

**Zur klinischen Wirksamkeit der
südafrikanischen Teufelskrallenwurzel
(*Harpagophyti radix*) bei Patienten
mit Cox- und Gonarthrose**

**Ergebnisse und Bewertung einer
klinischen Studie der Phase IV**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften im Fachbereich Biologie /
Gesundheitswissenschaften der Universität
Osnabrück

vorgelegt von

Tankred Wegener

Rheda-Wiedenbrück 2005

1 INHALTSVERZEICHNIS

1	Inhaltsverzeichnis.....	2
2	Einführung.....	7
3	Stand der Erkenntnisse zur Droge <i>Harpagophyti radix</i> und zu daraus hergestellten arzneilichen Zubereitungen	9
3.1	Geschichte und Ethnomedizin.....	9
3.2	Botanische Charakteristika.....	11
3.3	Pharmazeutische Charakteristika	15
	3.3.1 Definition der Droge.....	15
	3.3.2 Inhaltsstoffe	16
	3.3.3 Pharmazeutische Zubereitungen	17
	3.3.4 Anmerkungen zur Stammpflanze	18
3.4	Präklinische Eigenschaften	19
	3.4.1 Pharmakodynamik	19
	3.4.1.1 Studien zu antiinflammatorischen Wirkungen	20
	3.4.1.1.1 Ergebnisse aus in In vitro-Studien.....	21
	3.4.1.1.2 Ergebnisse aus In vivo-Studien	23
	3.4.1.2 Studien zu analgetischen Wirkungen	30
	3.4.1.3 Studien zu sonstigen Wirkungen (allgemeine Pharmakologie).....	35
	3.4.1.4 Pharmakokinetik	36
	3.4.1.5 Toxikologie.....	37
	3.4.1.6 Zusammenfassung der pharmazeutischen und präklinischen Daten	37
3.5	Klinische Untersuchungen zu antirheumatischen Wirkungen bzw. Eigenschaften von wässrigen Extrakten und vergleichbaren Zubereitungen.....	38
	3.5.1.1 Anwendungsbereich: Arthrose	43
	3.5.1.2 Anwendungsbereich: Rückenschmerzen.....	45
	3.5.1.3 Sonstige Rheumatische Indikationen	47
3.6	Zusammenfassung der klinischen Daten.....	47
4	Stand der Erkenntnisse zum Krankheitsbild der Arthrose bzw. degenerativen Gelenkerkrankungen und deren Therapie	50
4.1	Athrose und deren pathophysiologische Aspekte.....	50
4.2	Epidemiologische Aspekte.....	51
4.3	Zur Therapie der Arthrose.....	51
4.4	Zum Nachweis der Wirksamkeit von Arzneistoffen bei der Arthrose - objektive und subjektive Messverfahren.....	52
5	Zu den Methoden und zur Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	55
5.1	Zur Auswahl des wässrigen Extraktes aus der Teufelskralle (Doloteffin) als Studienmedikation.....	55
5.2	Generelle Eignung und Besonderheiten der Methodik der Anwendungsbeobachtung für die klinische Forschung.....	55
5.3	Zur Auswahl der Verfahren zur Erfassung der Wirksamkeit im Rahmen der durchgeführten Anwendungsbeobachtung	57
	5.3.1 WOMAC-Fragebogen	59
	5.3.2 CGI-Skala	60
	5.3.3 Klinische Bewertung und ARI-Schmerz-Index	60
5.4	Weitere Details zur Planung der Anwendungsbeobachtung	61
	5.4.1 Erfassung der Verträglichkeit	61
	5.4.1.1 Sicherheitslabor.....	61
	5.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse	61
	5.4.2 Beschreibung des Beobachtungsdesigns.....	61
	5.4.2.1 Ablaufbeschreibung	62
	5.4.2.1.1 Aufnahmeuntersuchung.....	62
	5.4.2.1.2 Zwischenuntersuchung	62
	5.4.2.1.3 Abschlußuntersuchung	62
	5.4.2.2 Ablaufplan.....	63
	5.4.2.3 Dauer der Beobachtung für jeden Patienten und der AWB.....	63
	5.4.3 Auswahl der Patienten	63
	5.4.4 Aufnahmekriterien.....	63

5.4.5	Vorgesehene Möglichkeiten zum Abbruch der Anwendungsbeobachtung insgesamt oder für jeden einzelnen Patienten.....	64
5.4.6	Beschreibung der Studienmedikation	64
5.4.7	Compliance	64
5.4.8	Erfassung von Vor- und Begleittherapien.....	64
5.4.9	Qualitätssicherung	64
5.4.10	Statistische Methoden	64
5.4.11	Zur Planung der Fallzahl.....	65
6	Studienergebnisse.....	65
6.1	Organisatorische, demographische und anamnestische Daten	65
6.1.1	Organisatorische Daten.....	65
6.1.2	Demographische Daten.....	66
6.1.3	Anamnestische Daten	66
7	Auswertung der Wirksamkeit.....	68
7.1	Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	68
7.1.1	Ärztliche Bewertung der klinischen Symptome	68
7.1.1.1	Schmerz-Index	70
7.1.1.2	Beurteilung der Wirksamkeit durch die Patienten mit dem WOMAC-Index	74
7.1.1.2.1	Bewertung des WOMAC-Index für alle Patienten	74
7.1.1.2.2	Bewertung der Population mit einem WOMAC-Score von >5 (Subgruppenanalyse)	79
7.1.1.3	Bewertung der Wirksamkeit mittels der Clinical-Global-Impression-Teilskalen	81
7.1.1.3.1	Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung (CGI-Item 2) durch die Ärzte.....	81
7.1.1.3.2	Therapeutische Wirksamkeit (CGI-Item 3.1) durch die Ärzte	82
7.1.1.4	Abschließende Bewertung der Wirksamkeit durch die Patienten	82
8	Auswertung der Unbedenklichkeit	83
8.1	Unerwünschte Ereignisse	83
8.2	Auswertung der fakultativ erhobenen klinischen Labordaten	83
8.3	Bewertung der Verträglichkeit	83
8.3.1	Beurteilung der Verträglichkeit durch den Arzt (Bewertung der unerwünschten Wirkungen mittels CGI-Item 3.2).....	84
8.3.2	Beurteilung der Verträglichkeit durch den Patienten.....	84
9	Diskussion der Ergebnisse	85
9.1	Zu den Ergebnissen der Anwendungsbeobachtung und deren klinischer Relevanz.....	85
9.2	Zur klinischen Relevanz im Vergleich mit anderen Studien mit der gleichen Teufelskralle-Medikation.....	86
9.3	Zur klinischen Relevanz im Vergleich mit anderen Pharmaka	87
9.4	Abschließende Bewertungen der Methodik der Anwendungsbeobachtung	90
10	Zusammenfassung.....	91
11	Literaturverzeichnis.....	93
12	Anhang	105
13	Anlagen	108

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

Wegener T. Die Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens* DC) in der Therapie rheumatischer Erkrankungen. Zeitschrift für Phytotherapie 1998; 19: 284 - 294.

Wegener T. Therapie degenerativer Erkrankungen des Bewegungsapparates mit südafrikanischer Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens* DC). Wiener Medizinische Wochenschrift 1999; 149: 254 - 257.

Wegener T. Zur Methodik von Anwendungsbeobachtungen. 10. Jahrestagung der Gesellschaft für Phytotherapie, 11.-13. November 1999, Münster; Poster P24.

Wegener T. Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates – Übersicht zu aktuellen klinischen Studien mit Extrakten aus der Teufelskralle (*Harpagophyti radix*). Wiener Medizinische Wochenschrift 2002; 152: 289 – 392.

Wegener T, Schneider B, Arbeitsgruppe „Klinische Prüfung pflanzlicher Arzneimittel“ der Gesellschaft für Phytotherapie. Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität von Anwendungsbeobachtungen. Zeitschrift für Phytotherapie 2003; 24: 233-240.

Wegener T, Schneider B; Working Party of the German Society of Phytotherapy. Proposals to enhance the quality of observational cohort studies. Phytomedicine. 2003; 10: 700-707.

Wegener T, Luepke NP. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). Phytother Res. 2003; 17: 1165-1172.

Verwendete Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
ALT	Alanin-Amino-Transferase (GPT; SGPT)
AMG	Arzneimittelgesetz
ARI	Arhuser Rückenschmerzindex
AST	Aspartat-Amino-Transferase (GOT; SGOT)
AUC	Area-Under-the-Curve
AWB	Anwendungsbeobachtung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Bundesgesundheitsamt (heute: BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDER	Center for Drug Evaluation and Research (USA)
CGI	Clinical Global Impression
CIPS	Collegium Internationale Psychiatriae Salarum
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRP	C-reaktives Protein
DAB	Deutsches Arzneibuch
DEV	Droge-Extrakt-Verhältnis
EC ₅₀	Effektive Dosis 50 %
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ESCO	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
HAMD	Hamilton Depressions Skala
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IC ₅₀	Hemmkonzentration 50 %
ICD	International Classification of Diseases
ICH	International Conference on Harmonization
IL-6, IL-1 β	Interleukine
ILAR	International League Against Rheumatism
ip	intraperitoneal
KG	Körpergewicht

LD ₀	Letale Dosis 0 (untoxisch; keines der Versuchstiere stirbt)
LD ₅₀	Letale Dosis 50; 50 % der Versuchstiere sterben
LPS	Lipopolysaccharid
LTC ₄	Leukotrien 4
MCID	Minimal Clinically Important Difference
PGE	Prostaglandin
PMS	Post-Marketing Surveillance
po	peroral
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UE	Unerwünschtes Ereignis
USP	Unites States Pharmacopoeia
V/V	Volumen/Volumen
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organization
WOMAC	Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index

2 EINFÜHRUNG

Nach den heute gültigen Kriterien der Beweisführung einer therapeutischen Wirkung sind im allgemeinen klinische Prüfungen erforderlich, die gemäß der internationalen Richtlinien zur Good Clinical Practice (GCP) im kontrollierten Design zu erfolgen haben. Sofern ausreichende Daten über die prüfende Substanz bzw. dem Arzneimittel vorliegen, kann eine zielgerichtete Planung einer Studie erfolgen. Problematisch, da aufwendig, ist allerdings die Planung für einen bis weitgehend unbekanntem bzw. kaum belegten Anwendungsbereich.

Gerade für eine Vielzahl von pflanzlichen Arzneimitteln besteht die Situation, dass zwar eine aus der Erfahrungsmedizin abgeleitete Anwendung anerkannt bzw. praktiziert wird, konkrete Daten zur therapeutischen Wirkung und Effektivität jedoch oftmals kaum oder gar nicht vorliegen. So befinden sich heute auf Basis der Aufbereitungsmonographien der ehemaligen Kommission E des BfArM (früher: BGA) zahlreiche pflanzliche Arzneimittel auf dem Markt (fiktiv zugelassen oder zugelassen), deren Anwendung auf den positiven Bewertungen der Kommission E beruhen, für die bisher jedoch kaum oder keine konkreten Daten aus der klinischen Anwendung bekannt sind.

Für Produkte dieser Art besteht die Möglichkeit, im Rahmen der Routineanwendung im zugelassenen Anwendungsbereich systematisch Daten zu sammeln, die für wissenschaftliche Bewertungen von spezifischen Fragestellungen geeignet sind. Diese praxisnahe klinische Forschung wird gemäß internationalem Konsensus als Phase IV-Forschung, im englischen als „*post-marketing surveillance*“ (PMS), bezeichnet und umfasst die Methoden der GCP-konformen klinischen Prüfung der Phase IV als auch die der Anwendungsbeobachtung (Kohortenstudie).

Aufgrund der anzuwendenden organisatorischen Maßnahmen bei einer klinischen Studie der Phase IV, bei der die Vorgaben der Regularien der „Good Clinical Practice (GCP)“ beachtet werden müssen, besteht hier keine Kritik an dieser Methodik. Im Unterschied dazu ist jedoch der Stellenwert einer Anwendungsbeobachtung, bei der nicht solche regulatorischen Maßnahmen angewendet werden müssen und können, bei Behörden und bei Therapeuten im allgemeinen nur sehr gering. Dies ist darauf zurückzuführen, dass solche Studien in der Vergangenheit zumeist aus Gründen des Marketings, weniger aus wissenschaftlichen Gründen durchgeführt wurden. Allerdings bietet auch die Methodik der unkontrollierten Anwendungsbeobachtung die Möglichkeit, die therapeutische Wirksamkeit recht exakt erfassen und beschreiben zu können. Dies unter der Voraussetzung, dass eine adäquate Methodik der Planung, Durchführung und Auswertung bzw. Berichterstattung befolgt wird.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war daher, an einem konkreten Beispiel aufzuzeigen, wie durch eine methodisch verfeinerte Anwendungsbeobachtung die Lücke in der Dokumentation bezogen auf einen therapeutischen Anwendungsbereich einer Arzneipflanze geschlossen werden kann. Es muss darauf hingewiesen werden, dass mit der hier vorgestellten Methodik kein Beweis im Sinne einer konfirmatorischen Hypothesenprüfung, wie in einer kontrollierten Studie, geführt werden kann.

Für diese Arbeit wurde ein als etabliert geltender wässriger Extrakt aus der südafrikanischen Teufelskrallen ausgewählt, der auf Basis der im Jahre 1989

verabschiedeten und veröffentlichten Aufbereitungsmonographie der Kommission E zur Teufelskralle zugelassen ist [Kommission E 1989]. In der Monographie als auch für das Produkt wurde als Anwendungsgebiet die unterstützende Therapie degenerativer Erkrankungen des Bewegungsapparates anerkannt.

Bis zum Zeitpunkt der Planung und Initiierung der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Anwendungsbeobachtung (Beginn im November 1999) lagen für den untersuchten wässrigen Extrakt keine, für die Droge und für andere (wässrige oder alkoholische) Extrakte einige wenige, im Detail jedoch kaum nachvollziehbar dokumentierte Daten aus der klinischen Anwendung der Teufelskralle bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates vor. In aktuelleren Studien, gemäß der heutigen Standards in der klinischen Forschung durchgeführt, wurde die Wirksamkeit des untersuchten wässrigen Extraktes bei Rückenschmerzen (Lumbalgie und Lumboischialgie) geprüft – andere Studien gemäß moderner Standards lagen nicht vor. Die Sinnhaftigkeit bzw. Rechtfertigung der Anwendung bei den degenerativen Erkrankungen für die Teufelskralle generell als auch für den untersuchten wässrigen Extrakt war daher bisher primär auf die wenigen berichteten älteren Studien zurückzuführen.

Um die Lücke zu schließen, war die Zielsetzung im Rahmen dieser Arbeit eine erstmalige klinische Untersuchung der Wirksamkeit eines Teufelskrallenproduktes im Anwendungsbereich der degenerativen Erkrankung des Bewegungsapparates mit einer nachvollziehbaren und aussagekräftigen Dokumentation. Als Indikationsbereich wurde die Gon- und Coxarthrose ausgewählt. Um dem chronischen Verlauf dieser Erkrankung Rechnung zu tragen, wurde die Dokumentation der Therapie in dieser Studie für einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt.

Die Bewertung der klinischen Wirksamkeit erfolgte mit einem international anerkannten und validierten Standard“instrument“ zur Erfassung des Gesundheitszustandes von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, dem Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index (WOMAC), der für Patienten mit Osteoarthritis entwickelt wurde. Mit dem WOMAC-Index, einem Selbstbeurteilungsfragebogen, werden vom Patienten Fragen aus den Bereichen Schmerz, Steifigkeit und physischer Funktionsfähigkeit beantwortet.

Es war vorgesehen, die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen anderer Studien mit dem gleichen Extrakt, aber auch mit den Ergebnissen von Studien mit anderen Drogen und auch mit chemisch-synthetischen Arzneistoffen zu vergleichen. Mit diesen Vergleichen sollte versucht werden, den möglichen Therapieeffekt des eingesetzten Produktes bei der Arthrose abzuschätzen. Um einen Vergleich mit den Ergebnissen bisheriger Studien mit dem untersuchten wässrigen Extrakt zu ermöglichen, wurden die Schmerzindices des Arhuser Rückenschmerzindex (als VAS-Bewertungen) einbezogen.

Um die möglichen Wirkungen und die Wirksamkeit der Teufelskralle bzw. des untersuchten wässrigen Extraktes bei degenerativen rheumatischen Erkrankungen vorab einschätzen zu können, wird vorab die verfügbare Datenlage zu den pharmazeutischen, präklinischen und klinischen Aspekten der Teufelskralle aufbereitet. Hierbei ist zu beachten, dass einige Beiträge erst nach Initiierung der vorgesehenen Studie publiziert wurden. Sofern für die

damaligen Entscheidungen und Planungen relevant, wird dies im Verlauf der Ausführungen erwähnt.

3 STAND DER ERKENNTNISSE ZUR DROGE *HARPAGOPHYTI RADIX* UND ZU DARAUSS HERGESTELLTEN ARZNEILICHEN ZUBEREITUNGEN

3.1 Geschichte und Ethnomedizin

Seit mehr als 50 Jahren hat die Droge Teufelskrallenwurzel, *Harpagophyti radix*, im westlichen Europa Bedeutung als Arzneipflanze. Ursprünglich angewandt als Tee zur Verdauungsförderung und bei rheumatisch-schmerzhaften Zuständen sowie in Form homöopathischer Zubereitungen zur periartikulären Quaddelung bei Gelenkschmerzen, wird sie heute – nicht nur in Europa - nahezu ausschließlich in Form von Extrakten oder als pulverisierte Droge bei rheumatischen Beschwerden eingesetzt.

Die Kenntnis um die südafrikanische Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*) als Arzneipflanze geht auf den deutschen Schutztruppensoldaten und späteren Farmer G. H. Mehnert zurück. Bisher wurde angenommen bzw. berichtet, dass dieser zu Beginn des 20. Jahrhunderts in Deutsch-Südwestafrika (heute Namibia) über einen Heilkundigen von der Verwendung der sekundären Speicherwurzel als Heilmittel erfahren haben soll [Koch und Hadolt 1988, Zorn 1958]: Mehnert soll während des Hottentottenaufstandes im Jahr 1904 beobachtet haben, wie ein von den Ärzten erfolglos behandelter Hottentotte von einem einheimischen Medizinmann gerettet wurde: mit einem Tee aus der Teufelskrallenwurzel. Der Medizinmann wollte Identität der Pflanze nicht preisgeben, Mehnert habe aber mit der Hilfe eines Jagdhundes die Pflanze bzw. Wurzel gefunden [Volk 1964]. Die Geschichte der Entdeckung wurde jedoch – vermutlich aus Gründen des Marketings - bei der Markteinfuhr in Deutschland in den 60er Jahren etwas „optimiert“.

Die Teufelskralle aus der Kalahari-Wüste Südwestafrikas jetzt auch in Europa

Afrikaner heilen Rheuma mit Harpago!

„Die Wurzel einer südafrikanischen Pflanze, welche die botanische Bezeichnung *Harpagophytum procumbens* DC. (1) trägt und zur Familie der Pedaliaceae gehört, steht bei den Eingeborenen Afrika wegen ihrer Heilkraft in hohem Ansehen. Sie wird bei rheumatischen Erkrankungen, Arteriosklerose, Leber-, Gallen- und Harnbeschwerden angewendet. Auch Nieren- und Darmkrankungen sollen günstig beeinflusst werden. Anlässlich lassen Abwehrbeschwerden durch regelmäßigen Gebrauch von Harpago nach, wobei die verärrteten Gefäßwände wieder elastisch werden und ein allgemeines Kräftegefühl sich einstellen soll.“ (Zeitschrift für Rheumaforschung, April 1958)

Harpago, das Jahrhunderte hindurch vor den Europäern streng geheimgehalten, große Heilkraft der Bantu-Südwestafrika, ist jetzt erkannt und auch in Europa einwandfrei gewonnen, und zwar als garantiert reiner Original-Droge ohne Beimischung von Streckmitteln, durch Direkt-Import aus Südwest-Afrika.

Während die junge Intelligenz der afrikanischen Völker an europäischen Hochschulen studiert und von dem ersten Erfahrungsgut ihrer Vorväter nichts mehr wissen will, vertritt umgekehrt die europäische Forschung, das Rätsel von Erfolgen fortpflanzlicher Drogenherstellung zu lösen. So gelang es vor kurzem auch überbelebte Bemühungen, das Geheimnis eines „Wundermittels“ zu entschlüsseln, das von Bantu-Priestern als Arzneischilz besonders streng behütet worden war.

Die Untersuchungen von Harpago in dem forschenschaftlich zuständigen Institut einer deutschen Universität haben ergeben, daß die Harpago-Droge, wie sie uns zur Verfügung steht, zu 100% aus der Wurzel des Speckermetzels der nur in der Kalahari-Wüste und in der Steppe Südwest-Afrikas vorkommenden Pedaliaceae *Harpagophytum procumbens* D. C. besteht.

Diese Pflanze findet man dort auf rotem Sandboden. Aus der großen knolligen Wurzel kommen nach den ersten Regenfällen junge Triebe hervor, die auf dem Boden hoch aufliegen und eine Länge von 1-1½ m erreichen. Die Blüten sind leuchtend rot. Die hoch werdende Frucht, bildet weitverzweigte Ärme, die mit Wirtelblüten versehen sind. Darwegen hat die Pflanze im Volkswort den Namen „Teufelskralle“ erhalten.

koislichen Schutztruppe während des Aufstandes der Herero und Hottentotten in Südwestafrika in den Jahren 1904-1906 hatte ich Gelegenheit festzustellen, daß diese Eingeborenen mit Heilkräutern des Landes verblüffende Heilungen vornahmen. Als ich mich nach Beendigung des Aufstandes, als Farmer niedergelassen hatte, bei mich der Arzt eines kleinen Ortes, doch einmahl festzustellen, was für Heilkräuter die Eingeborenen haben.

Der Arzt, es war Dr. Krönke in Mallobohe, kam mit großen Hoffnungen nach Südwestafrika. Er baute ein Sanatorium, damals eines der größten Häuser im Ort und wartete nun auf die Kundschaft. Leider blieb diese aus. Mir folgenden Worten kam er zu mir: „Was haben die Eingeborenen für Heilkräuter, bitte stellen Sie dies fest, denn sie kommt ein Patient mit bestimmten Leiden, die sie selbst heilen, zu mir.“

Auf meine Farm zurückgekehrt, beauftragte ich einen alten Mediziner, einen Klippkaffee, der in der Wüste Namib unter Buschbeeten gewachsen, mit Heilkräutern aus dem „Voll“ zu holen. Darin, gründerungs Mann kam und brachte mir verschiedene Wurzeln oberhalb. Man erklärte mir, daß er die Pflanze nie zugehen würde, da auf Verrot Todestrafte stehe. Als ich darauf seine Spuren aufgenommen hatte, fand ich das Kraut der Wurzel in einem Springbrunnen versteckt.

Es waren inzwischen 2 Jahre vergangen. Patienten hatte Dr. Krönke sein schones Haus verlassen und war Arzt auf den Diamantfeldern bei Lüderitzbucht geworden. Inzwischen kam der erste Weltkrieg und ließ das schöne große Haus in den Bergen von Mallobohe zerfallen. Auch mir war es unmöglich, hinter das Geheimnis der Bantu- und Buschleute zu kommen. Vor einer meiner Leute krank, dann warf er die Pillen fort, kam aber nach kurzer Zeit gesund zur Arbeit zurück.

Als Offizier eingesetzt, machte ich den ersten Weltkrieg mit, und verlor auf meine ausgeplünderte Farm zurückgekehrt, lag ich wieder vor vorne an.

Ich sammelte Heilkräuter, doch warf ich die meisten davon wieder fort, denn mir waren weder die botanischen Namen noch die Heilwirkungen bekannt; außerdem gab es Patienten, die sich selbst heilten und Pillen nicht annehmen.

Es kam der zweite Weltkrieg; Die Polizei hatte mich, wie einige Hundert andere Deutsche, um uns hinter Stacheldraht gelagert zu halten.

Um es gleich vorweg zu sagen, wurde meine Internierung für mich insofern von großem Wert, daß ich nun Gelegenheit fand, die Heilmittel bei 1800 Internierten von denen immer einige an den verschiedensten Krankheiten litten, zu prüfen.“

G. H. Mehnert.

Heilungschancen mit Harpago auch bei uns

Seite 22
HEIM und WELT
Nr. 8

Heilpflanze besiegt Rheuma-Schmerzen

Erfolge in den Grenzbereichen der Medizin: Besinnung auf die Kräfte der Natur

Die teuerste Krankheit der Welt wird sie genannt. Gemeldet sind die Leiden des rheumatischen Formenkreises. Rheuma ist eine Volkskrankheit. Mehr als sechs Millionen Deutsche quälten sich mit diesem so schmerzhaften und beständigen Leiden.

Wenn nun auch noch die leichteren Fälle mitleidigen werden, so hat jeder dritte Deutsche gelegentlich oder ständig unter Rheuma zu leiden. Das wären 20 Millionen Kranke.

Für den Rheumatiker wird das Leben oft zu einem einzigen Leidensweg. Jeder Schritt fällt ihm schwer, jede Bewegung schmerzt. Und diese Schmerzen können unerträglich sein.

So schleipet der Kranke sich von Arzt zu Arzt, macht Kur, erhebt sich Linderung in Bildern. Manchmal findet er sie auch. Doch meist ist der Erfolg nur vorübergehend.

Die Schulmedizin hat zwar eine Reihe sehr guter Rheuma-Mittel entwickelt, doch sie haben fast alle den großen Nachteil, mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen belastet zu sein. Ihrer Anwendung sind deshalb immer Grenzen gesetzt.

Heilpflanze



Der 1908 in Deutsch-Südwestafrika lebende G. H. Mehnert entdeckte den Wert der Heilpflanze Harpagophytum pycnanthum (Ba.)

Siegmund Schmidt (Bad Rohenfeld) in der Zeitschrift „Archiv für Arzneitherapie“, Jahrgang 1919.

„Eine Pflanze fiel bei der Suche nach natürlichen Rheumamitteln besonders auf Harpagophytum procumbens DC. Diese Heilpflanze gedeiht auf den dünnen Steppengebieten Südwestafrikas.“

Bei zwölf Fällen, in denen keine Besserung erzielt werden konnte, handelte es sich um vier Patienten mit Polyarthritis, der „gewöhnlichen Form des Gelenkrheumatismus.“

Besonders auffällig war die gute Wirkung des Tees, aber auch die der Spritzen bei Arthrosen, den so weit verbreiteten degenerativen Gelenkerkrankungen.

Da hier die letzte Hilfe nur die komplikationsbeladene Operation der Einbuße künftlicher Gelenke, sein kann, kommt der hilfreichen Wirkung des Harpagosans besondere Bedeutung zu. Kann dadurch doch oft die Beweglichkeit der Gliedmaßen erhalten und auf den chirurgischen Eingriff verzichtet werden.

Über einen typischen Fall berichtet Dr. Schmidt. Der Patient war er selbst.

Die günstigen Nebenwirkungen

Schmerzen und Geschwrigkeiten im linken Knie waren die ersten Anzeichen. Dem Arzt in voller Breite zur Verfügung stehendes Mittel der Chemie und Bädertherapie bewirkten wenig.

Die letzte er zum Glück ein Harpagophytum-Spritze, die die Wirksubstanzen der Harpagowurzel wurden um das

Blutleiten (Infarktgefahr) und Herzkranke (Gleich) zu suchen.

Harpagosan enthält sogenannte Beta-Sitosterine, die bei den bekanntesten Arterienleiden, den Krampfadern, den Brustabschwächen, äußerst günstig wirken.

Durch Harpagosin werden Umweltsäfte, vor allem das schädliche Blei, vermehrt aus dem Körper geschwemmt, was das Internationalis-Bio-Bereichs Institut in Hannover festgestellt hat.

Die Qualität ist entscheidend

Erkrankungen des Magens, des Darms, der Leber und der Nieren können günstig beeinflusst werden. Selbst kleinere Gallensteine lösen sich auf.

Der umweltschädigste Stäuber ist deswegen gut beraten, wenn er regelmäßige Trankuren mit Harpagosantee durchführt, rät der Naturheiler.

Gut beraten ist er nach den Ausführungen von Dr. Schmidt aber auch, wenn er sich dabei an Markenerzeugnisse hält.

Der so wirkungsvollen Harpagophytum-Wurzel, die auch unter dem Namen „Teufelskralle“ vertriebt wird, haben sich auch Geschäftsmacher bemächtigt.

So konnte festgestellt wer-

Beugen Sie vor!

Die Prostata macht sonst vielen Männern Kummer

Ab 50, oft schon früher, vergrößert sich bei dem meisten Mann die Prostata.

Die Vergrößerung ist so etwas wie eine Schicksalslotterie. Ihre Vergrößerung (Adenomy) kann dann bei Nichtbeachtung Folgen für Gesundheit und Manneskraft haben.

Doch schon öftere Vorläufer erkennen, daß der Verzehr von Karottensaft, Vitamin-B-Präparaten vor solchen Leiden bewahren kann. Bei der VITAL-PROSTA-DIÄT von Erwin Heget wird die Wirkung durch den Zusatz vitalisierender Biotenpolen enorm verstärkt.

VITALPROSTA-DIÄT UND KORBISKERNÖL-DIÄT

Machen das Ihre Beschwerden vollkommen verschwinden zu ermöglichen bei:

- überwachender Verleidenung einer Prostata
- Hartrast, Hartrast
- Günstig, Bioten, Freilassung

Die Frau als Hüterin der Gesundheit sollte zusätzlich im Haushalt ein gutes Korbiskernöl verwenden. Durch seinen hohen Gehalt an Triterpenen und Vitamin E schützt dieses Öl die Haut vor Verfallung und fördert die Zellteilung.

VITALPROSTA-DIÄT soll bei

Abbildung 1: Alte Zeitungstexte und Beiträge zur Teufelskralle

Wahrscheinlicher erscheint jedoch folgender Sachverhalt: Herr Mehnert war Verwalter der Farm Ibenstein in Namibia vor und nach dem 1. Weltkrieg. Dessen Sohn, G.H. Mehnert, führte die Verwaltungsarbeit nach dem 2. Weltkrieg fort. Während des 2. Weltkrieges waren viele Deutsche in Internierungslagern in Südafrika oder waren auf Farmen interniert. Der Vater G. H. Mehnerts wurde in dieser Zeit krank, und keiner der damaligen Ärzte in Windhoek konnte ihm helfen. Auf der Farm gab ihm ein Arbeiter dann Wurzeln einer als Arzneipflanze damals noch unbekanntes Pflanze – der Teufelskralle - für die Bereitung eines Tees. Dieser Tee wurde von der einheimischen Bevölkerung für verschiedenste Krankheiten verwendet. Nachdem es Herrn Mehnert wieder besser ging, fing er an sich mit der Pflanze zu beschäftigen. Nach dem Krieg, als die Verbindungen ins Ausland wieder besser wurden, übersandte Familie Mehnert Muster der Pflanze nach Würzburg zur Analyse bei Apotheker Volk und PD Dr. Tunmann und nach Jena zu Prof. Zorn. In dieser Zeit wurden auch die ersten Exemplare der Wurzeln an Apotheker gesandt, die diese dann als „Wundertee“ u.ä. anboten [persönliche Mitteilung von Michael Krafft, Farm Ibenstein, Dordabis, Namibia].

In der Ethnomedizin des südlichen Afrika wurde und wird die Teufelskralle bei Verdauungsbeschwerden, als Abführmittel, zur Fiebersenkung, zur Behandlung von Geschwüren, Furunkeln und Hautverletzungen und zur Linderung von Schmerzen, z. B. bei der Geburt, eingesetzt [Watt und Breyer-Brandwijk 1962, van Wyck et al. 1997].

In Europa, zuerst in Deutschland, wurde sie in den fünfziger Jahren als Arzneidroge eingeführt, nachdem Prof. Zorn von der Universität Jena erstmalig über antientzündliche Wirkungen von Wurzelextrakten in experimentellen Studien berichtet hatte [Zorn 1958]. Zunächst wurde die Droge als Tee zur Behandlung von Verdauungsstörungen (wegen der darin enthaltenen Bitterstoffe) und zur Behandlung von schmerzhaften, rheumatischen Erkrankungen verwendet.

Tunmann und Lux berichteten 1962, dass „seit einigen“ Jahren die Teufelskrallenwurzel in Westeuropa (unter dem Namen „Harpago-Tee“) und in

Nordamerika erfolgreich als „Wunderdroge“ angeboten werde. Als Heilwirkungen wurden Gallen-, Leber-, Nieren- und Blasenleiden, allergische Krankheiten, Arterienverkalkung, Hexenschuss, Magen- und Darmkrankheiten, Menstruationsbeschwerden, Neuralgie, Rheumatismus, Wechseljahrsstörungen, Kopfschmerzen, Sodbrennen und Nicotinvergiftung genannt [Tunmann und Lux 1962].

