei rheumatoider Arthritis 120 Patienten (Copenhagen und Berlin - Herbst 2003).

  * Studie bei entzündlichen Darmerkrankungen

  * Praxiserfahrungsbericht bei Rücken- und Gelenkschmerzen