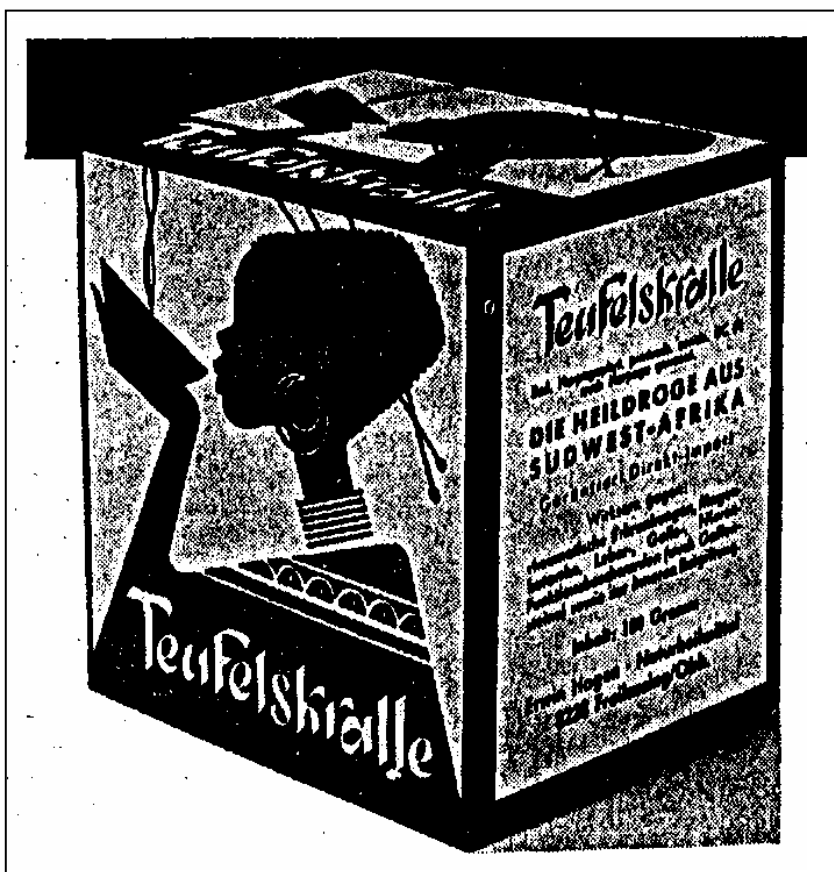


Abbildung 2: Packungsabbildung eines der frühesten Teufelskralle-Arzneimittels (als Tee)

Über viele Jahre stand die Anwendungsform als Tee im Vordergrund. Heute wird die Teufelskralle nahezu ausschließlich als Trockenextrakt in dragierter, tablettierter oder verkapselter Darreichungsform angeboten; gelegentlich ist die Droge auch noch in Apotheken und Drogerien in loser Form als (unangenehm bitter schmeckender) Arzneitee erhältlich.

3.2 Botanische Charakteristika

Harpagophytum procumbens (Burch.) DC. ex Meissn. (in korrekter botanischer Bezeichnung) ist der Familie der Sesamgewächse (*Pedaliaceae*) und dort der Gattung *Harpagophytum* mit 2 Arten zugeordnet [Ihlenfeldt und Hartmann 1970, Koch und Hadoldt 1988]. Deutsche Bezeichnungen der ausschließlich im südlichen Afrika vorkommenden Pflanze sind Afrikanische Teufelskralle oder Trampelklette [Holz und Schwarze 1993], der englische Namen lautet Devil's Claw, im Afrikaans, einem Dialekt des südlichen Afrikas, wird sie als duiwelsklou bezeichnet [van Wyck et al. 1997].

Die Bezeichnung Trampelklette geht zurück auf die Eigenschaft der auffällig gebildeten und botanisch als Sammel-Früchte bezeichneten Früchte, die sich

mit recht kräftig ausgebildeten Widerhaken im Fell oder den Klauen der Weidetiere verhaken können und so verbreitet werden. Als Teufelskralle (engl. Devils Claw) wurde sie bezeichnet, da sie zu ernsthaften Verletzungen und Behinderungen führen kann, wenn sich Weidetiere die Früchte in die Klauen treten oder wenn sich Früchte im Maul der Tiere festhaken [Koch und Hadoldt 1988, Watt und Breyer-Brandwijk 1962]. Treten die Tiere auf die Früchte, bleiben diese wegen der scharfen Haken stecken; wenn das Tier versucht, den Fruchtkörper abzuschütteln, führt es dabei einen „Teufelstanz“ auf, der der Frucht und auch der Pflanze ihren volkstümlichen Namen gegeben hatte. Wenn die Frucht sich im Maul verfängt, können die Tiere sogar sterben [Vanhaelen 1986, Volk 1964, Watt und Breyer-Brandwijk 1962]. Eine jüngere Quelle berichtete über die Verhakung einer Frucht in das Genitalorgan eines Stieres [Isa et al. 2001].



Abbildung 3: Oberirdische und unterirdische Teile von *Harpagophytum procumbens* DC mit Früchten und primären und sekundären Speicherwurzeln

Heimisch ist *Harpagophytum procumbens* DC nur auf dem afrikanischen Kontinent in den Gras-, Busch- und Baum-Savannen zwischen dem 15. und dem 30. südlichen Breitengrad (Angola, Namibia, Republik Südafrika u.a.), wobei die regionale Verteilung der Arten und Unterarten unterschiedlich ist [Holz und Schwarze 1993, Ihlenfeldt und Hartmann 1970, Koch und Hadoldt 1988]. Botanisch nicht verwandt ist die südafrikanische mit der europäischen Teufelskralle „*Phyteuma*“ aus der Gattung der Campanulaceae.

Erstmalig 1822 botanisch beschrieben, bezeichnet als *Uncaria procumbens* Burch., und 1846, bezeichnet als *Harpagophytum burchellii* Decne, wurde die Systematik von Ihlenfeldt zu Beginn der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts ausführlich botanisch untersucht. Basierend auf seinen Arbeiten umfasst der im südlichen Afrika heimische Genus 2 Spezies, *Harpagophytum procumbens* und *Harpagophytum zeyheri*, die sich wiederum in die Subspezies *H. procumbens* subsp. *procumbens* und subsp. *transvaalense* sowie *H. zeyheri* subsp. *zeyheri* und subsp. *sublobatum* aufgliedern [Ihlenfeldt 1988].

Die damaligen Untersuchungen zeigten eine Verbreitung von *H. procumbens* in den Gebieten südlich des 31. Breitengrades, entsprechend den Staatsgebieten von Botswana, Angola, Namibia, Südafrika, Mozambique und Simbabwe [Ihlenfeldt und Hartmann 1970]. Die Verbreitungsgebiete der Spezies *H. procumbens* und ihrer Unterarten liegt vorrangig im Gebiet von Namibia bis auf die nördlichen Regionen, die Verbreitungsgebiete von *H. zeyheri* und ihrer Unterarten in den Regionen des nördlichen Namibia, Botswana, Angola, und Südafrika. Es ist allerdings zu beachten, dass diese Zuordnung nur annähernd gelten kann: Ihlenfeldt und Hartmann [1970] berichteten, dass in den Gebieten, in denen beide Taxa in Kontakt kommen, zahlreiche Übergangsformen, sogenannte Interregressionspopulationen, auftreten. Die Zuordnung der Spezies bzw. Übergangsformen ist mit den üblichen botanischen Methoden allenfalls in situ, vor allem mit dem oberflächlichen Material möglich. So kann anhand der Form der Früchte, hier des Verhältnisses der Länge des Saums (Stacheln mit Haken) zum Fruchtkörper, eine Klassifizierung vorgenommen werden (Saum-Kapsel-Verhältnis).

Eine jüngere Methodik zur Identifikation bietet sich mit der analytischen Methodik der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), in der ähnliche, jedoch in Details unterschiedliche stoffliche Zusammensetzungen der Iridoidglycosid-Fraktion gefunden wurden (s.u.) [Eich et al. 1998, Feistel und Gaedcke 2000].

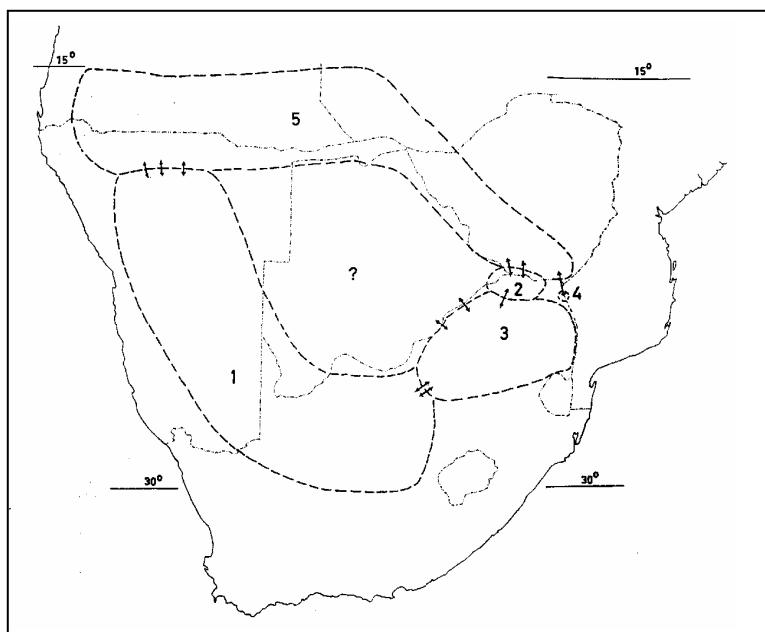


Abbildung 4: Verbreitung der beiden Arten *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meissn (Areale 1 und 2) und *H. zeyheri* Decne. (Areale 3, 4 und 5) [Ihlenfeld und Hartmann 1970]

Harpagophytum ist eine ausdauernde mehrjährige Steppen- und Savannenpflanze. Von der senkrecht wachsenden Primär- oder Hauptwurzel treiben oberflächliche dem Boden anliegende Triebe aus. Sie sind sternförmig um den Sproß verteilt und können eine Länge von bis zu 2 m erreichen. An den Trieben befinden sich gebuchtete Blätter, in deren Blattachsen rotviolette Blüten stehen.

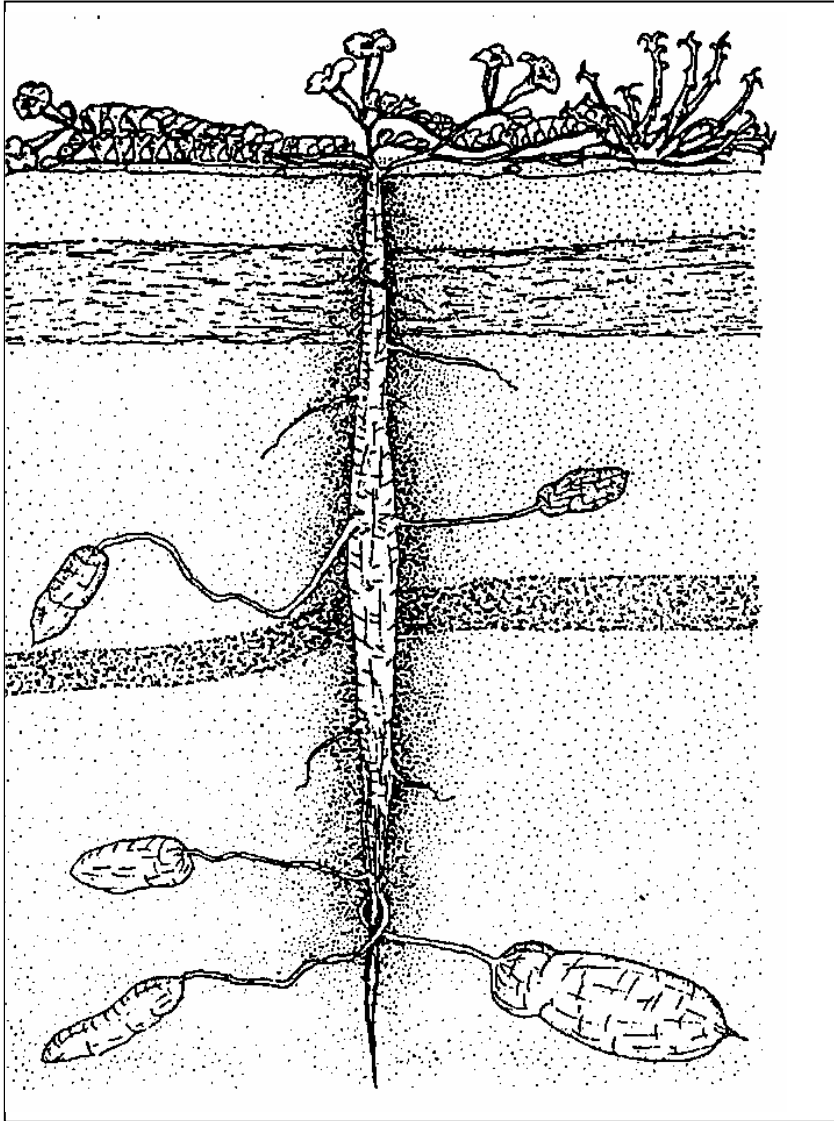


Abbildung 5: Habitus von *Harpagophytum procumbens* an natürlichem Standort (Kalahari)

Die charakteristischen, verholzenden Sammelfrüchte bilden 4 Reihen von langen verzweigten Armen mit ankerähnlich zurückgeworfenen Haken, worauf auch die lateinische Bezeichnung der Pflanze zurückzuführen ist: *harpago* - der Enterhaken. In jeder Reihe sind ca. 25 –30 einzelne Samen enthalten. Die als sogenannte Trampelkletten ausgebildeten Kapseln dienen einerseits der Verbreitung der Art durch Tiere, andererseits auch der Verankerung am Boden bei starken Winden.

Von der Primärwurzel zweigen in einer Tiefe von ca. 30 – 70 cm die bis zu 2 m in die Tiefe und bis zu 1,5 m zur Seite reichenden sekundären Speicherwurzeln ab. Die sekundären Wurzeln können eine Länge von 10 bis 20 cm und eine Dicke von bis zu 5 cm erreichen [Holz und Schwarze 1993, Ihlenfeldt und Hartmann 1970, Koch und Hadoldt 1988].



Abbildung 6: Frisch ausgegrabene Wurzeln von *Harpagophytum procumbens*

3.3 Pharmazeutische Charakteristika

3.3.1 Definition der Droge

Die Droge *Harpagophyti radix* besteht aus den sekundären Speicherwurzeln (Knollen der Seitenwurzeln) [Kommission E 1989, ESCOP 2003, Ph. Eur. 2001]. Da sich die Knollen im getrockneten Zustand nur sehr schwer zerkleinern lassen, werden sie bereits im frischen Zustand in Scheiben geschnitten und getrocknet.

Prinzipiell liegen sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärwurzel die gleichen Inhaltsstoffe vor [Czygan et al. 1977a, Eich et al. 1998, Eich und Wegener 1998]. Deutlich höhere Konzentrationen an Harpagosid, dem dominierenden Iridoidglykosid, wurden jedoch in der Sekundärwurzel nachgewiesen, weshalb sie zur Drogengewinnung genutzt wird bzw. definiert worden ist. Anhand von Farbe und Geschmack können die Wurzeltypen pharmakognostisch gut voneinander unterschieden werden [Schier und Bauersfeld 1973]. Verfälschungen und Verwechslungen der Droge mit primären Speicherwurzeln können durch einen im Vergleich deutlich geringeren Bittergeschmack festgestellt werden. Der bittere Geschmack der Droge beruht u.a. auf den Iridoidverbindungen. Die nach DAB 8 bestimmten Bitterwerte liegen zwischen 5.000 und 12.000 [Czygan et al. 1977b]. Stark bitter schmeckende Wurzeln anderer regionaler Arten, z. B. von

Elephantorrhiza spec. (Mimosaceae) und *Acanthosicyos naudianus* L. (Cucurbitaceae) sind abzugrenzen [Czygan et al. 1977b; Holz und Schwarze 1993].

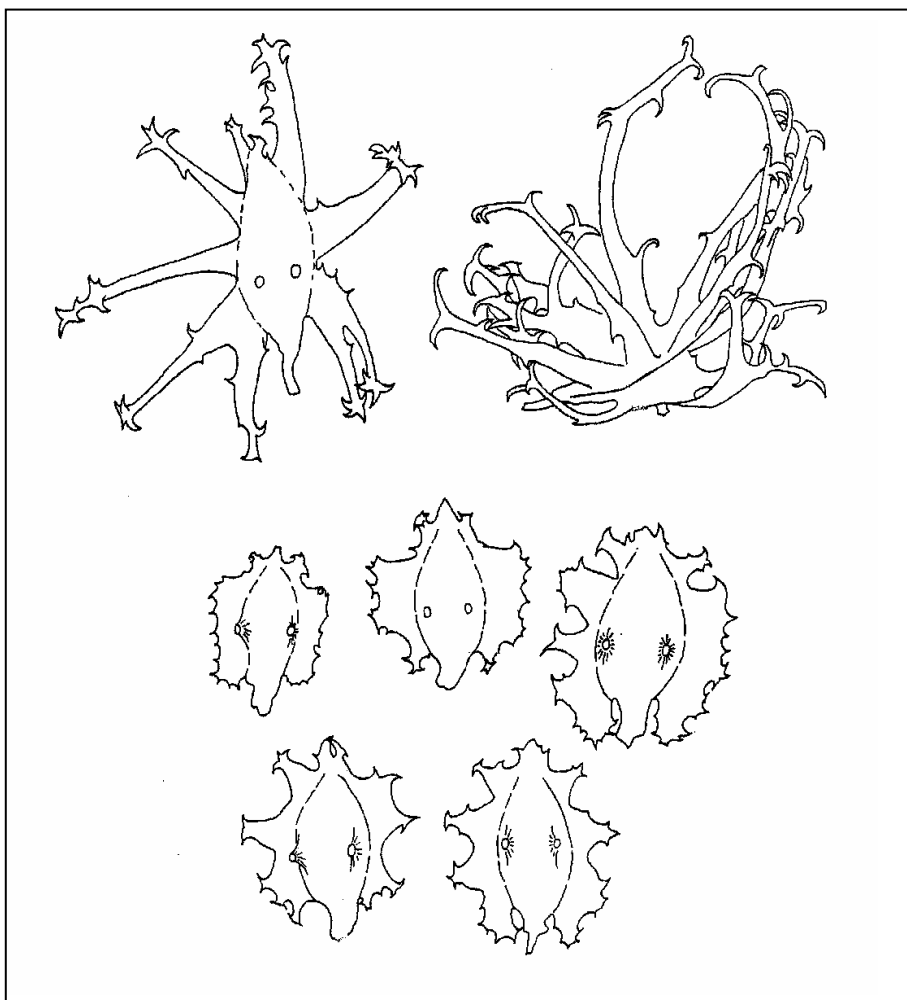


Abbildung 7: Früchte von *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. Ex Meissn (oben) und *H. zeyheri* Decne. (unten) im Vergleich [Ihlenfeld und Hartmann 1970]

Zur Standardisierung der Droge wurde der Harpagosid-Gehalt, der Bitterwert und der Extraktgehalt vorgeschlagen. Wurde früher für die Droge mindestens 0,5% Harpagosid, ein Bitterwert von 6.000 sowie ein Extraktgehalt von 50 % (bei Verwendung des Extraktionsmittels Wasser) gefordert [Czygan et al. 1977b], wird heute im Europäischen Arzneibuch ein Mindestgehalt von 1,2 % chromatographisch bestimmten Harpagosids, bezogen auf die getrocknete Droge, vorgeschrieben [Ph. Eur. 2001].

3.3.2 Inhaltsstoffe

Aus heutiger Sicht sind die wirksamkeitsrelevanten Inhaltsstoffe der sekundären Speicherwurzeln von *Harpagophytum procumbens* die Iridoide (glykosidische Iridoide), daneben aber auch weitere Stoffe, zu denen zum Beispiel die Phenylethanoide, aber evtl. auch verschiedene Polyphenole zu zählen sind.

In gutem Drogenmaterial sind Iridoide bzw. Iridoidglykoside zu mindestens 2 - 3 % enthalten [Baghdikian et al. 1997, Czygan und Krüger 1977a, Eich et al.

1998, Feistel und Gaedcke 2000]. Mengenmäßig dominiert Harpagosid, der Zimtsäureester des Harpagids. Weitere Iridoide sind Procumbid [Bianco et al. 1971, Boje 2002, Tunmann und Hammer 1968, Tunmann und Lux 1961], Harpagid [Boje 2002, Czygan und Krüger 1977a, Sticher und Maier 1980] und 8-para-Coumaroyl-Harpagid [Baghdikian et al. 1997, Eich et al. 1998, Eich und Wegener 1997, Guillerault et al. 1994, Kikuchi et al. 1983]. In *Harpagophytum zeyheri* ist der Anteil an 8-para-Coumaroyl-Harpagid mit ca. 30 bis 60 % an der Gesamt-Iridoidfraktion deutlich höher gegenüber 2 bis 6 % in *Harpagophytum procumbens* [Baghdikian et al. 1997, Eich et al. 1998, Feistel und Gaedcke 2000].

Mengenmäßig relevante weitere Verbindungen sind Phenylethanoide mit Acteosid und Isoacteosid [Boje 2002, Burger et al. 1987, Holz und Schwarze 1993], Flavonoide wie Kämpferol und Luteolin [Boje 2002, Sticher 1977, Tunmann und Bauersfeld 1975], sowie wasserlösliche nieder- und höhermolekulare Kohlenhydrate wie Stachyose, Raffinose und deren Abbauprodukte und Artefakte [Franz et al. 1982, Tunmann und Stierstorfer 1964, Ziller und Franz 1979].

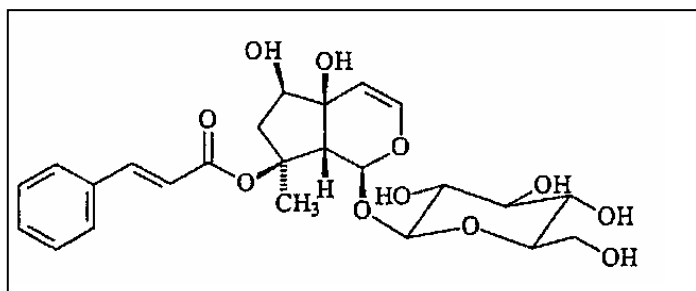


Abbildung 8: Molekülstruktur von Harpagosid

Weitere, bisher bekannte Inhaltsstoffe sind Triterpene, Sterine, Alkane, Fette und Wachse, Gummiharz und ätherisches Öl [Bauersfeld 1974, Boje 2002, Steinegger und Hänsel 1990, Sticher 1977, Kwasniewski 1978]. Der hohe Anteil an wasserextrahierbaren Stoffen (vor allem den Polysacchariden; bis zu 70 % des Trockengewichts [Franz et al. 1982, Tunmann und Stierstorfer 1963, Wichtl 1989, Ziller und Franz 1979], schränkt die Extraktausbeute der heute üblichen wässrigen oder wässrig-alkoholischen Extrakte auf ein Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) im Bereich von etwa 2 – 4:1 ein.

3.3.3 Pharmazeutische Zubereitungen

Fertigarzneimittel mit Teufelskrallenwurzel enthalten heute wässrige oder wässrig-ethanolische Extrakte, pulverisierte Droge und geschnittene Droge für die Teezubereitung.

Bis vor wenigen Jahren wurden hauptsächlich wässrige Extrakte, pulverisierte Droge und geschnittene Droge angeboten. Die empfohlenen Tagesdosen an Zubereitungen entsprachen umgerechnet Tagesmengen an Droge in etwa in Übereinstimmung mit der Empfehlung der früheren Kommission E (4,5 g Droge in der Tagesdosis bei rheumatischer Indikation).

Da bei einem wässrigen Extrakt der hohe Anteil an wasserextrahierbaren Stoffen in einem niedrigen Droge-Extrakt-Verhältnis von etwa 2-2,5:1 und dementsprechend höhere Tagesdosen (z.B. als Dragees) resultiert, wurden vor

wenigen Jahren wässrig-alkoholische Extrakte entwickelt und zugelassen. Hierdurch konnten höhere Droge-Extrakt-Verhältnisse von bis zu ca. 5:1 erreicht werden.

Wie von Boje [2002] gezeigt, werden mit einem wässrig-alkoholischen Extrakt etwas höhere Gehaltswerte an Iridoidglykosiden und deutlich höhere Gehaltswerte an Phenylethanoiden erreicht. Es ist jedoch zu beachten, dass durch die höhere Extraktausbeute eine geringere Tagesmenge (Extraktmenge umgerechnet als Drogenmenge) verabreicht wird, und sich hierdurch die Gesamtmenge an täglich applizierten Inhaltsstoffen im Vergleich zu den wässrigen Auszügen verringert.

Dies zeigt sich bei einem Vergleich der Harpagosis-Menge in der Tagesdosis: bei einem wässrigen Extrakt kann eine Tagesmenge von ca. 50 mg Harpagosid erreicht werden, mit einem wässrig-alkoholischen Extrakt werden hingegen nur ca. 25-30 mg Harpagosid in der Tagesdosis erreicht.

In klinischen Studien erwiesen sich allerdings wässrig-alkoholische Extrakte gleichermaßen wirksam wie wässrige Extrakte.

3.3.4 Anmerkungen zur Stammpflanze

Als Drogenausgangsmaterial wurde in der Monographie der ehemaligen Kommission E die Stammpflanze *Harpagophytum procumbens* angegeben. Pharmakognostisch ist das Drogenmaterial aus *H. procumbens* von der vergleichbaren Art *H. zeyheri* nicht zu unterscheiden. Lediglich während der Ernte kann aufgrund der charakteristischen Form der Früchte eine Zuordnung zur jeweiligen Art erfolgen, wobei diese Zuordnung durch Kreuzungen zwischen den Arten erschwert wird [Ihlenfeldt und Hartmann 1970]. Nach Czygan und Krüger [1977b] soll *Harpagophytum procumbens* nur deshalb als Droge vorgeschrieben worden sein, weil man von der Voraussetzung ausging, daß *H. zeyheri* nicht das für die therapeutische Wirksamkeit verantwortliche Harpagosid enthielte.

Mit den älteren analytischen Verfahren konnte Droge aus *H. procumbens* von Droge aus *H. zeyheri* nicht unterschieden werden: der frühere arzneibuchgemäße Nachweis der (Gesamt-)Iridoidglykosid-Fraktion mittels DC erlaubt nicht die Auftrennung in die Einzelglykoside und damit nicht die qualitative und quantitative Detektion des zur Unterscheidung beider Arten herangezogenen 8-para-Coumaroyl-Harpagids [Eich et al. 1998, Feistel und Gaedcke 2000, Guillerault et al. 1994, Kikuchi et al. 1983].

Werden handelsübliche Rückstellmuster früherer Drogenchargen mit der heute möglichen analytischen Methodik (nach-)untersucht, zeigt sich, dass das Ausgangsmaterial immer eine Mischung beider Arten darstellte [Baghdikian et al. 1997, Feistel und Gaedcke 2000, Guillerault et al. 1994].

Dies bedeutet, dass die bisherigen Erkenntnisse aus klinischer und experimenteller Forschung auf Basis der Wirkungen von Mischextrakten aus *H. procumbens* und *H. zeyheri* in mehr oder weniger variablen Mischungsverhältnissen beruhen. Die Forderung, nur *H. procumbens* als Drogenausgangsmaterial zu definieren, ist daher inhaltlich nicht nachvollziehbar.

Im übrigen wurde *in vivo* für beide Drogen eine vergleichbar starke Wirkung gezeigt [Baghdikian et al. 1997].

3.4 Präklinische Eigenschaften

3.4.1 Pharmakodynamik

In vielen experimentellen Studien wurde seit Mitte des 20. Jahrhunderts versucht, die den klinischen Wirkungen der Teufelskralle zugrundeliegenden pharmakologischen Wirkungen aufzuklären. Von Beginn an bestand das Interesse an den antiinflammatorischen bzw. antiphlogistischen und analgetischen Wirkungen; weitere Wirkungen, wie die antidyspeptische, die wegen des bitteren Geschmackes der Teezubereitung plausibel erscheint, wurde experimentell nicht untersucht.

In der folgenden Tabelle ist für eine Übersicht dargestellt, in welchen Modellen Wirkungen für Extrakte oder die Droge bzw. für Einzelstoffe berichtet wurden. Für weitere Details wird auf die Tabelle 2 am Ende dieses Kapitels verwiesene.

Tabelle 1: Übersicht über die Ergebnisse aus In-vivo-Studien zu den pharmakologischen Wirkungen

Art der Applikation Test-Modell	Effekt						Quelle
	Extrakte/Droge/Tee			Harpagosid			
	p.o.	i.p.	i.v.	p.o.	i.p.	i.v.	
Studien zur Prüfung auf antiinflammatorische/antiphlogistische Effekte (Rattenpfotenödemtest)							
Ovalbumin					-	-	Eichler und Koch 1970
Carrageenan		+					Morgenstern und Pollux 2000
		+					Baghdikian et al. 1997
	+						Erdös et al. 1978
		+					Lanhers et al. 1992
	-						McLeod et al. 1979
	-						Whitehouse et al. 1983
	-	+					Soulimani et al.
				+			Recio et al. 1994
		+				Manez et al. 1990	
Adriamycin	+						Jadot und Lecomte 1992
Formalin		-			-		Eichler und Koch 1970
Testmodelle zur Prüfung der Wirkungen bei experimenteller Arthritis							
Formaldehyd-Arthritis		+			+		Eichler und Koch 1970
	+						Zorn 1958
Adjuvans-Arthritis	(+)						McLeod et al. 1979
	-						Whitehouse et al. 1983
UV-Erythem	(+)						Erdös et al. 1978
Granulombbeuteltest					+		Eichler und Koch 1970
	+						Erdös et al. 1978
Testmodelle zur Prüfung auf analgetische Wirkungen							
Ohrödem-Test			(+)			(+)	Eichler und Koch 1970
Writhing-Test		+					Baghdikian et al. 1997
	(+)						Erdös et al. 1978
		+					Lanhers et al. 1992
Randall-Selitto Test		+					Morgenstern und Pollux 2000
Hot-plate Test (Heizplattentest)		-					Lanhers et al. 1992
Brennstrahl-Test	+						Erdös et al. 1978

p.o. = oral, i.p. = intraperitoneal, i.v. = intravenös;
 + = Wirkung, (+) = Tendenz einer Wirkung, - = keine Wirkung

3.4.1.1 Studien zu antiinflammatorischen Wirkungen

Die weitaus größte Zahl an publizierten experimentellen Studien liegt vor zu den antiinflammatorischen bzw. antiphlogistischen Wirkungen der

Teufelskralle. Dies war verständlich, da von Beginn an die Anwendung bei schmerzhaften rheumatischen Zuständen von Interesse war.

Als erste Publikationen ist der Beitrag bzw. Untersuchung von Prof. Zorn an der Universität Jena in 1958 [Zorn 1958] bekannt. Dieser hatte erste Muster, die ihm vom „Entdecker“ der Teufelskralle, dem Farmer G.H. Mehnert in Namibia, zur Verfügung gestellt wurden, im Modell der Formaldehyd-Arthritis der Ratte untersucht.

Im folgenden erfolgt eine inhaltlich gegliederte Darstellung der publizierten experimentellen Studien.

3.4.1.1.1 Ergebnisse aus in vitro-Studien

In vitro wurde die Beeinflussung der Zytokinproduktion in Lipopolysaccharid-stimulierten Human-Monozyten gesunder Spender mittels EIA (PGE₂) und ELISA (TNF α , IL-6, IL-1 β) durch einen alkoholischen Teufelskrallenwurzel-Extrakt (DEV 4,4-5,0:1; Auszugsmittel Ethanol 60 % V/V; Harpagosidgehalt 2,9 %) sowie durch (isoliertes) Harpagosid und Harpagid untersucht [Fiebich et al. 2001]. Die Inkubation der Zellen mit Lipopolysaccharid ohne die Extrakte bzw. Iridoidglykoside führte zu einer Zunahme der Synthese und Freisetzung von TNF α . Dosisabhängig zeigte sich eine Hemmung durch den alkoholischen Extrakt ab ca. 10 μ g/ml (um etwa 30 %), 1000 μ g/ml bewirkten eine vollständige Hemmung; die IC₅₀ wurde mit ca. 100 μ g/ml errechnet. Für Harpagosid und Harpagid wurden bis zu Konzentrationen von 10 μ g/ml keine Effekte gemessen. Ab Konzentrationen von 100 μ g/ml wurde für den Extrakt ebenfalls eine Hemmung der LPS-induzierten Freisetzung von IL-6, IL-1 β und PGE₂ gemessen [Fiebich et al. 2001].

In-vitro wurde die Hemmung der Freisetzung von Prostaglandin E₂ und Leukotrien C₄ (Calcium-Ionophor-stimulierte Makrophagen der Maus) und Thromboxan B₂ (Calcium-Ionophor-stimulierte Trombozyten gesunder Spender) durch Iridoidglycoside (isoliert aus *Scrophularia scorodonia* L.), darunter Harpagosid, Harpagid, 8-Acetylharpagid und Aucubin, im Vergleich zu Indomethacin und Ibuprofen (jeweils 100 μ M) untersucht [Benito et al. 2000]. Durch einen Vorversuch wurde gezeigt, dass cytotoxische Effekte bis zu den höchsten getesteten Konzentrationen von 100 μ M nicht auftraten.

Für die PGE₂-Freisetzung zeigte sich im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (26,0 \pm 0,2 ng PGE₂/ml) für Indomethacin eine 87%ige Hemmung (Freisetzung von 3,4 \pm 0,4 ng/ml). Alle 7 geprüften Iridoidglycoside (hier 100 μ M) induzierten keine signifikanten Hemmungen, wobei die Effekte für 8-Acetylharpagid mit 3,4 \pm 0,4 ng/ml (42%ige Hemmung) und für Harpagosid mit 18,0 \pm 0,5 ng/ml (31%ige Hemmung) noch am deutlichsten waren. Bei der Prüfung auf die LTC₄-Freisetzung ergab sich im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (36,0 \pm 0,3 ng LTC₄/ml) sich für NDGA (25 μ M) eine Freisetzung von 1,7 \pm 0,1 ng/ml (100%ige Hemmung). Von allen 7 geprüften Iridoidglycosiden (hier 100 μ M) war nur der Effekt für Aucubin mit 15,0 \pm 0,1 ng/ml (58%ige Hemmung) signifikant (p<0,05). Harpagosid und Harpagid hemmten nicht signifikant um 17 bzw. 19 %. Im Test zur TXB₂-Freisetzung ergaben sich für 4 Iridoidglycoside (100 μ M) signifikante Hemmungen, darunter Harpagosid mit 88 % und einer IC₅₀ von 10 μ M (Referenz Ibuprofen 100%, IC₅₀: 7 μ M). Harpagid zeigte hier keinen Effekt.

Nach Ansicht der Autoren könnte diese selektive Hemmung der Thromboxan-Synthetase in den Blutplättchen ein primäres Target bei der Entzündungshemmung durch Harpagophytum-Iridoide darstellen [Benito et al. 2000].

In-vitro wurden verschiedene Extrakte und daraus gewonnene Fraktionen aus *Harpagophytum procumbens* auf ihre Hemmung der Eicosanoid-Biosynthese in Ionophor A23187-stimulierten humanem Vollblut untersucht [Loew et al. 2001].

Für einen wässrig-alkoholischen Extrakt (80 % m/m; 2,1 % Harpagosid), für einen nicht spezifizierten Spezial-Extrakt mit 7,3 % Harpagosid sowie für reines Harpagosid ergaben sich IC_{50} -Werte für die Hemmung der Biosynthese von Cysteinyl-Leukotrienen von 1,45 mg/ml, 0,062 mg/ml bzw. 39 μ mol/L.

Die Hemmung der Synthese von Thromboxan B_2 betrug für den wässrig-alkoholischen Extrakt (2,35 ml/ml) 42,7 % (kein IC_{50} -Wert ermittelt) und lag für Harpagosid bei einem IC_{50} -Wert von 49 μ mol/l und für den Spezial-Extrakt bei einem IC_{50} -Wert von 0,373 mg/ml (55 μ mol/l) [Loew et al. 2001].

In einem *In-vitro*-Test wurden zwei Extrakte aus *Harpagophytum procumbens*, die durch unterschiedliche Harpagosid-Gehalte (7,30 % und 2,07 %) charakterisiert waren (weitere Angaben nicht verfügbar), reines Harpagosid sowie BAY X1005, ein synthetischer 5-Lipoxygenasehemmer (Positivkontrolle), auf eine Beeinflussung der Eicosanoid-Biosynthese im Blut gesunder Spender (n=4) geprüft [Tippler et al. 1996]. Die Hemmung des Arachidonsäure-Stoffwechsels wurde mittels der radioimmunologischen Analyse von Eicosanoiden im durch Ionophor A23187-stimulierten Vollblut untersucht. Deutlich zeigten beide geprüfte Extrakte und Harpagosid als Reinsubstanz im Vergleich zur Positivkontrolle BAY X1005 eine konzentrationsabhängige Hemmung der Biosynthese von Cysteinyl-Leukotrienen (LTC_4 [70 % Kreuzreaktion mit LTD_4 und LTE_4]) und Thromboxan B_2 . Die mittlere Hemmkonzentration IC_{50} für die Biosynthese der Cysteinyl-Leukotriene wurde berechnet für den Extrakt mit 7,30 % Harpagosid mit 9,2 μ M (bezogen auf den relativen Harpagosidgehalt), für den Extrakt mit 2,07 % Harpagosid mit 61,7 μ M (ebenfalls bezogen auf den relativen Harpagosidgehalt), für Harpagosid mit 39,0 μ M und für BAY X1005 mit 6,5 μ M. Für die Hemmung der Synthese von Thromboxan B_2 wurden die IC_{50} -Werte berechnet für den Extrakt mit 7,30 % Harpagosid 55,3 μ M, für den Extrakt mit 2,07 % Harpagosid > 100 μ M, für Harpagosid 48,6 μ M; BAY X1005 hemmte nicht-signifikant. Die Autoren folgerten aus den Ergebnissen dass Harpagosid effektiv die Eicosanoid-Biosynthese hemmt, möglicherweise aber Stoffe in den Extrakten enthalten sind, die indirekt oder direkt mit der Hemmung interagieren [Tippler et al. 1996].

Verschiedene Drogen bzw. Extrakte, darunter auch *Harpagophytum procumbens* (nicht beschrieben, ob Extrakt oder Droge) wurden in vitro auf antioxidative Effekte untersucht [Langmead et al. 2002]. In zellfreien Testsystemen war die eingesetzte Teufelskrallen-Zubereitung dosisabhängig antioxidativ wirksam im Xanthin/Xanthin-Oxidase-Testsystem (IC_{50} kalkuliert für die Verdünnung von 3×10^{-4} ; Kontrolle 5-Aminosalicylsäure 10^{-5} M) und

im Phycoerythrin-Degradation Assay (Testung auf Peroxylradikal-inhibierende Effekte; IC₅₀ kalkuliert für die Verdünnung von 7 x 10⁻³). Untersucht wurden auch die Effekte auf die Freisetzung bzw. Bildung von Sauerstoffradikalen in Darmmukosabiopsien von Patienten mit ulcerativer Colitis (Messung anhand der Luminol-Chemolumineszenz). Harpagophytum hemmte die Radikalfreisetzung mit einem IC₅₀-Wert bei einer Verdünnung von 10⁻⁴ bis 10⁻³ (EC₅₀ für 5-Aminosalicylsäure ca. 10⁻⁴ M).

Ausführlich wurden Extrakte, Fraktionen und Einzelstoffe aus der Teufelskralle auf Hemmung der humanen leukozytären Elastase untersucht [Boje 2002, 2003]. Die Serinprotease Elastase ist neben weiteren proteolytischen Enzymen beim destruktiven Abbau des Knorpels involviert. Für den wässrigen Extrakt aus *Harpagophytum procumbens* wurde eine Hemmung der Elastase mit einem IC₅₀-Wert von 542 µg/ml, für einen wässrigen Extrakt aus *H. zeyheri* von 1012 µg/ml ermittelt. Bei der Prüfung der einzelnen Fraktionen und Einzelstoffe erreichte keiner dieser die Effekte der Gesamtextrakte (rechnerische Bezugnahme), so dass auf synergistische Effekte geschlossen werden muss. Inwiefern eine Hemmung der Elastase in vivo möglich ist, kann angesichts der ungeklärten Frage der kinetischen Eigenschaften nicht bewertet werden.

3.4.1.1.2 Ergebnisse aus In vivo-Studien

Granulombeuteltest (Granuloma Pouch Test)

Der Granuloma-Pouch-Test (Granulombeutel-Test nach Selye) gilt als Modell (sub-)chronischer Entzündungsprozesse mit Exsudation und Proliferation. Hierbei wird in einen subkutan gesetzten Luftbeutel eine Krotonöl-Lösung injiziert. Auf den Reiz des Krotonöls reagiert die bindegewebige Oberfläche der Lufthöhle mit zunächst langsam einsetzender Bildung eines hämorrhagischen Exsudates und einer granulomatösen Beutelmembran [Eichler and Koch 1970, Vogel 2002].

Im Test mit Crotonöl (0,5 ml, 0,5 %) als Irritans wurden 20 mg Harpagosid, 20 mg mit Emulsin behandeltes Harpagosid (resultierend in Harpagogenin) oder 40 mg Phenylbutazon/kg KG für 12 Tage intraperitoneal (1. Applikation am Tag der Granulombeutelsetzung) bei Ratten appliziert. Es zeigte sich (alle Werte im Vergleich zur Kontrolle ohne Testsubstanzen) eine signifikante Hemmung des Exsudatvolumens (Harpagosid: 33,8 %, p<0,01; Harpagogenin: 28,9 %, p<0,01; Phenylbutazon: 41,8 %, p<0,001), eine Hemmung des Granulomgesamtgewichtes (Harpagosid: 29,9 %, p<0,01; Harpagogenin: 24,5 %, p<0,01; Phenylbutazon: 38,6 %, p<0,001) und eine Verminderung des Granulationsgewebes (Harpagosid: 19,2 %, p<0,02; Harpagogenin: 14,6 %, p<0,01; Phenylbutazon: 18 %, p<0,02) [Eichler and Koch 1970].

Im gleichen Modell wurden ein wässriger (2,7 % Harpagosid) und ein methanolischer (3,7 % Harpagosid) Extrakt aus der Teufelskralle bei oraler Applikation geprüft. In Dosierungen von 20 mg oder 200 mg/kg KG hemmte der methanolische Extrakt das Exsudat um 32,14 und 73,81 % (p<0,01 und p<0,001); der wässrige Extrakt hemmte um 14,29 und 69,05 % (p>0,5 und p<0,02). Die Effekte des methanolischen Extraktes waren vergleichbar mit denen der Kontrolle Phenylbutazon, für das eine mittlere Hemmung (ED₅₀) von 74 mg/kg KG ermittelt wurde [Erdös et al. 1978].

Adjuvans-Arthritis (subacute Adjuvant Arthritis)

Das Modell der Adjuvans-Arthritis weist viele Ähnlichkeiten mit der humanen rheumatoiden Arthritis auf. Hierbei wird ein subplantarer Reiz in der Rattenpfote gesetzt. Zur Provokation werden Formaldehyd oder andere Substanzen eingesetzt. In Abhängigkeit vom Provokator bildet sich nach Abklingen des akuten Ödems nach 3 bis 5 Tagen eine chronische, indurative Entzündung im Bereich des Sprunggelenks. Das periartikuläre Bindegewebe proliferiert stark, das Gelenk versteift und wird berührungsempfindlich, und die Haut ist hyperämisch. Nach 12 bis 14 Tagen erreicht die Entzündung ihren Höhepunkt, die sich auch auf andere Körperbereiche ausdehnt, und klingt dann allmählich über 4 bis 6 Wochen wieder ab. Mittlerweile wurde das Testverfahren modifiziert, so dass heute zwischen antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkungen unterschieden werden kann [Eichler and Koch 1970, Vogel 2002].

Recht ausführlich hatte sich auch Prof. Zorn an der Universität Jena mit diesem Modell befasst [Zorn 1953], bevor er mit diesem Modell auch die Teufelskralle untersuchte. Prof. Zorn hatte die Droge von G.H. Mehnert aus Namibia (damals: Nababis) erhalten. Im Modell der experimentell erzeugten Entzündung, der Formaldehyd-induzierte Arthritis, wurde 12 bis 14 Tage nach der Arthritis-Provokation mit 2%iger Formaldehyd-lösung mit der peroralen oder subkutanen Applikation einer Teebakochung (10 g Wurzelstücke in 100 ml Wasser, 5 Minuten gekocht). Obwohl die orale Gabe von 1; 1,5 oder 2 ml (jeweils 10 Tieren; alle 2 Tage ab dem 12-14. Tage verabreicht) schlecht vertragen wurde bzw. toxisch war (1 ml: 5 von 10 Tieren verstarben; 2 ml: 6 von 10 Tieren verstorben), war die Gelenkschwellung nach 5 Applikationen deutlich um 66 bis 84 % vermindert und die volle Beweglichkeit wieder hergestellt. Eine ebenfalls schnelle, und bereits nach der ersten Applikation deutliche Verminderung der Gelenkschwellung (nach 5 Applikationen um ca. 20 – 40 %) zeigte sich auch bei der subkutanen Gabe von 1 und 1,5 ml, die beide gut vertragen wurden. Die Dosierung von 2 ml war ebenfalls toxisch bei 2 von 8 Tieren. In allen Versuchen schritt der Heilungsprozess auch nach Beendigung der Applikationen noch weiter fort und es kam zu keinem Wiederaufflammen der Entzündung. Auf Basis dieser Versuche und der Vergleiche mit anderen Substanzen folgerte Prof. Zorn, dass der Teufelskrallentees über ausgeprägte antiphlogistische bzw. antiarthritische Eigenschaften, auch im Vergleich zu chemisch-synthetischen Arzneistoffen, verfüge und somit die Anwendung des Tees bei Rheumakrankheiten zutreffend sei.

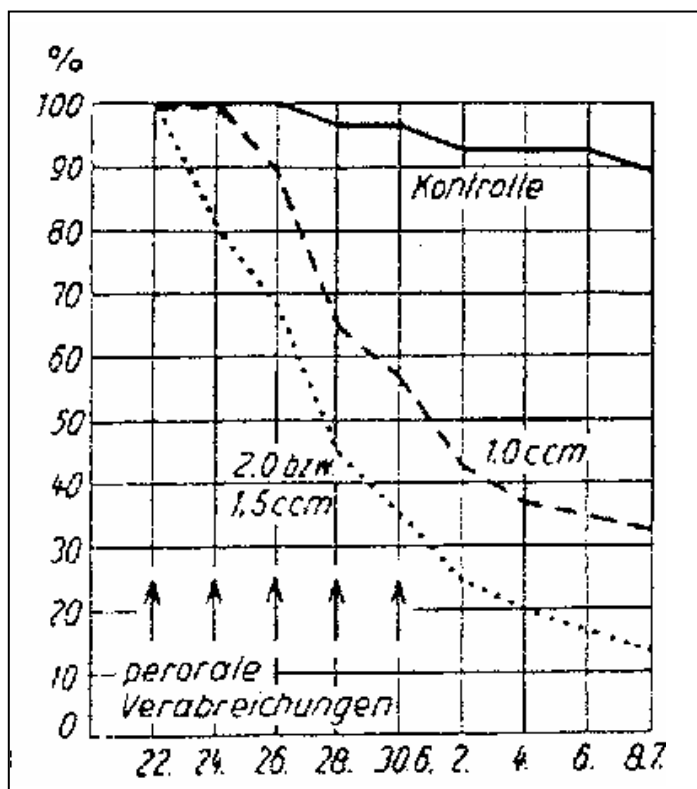


Abbildung 9: Älteste bekannte Untersuchungsergebnisse: Effekt der oral verabreichten Teeabkochung von *Harpagophyti radix* auf die Gelenkschwellung im Modell der Formaldehyd-Arthritis der Ratte [Zorn 1957]

Im Test mit Formaldehyd (2%ige Formalin-Lösung, 0,15 ml) als Provokator wurde für den gesamten Beobachtungszeitraum (Tag 14 bis Tag 38) eine signifikant verminderte Zunahme des mediolateralen Durchmessers des arthritischen Sprunggelenks im Vergleich zur Kontrolle (0,9%ige Kochsalzlösung) für einen wässrigen Extrakt aus der Teufelskralle (20 mg/kg KG), für Harpagogenin (mit Emulsin behandeltes Harpagosid; 10 mg/kg KG) und für Phenylbutazon (30 mg/kg KG) gemessen (die 3 Testsubstanzen wurden intraperitoneal an dem 13. Tag nach der Provokation appliziert). Im Zeitraum nach etwa 17 bis 22 Tagen war die Gelenkschwellung in allen drei Gruppen um etwa 20 % gegenüber den Werten in der Gruppe mit der Kochsalzlösung vermindert; die p-Werte waren kleiner als 0,05). Keine Effekte zeigten sich für Harpagosid (50 mg/kg KG i.p.) bei Applikation ab dem 13. Tag; ein prophylaktischer Effekt wurde nicht gefunden, wenn Harpagosid mehrere Tage vor Formalin-Injektion i.p. verabreicht wurde [Eichler and Koch 1970].

Keine antiinflammatorischen Effekte ergaben sich im Adjuvans-Arthritis-Test mit Freund's Adjuvans (inaktiviertem *Mycobacterium butyricum*; 15 mg abgetötete Bakterien/ml; 0,05 ml) als Provokator für Teufelskralle (keine Angaben, ob Extrakt oder Droge; 2 g/kg KG ab dem 11. Tag) im Vergleich zu Indomethacin (3 mg/kg KG; $p < 0,05$) [Whitehouse et al. 1983].

Nach der Provokation mit *Mycobacterium tuberculosis* wurde keine Volumenreduktion für einen wässrigen Extrakt (2:1) in einer Dosis von 100 mg und 1 g/kg KG (akute toxische Effekte der Dosis von 1 g/kg KG wurden nicht beobachtet, allerdings war bei dieser Dosis nach 7 Tagen das Volumen signifikant um 16 %; $p < 0,05$) erhöht [McLeod et al. 1979].

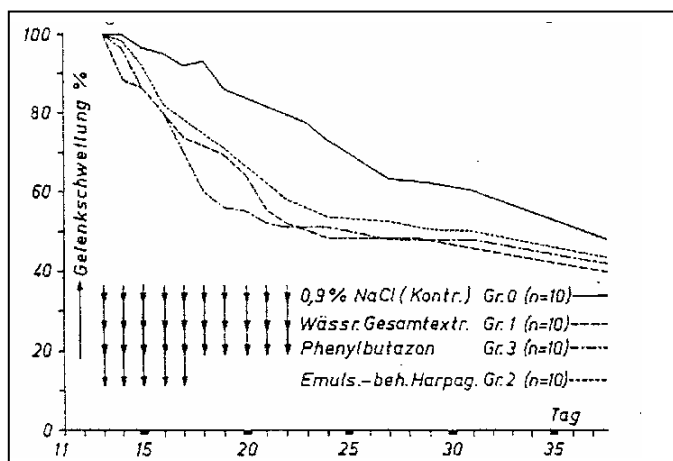


Abbildung 10: Effekte des wässrigen Extraktes aus *Harpagophyti radix*, von mit Emulsin behandeltem Harpagosid im Vergleich zu Phenylbutazon und physiologischer Kochsalzlösung (jeweils intraperitoneale Applikation) im Modell der Formaldehyd-Arthritis der Ratte [Eichler und Koch 1970]

Ein jüngerer Beitrag berichtete über die Untersuchungen im Adjuvans-Arthritis-Test mit Freund's Adjuvans (0,1 ml Suspension von inaktiviertem bzw. denaturiertem *Mycobacterium butyricum*) [Andersen et al. 2004]. Untersucht wurden antiödematöse (gemessen mit einer Schieblehre), als auch antinozizeptive Wirkungen (s. u.). Eingesetzt wurde ein 60%iger ethanolischer Extrakt aus der Teufelskralle (4:1; 1,5 % Harpagosid); die Tiere der Kontrollgruppe erhielten keine „Plazebo“-Applikation. Im Test auf akute Wirkungen wurde der Extrakt in Dosierungen von 25, 50 oder 100 mg/kg KG intraperitoneal an den Tagen 5 - 8 nach subplantarer Injektion von Freund's Adjuvans appliziert. Im Test auf subchronische Wirkungen wurde dieser Extrakt in Dosierungen von 100 mg/kg KG i.p. an den Tagen 10 bis 40 nach subplantarer Injektion von Freund's Adjuvans appliziert.

Im Test auf akute antiödematöse Wirkungen zeigte sich ein bereits einen Tag nach der ersten Applikation des Extraktes (6 Tage nach Induktion der Arthritis) für alle drei Dosierungen (25, 50 oder 100 mg/kg KG) eine im Vergleich zur Kontrolle signifikante und dosisabhängige Reduktion der Schwellung. Mit zunehmender Applikations- bzw. Versuchsdauer bestanden auch signifikante Gruppenunterschiede. Im Test auf chronische antiödematöse Wirkungen (100 mg/kg KG) wurde eine mit jedem Untersuchungszeitpunkt gegenüber der Kontrolle an Stärke zunehmende und signifikante ($p < 0,001$) Ödemhemmung gemessen [Andersen et al. 2004].

Rattenpfotenödemtest (Rat Paw Oedema Test)

Unter den vielen Methoden, die zum Screening von antiinflammatorisch wirkenden Stoffen bzw. Drogen eingesetzt werden, beruht die am häufigsten angewandte Technik auf der Eigenschaft dieser Stoffe, die Ausprägung und Bildung eines Ödems an der Hinterpfote der Ratte nach Injektion eines Irritants zu inhibieren. Viele Irritantien können verwendet werden, darunter Polysaccharide wie Carragenan, Hefe, Formaldehyd, Dextran, Ovalbumin oder Kaolin. Der Effekt der Stoffe auf die Ödemausprägung kann auf verschiedene Arten gemessen werden. Hierbei gibt es eher einfache Methoden, wie z. B. das Eintauchen in einen mit Flüssigkeit gefüllten Messzylinder, oder eher komplizierte, aufwendige Verfahren, wie elektronische Messungen. Die

Bewertung hängt allerdings weniger von der Methodik der Messung, als vielmehr vom gewählten Irritans ab. So induzieren einige Irritantien eine zeitlich nur kurz andauernde Entzündung, während andere ein über mehr als 24 Stunden andauerndes Ödem verursachen [Vogel 2002].

Die Zunahme des Ödems nach 3 oder 6 Stunden wird in Prozent des Volumens direkt nach der Applikation angegeben. Eine effektive, antiinflammatorische Wirkung zeigt sich an einer verminderten Zunahme des Ödems. Der Unterschied zwischen der Test- und Kontrollgruppe zu den verschiedenen Zeitintervallen gibt einen Hinweis über die Dauer einer antiinflammatorischen Wirkung. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung kann erstellt werden und, sofern genügend Daten vorliegen, kann die mittlere wirksame bzw. effektive Dosis (der ED₅₀-Wert) berechnet werden [Vogel 2002].

Im Rattenpfotenödemtest mit Ovalbumin (2 %, 0,1 ml) wurde Harpagosid intravenös (2, 10 und 40 mg/kg KG 3 Stunden vor Ödemprovokation oder 100 mg/kg KG 16 Stunden vor Ödemprovokation) oder intraperitoneal (Harpagosid oder mit Emulsin hydrolisiertes Harpagosid in einer Dosis von 20 mg/kg KG an 3 Tagen vor Ödemprovokation) verabreicht. In keinem der Versuche zeigte sich eine signifikante Ödemhemmung [Eichler and Koch 1970].

Im Rattenpfotenödemtest mit Formalin (2 %, 0,15 ml) hemmten weder mit Emulsin hydrolisiertes Harpagosid (10 und 20 mg/kg KG intraperitoneal 1 Stunde vor Ödemprovokation) noch über 8 Tage intraperitoneal in einer Dosis von 50 mg/kg KG appliziertes Harpagosid die entstehenden Ödeme [Eichler and Koch 1970].

Im Rattenpfotenödemtest mit Adriamycin (0,5 mg/0,2 ml) bewirkte die zum gleichen Zeitpunkt intragastral mittels Magensonde verabreichte gepulverte Droge (3 % Gesamtiridoide) nach einer Stunde eine dosisabhängige Ödemhemmung um 48 % (37 mg/kg KG, $p < 0,001$), 24 % (370 mg/kg KG, $p < 0,1$) bzw. 24 % (3.700 mg/kg KG, $p < 0,1$) gegenüber der unbehandelten Kontrolle [Jadot and Lecomte 1992]. Nach 5 Stunden war kein antiödematöser Effekt mehr nachweisbar.

Im Rattenpfotenödemtest mit Carrageenan (0,5 %, 0,1 ml) wurde für einen wässrigen Extrakt (2,7 % Harpagosidgehalt) und einen methanolischen (3,7 % Harpagosidgehalt) Extrakt aus der Teufelskralle nach einmaliger oraler Applikation in Dosen von 20 oder 200 mg/kg KG nur eine leichte, tendenzielle (nicht-signifikante) Ödemhemmung gemessen [Erdös et al. 1978].

Die intraperitoneale Vorbehandlung von Ratten mit einem wässrigen Extrakt (DEV ca. 2:1; 2,2 % Harpagosid; 400, 800 und 1200 mg/kg KG) aus der Teufelskralle 30 Minuten vor Ödemprovokation mit Carrageenan (1 %; 0,5 ml) verminderte signifikant und dosisabhängig das Pfotenödem. Nach 3 und 4 Stunden war bei der Dosierung von 400 mg/kg KG das Ödemvolumen um 43 % ($p < 0,01$) bzw. 30 % ($p < 0,05$) signifikant gehemmt. Bei den Dosierungen von 800 und 1200 mg/kg KG waren zu jedem Meßzeitpunkt nach 1, 3, 4 und 5 Stunden die Ödeme signifikant gehemmt. Nach 3 Stunden waren die Ödemhemmungen maximal und betragen bei 800 mg/kg KG 53 % und bei

1200 mg/kg KG 64 %. Die Wirkung der Dosis von 1200 mg/kg KG Extrakt war gleich stark wie die von 10 mg/kg KG Indometacin [Baghdikian et al. 1997].

Im gleichen Modell, der gleichen Methodik und den gleichen Dosierungen wurden auch für einen identisch hergestellten Extrakt aus *Harpaophytum zeyheri* (2,04 % Harpagosid) ödemhemmende Effekte gefunden. In etwa waren die Effekte auf das Ödem um etwa 10 % geringer ausgeprägt; so hemmte eine Dosis von 800 mg/kg KG nach 3 Stunden das Ödem um 42 % (H. procumbens: 53 %); im gesamten Zeitverlauf waren die Effekte signifikant [Baghdikian et al. 1997].

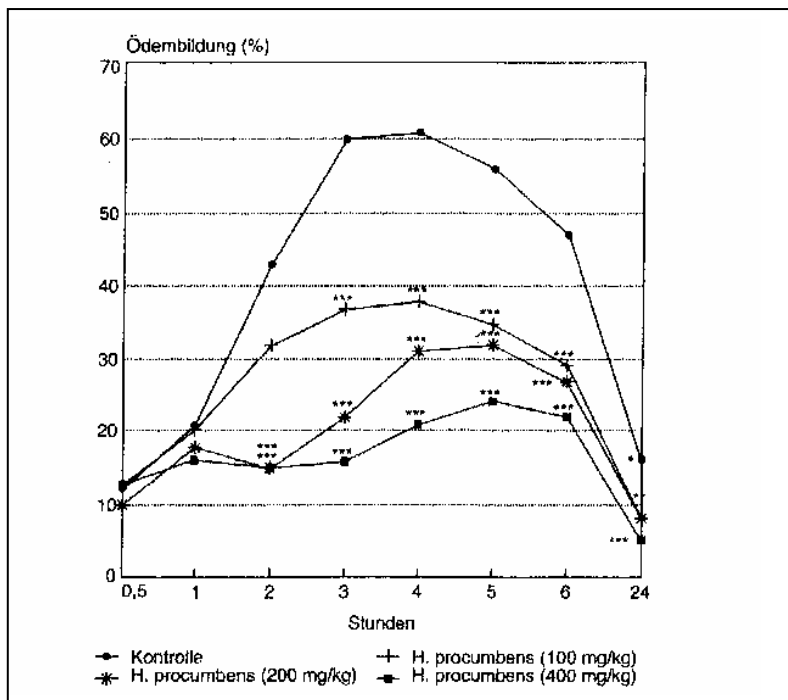


Abbildung 11: Einfluß von intraperitoneal appliziertem wässrigen *Harpagophyti radix* Extrakt auf das Carrageenan-induzierte Rattenpfotenödem (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$) [Baghdikian et al. 1997]

Ein alkoholischer Extrakt (DEV 4,4-5,0:1; Auszugsmittel Ethanol 60 % V/V) wurde an Ratten im Carrageenin-Pfotenödem-Test nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 200, 400 und 800 mg Extrakt/kg KG geprüft [Morgenstern and Pollex 2000]. Die Prüfungen erfolgten im Vergleich zum „Trägerstoff“ (nicht weitere beschrieben, vermutlich Extraktstellmittel) sowie zur Referenz Phenylbutazon. Die intraperitoneale Applikation des Extraktes erfolgte 30 min und die von Phenylbutazon 15 min vor der Ödemprovokation (subplantare Injektion einer 0,5%igen Carrageeninlösung 0,1 ml). Die Schwellung der Pfoten wurde unmittelbar vor Applikation des Testsubstanz (0-Wert) sowie 3, 4 und 5 Stunden nach der Carrageeninapplikation mit einer Mikrometerschraube gemessen. Der Extrakt hemmte das Pfotenödem zu jedem Zeitpunkt der Messung; eine deutliche Dosis-Wirkungs-Relation war 4 Stunden nach Ödeminduktion für 200, 400 und 800 mg Extrakt/kg KG mit Hemmungen um 61,7 %, 68,8 % und 75,7 % sichtbar. Die Referenz Phenylbutazon (150 mg/kg KG) bewirkte eine zeitabhängige Ödemhemmung zwischen 48,5 und 68,8 % [Morgenstern and Pollex 2000].

Nur ein nicht-signifikanter leichter ödemhemmender Effekt wurde im Carrageenan-induzierten Rattenpfotenödemtest mit *Harpagophytum* (mutmaßlich wässriger Ertrakt, Harpagosidgehalt zwischen 1,4 – 2 %) in Dosierungen von 20 bis zu 6000 mg/kg KG appliziert mit der Schlundsonde gefunden. Die maximale Hemmung betrug 20,3 % (n.s.) bei der Dosis von 2000 mg/kg KG [Whitehouse et al. 1983].

Leichte Effekt (-6 %, n.s.) berichteten auch McLeod et al. [1979] im Rattenpfotenödemtest mit Carrageenan für einen wässrigen Extrakt (DEV 2:1) in einer Dosis von 1 g/kg KG, der 1 Stunde vor Ödemprovokation oral appliziert wurde.

Signifikante und dosisabhängige antientzündliche Effekte wurden im Carragenin-induzierten Rattenpfotenödemtest (1 %ige Carragenan-Lösung, 0,05 ml) für einen wässrigen Extrakt (DEV 1:1,5; 1,8 % Harpagosid), der 30 Minuten vor Ödemprovokation intraperitoneal appliziert wurde, gefunden. Die applizierten Dosierungen von 100, 200 und 400 mg/kg KG hemmten nach 3 Stunden die Ödementstehung um 38, 63 bzw. 72 % (jeweils $p < 0,001$). Die maximalen Effekte der höheren Dosen wurden zeitlich früher gemessen als bei 100 mg/kg KG. Die Dosierungen von 200 und 400 mg/kg KG waren in etwa so stark antiödematös wirksam wie 10 mg/kg KG Indometacin. Reines Harpagosid in einer Dosis von 5 mg/kg KG hemmte bis auf 2 Messungen, in denen Signifikanz berechnet wurde, nur tendentiell die Ödemausprägung; 10 mg/kg KG Harpaosid verstärkten die Ödementstehung nicht-signifikant [Lanhers et al. 1992].

Ein nicht näher spezifizierter methanolischer und ein Chloroform-Extrakt aus *Harpagophytum procumbens* wurden im Carrageenan-induzierten Mäusepfotenödemtest (0,05 ml 3 %ig i.p.) auf die Hemmung der Ödembildung untersucht [Manez et al. 1990]. Der Effekt des Chloroform-Extraktes (nach 3 h: 59,7 %, nach 5 h: 60,3 %; p-Wert jeweils $< 0,01$) war stärker als der des Methanol-Extraktes (nach 3 h: 34,9, nach 5 h: 39,6 %; p-Wert jeweils $< 0,01$).

Im Carrageenan-induzierten Rattenpfotenödemtest wurde die antiphlogistische Wirkung von intraperitoneal, oral oder intraduodenal applizierten Extrakten aus *Harpagophytum procumbens* untersucht [Soulimani et al. 1994]. Die Ödemprovokation erfolgte durch die subplantare Injektion von 0,05 ml einer 1 %igen Carrageenan-Suspension in die Pfoten 30 Minuten nach intraperitonealer bzw. 60 Minuten nach oraler oder intraduodener Applikation der *Harpagophytum*-Extrakte. In den Tieren der Kontrollgruppe ($n = 10$) wurden maximale Pfootenvolumina 3 – 5 Stunden nach Ödemprovokation beobachtet. 3 Stunden nach intraperitonealer Applikation von 100 mg / kg KG eines wässrigen *Harpagophytum*-Extraktes mit 0,44 % Harpagosid (2,72 % Gesamt-Glucoiridoide) wurde die Ödembildung um 36 % ($p < 0,05$), nach einer Dosis von 400 mg / kg KG um 67 % ($p < 0,001$) gehemmt (jeweils $n=5$). Nach intraduodener Applikation des Extraktes ($n=10$) wurde das Ödem 3 Stunden nach Applikation in einer Dosis von 200 mg/kg KG um 43 % ($p < 0,01$) und bei einer Dosis von 400 mg/kg KG maximal um 60 % ($p < 0,01$) gehemmt. Nach oraler Applikation des gleichen Extraktes (jeweils $n=10$) konnte bis zu der

maximal geprüften Dosierung von 1.600 mg / kg KG zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Ödemhemmung gemessen werden.

Die Ergebnisse bestätigten die Daten von Lanhers et al. [1992], der nach Säurebehandlung (0,1 N Salzsäure; pH 1; 3 Stunden bei 38 C) eines wässrigen Extrakt (DEV 1:1,5; 1,8 % Harpagosid) keine ödemhemmenden Effekte – Unterschiede zu den gefundenen inhibierenden Effekten ohne Säurebehandlung (s.o.) – nachweisen konnte.

Harpagosid, isoliert aus *Scrophularia frutescens* L., erwies sich im Carragenin (1 %; 0,1 ml)-induzierten Rattenpfotenödemtest nach oraler Applikation 1 Stunde vor Ödemprovokation in höheren Dosen als antiödematös wirksam. Eine Dosis von 100 mg/kg KG hemmte nach 3 und 5 Stunden das Volumen um 30 bzw. 35 % ($p < 0,05$); bei Dosierungen von 25 oder 50 mg/kg KG wurde nur nach 5 Stunden und 50 mg eine signifikante Hemmung um 21 % gemessen. Zu den anderen Zeiten bzw. Dosierungen bestanden nicht-signifikante Hemmungen zwischen 10 und 17 % [Garcia et al. 1996].

Andere experimentelle Modelle zu antiinflammatorischen Wirkungen

Im UV-Erythem-Test erwiesen sich ein wässriger (2,7 % Harpagosid) und ein methanolischer (3,7 % Harpagosid) Extrakt aus der Teufelskralle nach oraler Applikation (20 mg und 200 mg/kg KG) 30 Minuten vor der UV-Bestrahlung in der höheren Dosis als antiödematös wirksam; die maximale Hemmung betrug ca. 24 %. In der Dosis von 20 mg/kg KG war nur der methanolische Extrakt wirksam (ca. -12 %), der wässrige Extrakt zeigte eine geringfügige Verstärkung des Erythems. Die Effekte waren deutlich geringer als die der Referenz Phenylbutazon ($ED_{50} = 15$ mg/kg KG) und Flufenaminsäure ($ED_{50} = 63,95$ mg/kg KG) [Erdös et al. 1978].

Im Mäusepfoten- und im Mäuseohr-Ödemtest wurden verschiedene Iridoide auf ihre antiphlogistischen Eigenschaften untersucht [Recio]. In der geprüften Dosierung von 1 mg Harpagosid (topische Applikation) pro Ohr ($n=6$) ergab sich eine 36,2 %ige signifikante ($p < 0,05$) Hemmung des durch (12-0-tetradecanoyl-)Phorbolacetat-induzierten Ödems (2,5 μ g/Ohr) am Mäuseohr. Die orale Applikation von 100 mg Harpagosid/kg KG (1 h vor Ödemprovokation) im durch Carrageenan-induzierten Mäusepfoten-Ödem (0,05 ml in 3 % NaCl, subplantar) ergab ebenfalls eine signifikante ($p < 0,05$) Hemmung 3 und 5 Stunden nach Ödemprovokation.

3.4.1.2 Studien zu analgetischen Wirkungen

Analgetika weisen zumeist auch antiinflammatorische und antipyrtische Eigenschaften auf. Dies ist nachvollziehbar, da für viele Analgetika eine Hemmung der Cyclooxygenase im Prostaglandin-Metabolismus belegt, wenn nicht sogar als Hauptwirkmechanismus anzusehen ist. Eine zuverlässige (experimentelle) Aussage zu analgetischen Wirkungen ist jedoch nicht alleinig aus einer Überprüfung der Cyclooxygenase-Hemmung möglich, in vivo Studien sind erforderlich. Am häufigsten wird der Writhing (Krümmreflex)-Test bei Mäusen und der Randall-Selitto-Test bei Ratten eingesetzt [Vogel 2002].

Krümreflex-Test (Writhing-Test)

Im Writhing-Test bei Mäusen wird ein Schmerz durch die Injektion von Irritantien in die Bauchhöhle ausgelöst. Die Tiere reagieren mit einem charakteristischen Streckverhalten, dem Krümreflex. Im allgemeinen besteht für Analgetika eine gute Korrelation zwischen der analgetischen Wirkung im Writhing-Test und ihrer klinischen Wirkstärke.

Nur leichte analgetische Wirkungen wurden für einen wässrigen (2,7 % Harpagosid) und einen methanolischen Extrakt (3,7 % Harpagosid) nach oraler Applikation von 20 oder 200 mg/kg KG einmalig 30 Minuten vor Essigsäure-Injektion gefunden [Erdös et al. 1978].

Im Writhing-Test an der Maus reduzierte ein wässriger Trockenextrakt (DEV 1,5:1; 1,8 % Harpagosid-Gehalt) in Dosierungen von 100, 200 und 400 mg/kg KG nach intraperitonealer Applikation die Anzahl der durch 1,2 %ige i.p. verabreichte Essigsäure ausgelösten Krümreflexe um 47 % ($p < 0,01$), 53 % ($p < 0,001$) bzw. 78 % ($p < 0,001$). Harpagosid zeigte in einer Dosierung von 5 mg/kg KG i.p. keine, in einer Dosierung von 10 mg/kg KG i.p. eine Hemmung der Reflexe um 42 % ($p < 0,01$). Acetylsalicylsäure (68 mg/kg KG i.p.) reduzierte die Anzahl der Reflexe um 59 % ($p < 0,001$), Morphinsulfat (1,15 mg/kg KG i.p.) um 67 % ($p < 0,001$) [Lanhers et al. 1992].

Wässrige Extrakte aus *H. procumbens* (2,2 % Harpagosid) und *H. zeyheri* (2,04 % Harpagosid) wurden auf ihre analgetischen Wirkungen im Writhing-Test (1,2 % Essigsäure i.p.) in Ratten nach i.p. Applikation 30 Minuten vor Applikation der Essigsäure untersucht [Baghdikian et al. 1997]. Ab einer Dosierung von 400 mg/kg KG zeigten sich vergleichbare analgetische Wirkungen beider Extrakte, gemessen am Rückgang der Reaktionen auf den Schmerzreiz (*H. procumbens*: 400 mg: -35 % [$p < 0,01$], 800 mg: -50 % [$p < 0,001$], 1.200 mg: -62 % [$p < 0,001$]; *H. zeyheri*: 400 mg: -36 % [$p < 0,01$], 800 mg: -49 % [$p < 0,001$], 1.200 mg: -52 % [$p < 0,001$]; die Kontrolle Acetylsalicylsäure (68 mg/kg KG i.p.) verringerte die Krümreflexe um 59 % ($p < 0,001$).

Randall-Soletto Test

Im Randall-Soletto Test wird die Schmerzschwelle gemessen, die durch Analgetika verändert werden kann. Bei einer Entzündung wird die Schmerzschwelle reduziert, und die verringerte Schwelle kann sowohl durch Narkotika als auch durch nicht-narkotisch wirkende Analgetika angehoben werden. In vielen Versuchen wird Brauerei-Hefe zum Auslösen der Entzündung benutzt, wodurch die Druckschmerzempfindlichkeit erhöht wird. Im allgemeinen zeigt sich in diesem Modell für nicht-steroidale Antiphlogistika eine gute Korrelation mit den Human-Dosen [Vogel 2002].

Im Randall-Selitto-Test wurde ein alkoholischer Extrakt (DEV 4,4-5,0:1; Auszugsmittel Ethanol 60 % V/V) 120 min nach der subplantaren Injektion (0,1 ml) einer 20%igen Hefelösung appliziert. Die Messung der Schmerzschwelle der durch die Hefeinjektion angeschwollenen Pfote erfolgte nach 120 min unmittelbar vor (0-Wert) sowie 30 min und 60 min nach der Extraktapplikation.

Der Extrakt erhöhte dosisabhängig 30 und 60 min nach Gabe von 200 und 400 mg/kg KG die Schmerzschwelle, wobei nach 30 min mit einer Erhöhung von

28,5 und 61,5 % eine stärkere Wirkung auftrat als nach 60 min. Keine Wirkungssteigerung wurde durch eine Dosiserhöhung auf 800 mg/kg induziert. Durch die Referenz Diclofenac-Na (80 mg/kg KG) erhöhte sich die Schmerzschwelle um 11,1 % (30 min) bzw. 29,6 % (60 min). Die Wirkung von 125 und 175 mg/kg KG Phenylbutazon war dosis- und zeitabhängig, hier betrug die maximale Erhöhung der Schmerzschwelle 102,0 % nach 60 min, die nach Applikation von 175 mg/kg KG gemessen wurde [Morgenstern and Pollex 2000].

Andere experimentelle Modelle zu analgetischen Wirkungen

Mässige analgetische Effekte wurden für einen wässrigen (2,7 % Harpagosid) und einen methanolischen Extrakt (3,7 % Harpagosid) nach oraler Applikation von 20 oder 200 mg/kg KG im Brennstrahl-Test bei Mäusen berichtet [Erdös et al. 1978].

Im Analgesie-Test am Kaninchenohr zeigten sich signifikante analgetische Effekte für Harpagosid (20 mg/kg KG i.p.; $p < 0,001$) sowie für Phenylbutazon (50 mg/kg KG, $p < 0,001$). Mit Emulsin behandeltes Harpagenin (20 mg/kg KG, $p < 0,1$) war nur leicht wirksam, der wässrige Extrakt aus der Teufelskralle (20 mg/kg KG, $p < 0,3$) induzierte keine signifikanten Effekte [Eichler and Koch 1970].

Im Hot-Plate-Test waren ein wässriger Trockenextrakt (DEV 1,5:1; 1,8 % Harpagosid-Gehalt; 100, 200 und 400 mg Extrakt/kg KG i.p.), Harpagosid (5 oder 10 mg/kg KG i.p.) aber auch Acetylsalicylsäure in den o.g. Dosierungen im Vergleich zu Morphinsulfat (4,6 mg/kg KG; Steigerung der Toleranzzeit um ca. 45 %, $p < 0,01$) unwirksam [Lanhers et al. 1992].

Ein jüngerer Beitrag berichtete über die Untersuchungen im Adjuvans-Arthritis-Test mit Freund's Adjuvans (0,1 ml Suspension von inaktiviertem bzw. denaturiertem *Mycobacterium butyricum*) [Andersen et al. 2004]. Neben antiödematösen (s.o.) wurden auch antinozizeptive Wirkungen im Hot-Plate-Test gemessen (50°C heiße Metallplatte; Schmerzschwelle anhand des Beginns des Pfotenleckens bestimmt). Eingesetzt wurde ein 60%iger ethanolischer Extrakt aus der Teufelskralle (4:1; 1,5 % Harpagosid); die Tiere der Kontrollgruppe erhielten keine „Plazebo“-Applikation. Im Test auf akute Wirkungen wurde der Extrakt in Dosierungen von 25, 50 oder 100 mg/kg KG intraperitoneal an den Tagen 5 - 8 nach subplantarer Injektion von Freund's Adjuvans appliziert. Im Test auf subchronische Wirkungen wurde dieser Extrakt in Dosierungen von 100 mg/kg KG i.p. an den Tagen 10 bis 40 nach subplantarer Injektion von Freund's Adjuvans appliziert.

Im Test auf akute analgetische Wirkungen zeigte sich ein bereits einen Tag nach der ersten Applikation des Extraktes (6 Tage nach Induktion der Arthritis) für alle drei Dosierungen (25, 50 oder 100 mg/kg KG) eine signifikante ($p < 0,001$) Erhöhung der Schmerzschwelle, die bis zum Ende dieser Untersuchungen am Tag 8 zu messen war. Eine eindeutige Dosisabhängigkeit bestand nicht. Im Test auf chronische analgetische Wirkungen (100 mg/kg KG) wurde eine mit jedem Untersuchungszeitpunkt gegenüber der Kontrolle zunehmende und signifikante ($p < 0,001$) Erhöhung der Schmerzschwelle gemessen [Andersen et al. 2004].

Tabelle 2: Übersicht über publizierte In vivo-Studien zu den pharmakologischen Wirkungen

<u>Studienziel</u>	<u>Testmodell</u>	<u>Testsubstanz</u>	<u>Art der Applikation</u>	<u>Ergebnisse</u>	<u>Autor / Quelle</u>
Antiinflammatorische Wirkungen					
Granulombeuteltest (Granuloma pouch test)					
	Kroton-Öl, Ratten	Harpagosid, Harpagogenin	i.p. über 21 Tage	sign. Hemmung des Exsudats, Reduktion des Granulungewichtes und Granulationsgewebes	Eichler und Koch 1970
	Kroton-Öl, Ratten	wässriger (2,7 % Harpagosid) und methanolischer (3,7 % Harpagosid) H.p. E	p.o. über 11 Tage	sign. Hemmung des Exsudats	Erdös et al. 1978
Adjuvans-Arthritis Test (Subacute (adjuvant) arthritis test)					
	Formaldehyd-induzierte Arthritis	Wässriger H.p. E, Harpagosid	i.p. über 10 Tage	Hemmung der Entzündung durch den Extrakt, nicht durch Harpagosid	Eichler und Koch 1970
	Adjuvans (<i>M. tuberculosis</i>)-induzierte Arthritis	H.p.	p.o. über 7 Tage	Keine Effekte	Whitehouse et al. 1983
	Adjuvans (<i>M. tuberculosis</i>)-induzierte Arthritis	Wässriger H.p. E	p.o. über 21 Tage	Keine Effekte	McLeod et al. 1979]
Rattenpfotenödemitest (Rat paw oedema test)					
	Ovalbumin-induziert	Harpagosid Harpagogenin (Harpagosid mit Emulsin behandelt)	1 x i.p. i.p. über 8 Tage	Keine Ödemhemmung Keine Ödemhemmung	Eichler und Koch 1970
	Adriamycin-induziert	H.p.	1 x p.o.	Ödemhemmung	Jadot und Lecomte 1992
	Carrageenan-induziert	Wässriger und methanolischer H.p. E	1 x p.o.	Keine Ödemhemmung	Erdös et al. 1978
	Carrageenan- induziert	Wässriger H.p. E	1 x p.o.	Dosisabhängige Ödemhemmung	Baghdikian et al. 1997
	Carrageenan- induziert	60 % EtOH H.p. E	1 x i.p.	Ödemhemmung	Morgenstern und Pollex 2000
	Carrageenan- induziert	Wässriger H.p. E Harpagosid	1 x i.p.	Ödemhemmung Keine Ödemhemmung	Lanhers et al. 1992

<u>Studienziel</u>	<u>Testmodell</u>	<u>Testsubstanz</u>	<u>Art der Applikation</u>	<u>Ergebnisse</u>	<u>Autor / Quelle</u>
		Wässriger H.p. E behandelt mit 0.1 N Salzsäure		Keine Ödemhemmung	
	Carrageenan- induziert	Wässriger H.p. E	1 x p.o.	Keine Ödemhemmung	Whitehouse et al. 1983
	Carrageenan- induziert	Wässriger H.p. E	1 x p.o.	Keine Ödemhemmung	McLeod et a. 1979
	Carrageenan- induziert	Chloroform und methanolischer H.p. E	1 x p.o.	Ödemhemmung	Manez et al. 1990
	Carrageenan- induziert	Wässriger H.p. E	1 x i.p. or i.d. 1 x p.o.	Ödemhemmung Keine Ödemhemmung	Soulimani et al. 1994
UV-erythema test	UV- induziert	Wässriger und methanolischer H.p. E	1 x p.o.	Leichte UV-Erythem-Verminderung	Erdös et al. 1978
Analgetische Wirkungen					
Krümmreflextest (Writhing test)					
	(keine Details)	Wässriger und methanolischer H.p. E	1 x p.o.	Leichte analgetische Wirkungen	Erdös et al. 1978
	Essigsäure- induziert	Wässriger H.p. E	1 x i.p.	Dosisabhängige analgetische Wirkungen	Lanhers et al. 1992
	Essigsäure- induziert	Wässriger H.p. E	1 x i.p.	Dosisabhängige analgetische Wirkungen	Baghdikian et al. 1997
Randall-Soletto-Test	Hefe_ induziert	60 % EtOH H.p. E	1 x i.p.	analgetische Wirkungen	Morgenstern und Pollex 2000
Heizplatten-Test (Heat-induced pain-Test)	Hitze-induziert	Wässriger und methanolischer H.p. E	1 x p.o.	Leichte analgetische Wirkungen	Erdös et al. 1978
Test am Kaninchen-Ohr (Rabbit ear-Test)	(keine Details)	Wässriger H.p. E Harpagosid Harpagogenin (Harpagosid mit Emulsin behandelt)	1 x i.p.	analgetische Wirkungen keine analgetische Wirkungen keine analgetische Wirkungen	Eichler und Koch 1970

H.p. = Harpagophyti radix (Droge), EtOH = Ethanol, E = Extrakt, p.o. = oral, i.p. = intraperitoneal, i.d. = intraduodenal, sign. = signifikant

3.4.1.3 Studien zu sonstigen Wirkungen (allgemeine Pharmakologie)

Es liegen nur wenige Studien zu anderen Wirkungen der Teufelskralle vor: Geprüft wurde auf kardiovaskuläre und spasmolytische Effekte.

In mehreren Studien wurden kardiovaskuläre Effekte der Teufelskralle untersucht; Anlaß hierfür war offenbar die systematische Prüfung auf Verträglichkeit, ethnomedizinisch liegen für einen solchen Anwendungsbereich keine Anhaltspunkte vor.

Circosta et al. [1984] untersuchten die Effekte eines methanolischen Extraktes (5:1; ca. 1,7 % Harpagosid) und von isolierten Iridoiden auf kardiovaskuläre Effekte an Ratten und an der Langendorff-Präparation des Kaninchenherzes. Ratten erhielten die wässrige Suspension des Trockenextraktes gastral oder intraperitoneal vor Applikation von arrhythmogenen Stoffen (Aconitin oder Epinephrin). Mittels EKG und Blutdruckprotokoll wurde im Vergleich zu Lidocain gemessen, ob der Extrakt Arrhythmien verhindern kann. In hoher Dosis verringerte der Extrakt sowohl nach peroral als auch nach intraperitonealer Applikation die Schlagfrequenz und senkte den Blutdruck. In niedrigen Dosen war der Extrakt negativ chronotrop und positiv inotrop wirksam, wobei sich der inotrope Effekt in hohen Dosen umkehrte. Harpagosid war deutlich schwächer wirksam; es wirkte stärker negativ chronotrop und positiv inotrop als der Extrakt; Harpagid war vor allem negativ inotrop wirksam. Diese Effekte konnte in der Langendorff'schen Präparation bestätigt werden.

In weiterführenden Studien der gleichen Arbeitsgruppe [Costa de Pasquale et al. 1985] wurde für den methanolischen Extrakte als auch für Harpagosid als Basis der Wirkungen eine Beeinflussung der Calciumströme am Ionenkanal postuliert.

Die aus *H. procumbens* isolierten Inhaltsstoffe Harpagosid, Harpagid (je 3,4 mg/kg KG), Luteolin, Kämpferol und Ursolsäure (je 1 mg/kg KG) wurden auf elektrophysiologische und hämodynamische Wirkungen beim anaesthetisierten Hund nach einmaliger oraler Applikation per Schlundsonde untersucht [Occhiuto und De Pasquale 1990]. Harpagosid, Harpagid, Luteolin und Kämpferol verminderten Breite (-18 %) und Steilheit (-27 %) in Phase 4 der Erregungsleitung. Ursolsäure verminderte das monophasische Aktionspotential (-11 %) und die Refraktärzeit (-8 %). Harpagosid und Luteolin reduzierten den Druck in der Aorta (-12 %), den arteriellen Blutdruck (-8 %) und den pulmonalen Kapillardruck (-11 %). Der maximale dP/dT-Quotient wurde um 8 % vermindert und der links-ventrikuläre diastolische Druck um 13 % erhöht. Diese Wirkungen wurden als leichte Abnahme der Kontraktilität interpretiert.

Keine spasmolytischen Wirkungen zeigten sich am vorkontrahierten isolierten Meerschweinchendarm (Histamin-HCl, Acetylcholin, Bariumchlorid) für Harpagosid (6×10^{-4} mg) im Vergleich zu Papaverin [Eichler und Koch 1970].

Tunmann und Lux [1962] berichteten, dass in Studien mit Harpagosid an Ratten und Meerschweinchen keine Effekte auf Herz und Lungen bis zu einer Dosis von 1 mg/kg und keine diuretischen oder saluretischen Effekte in Dosen von bis zu 50 mg/kg gefunden wurden.

3.4.1.4 Pharmakokinetik

Die kinetischen Eigenschaften von Gesamtextrakten oder von einzelnen Inhaltsstoffen aus *Harpagophyti radix* (Iridoidglykoside bzw. Harpagosid) sind bisher kaum untersucht. Die Gründe hierfür sind zum einen die Komplexität eines Gesamtextraktes mit einer Vielzahl von Inhaltsstoffen, zum anderen, dass für die pharmazeutische Leitsubstanz Harpagosid dessen Beitrag an der Gesamtwirkung eines oder des Extraktes bisher nicht bekannt ist.

In den vorliegenden Arbeiten wurde über folgende experimentelle Daten berichtet:

In zwei verschiedenen Extrakten aus Teufelskrallenwurzel (2 und 7,3 % Harpagosid) erwies sich Harpagosid stabil über eine Inkubationsdauer von 90 Minuten bei 37°C im künstlichen Magensaft bzw. im künstlichen Darmsaft nach USP 23 (United States Pharmacopoeia). Die Inkubation von Harpagosid in Humanplasma bewirkte eine Abnahme des Gehaltes um ca. 15 % nach 105 Minuten [Loew et al. 1996].

Beim Schwein wurden 20 Minuten nach gastral Instillation eines Harpagophytumextraktes mit 400 mg Harpagosid in der *V. mesenterica* ein maximaler Wert von 52 ng/ml, in der *V. femoralis* 60 Minuten nach gastral Instillation ein Wert von 29 ng/ml gemessen [Chrubasik 1997].

Aus Humanuntersuchungen liegen folgende Daten vor:

In einer Studie an 6 Probanden erfolgten nach der oralen Einnahme von 600 mg eines 25 % Harpagosid enthaltenden Harpagophytum-Extraktes (keine weiteren Angaben) fortlaufende Harpagosidmessungen im Blut mittels HPLC-Methodik. Maximale Plasmaspiegel wurden nach 1,3 Stunden (32,2 ng Harpagosid/ml) erreicht. In einer weiteren Studie an 3 Probanden mit oraler Einmalapplikationen von 600 mg, 1200 mg und 1800 mg eines 9 % Harpagosid enthaltenden Harpagophytum-Extraktes (keine weiteren Angaben) wurden für Harpagosid maximale Plasmaspiegelwerte nach etwa 1,8 Stunden gemessen. Die Berechnungen der Area-Under-the-Curve (AUC) ergaben lineare Dosis-Abhängigkeiten, signifikant für die Korrelation zwischen der Dosis und der AUC. Die halbe Eliminationszeit (ED_{50}) lag etwa zwischen 4 bis 6 Stunden. Die Daten der zweiten Studie zeigten einen ersten Gipfel nach 1,8 Stunden, danach kam es zu einem schnellen Abfall und einem zweiten Gipfel nach 8 Stunden. Die Autoren schlossen daraus auf eine enterohepatische Zirkulation. Insgesamt sind diese Daten jedoch noch weiter zu verifizieren und insbesondere die eingesetzten Extrakte zu spezifizieren [Loew et al. 2001].

In-vitro wurde der Metabolismus typischer Iridoidglykoside aus *H. procumbens* durch humane Intestinalflora, isoliert aus den Fäzes, untersucht [Baghdikian B, Guiraud-Dauriac H, et al.]. Sowohl Harpagid, Harpagosid als auch 8-O-p-Coumaroyl-Harpagid wurden zu dem Pyridin-Monoterpenalkaloid Aucubinin B umgewandelt. Auch durch die Inkubation von Harpagid, Harpagosid und 8-O-p-Coumaroyl-Harpagid mit β -Glukosidase und Ammoniumacetat wurde Aucubinin B metabolisiert. Die Inkubation eines *H. procumbens*-Extraktes mit β -Glukosidase und Ammoniumacetat führte zur Bildung von Aucubinin B sowie der Bildung zweier bisher nicht beschriebener Pyridin-Monoterpenalkaloide [Baghdikian B, Ollivier E, et al. 1999].

Der In-vitro gefundene Metabolismus der Iridoidglykoside gibt einen Hinweis auf mögliche pharmakologisch aktive Stoffwechselprodukte nach intestinaler Passage. Das quantitative Ausmaß dieses Metabolismus kann derzeit nicht bewertet werden; es ist zu beachten, daß nach intragastraler Applikation eines Extraktes mit hohem Harpagosidgehalt auch unveränderte Substanz im Kreislauf nachgewiesen wurde. Aufgrund der komplexen Zusammensetzung des bzw. der Extrakte/s und der bisher nicht abschließend geklärten Frage nach den wirksamkeitsrelevanten Inhaltsstoffen, sind gezielte weitere pharmakokinetische Untersuchungen derzeit wenig sinnvoll.

3.4.1.5 Toxikologie

Einzelne Daten zu toxischen Eigenschaften wurden im Rahmen der experimentellen Untersuchungen begleitend mit erfasst. Über erste systematische Untersuchungen der Toxizität der Droge bzw. von Zubereitungen wurde von Schmidt [1983] berichtet.

Keine akuten toxischen Wirkungen wurden für den Tee (1 Teil Doge:2 Teile Wasser) bei Ratten (n=20) gefunden. Der LD₅₀-Wert wurde mit größer als 30 ml/kg KG berechnet. In der Prüfung auf orale chronische Toxizität wurden bei Applikation eines nicht charakterisierten Extraktes über 6 Monate bei 80 Ratten keine toxischen Veränderungen gefunden. Auch bei Hunden traten bei chronischer Gabe keine toxischen Veränderungen bzw. Organveränderungen auf [Schmidt 1983].

Whitehouse zitiert eine Studie mit Mäusen, bei denen als mittlere orale letale Dosis einer 10%igen wässrigen Lösung ein Wert von 220 ml/kg KG ermittelt wurde.

Whitehouse et al. 1983 berichten, dass Harpagophytum (mutmaßlich wässriger Ertrakt, Harpagosidgehalt zwischen 1,4 – 2 %) in weiblichen Swiss Webster Mäusen die akute LD₀ und LD₅₀ größer als 13,5 g/kg KG waren. In männlichen Wistar Ratten zeigten sich keine klinischen, hämatologischen oder allgemeinen pathologischen Zeichen nach 21 Tagen mit täglicher oraler Gabe von 7,5 g/kg KG des Extraktes. Nach 7tägiger oraler Gabe von 2 g/kg KG bei Ratten zeigten sich keinerlei Effekte auf die untersuchten Leberfunktionswerte wie u.a. Gehalte von Cytochromen und mikrosomalen Proteinen sowie dem Lebergewicht.

3.4.1.6 Zusammenfassung der pharmazeutischen und präklinischen Daten

In der Droge (und in Extrakten) sind als markante und typische Inhaltsstoffe Iridoidglycoside (mit vor allem Harpagosid) und Phenlyethanoide (ca. Acteosid und Isoacteosid) enthalten, für die eine Beteiligung an der Gesamtwirkung der Droge oder von Zubereitungen vorstellbar, nachgewiesen oder möglich sind.

Iridoidglycoside als auch Phenlyethanoide werden in wässrige und wässrig-alkoholische Extrakte überführt. Die Gehaltswerte liegen für beide Auszugsmittel für die Iridoidglycoside im Bereich zwischen 2-3 % und für die Phenlyethanoide für wässrige Extrakte bis zu 2 % und für wässrig-alkoholische zwischen 2,5-3 % [Boje 2002].

Sofern für diese beiden Stoffgruppen eine dominierende Beteiligung an der Gesamtwirkung angenommen werden darf, könnten - da bisher keine essentiellen Unterschiede in den Wirkqualitäten gezeigt wurden - prinzipiell

beide Extraktarten als pharmakologisch-therapeutisch gleichwertig betrachtet werden.

Wenn auch als Drogenausgangsmaterial jüngst nur die Droge aus *H. procumbens* definiert worden ist, so ist dennoch aufgrund der bisherigen Daten aus der Präklinik an einer gleichgerichteten Wirkung auch der Droge *H. zeyheri* nicht zu zweifeln. Der bisher erkennbare einzige Unterschied besteht in einer etwas weniger ausgeprägten Wirkung von *H. zeyheri* (s. hierzu bei Baghdikian et al. 1997 und bei Boje 2002).

Zu berücksichtigen ist aber vor allem, dass aufgrund der bis ca. Mitte der 90er Jahre praktizierten analytischen Methodik eine Unterscheidung beider Drogen- und damit auch von Extraktchargen bezüglich der anteiligen Verhältnisse oder Identitäten von *H. procumbens* oder *H. zeyheri* definitiv nicht möglich war. Die in den bis dahin durchgeführten und publizierten experimentellen und klinischen Studien eingesetzten Extrakte oder anderen Zubereitungen bestanden daher – und dies zeigen die vorliegenden wenigen Daten zu Extrakten aus früherer Zeit, die mit den modernen HPLC-Methoden nachanalysiert worden sind - aus Mischungen beider Arten.

Korrekt wäre es daher, auch die sekundären Speicherwurzeln von *H. zeyheri* als Droge bzw. Extraktausgangsmaterial zuzulassen. Die vorgeschlagene 8-PCHG-Kennzahl [Eich et al. 1998 u.a.] ist daher aus Sicht der Drogenhistorie – zumindest in dieser engen Grenze - keineswegs gerechtfertigt.

Die vorliegenden Ergebnisse aus den experimentellen Untersuchungen legen nahe, dass antiinflammatorische bzw. antiphlogistische sowie analgetische Wirkungen die Wirkprinzipien von *Harpagophyti radix* sind. Zwar sind die Ergebnisse nicht in jedem Detail deckungsgleich und es liegen auch widersprüchliche Daten vor, dennoch sollten diese Wirkungen, letztendlich auch wegen der klinischen Effekte bei Patienten, als plausibel betrachtet werden. Zudem ist anzunehmen, dass unterschiedliche experimentelle Bedingungen sowie Droge- oder Extraktqualitäten zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben (könnten).

3.5 Klinische Untersuchungen zu antirheumatischen Wirkungen bzw. Eigenschaften von wässrigen Extrakten und vergleichbaren Zubereitungen

Insgesamt liegen bis heute mehr als 20 Publikationen zu Studien mit Zubereitungen aus der Teufelskrallenwurzel bei Patienten mit verschiedenen rheumatischen Beschwerden vor. Nachgewiesen wurden für die Droge (als pulverisierte Droge oder als Tee) und für verschiedene Extraktzubereitungen u. a. eine Schmerzreduktion und eine Verbesserung der Mobilität.

Viele, vor allem ältere Studien wurden unkontrolliert bzw. offen durchgeführt. Nahezu alle jüngeren Studien entsprechen jedoch den heutigen Anforderungen an GCP-konforme Prüfdesigns bzw. den Empfehlungen zur Qualität von unkontrollierten Post-Marketing-Surveillance-Studien.

Im Folgenden werden primär die Studien im Detail berichtet, die mit oral angewandten wässrigen oder pharmazeutisch vergleichbaren Zubereitungen aus der Teufelskrallenwurzel im Anwendungsbereich der rheumatischen Erkrankungen bis 1999 durchgeführt und publiziert worden sind. Eine

Gesamtübersicht über alle bis 2004 publizierten Studien findet sich in Tabelle 3. In diese Übersicht wurden dann auch Ergebnisse aus Studien mit alkoholischen Extrakten aufgenommen.

Es wird darauf hingewiesen, dass der im Rahmen dieser durchgeführten Anwendungsbeobachtung für die Wirksamkeitsbewertung eingesetzte WOMAC-Score zum damaligen Zeitpunkt erstmalig für einen Teufelskrallenextrakt eingesetzt wurde. Nach 1999 ist dieser Bewertungsscore in insgesamt 3 Studien mit der Teufelskralle verwendet wurde. Darunter findet sich eine unkontrollierte Studie mit dem gleichen wässrigen Extrakt [Chrubasik et al. 2002] sowie 2 Studien mit wässrig-alkoholischen Extrakten [Fererick et al. 2001, Schendel 2001]. Diese Studien werden im Vergleich der Studienergebnisse in Kp. 9.3 mit berücksichtigt.

Tabelle 3: Übersicht der mit Teufelskralle Zubereitungen durchgeführten und publizierten klinischen Studien

Aufnahmediagnose	Studienart	Patientenanzahl	Studiendauer	Studienmedikation Dosierung/Tag	Bewertungsparameter zur Wirksamkeit	Ergebnisse zur Wirksamkeit: Zielparame-ter	Ergebnisse zur Wirksamkeit: Begleitparameter	Verträglichkeit	Quelle / Autor
Bis 1999 publizierte Studien									
Gonarthrose	EB	70	k.A.	D2-Injektion, z.T. + 2 Teeb.	Subjektive Bewertungen	-	Verbesserung von Schmerz und Beschwerden bei 90 % d.P.	Keine UE berichtet	Wilhelmer 1976
Arthrose, chronische Polyarthriti- s	EB	k.A.	≥ 2 Wochen	D2-Injektion, z.T. + 2 Teeb.	Subjektive Bewertungen	-	Bei Arthrose Reduzierung der Beschwerden, Verbesserung der Funktion; keine Effekte bei chronischer Polyarthriti- s	Keine UE berichtet	Zimmermann 1977
Rheuma div.	EB	> 500	Mehrere Wochen	2 Teeb.	Subjektive Bewertungen	-	Verbesserung oder Befreiung von Beschwerden	Keine UE berichtet	Schmidt 1978
Arthrose	EB	84	2-6 Monate	0,75-1,5 g E	Subjektive Bewertungen	-	Symptomatik verbessert	k.A.	Dahout 1979
Rheuma, schmerzhafte entzündliche Schübe	rk	50 (V25/P25)	28 Tage	V: 1,2 g E (DEV 2:1; AM Wasser; 2,5 g D); R: Phenylbutazon (Dosierung k.A.)	Subjektive Bewertungen	-	Symptomatik (u.a. Beweglichkeit, Morgensteifigkeit) und Schmerz verbessert	Keine UE berichtet	Schröffler 1980
Arthritis	uk	13	6 Wochen	1,2 g E (DEV 2:1; AM Wasser; 2,5 g D)	Bewertungen von Schmerz, Morgensteifigkeit, Ritchie-Index, Griffstärke u.a.	-	subj. und obj. Verbesserung (n.s.), Ritchieindex u. Griffstärke verbessert (n.s.)	1 x Therapieabbruch wg. Kopfschmerzen, Tinnitus, Anorexie, Geschmacksverlust	Grahame und Robinson 1981
Arthrosen, div.	uk	> 630	3-6 Monate	3-9 E (DEV 3:1; AM Wasser, 2,5% Irid; 9-27 g D)	Subjektive Bewertungen	-	Verbesserung der Beschwerden, Schmerz verringert	Gastrointestinale Beschwerden in einigen Fällen	Belaiche 1982
Rheuma div.	EB	600	> 6 Monate	2 Teeb + D2-Inj., Zusatzmedikation	Subjektive Bewertungen, Bewertung von Morgensteifigkeit	-	Morgensteifigkeit und Schmerz verringert, Einnahme der Zusatzmed. reduziert	Keine UE berichtet	Schmidt 1983
Arthrose (hauptsächlich Gon-, Cervic-, Polyarthrose)	pl	50	3 Wochen	2,4 g E (AM EtOH; 1,5% Irid.; ca. 4,8 g D), Placebo	Bewertung der Schmerzintensität	-	Schmerz verringert, vor allem bei moderat ausgeprägter Arthrose	gastrointestinale Beschwerden in beiden Gruppen (V: 4; P: 3), 1 x allergische Reaktion unter V, 1 x Kopfschmerzen unter P	Guyader, 1984
Rheuma	pl, db	89 (V44/P45)	2 Monate	2 g pulv. Droge (3% Irid.), Placebo	Schmerzintensität, Gelenkbeweglichkeit	-	Schmerz verringert (V -2,8, P -1,8; p=0,012), Beweglichkeit verbessert (V -6, P -2,3; p=0,019)	Keine UE aufgetreten	Lecomte und Costa 1992, 1997

Aufnahmediagnose	Studienart	Patientenanzahl	Studiendauer	Studienmedikation Dosierung/Tag	Bewertungsparameter zur Wirksamkeit	Ergebnisse zur Wirksamkeit: Zielparameter	Ergebnisse zur Wirksamkeit: Begleitparameter	Verträglichkeit	Quelle / Autor
Gesunde Probanden	pl	34 (V25;P9)	3 Wochen	2 g Droge (3% Irid.)	Effekte auf Eicosanoid-Produktion	-	Metaboliten der COX und 5-LOX unverändert	Keine UE berichte	Moussard et al., 1992
Lumbalgie akut/ Lumboischialgie	pl, db	118 (V59/P59)	4 Wochen	2,8 g E (DEV 1,5-2,5:1; AM Wasser, ca. 6 g D, ca. 50 mg HG), Placebo	Arhuser Rückenschmerzindex, Verbrauch an Rescuemedikation	Verbrauch an Rescuemedikation in beiden Gruppen verringert, einzelne Schmerzscores sign. verbessert	Schmerz verringert, Anzahl schmerzfreier Pat. erhöht, Beweglichkeit unverändert	3 UE unter Verum, 10 UE unter Placebo	Chrubasik et al., 1996
Lumbalgie akut/ Lumboischialgie	AWB	102	6 Wochen	1,8 g E (DEV 2,5:1, AM Wasser, ca 4,5 g D, 30 mg HG); mit und ohne koventionelle Therapie	Arhuser Rückenschmerzindex	-	vergleichbare Verringerung von Schmerz und Verbesserung der, Beweglichkeit	5 UE (GI-Beschwerden bzw. Ereignisse) in der H.-Extrakt-Gruppe	Chrubasik et al., 1997
Arthrosen, aktiv	pl, db	100 (V50/P50)	30 Tage	2,5 g E (DEV 1,5-2,5:1, AM Wasser, ca. 5 g D), Placebo	Schmerzintensität	-	Schmerz unter V deutlich stärker verringert	k.A.	Schmelz und Hämmerle 1997
Arthrosen, Arthritis, Traumata	uk	43	60 Tage	1,5 g pulv. Droge	Schmerzintensität, Gelenkbeweglichkeit	-	Schmerz, Bewegungsfähigkeit u. Morgensteifigkeit verbessert	2 x GI-Symptome	Pinget und Lecomte 1990, 1997
Lumbalgie akut/ Lumboischialgie	pl, db	197 (V65, V66, P66)	4 Wochen	600 mg E [50 mg HG], 1200 mg E [100 mg HG], AM k.A., Placebo	Schmerzfreiheit, Arhuser Rückenschmerzindex	dosisabhängig schmerzfrei (600 mg E: n=6, 1200 mg E: n=10, P: n=3)	Keine Gruppenunterschiede i.d. Schmerzbewertung	4 x GI-UE unter V (600 und 1200 mg E), 1 x unter P	Chrubasik et al. 1999
Lumbalgie akut/ Lumboischialgie	pl, db	65 (V31,P32)	4 Wochen	960 mg E (DEV 4,4-5:1, AM 60 % EtOH, ca. 4,5 g D), Placebo	verschiedene Schmerzqualitäten, mittels VAS bewertet	-	Schmerz verringert (V: -46%, P: +1%; p<0,001), Reduktion schmerzhafter Verspannungen (V: -29%, P: +14%; p<0,001)	4 GI-UE unter V und 2 unter P	Göbel et al., 1999
Lumbalgie akut/ Lumboischialgie	uk	130	8 Wochen	960 mg E (DEV 4,4-5:1, AM 60 % EtOH, 4,5 g D)	Schmerzskaalen, Arhuser Rückenschmerzindex, Beweglichkeit	-	Verbesserung der LWS-Beweglichkeit (+47%)	1 x GI Beschwerden, 2 x Schlaflosigkeit und Schwitzen	Laudahn 1999

Aufnahmediagnose	Studienart	Patientenanzahl	Studiendauer	Studienmedikation Dosierung/Tag	Bewertungsparameter zur Wirksamkeit	Ergebnisse zur Wirksamkeit: Zielparame-ter	Ergebnisse zur Wirksamkeit: Begleitparameter	Verträglichkeit	Quelle / Autor
Nach 1999 publizierte Studien									
Arthrosen und degenerative Erkrankungen	rk, db	122 (V62/R60)	16 Wochen	2,6 g pulv D (57 mg HG); R: Diacerhein 100 mg	Schmerzintensität, Lequesne Index	Vergleichbare Schmerzreduktion	Vergleichbare Verbesserung im Lequesne-Index	V: 16 UE, R: 26 UE (zumeist GI-Beschwerden)	Chantre et al. 2000
Arthrosen div.	AWB	1026	6 Wochen	960 mg E (AM 60% EtOH; DEV 4,4-5:1; ca. 5 g D)	VAS-Schmerz, Beweglichkeit	-	Verbess. von VAS-Schmerz und Beweglichkeit	k.A.	Engel 2000
Arthrosen und degenerative Erkrankungen	AWB	583	8 Wochen	960 mg E (AM 60% EtOH; DEV 4,4-5:1; ca. 5 g D)	WOMAC-Score	-	Verbess. von Schmerz und Steifigkeit, Dosis NSAR reduziert	6 UE	Schendel 2001
Arthrosen und degenerative Erkrankungen	pl, db	46	20 Wochen	960 mg E (AM 60% EtOH; DEV 4,4-5:1; ca. 5 g D)	WOMAC-Score	Responderate von 70,8 vs. 40,9 %	Verbess. WOMAC-Gesamt- und Teilscores (Schmerz, Steifigkeit, Funktions-Einschränkung)	16 UE in beiden Gruppen	Frerick et al. 2001
degenerativen rheumatischen Erkrankungen (Arthrosen, Spondylosen und Fibromyalgien)	AWB	675	8 Wochen	960 mg E (AM 60% EtOH; DEV 4,4-5:1; ca. 5 g D)	Bewertung von Bewegungsschmerz, Ruheschmerz nachts- und tagsüber, Funktionseinschränkung, Muskelverspannung, Druckschmerz, Morgensteifigkeit, Entzündungssymptomatik und Schwellung	-	Verbesserung um mindestens 50 % für alle erfassten Beschwerdeparameter:	6 leichte unerwünschte Ereignisse (3 x gastrointestinale Beschwerden, 1 x Schwitzen und 2 x Ödeme); gastrointestinale Beschwerden im Zusammenhang mit der Studienmedikation 2 x als gesichert und 1 x als wahrscheinlich bewertet	Ribbat und Schakau 2001
Lumbalgie akut/ Lumbo-ischialgie und Gon-/Cox-Arthrosen	AWB	Lumbago: n=104; Arthrose: n=146	8 Wochen	2,8 g E (DEV 1,5-2,5:1; AM Wasser, ca. 6 g D, ca. 50 mg HG)	Lumbago: Arhuser Rückenschmerzindex; Arthrose: WOMAC-Score	-	Verbesserung in allen Scores	27 vermutete UAW, 22 davon GI-Beschwerden	Chrubasik et al. 2002
Lumbalgie akut/ Lumbo-ischialgie	pl	88 (44/44)	6 Wochen	V: 2,8 g E (DEV 1,5-2,5:1; AM Wasser, ca. 6 g D, ca. 50 mg HG); R: Rofecoxib (12,5 mg/d)	VAS-Schmerz, Arhuser Rückenschmerzindex	Schmerzfreiheit bei 10 P unter V und bei 5 P unter R (kein signifikanter Gruppenunterschied)	Vergleichbare Ergebnisse in beiden Gruppen ((keine signifikanten Gruppenunterschiede) bzgl. VAS-Schmerz und Arhuser Rückenschmerzindex	14 UE in beiden Gruppen, hpts. GI-Beschwerden, 2 SUE unter Rofecoxib	Chrubasik et al. 2003

Abkürzungen: pl = placebokontrolliert, uk = unkontrolliert, mk = medikamentöse Vergleichsgruppe, rk = Referenzkontrolliert, db = doppelblind, AWB = Anwendungsbeobachtung, D2 = homöopathische Dilution D2, E = Extrakt, Irid. = Menge an Gesamtiridoiden, D = Droge, pulv = pulverisiert, HG = Menge an Harpagosid, AM = Auszugsmittel, R = Referenzmedikation, k.A. = keine Angabe, NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika, V = Verum (Harpagophyti radix), UE = unerwünschtes Ereignis, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, SUE = schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung, GI = gastrointestinal, P = Patient

Zu den Studien, die vor 1999 publiziert worden sind, und deren Ergebnissen im Einzelnen:

3.5.1.1 Anwendungsbereich: Arthrose

Es liegen mehrere ältere Erfahrungsberichte für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen vor, die als Medikation einen Tee aus der Teufelskrallenwurzel (2 x täglich 1 Teebeutel) [Dahout 1976, Schmidt 1978] oder den Tee mit zusätzlich periartikulären Injektionen (Quadellungen) mit einer homöopathischen Zubereitung aus der Teufelskralle (Dilution D2 - D4) [Wilhelmer 1976, Zimmermann 1977] erhalten hatten. Die Angaben in den Erfahrungsberichten sind nicht in allen Details für eine Darstellung und Bewertung ausreichend. Die Anwendungsdauer betrug, sofern Angaben gemacht wurden, mehrere Wochen. Deutlich verbesserten sich bei den insgesamt über 700 Patienten die Symptome Schmerz sowie Morgensteifigkeit. Einige Autoren berichteten über eine harnsäuresenkende Wirkung [Grünwald 1978, Schmidt 1978, Schmidt 1983, Wilhelmer 1983], die bei der Therapie rheumatischer Erkrankungen von Bedeutung sein könnte.

Konkrete Daten liegen aus folgenden Studien vor:

In einer Vergleichsstudie wurden 50 Patienten mit schmerzhaften, entzündlichen rheumatischen Schüben (Gelenk- und Weichteilrheuma oder Gicht) aufgenommen und mit einem wässrigen Teufelskrallenwurzelextrakt (DEV 1,5-2,5:1, entsprechend ca. 2,5 g Droge/d) oder mit Phenylbutazon (keine Dosierungsangabe) behandelt [Schröffler 1980]. Am Ende der Studie nach 4 Wochen wurde in der Teufelskrallen-Gruppe für 80 % der Patienten eine sehr gute, gute oder befriedigende Bewertung abgegeben im Vergleich zur Phenylbutazon-Gruppe mit 72 %. Der Schmerz wurde unter Teufelskrallentherapie bei 80 % (Phenylbutazon 72 %), die Gelenkbeweglichkeit bei 88 % (56 %) und die Morgensteifigkeit bei 84 % (68 %) gebessert. Für die Patienten mit der Diagnose Gicht zeigte sich bei 4 Patienten ein gutes oder befriedigendes Ergebnis im Vergleich zu nur 2 Patienten in der Vergleichsgruppe. Nebenwirkungen traten in der Teufelskrallengruppe nicht auf.

In einer offenen Verlaufsbeobachtung wurde bei insgesamt 630 Patienten mit Arthrosen (Gonarthrose n=282, Arthrose im Lumbalbereich n=87, verschiedene Formen der Coxarthrose n=78, Arthrosen im Cervicalbereich n=73, Arthrosen im Bereich der Brustwirbelsäule n=68 und Arthrosen im Bereich der Hand n=68, Rest Arthrosen in mehreren Gelenken) die Wirksamkeit eines sprühgetrockneten wässrigen Extraktes, in der Tagesdosis 9 und 27 g Droge entsprechend, bis zu 6 Monaten geprüft. Initial wurde der Extrakt entsprechend 9 g Droge eingesetzt; wenn sich die Beschwerden nach 3 Monaten nicht gebessert hatten, wurde die Dosis auf entsprechend 27 g Droge erhöht. Mit der initialen Anwendung von 9 g Droge für 3 Monate wurde bei 40 % der Patienten eine Verminderung der Schmerzen und eine Besserung der Symptomatik erreicht; der Effekt blieb über 6 Monate erhalten. Eine Erhöhung der Dosis nach 3 Monaten brachte nur in Einzelfällen eine weitere Besserung. Zur vorgesehenen Untersuchung nach 3 Monaten waren 133 Patienten nicht mehr erschienen (Drop-outs). Angaben zur Verträglichkeit oder zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurden nicht gemacht [Belaiche 1982].

In eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie wurden 50 Patienten mit Arthrosen eingeschlossen (Gonarthrose n=15, Polyarthrose n=14, Arthrose im

Halswirbelbereich n=11, Rhizarthrose (Wurzelgelenke der Gliedmassen) n=6 und je 2 Fälle mit Coxarthrose oder einer Arthrose im Lendenwirbelbereich). Über 3 Wochen erhielten die Patienten täglich 3 x 2 Kapseln mit jeweils 400 mg eines wässrigen Teufelskrallenwurzel-Extrakt oder Plazebo (Lactose). Im Vergleich zu Plazebo führte der Harpagophytum-Extrakt zu einer signifikanten Abnahme der Gelenkschmerzen, vor allem bei den Patienten mit einer moderat ausgeprägten Arthrose. Berichtet wurde über das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in beiden Gruppen, allerdings ohne eine Bewertung des kausalen Zusammenhanges und ohne eine Zuordnung zu den beiden Studienmedikationen. Bei einer Patientin mit einer idiopathischen Thrombopenie trat ein Erythem und Juckreiz auf. Weiterhin wurden je einmal Unwohlsein, Bauchschmerzen (mit spontanem Ausheilen), Durchfall und Obstipation berichtet. Die Autorin bewertete die Verträglichkeit als insgesamt gut [Guyader 1984].

In einer unkontrollierten Studie wurden 43 Patienten, davon 37 mit Arthrosen (Spondylarthrosen, Gonarthrose, Coxarthrose) und je 3 Patienten mit Arthritis oder nach Traumata oder chirurgischen Eingriffen mit einer Zubereitung aus Teufelskrallenwurzel (2 x 3 Kapseln täglich, enthaltend 250 mg pulverisierte Droge) über 60 Tage behandelt [Pinget und Lecomte 1985, 1997]. Am Ende der Therapie gaben 38 (88 %) der Patienten Beschwerdefreiheit oder eine sehr gut/gute Verbesserung der Symptomatik, 38 (88 %) eine sehr gute oder gute Verbesserung der Bewegungsfähigkeit und 28 (86 %) eine sehr gute oder gute Verbesserung der „Entrostungszeit“ (möglicherweise „Dauer der Morgensteifigkeit“) an. Erste Wirkungen waren bereits nach 8 Tagen zu beobachten. Zu beachten ist, daß zu den Zeitpunkten der Folgeuntersuchungen die Therapieeffekte nicht für alle Patienten dokumentiert wurden. Bei zwei Patienten traten als Nebenwirkungen Verdauungsstörungen auf (Übelkeit und Blähungen), die jedoch nicht zum Therapieabbruch geführt hatten.

In einer plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden 89 Patienten mit Arthrosen (Wirbelsäulenarthrose, Gonarthrose oder zervikale Arthrose) über 2 Monate mit einer Zubereitung aus Teufelskrallenwurzel oder Plazebo behandelt [Lecomte und Costa 1992, 1997]. Eine Kapsel der Verum-Medikation enthielt 335 mg sprühgetrocknete Droge, enthaltend 3 % Gesamtiridoide, ber. als Harpagosid. Die Tagesdosis betrug 3 x 2 Kapseln, somit 2.010 mg Extrakt mit 60 mg Gesamtiridoiden, ber. als Harpagosid. Beide Gruppen wiesen hinsichtlich Größe und Gewicht sowie der laborchemischen und klinischen Parameter Normalverteilung auf. Im Therapieverlauf ergab sich eine deutliche und mit der Therapiedauer zunehmende Schmerzverminderung (subjektiv bewertete Schmerzintensität, Score 0 – 10) sowie eine Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit (Messung der möglichen Rumpfbeugung durch Bestimmung des Finger-Boden-Abstandes). Obwohl die Wirkungen im Ausmaß auch von Tag 30 zu Tag 60 noch zunahmen, waren die Unterschiede zwischen Verum und Plazebo für Tag 30 und Tag 60 zu Tag 0, nicht jedoch für die Differenz zwischen Tag 30 und 60 statistisch signifikant. Unerwünschte Ereignisse traten im Verlauf der 2-monatigen Behandlung nicht auf. Die Sicherheitsparameter Blutsenkungsgeschwindigkeit, Harnstoff und Harnsäure, Kreatinin, ALT und AST zeigten keine Veränderung.

In einer plazebo-kontrollierten Studie wurde die schmerzlindernde Wirkung eines Teufelskrallenwurzel-Extraktes (1 Filmtbl. = 410 mg Trockenextrakt aus Teufelskrallenwurzel 2:1; Auszugsmittel nicht genannt, vermutlich Wasser) bei 100 Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (aktivierte

Arthrose: Verum 29, Plazebo 27; chronische Lumbalgie: Verum 14, Plazebo 17; weichteilrheumatische Affektionen: Verum 7, Plazebo 6) über eine Therapiedauer von 30 Tagen untersucht [Schmelz und Hämmerle 1997]. Die Patienten erhielten täglich 3 x 2 Tabletten der Teufelskrallen-Zubereitung (entsprechend 4,92 g Droge/d) bzw. Plazebo. Zu Beginn der Studie gaben 31 Patienten der Verum-Gruppe starke und 15 mittlere Schmerzen an (Plazebo 26 bzw. 24 Patienten). Bereits nach 10-tägiger Therapiedauer ergab sich ein deutlicher Effekt der Verum-Medikation gegenüber Plazebo. Am Ende der Studie gaben 15 Patienten der Verum- und 3 Patienten der Plazebo-Gruppe Schmerzfreiheit an. Leichte Schmerzen wurden von 28 Patienten in der Verum-Gruppe (Plazebo: 6), mittlere Schmerzen von 6 Patienten (Plazebo: 32) und starke von 1 Patient (Plazebo: 9) angegeben. Am ausgeprägtesten waren die therapeutischen Verbesserungen im Kollektiv mit chronischer Lumbalgie. Als Nebenwirkungen berichtete ein Patient der Verum-Gruppe über Diarrhoe, ein Patient der Plazebo-Gruppe über Gastritis.

3.5.1.2 Anwendungsbereich: Rückenschmerzen

Mehrere Studien mit gleicher Methodik der Bewertung der klinischen Wirkung liegen vor für Patienten mit Rückenschmerzen:

Patienten (n = 118) mit Rückenschmerzen (akute Lumbalgien bzw. Lumboischialgien in Ruhe und bei Belastung bei einem chronischen Rückenschmerzleiden von mindestens 6-monatiger Dauer) wurden in eine 4-wöchige randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie eingeschlossen [Chrubasik et al. 1996]. Die Patienten erhielten 3 x tgl. 2 Tbl. des wässrigen Trockenextraktes (gleiches Arzneimittel wie in der vorliegenden Studie verwendet; Tbl. = 400 mg Extrakt 1,5-2,5:1; in der Tagesdosis 50 mg Harpagosid enthaltend) oder ein identisches Plazebo. Die Daten von 109 Patienten (Verum-Gruppe n = 54; Plazebo-Gruppe n = 55) konnten nach Abschluss der Studie bewertet werden. 9 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus: 4 Patienten der Verum- und 4 der Plazebo-Gruppe erschienen nicht zur Abschlussuntersuchung; bei einem Patienten der Verum-Gruppe kam es nach Klimawechsel zu einer Tachykardie, weshalb die Therapie/Studie abgebrochen wurde. Vorgesehenes Zielkriterium war der Verbrauch der erlaubten Rescue- bzw. Begleitmedikation Tramadol. Neben den Kreislauf- und Laborparametern war der Arhuser-Rückenschmerzindex Nebenzielkriterium. Dieser Index setzt sich zusammen aus einem Schmerzindex (subjektive Schmerzmessungen mit visueller Analogskala [VAS] zum Zeitpunkt der Untersuchung, dem stärksten Schmerz innerhalb der vergangenen 2 Wochen und dem durchschnittlichen Schmerz der vergangenen 2 Wochen), einem Invaliditätsindex (15 Fragen zur Bewertung der Alltagskompetenz) sowie einem Index zur Bewegungseinschränkung (zusammengesetzt aus Funktionsprüfung der Rückenmuskeln, der Erfassung der Rückenmobilität und einem modifiziertem Schober-Test).

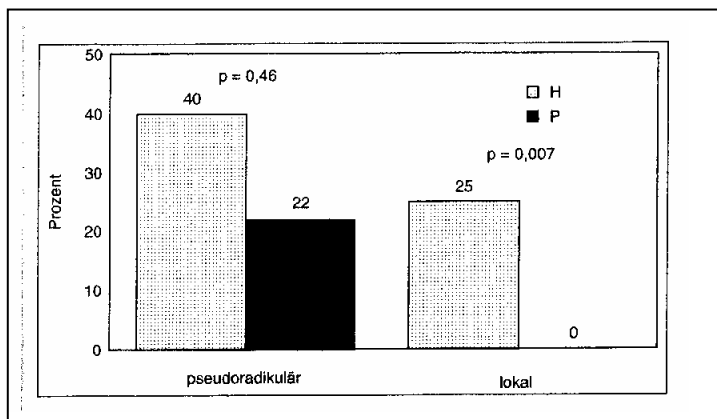


Abbildung 12: Relative mediane Änderung des Schmerzindex (Arhuser Rückenschmerzindex) bei Patienten mit pseudoradikulären und lokalen Rückenschmerzen (H = Harpagophytum-Gruppe; P = Plazebo) [Chrubasik et al. 1996d, Chrubasik 1997]

Da kurze Zeit nach Beginn der Studie in den täglichen Patienteninterviews deutlich wurde, dass die Patienten in beiden Gruppen trotz Schmerzen auf die Einnahme von Tramadol verzichteten, wurde ohne Entblindung die relative Veränderung des Arhuser-Rückenschmerzindex als neues Hauptzielkriterium definiert. In beiden Gruppen kam es zu einer relativen Verbesserung des Arhuser Rückenschmerzindex (Verum 20 %, Plazebo 8 %), im Gruppenvergleich jedoch nicht signifikant. Von den einzelnen Parametern des Index waren in der Verum-Gruppe signifikant verbessert im Vergleich zur Plazebo-Gruppe der Schmerzindex ($p=0,016$), der Schmerz bei Patienten der Subgruppe Schmerz ohne Ausstrahlung in die Beine ($p=0,007$) sowie der subjektive Schmerz zum Zeitpunkt der Abschlußuntersuchung ($p=0,011$). Für alle anderen Parameter des Arhuser Rückenschmerzindex konnten keine signifikanten Verbesserungen im Gruppenvergleich erkannt werden. Die Anzahl der Patienten ohne Schmerz nahm im Gruppenvergleich signifikant ($p=0,008$) zu. In der Verumgruppe wurde 2 x über Übelkeit und je 1 x über Herzrasen und Hustenreiz berichtet, in der Plazebogruppe traten insgesamt 10 unerwünschte Ereignisse auf. Die erhobenen Laborparameter waren unauffällig [Chrubasik et al. 1996].

In einer plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden 197 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Schmerz mit und ohne Ausstrahlung in die Beine; auf der 10-stufigen VAS-Skala ≤ 5) mit einem Teufelskrallenwurzelextrakt (Tagesdosis 600 oder 1200 mg Extrakt; DEV 6-9:1; keine Angaben zum Auszugsmittel; in der Tagesdosis entsprechend 50 oder 100 mg Harpagosid) oder mit Plazebo über 4 Wochen behandelt. Dokumentiert wurde initial und am Ende der Therapie der VAS-Schmerz und der Arhus-Rückenschmerzindex, täglich wurde in einem Telefon-Interview der subjektiv empfundene Schmerz in einem 5-stufigen Rating sowie der Verbrauch an der erlaubten Rescue-Medikation Tramadol (50 – 400 mg/die) abgefragt. Als Zielkriterium wurde der Anteil der Patienten definiert, die in der letzten Therapiewoche ohne Begleitmedikation mindestens 5 Tage schmerzfrei waren. Eingeschlossen wurden 65 Patienten in die Dosisgruppe 600 (G1), jeweils 66 in die Dosisgruppe 1200 (G2) und in die Plazebogruppe (GP). Das Zielkriterium erfüllten nach 4 Wochen Therapie 6 Pat. in der Gruppe G1, 10 in Gruppe G2 und 3 in der Gruppe GP ($p=0,027$, Cochrane-Armitage). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bzgl. des Arhuser-Rückenschmerzindex. Lediglich in den Subgruppenanalysen des aktuellen

Rückenschmerzes bei Patienten mit nicht in die Beine ausstrahlendem Schmerz (0,017), bei Patienten mit Schmerz bis maximal 7 auf der VAS-Skala ($p=0,0039$) und bei Patienten mit neurologischen Störungen ($p=0,34$; jeweils Kruskal-Wallis-Test) zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Verummedikation. Die Art und Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen, überwiegend leichte gastrointestinale Beschwerden, waren im Vergleich der Gruppen unauffällig [Chrubasik et al. 1999].

Publiziert wurde weiterhin eine Kohortenvergleichsstudie, die als multizentrische Anwendungsbeobachtung konzipiert wurde: Jeweils 51 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen erhielten 6 Wochen lang täglich einen wässrigen Harpagophytumextrakt (1800 mg/Tag mit 30 mg Harpagosid; DEV 2,5:1) oder eine Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Krankengymnastik, Massage und anderen physikalischen Therapien. Die Teufelskrallemedikation wurde entweder ausschließlich (17 Patienten) oder zusätzlich zur konventionellen Therapie (34 Patienten) angewandt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit diente der Invaliditätsindex und der Arhuser Rückenschmerz-Index. Im Ergebnis liess sich eine im Gruppenunterschied deutliche, jedoch nicht signifikante Besserung der Gelenkbeweglichkeit und der Invalidität erkennen. Auch beim Schmerzindex ergab sich eine annähernd gleiche Reduktion unter der konventionellen Therapie mit und ohne Harpagophytum, während sich der Schmerzindex unter alleiniger Harpagophytumtherapie signifikant gegenüber alleiniger konventioneller Therapie verringerte. Unter der Harpagophytum-Therapie traten 5 leichte unerwünschte Ereignisse (2 x Magenbeschwerden, 1 x Übelkeit, 1 x geringe Diarrhoe und 1 x Transpiration) auf, während unter der konventionellen Therapie keine Beschwerden berichtet wurden [Chrubasik et al. 1997].

3.5.1.3 Sonstige Rheumatische Indikationen

Lediglich eine Studie berichtet über die Anwendung bei Arthritis:

Mit einem wässrigen Teufelskrallenwurzelextrakt (DEV 1,5-2,5:1, entsprechend ca. 2,5 g Droge/d) wurden 13 Patienten mit deutlich stärker ausgeprägter rheumatischer Erkrankung (seropositive rheumatoide Arthritis, seronegative rheumatische Arthritis und psoriatische Arthropathie; BSG im Mittel auf 48 mm/h erhöht) in einer unkontrollierten Studie über 6 Wochen behandelt [Grahame und Robinson 1981]. Bei 4 Patienten wurde eine Verbesserung der Parameter Schmerz, Morgensteifigkeit, Ritchie-Index oder Griffstärke festgestellt, die jedoch im Gruppenschnitt nicht signifikant war. Ein Patient brach die Therapie nach 4 Tagen wegen Kopfschmerzen, Tinnitus, Anorexie sowie Geschmacksverlust ab, von den anderen Patienten wurden keine unerwünschten Wirkungen berichtet.

3.6 Zusammenfassung der klinischen Daten

In den vor 1999 publizierten Studien wurde über klinische Wirkungen der untersuchten Zubereitungen aus *Harpagophyti radix* bei Patienten mit arthrotischen rheumatischen Beschwerden oder Rückenschmerzen, in einer Studie auch bei Patienten mit chronischer Polyarthritis, gezeigt. Überwiegend wurden allgemeine bzw. studienspezifische Scores zur Bewertung der therapeutischen Effekte verwendet. Validierte Erfassungsinstrumente, wie z. B. der Arhuser Rückenschmerzindex bei Rückenschmerzen, kamen nur in einigen jüngeren Studien zum Einsatz.

Bei arthrotischen (degenerativen) Beschwerden beruht der empfundene Schmerz und die damit verbundene Gelenksteifigkeit bzw. Bewegungseinschränkung primär auf chronisch-pathologischen oder destruktiven Prozessen. Eine Rolle spielen dabei die lokalen Entzündungs- und Schmerzmediatoren aus der Gruppe der Kinine, Prostaglandine und Leukotriene. Bei Rückenschmerzen liegen nur bei einem Teil aller Betroffenen kausale Ursachen vor, wie z. B. Bandscheibenaffektionen und damit neuronale Reizungen; der weitaus größere Anteil weist unspezifische und multifaktorielle Ursachen aus, insbesondere auch psychogene Komponenten. Primär steht eine Schmerzsensation (bei Involvierung der Bandscheiben in die Beine ausstrahlend) im Vordergrund.

Es ist daher davon auszugehen, dass für den Therapieerfolg der Teufelskralle bei Rückenschmerzen hauptsächlich analgetische Wirkungen, bei arthrotischen Beschwerden gleichermaßen antiinflammatorische als auch analgetische Effekte bedeutsam sind.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass der Anspruch an die therapeutische Wirkung bei einer Arthrose ein etwas anderer als bei der Arthritis ist: bei ersterer stehen primär analgetische und mobilisierende pharmakologische Maßnahmen (Langzeittherapeutika) sowie bewegungs(mobilisierende)-therapeutische Anwendungen und später operative Maßnahmen, und nur bei (entzündlich) aktivierter Arthrose antiinflammatorische Pharmaka, im Vordergrund; bei der Arthritis hingegen antiinflammatorische und analgetische Pharmaka.

Insofern darf davon ausgegangen werden, dass die Effekte der Teufelskralle aus einer Kombination mehrerer Wirkprinzipien bestehen, nämlich antiinflammatorische und analgetische Effekte. Anderes wären im übrigen die Erfolge in der Therapie der nicht mit Bandscheibenproblemen kausal in Beziehung stehenden Rückenschmerzen nicht plausibel.

Aufgrund der bereits früh diskutierten experimentellen Wirkmechanismen wäre es ebenfalls vertretbar gewesen, Drogen- und Extraktzubereitungen aus der Teufelskrallenwurzel auch gezielt im Anwendungsbereich der entzündlichen rheumatischen Erkrankungen zu prüfen.

Da früher aus der erfolgreichen therapeutischen Anwendung bei der Arthrose bzw. bei Beschwerden des degenerativen rheumatischen Formenkreises berichtet wurde, ist diese therapeutische Erfahrung mit der verabschiedeten Aufbereitungsmonographie der Kommission E anerkannt worden.

Die publizierten Daten zur klinischen Anwendung von wässrigen Extrakten oder vergleichbaren Zubereitungen aus der Teufelskralle rechtfertigen eine Einstufung in die Evidenz-Klasse Ib (*Evidence obtained from at least one randomised controlled trial*).

Die Teufelskralle ist früher in Form der Teezubereitung angewandt worden. Bei der üblichen Praxis von 3 x täglich einer Tasse Tee aus einem Teelöffel, wird der wässrige Auszug aus einer Drogenmenge von etwa 4,5 g (3 x 1,5 g) zur Anwendung gebracht.

Es sollte davon ausgegangen werden, dass mit dem wässrigen Extrakt aus 4,5 g Droge eine mit dem Teeauszug vergleichbare Menge an Extraktivstoffen herausgelöst wird. Zumindest für Harpagosid ist dies jedoch nicht der Fall: Chrubasik, Sporer und Wink [1996b] wiesen nach, dass bei regulärer

Zubereitung eines Tees aus 4,5 g Droge (Tagesdosis) im Mittel 92 mg Harpagosid ausgelöst werden. Bei einer Reihenuntersuchung von Fertigarzneimitteln, enthaltend u.a. Extraktzubereitungen, wurden für Extrakte mit dem Auszugsmittel Wasser Tagesdosen von etwa 30 – 50 mg Harpagosid ermittelt [Chrubasik, Sporer und Wink 1996a] (der maximale Gehalt fand sich im übrigen in dem Fertigarzneimittel, das im Rahmen der im folgenden berichteten Anwendungsbeobachtung eingesetzt worden ist).

Aufgrund der positiven Ergebnisse einer placebo-kontrollierten Studie [Chrubasik et al. 1996] mit dem wässrigen Extrakt, enthaltend in der Tagesdosis 50 mg Harpagosid, sowie den Ergebnissen der vorstehend genannten analytischen Untersuchungen, wurde die generelle Forderung gestellt, nur Drogenzubereitungen in einer Dosis von mindestens 50 mg Harpagosid in der Tagesdosis als therapeutisch sinnhaftig anzuerkennen [Chrubasik, Sporer und Wink 1996ab]. Hierzu ist anzumerken, dass mittlerweile mehrere Studien publiziert wurden, in denen mit aner kennenswerter moderner Methodik positive Wirknachweise mit Drogenzubereitungen, in der Tagesdosis etwa 30 mg Harpagosid enthaltend, vorliegen.

Insofern kann die Forderung nach 50 mg Harpagosid in der Tagesdosis nicht grundsätzlich aufrechterhalten werden.

4 STAND DER ERKENNTNISSE ZUM KRANKHEITSBILD DER ARTHROSE BZW. DEGENERATIVEN GELENKERKRANKUNGEN UND DEREN THERAPIE

Mit der Bezeichnung Rheuma werden chronische Erkrankungen des Bindegewebes und schmerzhafter Störungen des Bewegungsapparates umfasst. Krankheiten, die in diese Bezeichnung mit eingeschlossen werden, haben unterschiedliche Ursachen (entzündlich, infektiös, degenerativ, metabolisch), unterschiedliche Lokalisationen (Gelenke, Sehnen, Muskulatur, Wirbelsäule) und Symptome. Ein Zusammenhang der Ursache und der Entwicklung der Krankheit ist nicht zu erkennen. Um die verschiedenen Varianten des Rheuma einzuschließen, wird auch von den Krankheiten des rheumatischen Formenkreises gesprochen. Diese umfassen die entzündlichen Formen der rheumatoiden Arthritis, entzündliche Spondylarthropathien, Kollagenosen, infektiöse Arthritis, reaktive Arthritis und akutes rheumatisches Fieber, aber auch die nicht-entzündlichen Formen der Arthrose und Osteoporose. Umschreibbar sind diese als Krankheiten unbekannter Ätiologie, deren Gemeinsamkeit in entzündlichen und/oder degenerativen Veränderungen im Bereich des Bindegewebes liegt.

Systematische Klassifikationen sind von verschiedenen Gesellschaften, wie dem American College of Rheumatology (ACR), der European League Against Rheumatism (EULAR) und der International League Against Rheumatism (ILAR) vorgenommen worden. Da die Erkrankungen so vielfältig wie die möglichen therapeutischen Verfahren sind, wurde bisher allerdings noch keine Klassifikation gefunden, die alle Beteiligten, Wissenschaftler und praktische tätige Mediziner, zufriedengestellt hätte.

Der Vielfalt der Krankheiten und der Beschwerden der Patienten mit rheumatischen Erkrankungen steht ein ebenso große Vielfalt an therapeutischen Zielen und Behandlungsmöglichkeiten gegenüber. Als primäre Ziele gelten – wenn nicht Heilung möglich ist – ein Aufhalten der Krankheitsprogredienz und eine Entzündungshemmung. Gelingt dies nicht oder nur teilweise, so können eine Schmerzlinderung, eine Erhaltung und Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit, die Prophylaxe und Behandlung von Behinderungen, Hilfe bei der Krankheitsbewältigung und Maßnahmen der (sozialen und beruflichen) Lebensführung das chronische Leiden des Betroffenen lindern und das Leben mit der Krankheit erträglicher gestalten.

4.1 Athrose und deren pathophysiologische Aspekte

Die Arthrose (Osteoarthritis, Arthrosis deformans) kann als eine degenerative, nichtentzündliche Erkrankung hauptsächlich aufgrund der fehlenden Entzündungsparameter, eingeschränkter Beweglichkeit, kurzfristiger Gelenksteifigkeit und radiologischer Merkmale von anderen rheumatischen Erkrankungen abgegrenzt werden. Prinzipiell können alle Gelenke von arthrotischen Veränderungen betroffen sein. Am häufigsten sind die Hände, die Wirbelsäule, die Hüfte und die Knie betroffen [Cicutini und Spector 1995, Pinals 1996].

Die Arthrosen stellen allerdings auch kein einheitliches Krankheitsbild dar. Zur Beschreibung der Erkrankungen werden verschiedene Ausprägungen und

Vorerkrankungen herangezogen, denen allen die Symptome Schmerz und Bewegungseinschränkung gemeinsam sind.

Gemäß der ICD-10 sind Hüft(Cox)- und Knie(Gon)-Arthrose als primäre Knorpelerkrankungen definiert, die mit schmerzhaften Bewegungseinschränkungen (Anlaufschmerz, Belastungsschmerz) bzw. Gehbehinderungen einhergehen. Eine Entzündung, wie eine Synovitis, kann, muss aber nicht etabliert sein; sie wird allerdings bei Patienten mit bereits länger andauernder Erkrankung regelmäßig zu finden sein [Pinals 1996].

Eine Arthrose ist ein zumeist langsam fortschreitendes Geschehen, bei dem die Knorpelschicht zerstört und der Knochen um- bzw. abgebaut wird. Grundlage des Prozesses scheint weniger ein degenerativer Prozess im Sinne eines Gelenkverschleißes zu sein, als vielmehr ein Gelenkumbau in Folge einer Verletzung des Knorpelgewebes. Die Knorpelschicht wird in Folge zuerst dicker und die Chondrozyten werden metabolisch aktiver. Veränderungen der subchondralen Trabekel führen zu einer verminderten Druckentlastung durch den spongiösen Knochen. Das Reparationsgewebe wird stärker belastet und mit fortschreitender Krankheitsdauer ändert sich das Gleichgewicht hinsichtlich einer Destruktion. Röntgenologisch wird eine Gelenkspaltverengung sichtbar und an den Rändern werden Osteophyten gebildet [Pinals 1996].

Die pathophysiologischen und biochemischen Vorgänge im bzw. am Gelenk, wie der Einfluss von Zytokinen auf die Chondrozytenaktivität, Proteasesynthese und die Struktur der Knorpelmatrix gelten inzwischen als gut untersucht; dass diese zellulären bzw. biochemischen Faktoren an der Arthrose beteiligt sind, ist unstrittig – dennoch gelten die eigentlichen Ursachen und Mechanismen der Arthrose im Grunde als noch nicht aufgeklärt [Westacott und Sharif 1996].

4.2 Epidemiologische Aspekte

Röntgenologische Untersuchungen ergaben eine Prävalenz im Bereich von 20 bis 30 % aller Männer und Frauen. Es ist allerdings zu beachten, daß viele Knorpelveränderungen im Röntgenbild nicht erfassbar sind. Mit dem Alter steigt die Prävalenz an, und wird bei über 60-jährigen mit 30 bis 90 % angegeben. Zu beachten ist, dass die klinischen Beschwerden der Betroffenen wenig mit dem erkennbaren Ausmaß der Gelenkschäden korrelieren; auch Patienten mit hochgradiger Gelenkspaltverengung können nahezu beschwerdefrei sein [Spector et al. 1991, Cicuttini und Spector 1995].

Als individuelle Risikofaktoren für die verschiedene Arthroseformen konnten Fehlstellungen des Gelenks, Übergewicht und fortgeschrittenes Alter des Patienten, sowie genetische Dispositionen identifiziert werden [Felson 1988, Hochberg et al. 1991, Cicuttini und Spector 1995]. Voraussetzung der Entwicklung einer Arthrose scheint jedoch fast immer eine Schädigung des Gelenkknorpels durch Gelenkfehlstellung, Trauma oder Überlastung zu sein.

4.3 Zur Therapie der Arthrose

Patienten suchen vor allem wegen der Symptome Schmerz, Gelenksteifigkeit und Bewegungseinschränkung therapeutischen Rat. Allerdings kann mit den bisher zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten allenfalls der degenerative Prozess aufgehalten werden - umgekehrt werden kann er nicht

[Cicuttini und Spector 1995]. Für die Therapie, die Verzögerung des Fortschrittes der Krankheit, werden zunächst physikalische Maßnahmen, wie Wärmepackungen, Elektrotherapie und Bewegungstherapie, zur Verbesserung der Durchblutung im Gelenk und Vermeidung von Fehlbelastungen im Vordergrund stehen.

Sofern eine zusätzlich pharmakologische Behandlung indiziert ist oder gewünscht wird, sollte auf möglichst nebenwirkungsfreie Analgetika und Antiphlogistika zurückgegriffen werden. Empfohlen werden vor allem nichtsteroidale Antiphlogistika mit deren unbestrittenen analgetischen und antiphlogistischen Wirkung. Allerdings stehen bisher kaum Arzneistoffe zur Verfügung, die gegenüber früheren Stoffen ein entscheidend verbessertes Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. Für die heute favorisierten COX-2-Inhibitoren, wie Rofecoxib oder Celecoxib, ist zwar eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu den anderen nicht-steroidalen Antirheumatika belegt; Daten zur Langzeitverträglichkeit liegen bisher jedoch nur wenige vor [Brune et al. 2000].

Andere Möglichkeiten bestehen in der Anwendung von topischem Capsaicin, intraartikulären Knorpelschutzpräparaten wie Natriumhyaluronat und ggf. auch Steroide zur Injektion [Henderson et al. 1994].

4.4 Zum Nachweis der Wirksamkeit von Arzneistoffen bei der Arthrose - objektive und subjektive Messverfahren

Als objektive Messparameter für die Bewertung des Schweregrades und des Verlaufs einer Arthrose können röntgenologische Untersuchungen (Osteophyten, Gelenkspaltverschmälerung), Blutsenkungsgeschwindigkeit, als auch die Prüfung der Viskosität der Synovialflüssigkeit eingesetzt werden [CDER 1999].

Da jedoch die subjektive Symptomatik – ungeachtet der Ausprägung bzw. des Vorhandenseins der objektiven Befunde – dominiert, fokussieren sich klinische Studien für die Bewertung eines Therapieerfolges bei Arthrose zunächst für die Bewertung eines kurzfristig für die Patienten relevanten Therapieerfolges auf die Bewertungen von Schmerz und Funktion; erst bei langfristiger Therapie kann sich – wenn überhaupt - ein Effekt in objektiv messbaren Parametern zeigen [CDER 1999].

Bei der Bewertung der für den Patienten subjektive imponierenden Parameter Schmerz und Bewegungseinschränkung ist zu beachten, dass die objektiv bestimmbaren Parameter der Bewegungseinschränkung wie Beugungswinkel oder Gelenkspalt oftmals kaum mit der vom Therapeuten beobachteten oder vom Patienten empfundenen Beeinträchtigung übereinstimmen. Subjektiv erfasste Parameter in Form von Skalen oder Fragen sind stark von der Formulierung der Fragen, der Situation des Patienten und dem Umfeld der Studie abhängig. Damit die Messungen und Ergebnisse auf alle Patienten anwendbar sind, müssen möglichst viele Aspekte der Beeinträchtigung erfasst werden.

Um eine Indikationsaussage zu rechtfertigen, inwiefern das Hauptsymptom Schmerz bei Arthrose durch einen Arzneistoff verbessert werden kann, sind daher subjektive Messverfahren unumgänglich. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen zur Erfassung der Therapieeffekte von verschiedenen Institutionen wieder. Die European League Against Rheumatism (EULAR)

empfiehlt den Lequesne Index, die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt und die Schmerzeinschätzung des Patienten. Von der amerikanischen Zulassungsbehörde, der Food and Drug Administration (FDA), werden neben der Bewertung von Schwellung, Rötung und Druckfestigkeit des Gelenks die Bewertung des Schmerzes und der Funktion mittels des Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index (WOMAC)- und des Lequesne-Indices empfohlen [CDER 1999, Lequesne et al. 1994, 1995, Bellamy 1995]. Die Osteoarthritis Research Society empfiehlt für Arzneimittel, die zur symptomatischen Behandlung der Arthrose eingesetzt werden, die Skalen des WOMAC-Schmerzscore als Hauptzielkriterium, als Nebenzieldaten die Bewegungseinschränkungsscore des WOMAC oder den Lequesne Index, außerdem die Gesamtbeurteilung durch den Arzt und die Patienten [Hochberg et al. 1997].

Dass solche Schmerzskalen empfohlen werden, beruht auf der inzwischen unumstrittenen Tatsache, daß Patienten durchaus in der Lage sind, ihre Symptome, Alltags- und Funktionseinschränkungen zuverlässig zu beurteilen. Vorausgesetzt, ihnen werden relevante Fragen in einer standardisierten Form gestellt. Besonders gilt dies für die Anwendung bei chronischen Krankheitsprozessen, wie gerade auch in der Rheumatologie. Wichtig ist hierbei die sorgfältige Auswahl für die jeweilige Fragestellung geeigneter Parameter und, sofern neuentwickelt, eine (Pilot-)Testung der Outcome-Instrumente, um deren Validität (Gültigkeit), Reliabilität (Zuverlässigkeit), und Sensitivität (Verlaufsempfindlichkeit) zu prüfen.

Die dokumentierten Bewertungen eines Patienten müssen in Zahlen umwandelbar sein, die mit denen derer von anderen Patienten verglichen werden können. Dies erfolgt - auch bei den scheinbar objektiven Kriterien wie Schmerz und Bewegungseinschränkung - mit mehrstufigen Likert- oder kontinuierlichen Analogskalen.

In der durchgeführten Anwendungsbeobachtung wurde - zum damaligen Zeitpunkt erstmalig für einen Teufelskrallenwurzelextrakt - eine deutsche validierte Version des WOMAC-Fragebogens [Stucki et al. 1996] eingesetzt. Der WOMAC-Fragebogen umfasst 24 Fragen aus 3 Bereichen, umfassend Gelenkschmerzen, Steifigkeit und körperliche Behinderung. Die Fragen des WOMAC stammen zum Teil aus anderen Fragebögen und wurden um Fragen ergänzt, die nach einer Befragung von Patienten mit Knie- und Hüftgelenksarthrose als bedeutsam erachtet wurden. Der WOMAC wurde ausgiebig psychometrisch getestet und ist bisher in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt worden [Sangha und Stucki 1997, Stucki 1997].

Wie bei objektiven Messkriterien auch, ist es zur Ermittlung der Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme notwendig, die kleinste Veränderung dieser Zielgröße festzulegen, die noch als therapeutisch bzw. klinisch relevant für den Patienten angesehen wird. Ein Unterschied, der gerade noch klinische Relevanz aufweist, kann nur rein empirisch aufgrund des subjektiven Eindrucks von Patienten und/oder Ärzten ermittelt werden und ist deshalb deutlich situations- und personenabhängig. Während die Festlegung dieser Grenze bei harten Studienendpunkten wie bei einem kardialen Ereignis noch einfach nachzuvollziehen ist, kommt bei der Schmerzmessung oder anderen sogenannten „weichen“ Parametern wie der Bewertung der Wirksamkeit, der Beurteilung der Beeinträchtigung des Alltags, der Funktionalität etc., zur

Einschätzung der klinischen Relevanz noch die Subjektivität des Zielkriteriums hinzu.

Um für Arthrostudien wissenschaftlich haltbare Grenzwerte der klinischen Relevanz festzulegen, wurden von 6 Rheumatologen bei einem sogenannten „Delphi-Konsensfindungs-Experiment“ für gängige Messkriterien die nachfolgend aufgeführten Werte ermittelt und vorgeschlagen [Bellamy et al. 1992abc]. Eine solche Festlegung der klinischen „Relevanz(grenze)“ stellt angesichts der unüberschaubaren Vielzahl von Beiträgen, die ausschließlich die „statistische Signifikanz(grenze)“ im Focus hatten, einen großen Schritt in Richtung therapeutischer Standardisierung dar; vielleicht vergleichbar der Anerkennung der 5%-Schranke (0,05) als Grenzwert für eine statistische Signifikanz.

Die Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten versucht, den Zustand eines Patienten oder die Veränderung des Zustandes mit einer Frage zu erfassen (z.B. „Wie beurteilen Sie die Wirksamkeit?“). Geantwortet wird primär mit mehrstufigen Likertskalen, aber auch die visuelle Analogskala (VAS) kann verwendet werden. In der Konsensuskonferenz wurde auf der 10 cm-VAS-Skala eine Verbesserung von 1,5 cm für die Gesamtbeurteilung der Schmerzen als klinisch relevant für die Bewertung der Arthrose insgesamt („Global Assessment of Disease Activity“) und für die Bewertung des Patienten 2,0 cm angegeben. Diese Veränderungen entsprechen Verbesserungen von ca. 15-20 % (bezogen auf die Skala von 0-10). Vergleichbar gilt eine Verbesserung der Gesamtbeurteilung des Arztes um 1,5 cm auf der 10 cm-VAS-Skala (15 %) als klinisch relevant.

Auch an anderer Stelle wurde für Outcome-Variablen wie dem WOMAC-Index oder dem SF-36 (zur Beurteilung der Lebensqualität) eine relative Änderung von mehr als 12 % bezogen auf den Ausgangswert oder eine Änderung von 6 % bezogen auf den maximalen Score als minimale klinische bedeutende Differenz (MCID; minimal clinically important difference) bewertet [Angst et al. 2001]. An anderer Stelle wurde eine Veränderung von 20 % bezogen auf den Ausgangswerte als klinisch relevant betrachtet [Bellamy, persönliche Mitteilung, zit. nach Schmid 1998]. In Studien bei chronischer Arthritis gelten ebenfalls Veränderungen von 20 % als klinische Verbesserung [Felson et al. 1993, 1995].

Diese Vorgaben und Empfehlungen sind für die Bewertung der Ergebnisse von klinischen Studie, hier auch für die spätere Bewertung der Ergebnisse der hier durchgeführten Anwendungsbeobachtung von Bedeutung.

5 ZU DEN METHODEN UND ZUR ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

5.1 Zur Auswahl des wässrigen Extraktes aus der Teufelskralle (Doloteffin) als Studienmedikation

Wie bereits im Kapitel 3.1 zur Historie der Teufelskralle ausgeführt, wurden über lange Jahre nach Einfuhr der Teufelskralle als Arzneimittel auf dem deutschen bzw. europäischen Markt die (geschnittene und getrocknete) Droge für die Zubereitung eines Tees, wässrige Extrakte, evtl. auch alkoholische Extrakte sowie die homöopathische Dilutation (für die parenterale Applikation) verwendet. Die heute ebenfalls in klinischen Studien untersuchten alkoholischen Extrakte sind erst seit ca. 1999 als Neuzulassung bzw. Neuentwicklung auf dem deutschen Markt eingeführt worden.

Aus historischer Sicht sind daher der wässrige Tee-Auszug und Extrakt als die über lange Jahre etablierten Anwendungsformen der Teufelskralle zu betrachten.

Bis zum Zeitpunkt der Planung und Initiierung der Anwendungsbeobachtung (Aufnahme des ersten Patienten im November 1999) lagen für die Teufelskrallenwurzel (als Droge oder Extrakte) nur wenige, zumeist ältere Daten aus der klinischen Anwendung bei rheumatischen Erkrankungen vor (s. hierzu Tabelle 3):

Für einen der zuerst zugelassenen wässrigen Extrakte (Doloteffin[®], Ardeypharm GmbH, Herdecke) wurde in einer kontrollierten Studie eine signifikante Wirkung bei Patienten mit akuten Rückenschmerzen nachgewiesen [Chrubasik 1996]. Hier erfolgte die Bewertung der Wirksamkeit mit einem validierten Index, dem Arhuser Rückenschmerzindex. Mit diesem Score bewerten die Patienten ihr Schmerzempfinden, die Einschränkung der Alltagskompetenz sowie die Bewegungseinschränkung. Der therapeutische Erfolg wurde an der Verbesserung dieses Indices im Bereich von etwa 20 % und an der Reduktion des Schmerzempfindens um etwa 33 % (im Vergleich zu Placebo) ersichtlich. In einer aktuellen Studie zeigte sich mittlerweile ein mit dem COX-2 Inhibitor Rofecoxib (Vioxx[®]) vergleichbarer Effekt (Bewertung der Anzahl schmerzfreier Patienten) nach 6wöchiger Therapiedauer [Chrubasik et al., 2003].

Um eine Extrapolation bezüglich der Wirksamkeit bei der Arthrose für den wässrigen Extrakt ableiten bzw. diskutieren zu können, wurde dieser für die vorgesehene Anwendungsbeobachtung ausgewählt.

5.2 Generelle Eignung und Besonderheiten der Methodik der Anwendungsbeobachtung für die klinische Forschung

Die nach der Zulassung eines Arzneimittels andauernde und praxisnahe klinische Forschung wird gemäß internationalem Konsensus als Phase IV-Forschung, im englischen als „*post-marketing surveillance*“ (PMS),

bezeichnet. Sie umfasst sowohl die Methoden der klinischen Prüfung der Phase IV, als auch die der Anwendungsbeobachtung (AWB; englisch: *observational cohort study*, *observational study* oder *drug monitoring study* [Benson und Hartz 2000, MCA 1994, Waller et al. 1992]).

Postmarketing studies im eigentlichen Sinne umfassen AWBen, epidemiologische und vergleichende epidemiologische Studien. Explizit muß erwähnt werden, daß mit der „echten“ klinischen Prüfung der Phasen II-III und auch IV nicht die reguläre medizinische Anwendung abgebildet wird: dies ist bedingt durch die Patientenselektion über die Ein- und Ausschlußkriterien und durch die Vorgabe der diagnostisch-therapeutischen Maßnahmen einer klinischen Studie. Hier können nur Konzepte, die den Praxisalltag, also die Routineanwendung in der täglichen Praxis erfassen, den medizinischen Nutzen dokumentieren. Insofern kommt der sorgfältig geplanten, durchgeführten, ausgewerteten und dokumentierten bzw. berichteten AWB eine entscheidende Funktion für den Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung zu.

Als die wichtigsten Zielsetzungen der gesamten Phase-IV-Forschung gelten folgende Bereiche [GPHY 1996, BfArM, Denes und Gorbauch 1990, Kraft et al. 1997, Victor et al. 1997]:

- Gewinnung von neuen Erkenntnissen zur Wirksamkeit: insbesondere unter den Bedingungen der alltäglichen medizinischen Praxis bei regulären ambulanten Patienten, Erweiterung der untersuchten Patientenpopulationen, Erfassung von erwünschten Langzeiteffekten, Therapievergleich zu anderen pharmakologischen oder nicht-pharmakologischen Maßnahmen;
- Gewinnung von neuen Erkenntnissen zur Verträglichkeit: Erfassung seltener Nebenwirkungen, Aufdecken von Wechselwirkungen, Erfassung von unerwünschten Langzeiteffekten;
- Auffindung/Hinweise von/auf neue/n Indikationen;
- Erkenntnisse zur Praktikabilität, Akzeptanz, Compliance der Patienten;
- Erkenntnisse zum Verordnungs- und Verschreibungsverhalten unter alltäglichen Praxisbedingungen.

Bis auf den Nachweis neuer oder erweiterter Indikationen ist die Beantwortung all dieser Fragestellungen mittels der Methodik einer AWB möglich.

In der Vergangenheit hatten sich verschiedene Arbeitsgruppen mit der Methodik der AWB befaßt und Empfehlungen zur Durchführung, Auswertung und Ergebnisdarstellung erarbeitet [GPHY 1996, Hönig et al. 1998, Kraft et al. 1997, Linden et al. 1994, Manniche et al. 1994, Selbmann 1996, Victor et al. 1997]. Diese Beiträge führten letztendlich zu einer Bekanntmachung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Bundesanzeiger [BfArM 1998]. Hierin wurde erstmals seitens der Zulassungsbehörde der methodische Stellenwert von Anwendungsbeobachtungen anerkannt. Allerdings setzt die Verwendung von AWBen zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit voraus, dass Planung, Durchführung und Auswertung wissenschaftlich nachvollziehbaren Kriterien entsprechen.

Für pflanzliche Arzneimittel stellt die Methodik einer AWB eine sinnvolle Ergänzung zur GCP-konformen klinischen Prüfung (gem. § 40/41 AMG) dar.

So werden ein Großteil phytotherapeutischer Fertigarzneimittel zur Therapie vorübergehender Gesundheitsstörungen, bei Befindlichkeitsstörungen mit Krankheitswert und bei Erkrankungen mit einem chronischen Verlauf eingesetzt werden. Dies ist in vielen Fällen trotz nur "leicht" ausgeprägter Wirkungen auf die gleichzeitige gute Verträglichkeit und ausgezeichnete Akzeptanz durch die Patienten zurückzuführen. Mit AWBen können daher gezielt Daten gewonnen werden, die das Anwenderspektrum und die Wirkeigenschaften der betreffenden Produkte im Praxisalltag bzw. der Routineanwendung exakt aufzeigen. Ebenfalls können mit AWBen leicht Daten zur Abschätzung und Bewertung der Langzeit-Wirkung und – Verträglichkeit gewonnen werden. In all diesen Fällen können AWBen einen wesentlichen Beitrag zum Erkenntnisstand leisten und bieten bei manchen Fragestellungen einen Vorteil gegenüber der klinischen Prüfung.

5.3 Zur Auswahl der Verfahren zur Erfassung der Wirksamkeit im Rahmen der durchgeführten Anwendungsbeobachtung

Der Methodik der unbeeinflussten ärztlichen Routineanwendung gemäß sind apparative oder andere objektive Meßverfahren eher selten im Rahmen von AWBen anwendbar. Andererseits ist die Bedeutung der inhaltlichen Aussagen von AWBen gering, wenn individuell erstellte oder konstruierte Befund- oder Symptomenscores zur Anwendung kommen. Ein Vergleich der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit mit den Ergebnissen aus Studien mit anderen Pharmaka bei der gleichen Indikation, explizit als eines der Ziele von AWBen genannt, ist so kaum möglich. In vielen Fällen erlauben die gewählten „Scores“ oder „Skalen“ zumeist nur eine Aussage zur „allgemeinen“ oder „globalen“ Wirksamkeit und Verträglichkeit (von „sehr gut“ bis „sehr schlecht“), die für eine eingehende Bewertung und Diskussion der Ergebnisse recht unbefriedigend sind. Gezielte Aussagen zu den therapeutischen Wirkungen, die sich bei typischen Einzelsymptomen unterschiedlich zeigen, sind schwer abzuleiten.

Werden dagegen in AWBen die gleichen methodischen Ansätze wie in klinischen Studien verwendet, wie z. B. bei Johanniskraut-Extrakten der HAMD-Score, ermöglicht sich hierdurch die Möglichkeit eines Vergleiches mit den Ergebnissen aus anderen Studien (Vergleichs-, Referenz-, Plazebo-Therapie; auch mit den Erkenntnissen zu chemisch definierten Arzneistoffen).

Einen wichtigen Ansatz bei AWBen kann die Erfassung der therapeutisch langfristigen Ergebnisse, des sogenannten „Outcomes“, darstellen. Um dies zu verstehen ist zu beachten, dass Gesundheit nicht nur definiert ist als die reine Abwesenheit von Krankheiten, sondern auch als das Wohlbefinden auf körperlicher, seelischer und sozialer Ebene. Der Bereich der Lebensqualität bzw. des patienten-zentrierten Gesundheitsstatus hat daher eine zunehmende Bedeutung für jede therapeutische Intervention, besonderes bei chronischen Erkrankungen. Die Entwicklung eines qualitativ hochstehenden Gesundheitswesens bedingt eine evidenz- und patientenorientierte und zugleich effiziente und damit kostengünstige Medizin. Dabei reicht es nicht aus, in Studien lediglich die Wirksamkeit und Effizienz von präventiven, therapeutischen oder rehabilitativen Ansätzen zu untersuchen – es ist auch eine kritische Überprüfung der in der Wirksamkeitsforschung gewonnenen Erkenntnisse in der Praxis wichtig. Auf diesem Wege erfaßt wird das gesamttherapeutische Ergebnis, das Outcome.

Patienten sind durchaus in der Lage, ihre Symptome, Alltags- und Funktionseinschränkungen zuverlässig zu beurteilen. Vorausgesetzt, ihnen werden relevante Fragen in einer möglichst standardisierten Form gestellt. Auch von ärztlichen Fachgesellschaften und Verbänden wurde in den letzten Jahren wiederholt gefordert, die Aussagekraft der klinischen Effektivität von Arzneistoffen vermehrt an den Effekt der Langzeittherapie, dem Outcome, zu koppeln, und weniger an kurzfristig erzielbaren Effekten auf z.B. der reinen Befundebene. Eine umfangreiche Auflistung hierzu findet sich z. B. in den Therapieleitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Zulassungsbehörden haben solche Leitlinien (direkt oder indirekt) aufgegriffen und empfehlen eine Berücksichtigung dieser Erkenntnisse für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit; siehe hierzu z. B. die Guidelines der amerikanischen FDA und der EMEA (siehe auf deren Webseiten). Verstärkt gilt dies für die Anwendung bei chronischen Krankheitsprozessen, die in den letzten Jahren in den Mittelpunkt der pharmakologischen Forschung gerückt sind. Diese Krankheiten stellen im Besonderen ein Anwendungsgebiet der Phytopharmaka dar; z. B. in der Rheumatologie und Gastroenterologie. Wichtig ist hier die sorgfältige Auswahl für die jeweilige Fragestellung geeigneter Parameter und, sofern neuentwickelt, eine (Pilot-)Testung der Outcome-Instrumente um deren Validität (Gültigkeit), Reliabilität (Zuverlässigkeit), und Sensitivität (Verlaufsempfindlichkeit) zu prüfen.

Bei rheumatischen Erkrankungen sind vorrangige Therapieziele die Verbesserung der Lebensqualität und die Erleichterung des normalen Alltags. Erreicht werden kann dies durch eine Linderung oder Befreiung von Schmerzen, eine Verbesserung der Bewegungsfunktionen, eine Verhinderung bleibender Funktionseinschränkungen oder ein Aufhalten der Erkrankungsprogredienz.

Bei der Erfassung des Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualität lassen sich prinzipiell 3 verschiedene Verfahren unterscheiden: die Beurteilung durch einen Mediziner, die Durchführung standardisierter Aktivitäten durch den Patienten und deren Beurteilung (z. B. Keitel Index) und die Beantwortung standardisierter Fragebögen seitens der Patienten [Stucki 1997]. Fragebögen zur Erfassung des krankheitsspezifischen Gesundheitsstatus eignen sich vor allem zur Erfassung von klinisch relevanten Veränderungen als Konsequenz der Behandlung. Da solche Fragebögen gewöhnlich für eine definierte Erkrankung bedeutsame Elemente beinhalten, sind sie verlaufsempfindlicher als allgemeinere Fragebögen, wie z. B. die in abgewandter oder vereinfachter Form häufig eingesetzte Clinical-Global- Impressions (CGI)-Skala. Krankheitspezifische Fragebögen sind dabei genauso zuverlässig wie traditionelle klinische Meßparameter (z. B. gemessene Gehstrecke) oder Laborwerte [Sangha und Stucki 1997].

Es existieren bereits verschiedene validierte „Standardinstrumente“ (Selbstbeurteilungsfragebögen) zur Erfassung des Gesundheitszustandes bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. Sie alle erfassen Schmerzen und die körperliche Funktionsfähigkeit. So wurden z. B. für die Osteoarthrose der Lequesne-Index [Lequesne et al. 1987] und der Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index (WOMAC) [Stucki et al. 1996], für die rheumatoide Arthritis der Health Assessment Questionnaire (HAQ) [Brühlmann et al. 1994, Fries et al. 1980], die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) [Felson et al. 1993, 1995] oder die von Paulus [Paulus

et al. 1990], und für Rückenschmerzen der Arhus-Rückenschmerzindex [Manniche et al. 1994] entwickelt und für die Anwendung empfohlen. Alle diese Selbstbeurteilungsfragebögen werden bereits in klinischen Studien eingesetzt und sind daher prinzipiell auch für eine Bewertung der Wirksamkeit in AWBen geeignet.

Andere Indikationsbereiche, für die psychometrische Messverfahren zur Verfügung stehen, sind z. B. psychiatrische bzw. psychologische und gastro-intestinale Erkrankungen [siehe hierzu auch in Wegener et al. 2003].

5.3.1 WOMAC-Fragebogen

Es existieren validierte Standardinstrumente zur Erfassung des Gesundheitszustandes bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. Sie erfassen Schmerzen und die körperliche Funktionsfähigkeit. Der Lequesne-Index und der Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index (WOMAC) wurden gezielt hingegen für Patienten mit Osteoarthrose entwickelt. Der Lequesne-Index, der unabhängige Skalen für Knie und Hüfte beinhaltet, ist bisher jedoch noch nicht ausreichend validiert worden [Sangha und Stucki 1997]. Sowohl der WOMAC als auch der Lequesne-Index werden auch für die Verwendung bei Medikamentenprüfungen empfohlen [Sangha und Stucki 1997].

In dieser Anwendungsbeobachtung sollte für eine Teufelskrallenwurzel-Zubereitung erstmalig der WOMAC-Fragebogen für die Erfassung der Wirksamkeit bei Osteoarthrose eingesetzt werden. Dessen Validität (Gültigkeit), Reliabilität (Zuverlässigkeit), und Sensitivität (Verlaufsempfindlichkeit) wurde nachgewiesen [Stucki et al. 1996]. Der Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index (WOMAC) ist ein 24-Item-Fragebogen, der die Bereiche Gelenkschmerzen, Steifigkeit und körperliche Behinderung erfaßt. Die Items stammen zum Teil aus anderen Fragebögen und wurden um Fragen ergänzt, die nach einer Befragung von Patienten mit Knie- und Hüftgelenksarthrose als wichtig erachtet wurden. Der WOMAC wurde ausgiebig psychometrisch getestet und ist bisher in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt worden. Der WOMAC-Score, das am häufigsten eingesetzte Meßinstrument bei Patienten mit Arthrosen [Sangha und Stucki 1997, Stucki 1997], liegt in einer deutschsprachigen und validierten Fassung vor [Stucki et al. 1996], die in dieser Studie eingesetzt wurde.

Der WOMAC-Bogen umfaßt drei Skalen mit insgesamt 24 Fragen: 5 Schmerzfragen, 2 Fragen zur Steifigkeit und 17 Fragen zur körperlichen Tätigkeit, wobei zur Bewertung eine 10stufige numerische Graduierungsskala („keine Schmerzen oder Schwierigkeiten“ bis zu „extreme Schmerzen oder Schwierigkeiten“) eingesetzt wurde (s.a. Anlage 2):

Fragen zu den Schmerzen

Wie starke Schmerzen haben Sie beim

- Gehen auf ebenem Boden
- Treppen hinauf- oder heruntersteigen
- Nachts im Bett
- Sitzen oder Liegen
- Aufrecht stehen?

Fragen zur Steifigkeit

- Wie stark ist die Steifigkeit gerade nach dem Erwachen am Morgen?
- Wie stark ist Ihre Steifigkeit nach Sitzen, Liegen oder Ausruhen im späteren Verlauf des Tages?

Fragen zur körperlichen Tätigkeit

Wie groß sind Ihre Schwierigkeiten beim/bei

- Treppen hinuntersteigen
- Treppen hinaufsteigen
- Aufstehen vom Sitzen
- Stehen
- Sich zum Boden bücken
- Gehen auf ebenem Boden
- Einsteigen ins Auto/Aussteigen aus dem Auto
- Einkaufen gehen
- Socken/Strümpfe anziehen
- Aufstehen vom Bett
- Socken/Strümpfe ausziehen
- Liegen im Bett
- Ins Bad/aus dem Bad steigen
- Sitzen
- Sich auf die Toilette setzen/Aufstehen von der Toilette
- Anstrengenden Hausarbeiten
- Leichten Hausarbeiten?

5.3.2 CGI-Skala

Ergänzend wurden für eine standardisierte abschließende Bewertung der Wirksamkeit, der Zustandsänderung (Gesamtzustand des Patienten) und der unerwünschten Wirkungen bzw. Therapie-Risiken die Clinical-Global-Impressions-Item Nr. 2, 3.1 und 3.2 abgefragt [CIPS 1996]. Das Meßinstrument der CGI-Skala wird als ein Standard für die arztseitige Bewertung der Wirkungen und der Verträglichkeit einer Therapie betrachtet, wenn auch Kritik an dessen Aussagekraft geäußert wurde [Beneke und Rasmus 1992].

5.3.3 Klinische Bewertung und ARI-Schmerz-Index

Die Bewertung und Dokumentation der Schmerzen erfolgte standardisiert mit dem modifizierten Arhuser Rückenschmerzindex (ARI) [Manniche et al. 1994]. Bei diesem Index werden die Schmerzen des Patienten für das betroffene Gelenk durch den Arzt mit einer VAS-Skala (0-100 mm) erfasst. Die Fragen beziehen sich auf den „subjektiven Schmerz zum Zeitpunkt der Untersuchung“, den „schlimmsten Schmerz der letzten 14 Tage“ und den „durchschnittlichen Schmerz der letzten 14 Tage“.

Die weiteren durch den Arzt erstellten klinischen Befunde: Druckschmerz (Gelenke), Bewegungseinschränkung, Gelenkgeräusche, Gelenkschwellung, Rötung sowie Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (alle bewertet auf einer 4-stufigen Skala von 0 = “nicht vorhanden” bis 3 = “stark”) stellen eine

regelrechte Bewertung des klinischen Beschwerdeprofils durch den Arzt bei einer Routineuntersuchung dar.

5.4 Weitere Details zur Planung der Anwendungsbeobachtung

5.4.1 Erfassung der Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurden erfasst mittels der:

- Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit durch den Arzt (CGI-Item 3.2),
- Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch den Patient (modifizierter CGI-Item 3.2),
- Erfassung von unerwünschten Ereignissen und deren ärztliche Bewertung.

5.4.1.1 Sicherheitslabor

Eine Dokumentation von laborchemischen Sicherheitsparametern wurde dem Studientyp einer AWB entsprechend nur fakultative erbeten. Sofern Blutentnahme und laborchemische Untersuchungen routinemäßig vorgesehen waren, wurden die Therapeuten um die Angabe folgender Meßwerte der für eine systemische Entzündungsaktivität maßgeblichen Parameter gebeten: BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit), CRP (C-reaktives Protein), Anzahl von Thrombozyten und Leukozyten, Rheumafaktor, Hämoglobin sowie Harnsäure im Urin.

5.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse

Falls während der Therapiephase unerwünschte Ereignisse aufgetreten waren, sollte der jedem Beobachtungsbogen beiliegende Berichtsbogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen vom Arzt ausgefüllt werden.

Alle auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE), auch solche, die zunächst nicht im Zusammenhang mit der Einnahme der Medikation zu sehen waren, mussten fortlaufend dokumentiert und am Ende bewertet werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren unverzüglich an den Hersteller zu melden.

5.4.2 Beschreibung des Beobachtungsdesigns

Die teilnehmenden Ärzte wurden gebeten, die Therapiedokumentation bei Patienten durchzuführen, für die sie eine Medikation mit Teufelskrallenextrakt für sinnvoll hielten. Die Dokumentation erfolgte auf Basis der in ausreichender Anzahl auszuhändigenden Dokumentationsbögen, der WOMAC-Fragebögen sowie der Erfassungsbögen für unerwünschte Ereignisse. Die Medikation wurde den Patienten vom Arzt verordnet und über Apotheken bereitgestellt.

Neben der Aufnahme der wesentlichen demographischen und anamnestischen Daten und des Schweregrades der Krankheit (CGI-Item 1) erfolgte die Dokumentation der klinischen Befunde sowie fakultativer laborchemischer Daten zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung, nach 6 Wochen sowie zur Abschlußuntersuchung nach ca. 12 Wochen. Am Ende wurden weiterhin Angaben zur Beendigung der Therapie, zur Compliance, zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen sowie zur Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Arzt und Patient (CGI-Items 2 und 3) erfaßt.

5.4.2.1 Ablaufbeschreibung

Nach der unbeeinflussten Entscheidung des Arztes zur Aufnahme des Patienten in die Anwendungsbeobachtung wurde die Therapie der Patienten mit Doloteffin bis zum Abklingen der Symptome bzw. bis zu einer Behandlungsdauer von maximal 12 Wochen beobachtet. Im Dokumentationsbogen wurden folgende Daten erfasst:

5.4.2.1.1 Aufnahmeuntersuchung

- Demographische Angaben;
- Verordnungsrelevante Diagnose (Schweregrad, Lokalisation, ggf. Röntgenbefund);
- Schweregrad der Krankheit (CGI-Item 1);
- Anamnese (Erkrankungsdauer, bisherige medikamentöse Maßnahmen);
- Begleiterkrankung/Begleittherapie;
- Verordnete Initialdosis;
- Klinischer Befund;
- Laborchemische Daten (fakultativ);
- Ausfüllen des WOMAC-Fragebogens durch die Patienten.

5.4.2.1.2 Zwischenuntersuchung

- Klinischer Befund;
- Laborchemische Daten (fakultativ);
- Veränderung von Begleiterkrankung/Begleittherapie;
- Abfrage bzgl. vorzeitigem oder regulärem Therapieende, Weiterführung der Therapie, Änderung der Therapie, bzw. Abbruchgründe, falls vorzeitige Therapiebeendigung;
- Compliance;
- Erfassung von unerwünschten Ereignissen und deren ärztliche Bewertung;
- Ausfüllen des WOMAC-Fragebogens durch die Patienten.

5.4.2.1.3 Abschlußuntersuchung

- Klinischer Befund;
- Laborchemische Daten (fakultativ);
- Veränderung von Begleiterkrankung/Begleittherapie;
- Abfrage bzgl. vorzeitigem oder regulärem Therapieende, Weiterführung der Therapie, Änderung der Therapie, bzw. Abbruchgründe, falls vorzeitige Therapiebeendigung;
- Compliance;
- Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch den Arzt (CGI-Items 2, 3);
- Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch den Patient (modifizierter CGI-Item 3);
- Erfassung von unerwünschten Ereignissen und deren ärztliche Bewertung;
- Ausfüllen des WOMAC-Fragebogens durch die Patienten.

5.4.2.2 Ablaufplan

In der folgenden Tabelle sind die vorgegebenen Maßnahmen zu jedem Untersuchungszeitpunkt während der Anwendungsbeobachtung aufgeführt:

Tabelle 4: Überblick über den zeitlichen Ablauf der Anwendungsbeobachtung

Maßnahme	Aufnahme- untersuchung Tag 0	Zwischenunter- suchung nach ca. 6 Wochen	Abschlussunter- suchung nach ca. 12 Wochen
Demographische Daten	•		
Diagnose	•		
Schweregrad der Krankheit (CGI-Item 1)	•		
Anamnese	•		
Erfassung der Vor- und Begleitmedikation und Begleittherapie	•		
Angabe der verordneten Dosierung	•		
Bewertung der klinischen Symptomatik	•	•	•
Ausfüllung des WOMAC-Bogens	•	•	•
Fakultative Eintragung von laborchemischen Daten (sofern vorhanden)	•	•	•
Bewertung des CGI-Item 2 und 3 (Arzt)		•	•
Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die Patienten		•	•
Erfassung unerwünschter Ereignisse		•	•
Frage zur Compliance			•
Fragen zur Beendigung der Therapie			•

5.4.2.3 Dauer der Beobachtung für jeden Patienten und der AWB

Die Dokumentation der Therapie sollte bis zum Abklingen der Symptome bzw. bis zu einer Behandlungsdauer von maximal 12 Wochen erfolgen.

5.4.3 Auswahl der Patienten

Für die Anwendungsbeobachtung wurden niedergelassene Allgemeinärzte rekrutiert. Während der Therapie- bzw. Dokumentationsphase fanden regelmäßige Kontroll-Besuche und –Telefonate statt, um eine ausreichend hohe Datensicherheit zu gewährleisten.

Es wurden keinerlei Vorgaben zur Therapie gemacht, um den Nichtinterventions-Charakter der Anwendungsbeobachtung zu beachten. Die Patientenanzahl sollte für jeden Arzt 10 bis 15 Personen nicht überschreiten, um eine möglichst hohe Repräsentativität zu erreichen.

5.4.4 Aufnahmekriterien

Als Kriterium zur Aufnahme der Therapie der betreffenden Patienten in diese AWB galt die zugelassene Indikation der Studienmedikation: unterstützende Therapie degenerativer rheumatischer Erkrankungen des Bewegungsapparates.

5.4.5 Vorgesehene Möglichkeiten zum Abbruch der Anwendungsbeobachtung insgesamt oder für jeden einzelnen Patienten

Jeder Patient hatte das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen und ohne persönliche Nachteile die vom Arzt verordnete Therapie abubrechen bzw. die Dokumentation des WOMAC-Bogens nicht vorzunehmen. Der Arzt sollte sich zwar bemühen, die Gründe zu erfahren, die Rechte des Patienten durften dadurch jedoch nicht berührt werden. Der Zeitpunkt des Abbruchs, die bis dahin vorliegenden Ergebnisse und - falls bekannt - die Abbruchbegründung des Patienten sollten im Beobachtungsbogen dokumentiert werden.

5.4.6 Beschreibung der Studienmedikation

Eingesetzt wurde das Produkt Doloteffin. Eine Filmtablette enthält 400 mg wässrigen Trockenextrakt aus Teufelskrallenwurzel (DEV 1,5-2,5:1). Es wird eine tägliche (monographiekonforme) Anwendung von 3 x tgl. 2 Filmtabletten empfohlen (entsprechend einer Tagesdosis von 3,6 – 6 g Droge).

5.4.7 Compliance

Die Überprüfung der Compliance erfolgte durch den Arzt durch abschließende Befragung der Patienten nach deren Einnahmeverhalten.

5.4.8 Erfassung von Vor- und Begleittherapien

Erkrankungen, die neben der Aufnahmediagnose bereits bei Aufnahme in die AWB bestanden, galten als Begleiterkrankungen, die in diesem Zusammenhang verordnete Therapie galt als Begleittherapie.

Die Ärzte wurden gebeten, Änderungen von Begleiterkrankungen und medikamentöser Begleittherapie im Verlauf der Behandlung zu dokumentieren.

5.4.9 Qualitätssicherung

Alle erhobenen Befunde, die ggf. registrierten unerwünschten Ereignisse und alle gemäß Beobachtungsplan erhobenen Daten wurden von den Ärzten in, vor der Ausgabe nummerierte Beobachtungsbögen eingetragen.

Es sollte versucht werden, unvollständige oder fehlerhafte Angaben in den Beobachtungsbögen, die nach der Abgabe festgestellt wurden, nach telefonischer Rückfrage beim Arzt ergänzt bzw. korrigiert wurden.

Für eine angemessene Qualitätssicherung wurden die beteiligten Ärzte regelmäßige telefonisch und/oder persönlich kontaktiert. Dies diente dazu, die Vollständigkeit, Plausibilität und Auswertbarkeit der im Beobachtungsbogen eingetragenen Daten sowie die Einhaltung des Beobachtungsplans zu überprüfen. Ein Betreuungsschwerpunkt lag auch auf der Begleitung der Befragung mittels Fragebogen, da hier ein organisatorischer Unterschied zu sonst üblichen Anwendungsbeobachtungen vorlag.

Ein Originaldatenvergleich wie in GCP-konformen Studien war gemäß der regulatorischen und ethischen Prinzipien einer AWB nicht möglich und wurde daher nicht durchgeführt.

5.4.10 Statistische Methoden

Dem Design einer unbeeinflussten Beobachtungsstudie entsprechend entfielen konfirmatorische statistische Tests einer vor Beginn formulierten Prüfhypothese. Alle erfassten Daten der Patienten wurden im intraindividuellen

Vergleich der Merkmale mittels deskriptiver statistischer Verfahren – explorativ - ausgewertet.

Im wesentlichen wurden alle erfassten Daten mittels Beschreibung der Häufigkeitsverteilungen und/oder unter Angabe der Mittelwerte, Medianwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima sowie ggf. 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte in tabellarischer oder graphischer Form dargestellt. Für alle Daten muss für jedes untersuchte oder abgefragte Merkmal die tatsächliche Besetzung angegeben werden.

Für die Analyse der Wirksamkeit bildeten die berechneten Werte die Grundlage für die deskriptive Auswertung und die Bewertung der möglichen klinischen Relevanz im Abschlußbericht. Die Art der Verteilungen wurden mit geeigneten Verfahren überprüft. Für den Intragruppenvergleich werden je nach Verteilung der Daten zusätzliche statistische Verfahren, wie z.B. die explorative Testung mit dem Wilcoxon-Test oder die Friedmann-Rangvarianzanalyse als non-parametrische Verfahren oder bei Normalverteilung der t-Test als parametrisches Verfahren eingesetzt.

Für die Analyse der Verträglichkeit wurden die dokumentierten bzw. berichteten unerwünschten Ereignisse hinsichtlich der Anwendungssicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation ausgewertet.

5.4.11 Zur Planung der Fallzahl

Die Anwendungsbeobachtung war als eine erste Pilotstudie zur Prüfung der Wirksamkeit des Teufelskralleextraktes im Anwendungsbereich der Arthrose vorgesehen. Eine Fallzahlplanung wie in konfirmatorischen Studien mit begründeten Annahmen über die zu erwartenden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppe war daher nicht möglich oder vorgesehen.

Aus pragmatischen Gründen wurde eine Fallzahl von maximal 100 Patienten als ausreichend erachtet.

6 STUDIENERGEBNISSE

6.1 Organisatorische, demographische und anamnestische Daten

6.1.1 Organisatorische Daten

Insgesamt wurden 100 durchnummerierte Beobachtungsbögen an 15 niedergelassene Ärzte ausgegeben. Von diesen nahmen 13 Ärzte aktiv an der Studie mit 75 Patienten teil. Der erste Patient wurde im November 1999 aufgenommen, die Abschlussuntersuchung des letzten Patienten fand im Juli 2000 statt. Bei den Folgeuntersuchungen wurden nach 6 Wochen 74 und nach 12 Wochen 64 Dokumentationsbögen ausgefüllt.

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurden von den 75 Patienten 70 WOMAC-Bögen, bei der Zwischenuntersuchung nach ca. 6 Wochen 59 und bei der Abschlussuntersuchung nach ca. 12 Wochen 58 WOMAC-Bögen ausgefüllt.

Es wurden die Daten von allen initial dokumentierten 75 Patienten im Sinne einer Intention-to-treat-Analyse ausgewertet.

6.1.2 Demographische Daten

Die Patienten (51 Frauen, 24 Männer) waren durchschnittlich 64 Jahre alt (Median). Der jüngste Patient war 29 Jahre, der älteste Patient 94 Jahre alt. Die Patienten waren durchschnittlich 169 cm groß und 75.2 kg schwer (Arithmetisches Mittel), der mittlere BMI-Index wurde mit 25,70 (Median) berechnet.

Tabelle 5: Demographische Daten

Variable	Mittelwert	Median	Minimum - Maximum
Alter (Jahre)	61,6	64,0	29,0 – 94,0
Gewicht (kg)	75,2	76,0	49,0 – 122,0
Größe (cm)	168,9	169,0	148,0 – 184,0
Body mass index	26,4	25,7	17,3 – 39,8
Geschlecht	24 Männer / 51 Frauen		

6.1.3 Anamnestische Daten

Von den 75 Patienten wurde für 28 % (n=21) eine Gonarthrose und für 51 % eine Coxarthrose (n=38) angegeben; bei 21 % der Patienten (n=16) wurden beide Aufnahmediagnosen angegeben.

Für 50 Patienten lagen Angaben zum Röntgenbefund vor. Von diesen wiesen 45 Patienten eine Gelenkspaltverschmälerung auf, 24 Patienten davon mit Osteophyten; 1 Patient hatte nur Osteophyten (keine Gelenkspaltverschmälerung).

Das Symptom einer Morgensteifigkeit wurde für 56 Patienten (74,66 %), davon bei 13 Patienten mit über 30 Minuten, angegeben. Keine Morgensteifigkeit lag bei 18 Patienten vor, für einen Patienten liegen keine Angabe vor.

Krepitation bei Bewegung wurde bei 40 Patienten (53,33%) festgestellt.

Tabelle 6: Anamnestische Daten der Studienpopulation

	Anzahl der Patienten	In % der Studienpopulation
Klinische Aufnahmediagnose		
Coxarthrose	21	28 %
Gonarthrose	38	50,67 %
Beide Diagnosen	16	21,33 %
Röntgenbefund (für n=50)		
Gelenkspaltverschmälerung	45	90 % (of n=50)
Osteophyten	1	2 %
Gelenkspaltverschmälerung und Osteophyten	24	48 %
Morgensteifigkeit		
Keine	19	25,33 %
<30 Minuten	42	56 %
>30 Minuten	14	18,66 %
Krepitation	40	53,33 %
Erkrankungsdauer		
< 2 Jahre	24	32,0 %
2 – 4 Jahre	15	20,0 %
4 – 8 Jahre	14	18,67 %
8 – 12 Jahre	13	17,33 %
> 12 Jahre	9	12,0 %
Begleiterkrankung (n=65)		
Herz-Kreislaufsystem	30	46,15 %
Endokrine, Ernährungsbedingte, Stoffwechsel, Immunologische Erkrankungen	13	20,00 %
Andere	22	

	Anzahl der Patienten	In % der Studienpopulation
Begleittherapie (n=79)		
Betarezeptorenblocker	9	11,39 %
Antiphlogistika / Antirheumatika	9	11,39 %
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	8	10,13 %
Calciumantagonisten	6	7,59 %
Analgetika	6	7,59 %
Kardiaka	5	6,33 %
Andere	36	45,6 %
Schweregrad der Krankheit (CGI-Item I)		
nicht krank / leicht / Grenzfall	8	10,66 %
mäßig krank	24	32,00 %
deutlich krank	34	45,33 %
schwer krank	8	10,67 %
extrem schwer krank	1	1,33 %
Compliance		
wie empfohlen (3 x 2 Tabletten täglich)	57	76,00 %
mehr	2	2,66 %
weniger	13	17,33 %

Die durchschnittliche Dauer der Arthrose vor Behandlungsbeginn betrug 4 Jahre (Median). Die kürzeste Erkrankungsdauer war dabei eine Woche, die längste 30 Jahre.

Im CGI-Item 1 wurde der Schweregrad der Krankheit (8-stufiger Score) initial für mehr als 55 % aller Patienten mit „deutlich schwer“ oder „extrem schwer“ angegeben bzw. bewertet.

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde 87 mal eine vorherige medikamentöse Therapie dokumentiert (Mehrfachnennungen waren möglich). Davon waren die meisten (57 Nennungen) Produkte aus der Medikationsgruppe „antiinflammatory and antirheumatic products“ (entsprechend dem ATC-Code). Die häufigsten Arzneistoffe waren Diclofenac (n=29) und Ibuprofen (n=14). Für 65 Patienten wurde eine Begleiterkrankung, am häufigsten Hypertonie (n=23) und Diabetes mellitus (n=6), angegeben. Eine Begleittherapie wurde für 79 Fälle (Mehrfachnennungen) dokumentiert. Am häufigsten wurden Produkte bzw. Wirkstoffe aus der Gruppe der Beta-Blocker und der Antirheumatika (jeweils 9 Nennungen), Antihypertonika, Ca-Antagonisten und Analgetika genannt.

Die Auswertung der Compliance erfolgte in der AWB auf Basis der Angaben der Ärzte (abschließende Frage an die Patienten zum Verbrauch der Studienmedikation). Von 57 der 75 Patienten wurde die empfohlene initiale Dosierung eingehalten, bei 15 Patienten wurde eine andere Dosierung dokumentiert (für 3 Patienten liegen keine Angaben vor).

7 AUSWERTUNG DER WIRKSAMKEIT

7.1 Ergebnisse zur Wirksamkeit

7.1.1 Ärztliche Bewertung der klinischen Symptome

Bei allen durch den Arzt bewerteten 6 klinischen Symptome bzw. Befunde (bewertet mittels 4-stufiger Skala von 0 = „nicht vorhanden“ bis 3 = „stark“) zeigte sich eine im Therapieverlauf zunehmende Verbesserung der Symptomatik bzw. des Allgemeinzustandes. Die gemittelten Scorewerte waren nach 12 Therapiewochen für das Symptom Druckschmerz um 45,5 %, für das Symptom Bewegungseinschränkung um 35 %, für das Symptom Gelenkgeräusche um 25,4 %, für das Symptom Gelenkschwellung um 57,6 % und für das Symptom Gelenkrötung um 88 % reduziert (s. Tabelle 7). Der (beeinträchtigte) Allgemeinzustand besserte sich um 45,3 %. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass lediglich für die Symptome Druckschmerz, Bewegungseinschränkung und Gelenkgeräusche eine initiale Ausprägung mit Score-Werten zwischen leicht bis mittel (initialer Scorewerte >1) bestand.

Tabelle 7: Bewertung der klinischen Symptomatik durch die Ärzte im Therapieverlauf; Mittelwerte der Bewertung mittels des 4-stufigen Scores von 0 = nicht vorhanden bis 3 = stark

Symptom	Ausgangsbewertung bei der Aufnahmeuntersuchung (absoluter Wert)	Woche 6 Absoluter Wert (Änderung in % zum Ausgangswert)	Woche 12 Absoluter Wert (Änderung in % zum Ausgangswert)
Druckschmerz	1,45	1,05 (-27,6 %)	0,79 (-45,5 %)
Bewegungseinschränkung	2,03	1,62 (-20,2 %)	1,32 (-35,0 %)
Gelenkgeräusche	1,30	1,13 (-13,1 %)	0,97 (-25,4 %)
Gelenkschwellung	0,92	0,58 (-37,0 %)	0,39 (-57,6 %)
Gelenkrötung	0,25	0,13 (-48,0 %)	0,03 (-88,0 %)
Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes	1,94	1,47 (-24,3 %)	1,06 (-45,3 %)

Die Änderung der Verteilung der Score-Bewertungen ist für jede der Einzelsymptome den Abbildungen 8-13 zu entnehmen.

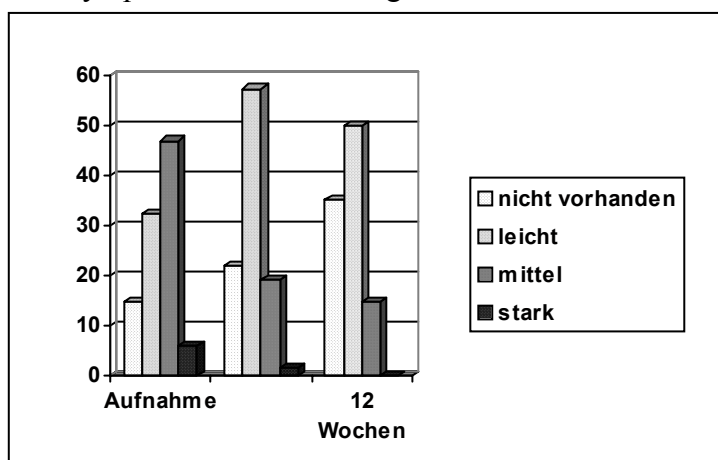


Abbildung 13: Durch die Ärzte bewertete klinische Symptomatik: „Druckschmerz“ bei der Aufnahme und nach 6 und 12 Therapiewochen, bewertet durch die Ärzte (Häufigkeit der Angabe in % der Patienten; 4-stufiger Score)

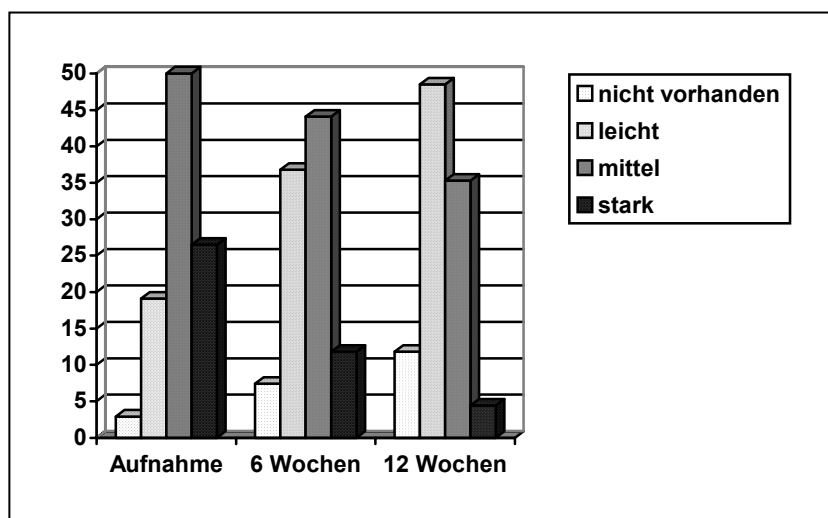


Abbildung 14: Durch die Ärzte bewertete klinische Symptomatik: „Bewegungseinschränkung“ bei der Aufnahme und nach 6 und 12 Therapiewochen, bewertet durch die Ärzte (Häufigkeit der Angabe in % der Patienten; 4-stufiger Score)

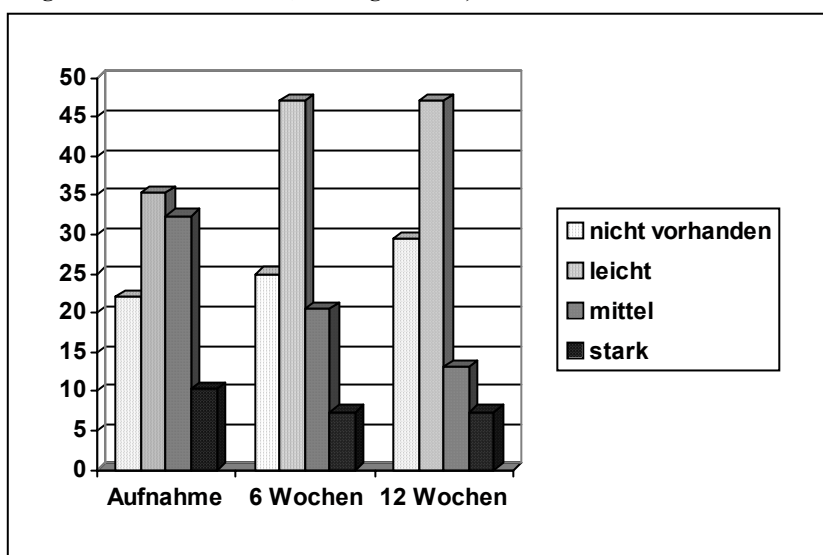


Abbildung 15: Durch die Ärzte bewertete klinische Symptomatik: „Gelenkgeräusche“ bei der Aufnahme und nach 6 und 12 Therapiewochen, bewertet durch die Ärzte (Häufigkeit der Angabe in % der Patienten; 4-stufiger Score)

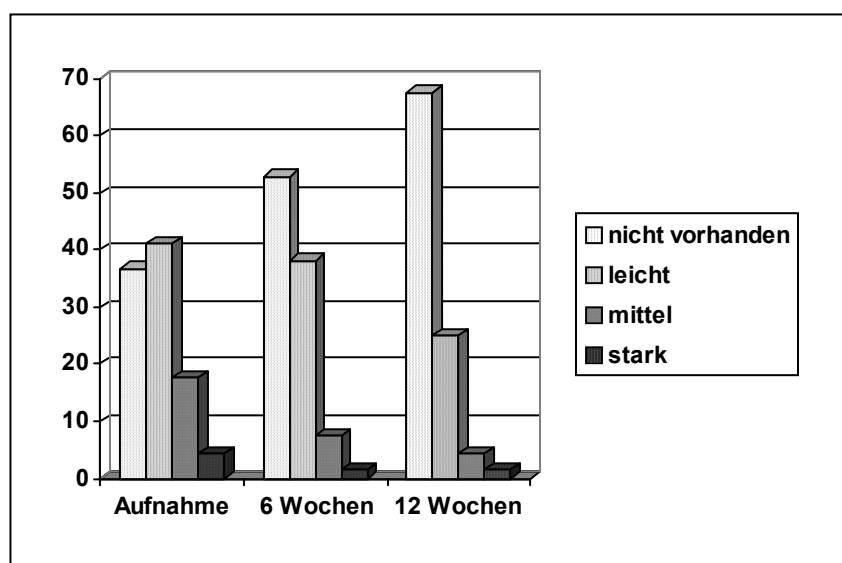


Abbildung 16: Durch die Ärzte bewertete klinische Symptomatik: „Gelenkschwellung“ bei der Aufnahme und nach 6 und 12 Therapiewochen, bewertet durch die Ärzte (Häufigkeit der Angabe in % der Patienten; 4-stufiger Score)

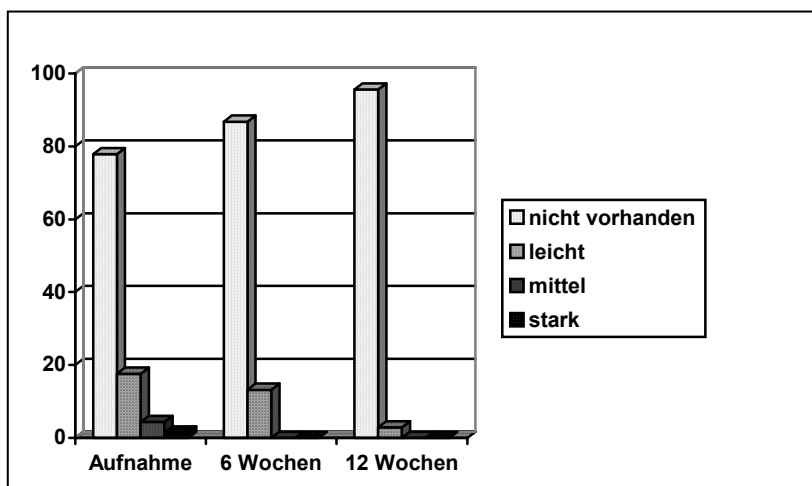


Abbildung 17: Durch die Ärzte bewertete klinische Symptomatik: „Gelenkrötung“ bei der Aufnahme und nach 6 und 12 Therapiewochen, bewertet durch die Ärzte (Häufigkeit der Angabe in % der Patienten; 4-stufiger Score)

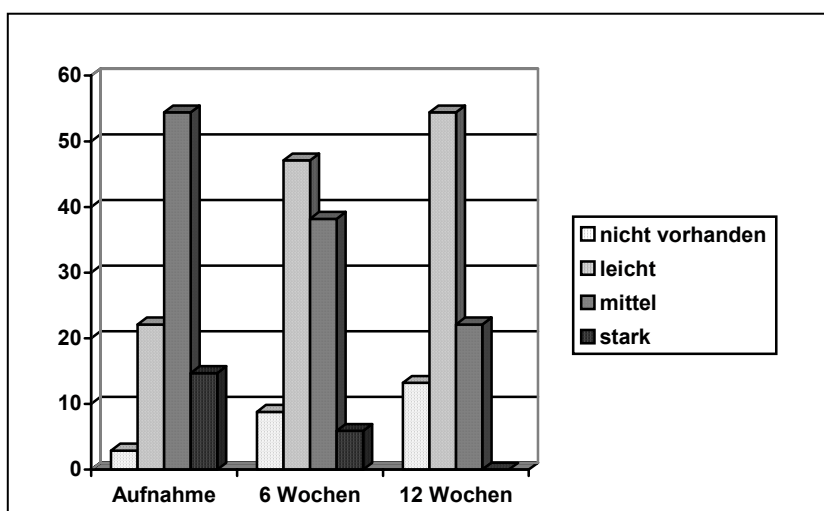


Abbildung 18: Durch die Ärzte bewertete klinische Symptomatik: „Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes“ bei der Aufnahme und nach 6 und 12 Therapiewochen, bewertet durch die Ärzte (Häufigkeit der Angabe in % der Patienten; 4-stufiger Score)

7.1.1.1 Schmerz-Index

Die Ärzte bewerteten mittels der VAS-Skala (0-100 mm) auf Basis der Angaben des Patienten den Schmerz für das betroffene Gelenk mit den Bewertungen „Subjektiver Schmerz zum Zeitpunkt der Untersuchung“, „Schlimmster Schmerz der letzten 14 Tage“ und „Durchschnittlicher Schmerz der letzten 14 Tage“ (modifizierter Arhuser Rückenschmerzindex). Zusätzlich wurde der Gesamtschmerzindex aus diesen 3 Einzelindices errechnet.

In den Teil-Indices sowie dem errechneten Gesamtschmerz-Index ließen sich in den 12 Therapiewochen deutliche Verbesserungen erkennen. Bis zum Beobachtungsende hatte sich im (arithmetischen) Mittel der „subjektive Schmerz zum Untersuchungszeitpunkt“ um 25,8 %, der „schlimmste Schmerz der vergangenen 14 Tage“ um 22,6 %, der „durchschnittliche Schmerz der vergangenen 14 Tage“ um 25,2 % und der Gesamt-Schmerz-Index um 24,5 % verbessert.

Tabelle 8: Ergebnisse der Schmerzbewertungen mittels der 10cm –VAS-Skala im Therapieverlauf

	Ausgangsbewertung bei der Aufnahmeuntersuchung (absoluter Wert)	Woche 6 Absoluter Wert (Änderung in % zum Ausgangswert)	Woche 12 Absoluter Wert (Änderung in % zum Ausgangswert)
Aktueller Schmerz (cm)	5,90	4,95 (-16,1 %)	4,38 (-25,8 %)
Schlimmster Schmerz der letzten 14 Tage (cm)	7,53	6,42 (-14,7 %)	5,83 (-22,6 %)
Durchschnittlicher Schmerz der letzten 14 Tage (cm)	5,95	4,86 (-18,3 %)	4,45 (-25,2 %)
Gesamt-Schmerz-Index	6,48	5,41 (-16,5 %)	4,89 (-24,5 %)

In den folgenden Abbildungen 14-17 sind die Bewertungen der Schmerz-Indices als Box-Plots (jeweils darstellend Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum) für jeden Untersuchungszeitpunkt dargestellt.

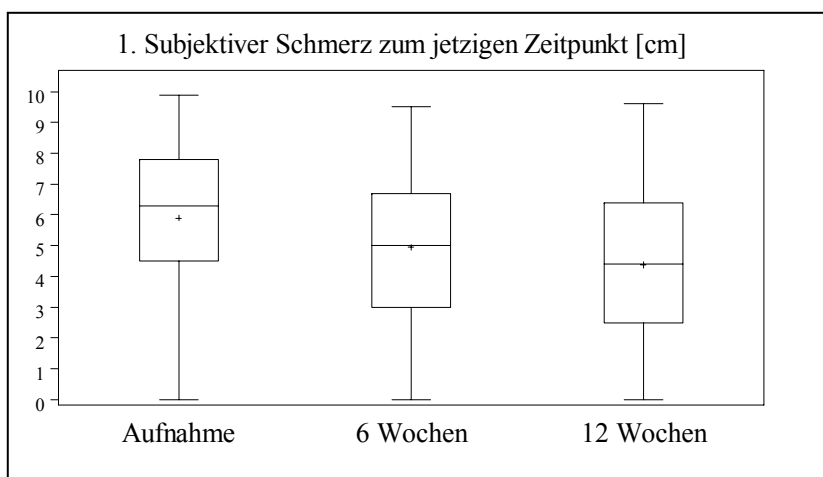


Abbildung 19: Durch die Ärzte bewerteter Schmerz-Index „Subjektiver Schmerz zum Zeitpunkt der Untersuchung“ bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 6 und 12 Therapiewochen, bewertet durch die Ärzte (dargestellt als Box-Plot)

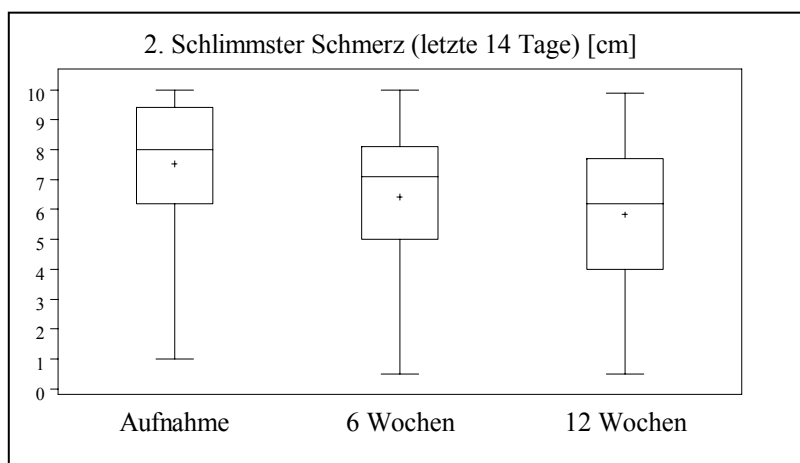


Abbildung 20: Durch die Ärzte bewerteter Schmerz-Index „Schlimmster Schmerz der letzten 14 Tage“ bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 6 und 12 Therapiewochen, bewertet durch die Ärzte (dargestellt als Box-Plot)

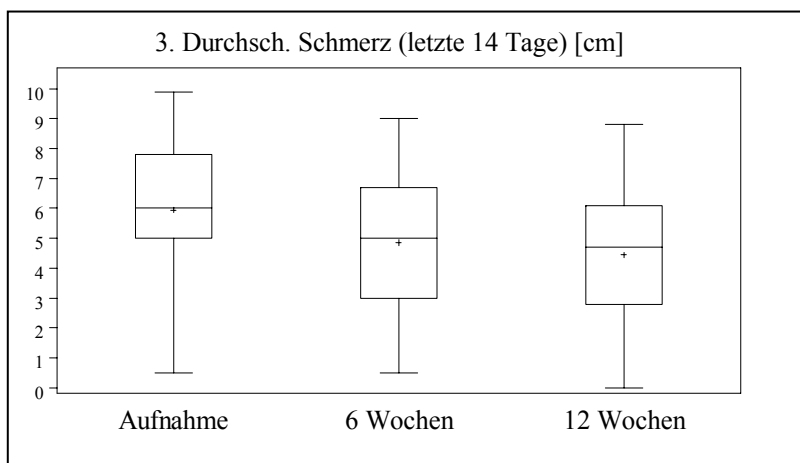


Abbildung 21: Durch die Ärzte bewerteter Schmerz-Index „Durchschnittlicher Schmerz der letzten 14 Tage“ bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 6 und 12 Therapiewochen, bewertet durch die Ärzte (dargestellt als Box-Plot)

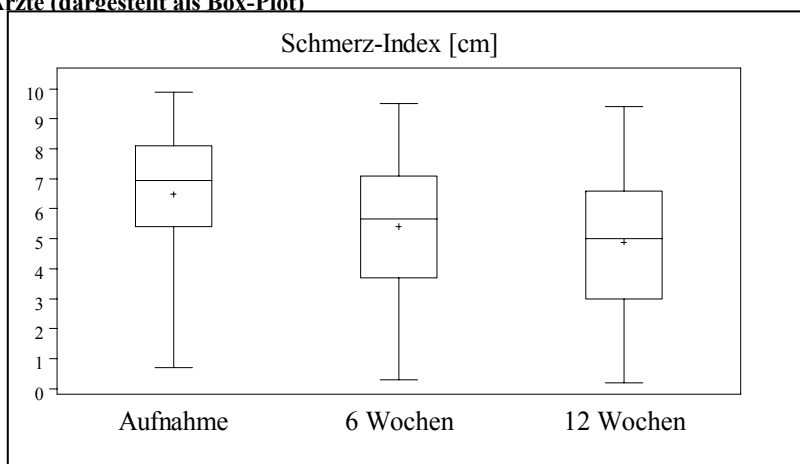


Abbildung 22: Aus den Einzelindizes errechneter Gesamtschmerz-Index für die Aufnahmeuntersuchung und nach 6 und 12 Therapiewochen (dargestellt als Box-Plot)

Eine weitere Möglichkeit zur Verdeutlichung der Rückbildung des Schmerzempfindens besteht in Form der Darstellung von Korrelationsfeldern für den Vergleich der Bewertungen nach 6 und nach 12 Wochen, jeweils zur Aufnahmebewertung. Bei dieser Art der Darstellung bedeutet eine Lage der Kreuze oberhalb der Diagonale (die selbst einer unveränderten Bewertung entspricht), eine deutliche bzw. sehr deutliche Verbesserung der Schmerz-Bewertungen.

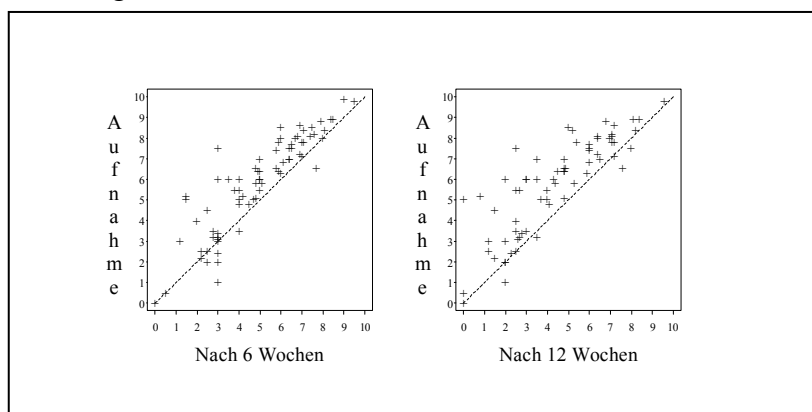


Abbildung 23: Bewertungen des „subjektiven Schmerzes zum Zeitpunkt der Untersuchung“ nach 6 und 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangsbefund dargestellt in Korrelationsfeldern

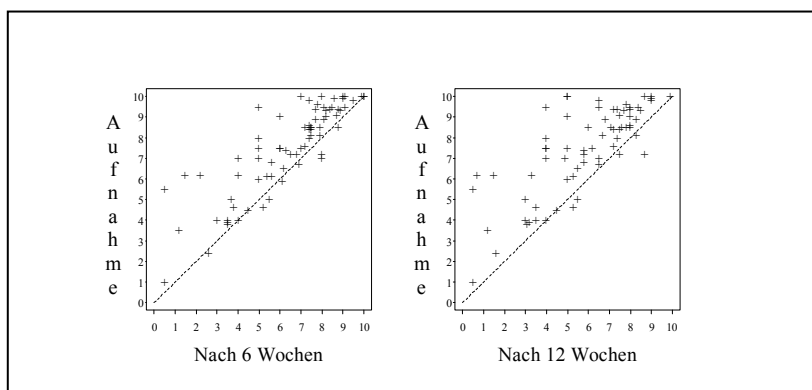


Abbildung 24: Bewertungen des „schlimmsten Schmerzes der letzten 14 Tage“ nach 6 und 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangsbefund dargestellt als Korrelationsfeldern

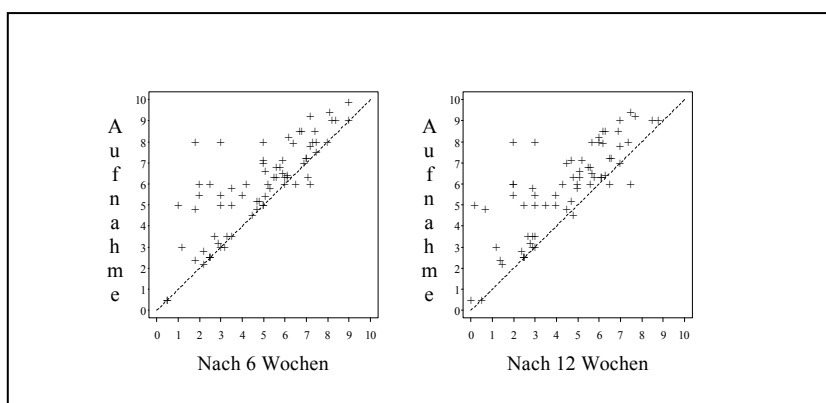


Abbildung 25: Bewertungen des „durchschnittlichen Schmerzes der letzten 14 Tage“ nach 6 und 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangsbefund dargestellt in Korrelationsfeldern

Zum Vergleich der Einzelbewertungen des Schmerzes mit dem Arhuser Schmerzindex sind in folgender Abbildung alle 4 Scores für einen Vergleich gegenübergestellt:

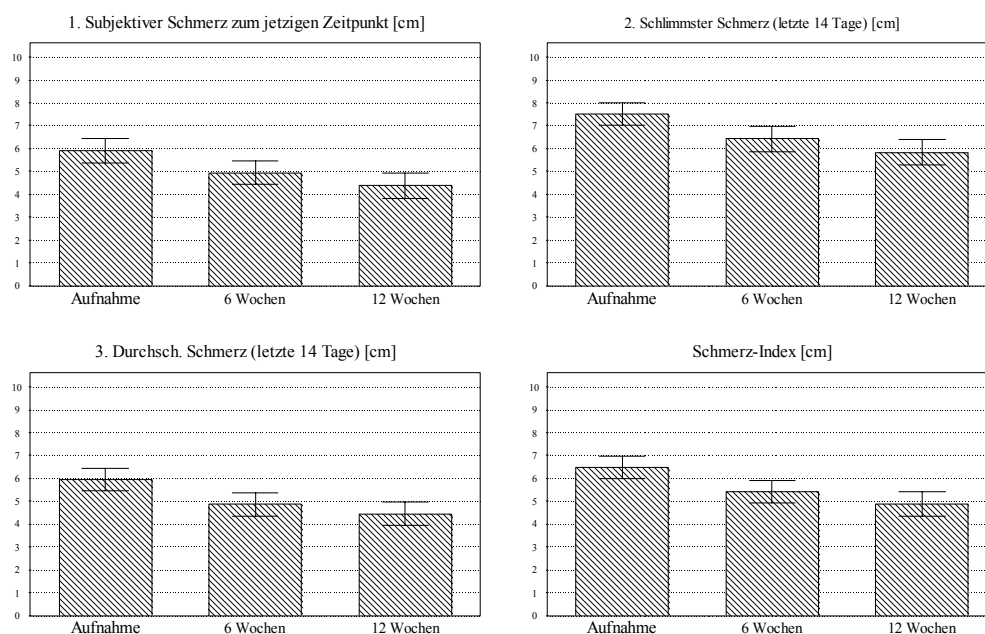


Abbildung 26: Schmerzsymptomatik im Therapieverlauf (arithmetische Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervalle)

Bei allen 3 mittels der VAS-Skala bewerteten Schmerz-Parametern sowie dem berechneten Gesamtschmerzscore lässt sich eine deutliche Verbesserung in den 12 Therapiewochen erkennen. Zu erkennen ist ebenfalls, dass die Wirkung zu jedem Untersuchungszeitpunkt zugenommen hatte.

7.1.1.2 Beurteilung der Wirksamkeit durch die Patienten mit dem WOMAC-Index

Die statistische Auswertung der protokollierten Bewertungen im WOMAC-Score erfolgten zunächst für das Gesamtkollektiv (vorliegende Daten von mindestens 57 Patienten). In einem weiteren Schritt wurde diese Bewertungen berechnet für die Patienten, bei denen initial ein WOMAC-Gesamtscorewert von >5 Scorepunkten (auf der Skala von 0-10) vorlag.

7.1.1.2.1 Bewertung des WOMAC-Index für alle Patienten

Für den gesamten 12-wöchigen Beobachtungszeitraum lagen von 57 Patienten vollständige Datensätze mit den Bewertungen des WOMAC-Index vor.

Für jeden der drei Erfassungsbereiche des WOMAC-Index und für den Gesamtindex wurde für jede Besetzung an Patienten der Mittelwert errechnet; hierdurch wird ein Vergleich der Bewertungen trotz zum Teil unterschiedlicher Anzahl der Patienten, die diese Fragen beantwortet hatten, ermöglicht.

Absolute Veränderungen im WOMAC-Index

Zu den Ergebnissen im Detail:

Tabelle 9: WOMAC-Teil- und Gesamtscore (Angaben der Häufigkeiten) für alle Patienten

Variable	Woche	n	mean	min	median	max
Schmerz	0	69	4.65	1.00	4.40	9.40
	6	58	3.88	1.00	3.60	9.60
	12	58	3.31	1.00	3.20	7.80
Steifigkeit	0	69	4.67	1.00	4.50	10.00
	6	58	3.92	1.00	4.00	9.00
	12	58	3.50	1.00	3.50	9.00
Körperliche Tätigkeit (Funktionseinschränkung)	0	70	5.00	1.00	5.15	9.76
	6	57	4.24	1.00	4.29	9.18
	12	57	3.67	1.00	3.53	7.82
Gesamt-Index	0	69	4.77	1.00	4.97	9.30
	6	57	4.03	1.00	4.07	8.37
	12	57	3.51	1.00	3.53	8.17

Prozentuale Veränderungen im WOMAC-Index

Für jeden der drei Bereiche des WOMAC-Index und für den Gesamtindex wurden Verbesserungen – die als „klinisch relevant“ einzustufen sind – dokumentiert. Die Reduktion der Ausgangswerte (arithmetische Mittelwerte) betragen für das gesamte Kollektiv im Subscore „Schmerz“ 28,8 %, im Subscore „Steifigkeit“ 25 %, im Subscore „Körperliche Tätigkeit“ 26,6 % und im Gesamtindex 26,4 %.

Tabelle 10: Therapiebewertung mittels des WOMAC-Index im Gesamtkollektiv (Mittelwerte; 10stufige Likert-Skala)

	Aufnahme- werte	Bewertung nach 6 Wochen absolute Veränderung (relative Veränderung in %)	Bewertung nach 12 Wochen absolute Veränderung (relative Veränderung in %)
WOMAC-Subscore: Schmerz	4,65	3,88 (-16,6 %)	3,31 (-28,8 %)
WOMAC-Subscore: Steifigkeit	4,67	3,92 (-16 %)	3,50 (-25 %)
WOMAC-Subscore: Funktionseinschränkung	5,00	4,24 (-15,2 %)	3,67 (-26,6 %)
WOMAC-Gesamtscore	4,77	4,03 (-15,5 %)	3,51 (-26,4 %)

Darstellung der Bewertungen als Box-Plots

In den folgenden Abbildungen 22-25 sind die Bewertungen der WOMAC-Einzel-Indices als auch der Gesamtindex als Box-Plots (jeweils mit Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum) für jeden Untersuchungszeitpunkt dargestellt.

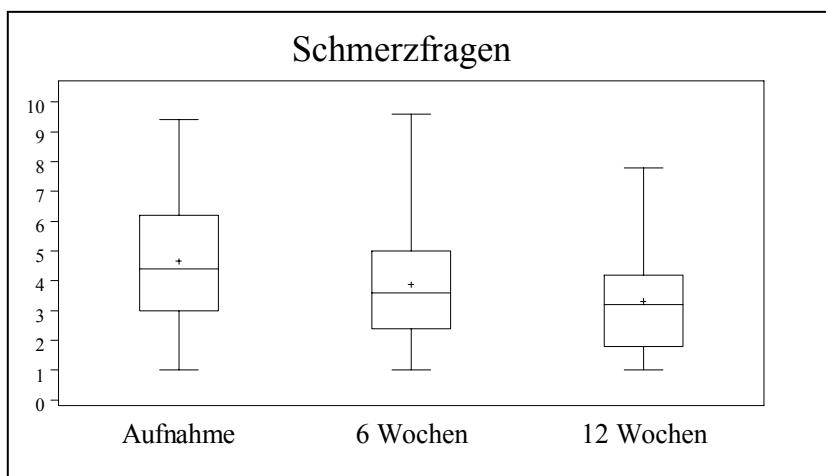


Abbildung 27: Durch die Patienten bewerteter WOMAC-Teil-Index zum Schmerz bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 6 und 12 Therapiewochen (dargestellt als Box-Plot) im Gesamtkollektiv

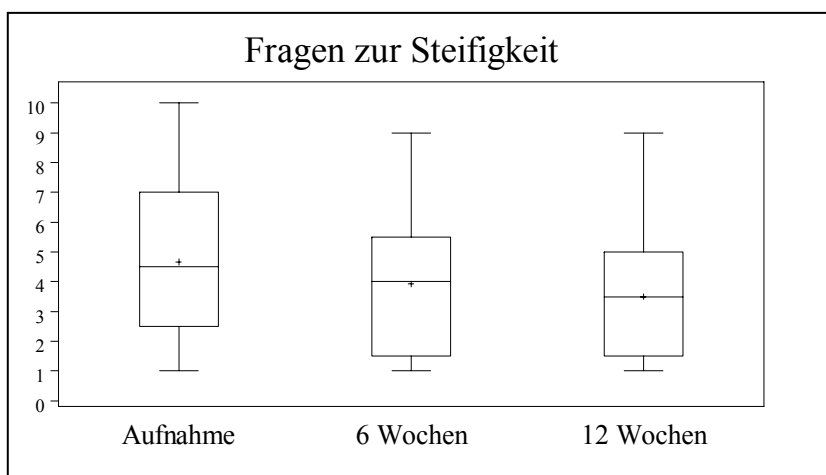


Abbildung 28: Durch die Patienten bewerteter WOMAC-Teil-Index zur Steifigkeit bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 6 und 12 Therapiewochen (dargestellt als Box-Plot) im Gesamtkollektiv

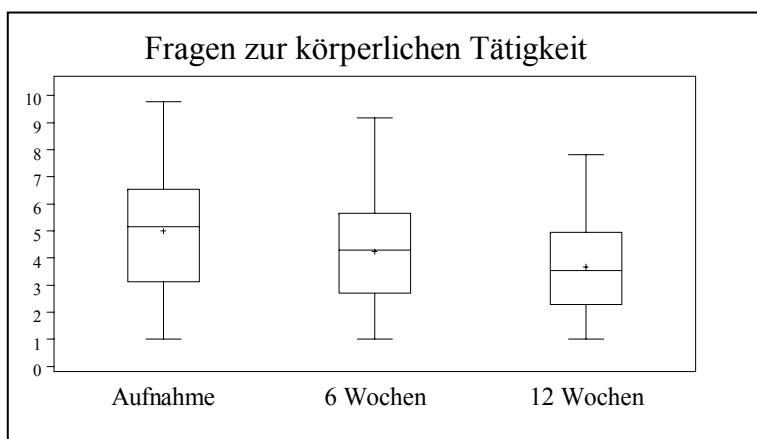


Abbildung 29: Durch die Patienten bewerteter WOMAC-Teil-Index zur Funktionseinschränkung (körperliche Tätigkeit) bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 6 und 12 Therapiewochen (dargestellt als Box-Plot) im Gesamtkollektiv

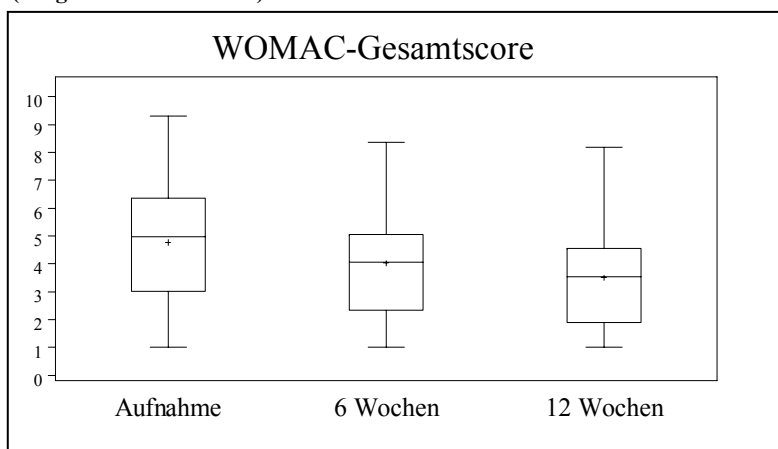


Abbildung 30: Errechneter WOMAC-Gesamtindex bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 6 und 12 Therapiewochen (dargestellt als Box-Plot) im Gesamtkollektiv

Darstellung der Bewertungen in Korrelationsfeldern

Die deutliche Verbesserung der WOMAC-Indices für das Gesamtkollektiv wird ebenfalls bei der Darstellung in Korrelationsfeldern für den Vergleich der Bewertungen nach 6 und nach 12 Wochen jeweils zur Aufnahmebewertung deutlich. Hierin bedeutet eine Lage der Kreuze oberhalb der Diagonale (die einer unveränderten Bewertung entspricht), eine deutliche bzw. sehr deutliche Verbesserung der Schmerz-Bewertungen.

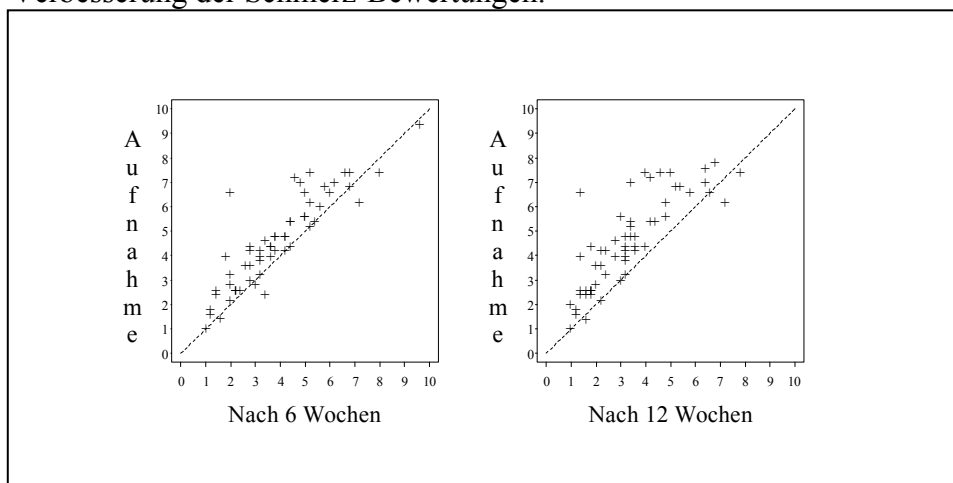


Abbildung 31: Bewertung des WOMAC-Teil-Index zum Schmerz nach 6 und 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangsbefund dargestellt in Korrelationsfeldern im Gesamtkollektiv

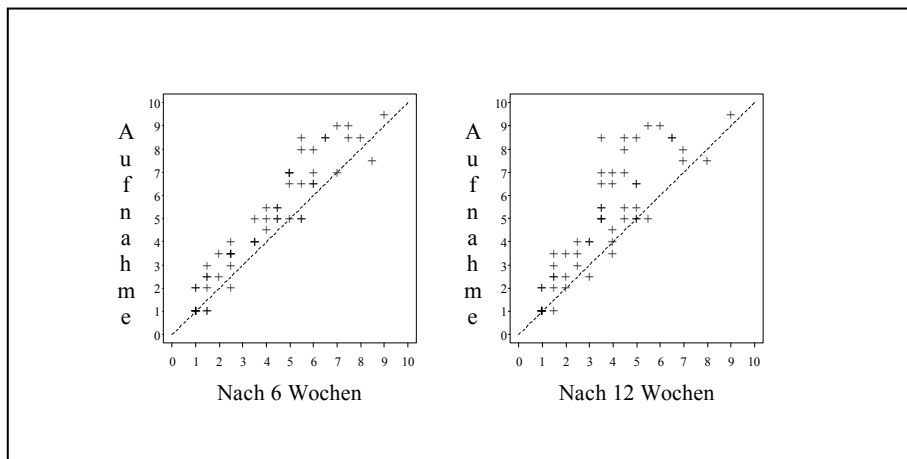


Abbildung 32: Bewertung des WOMAC-Teil-Index zur Steifigkeit nach 6 und 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangsbefund dargestellt in Korrelationsfeldern im Gesamtkollektiv

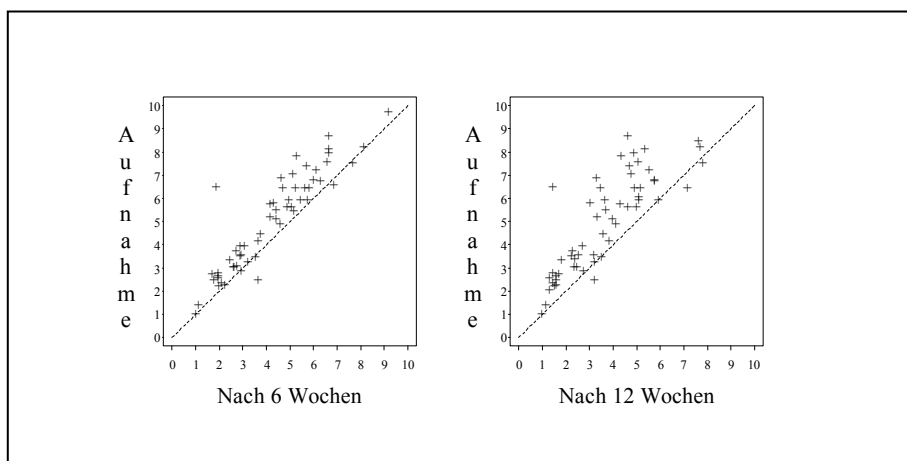


Abbildung 33: Bewertung des WOMAC-Teil-Index zur Funktionseinschränkung (körperliche Tätigkeit) nach 6 und 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangsbefund dargestellt in Korrelationsfeldern im Gesamtkollektiv

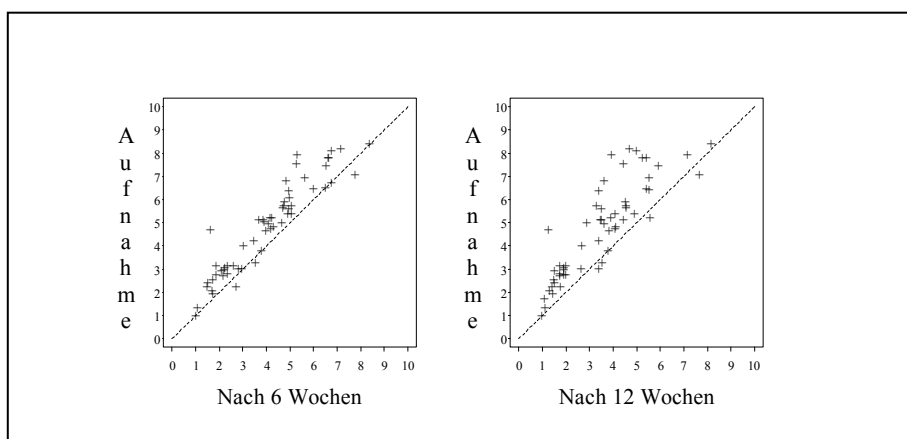


Abbildung 34: Bewertung des WOMAC-Gesamtindex nach 6 und 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangsbefund dargestellt in Korrelationsfeldern im Gesamtkollektiv

Die Verbesserung der Beschwerden bei den meisten der Patienten ist deutlich daran zu erkennen, dass die Mehrheit der Kreuze oberhalb der Diagonale liegt.

Darstellung der Bewertungen als Balkendiagramme

Auch in der Darstellung des Verlaufes der WOMAC-Teil- und –Gesamtscores als Balkendiagramme wird die Verbesserung im Therapieverlauf deutlich (s. Abb. 30):

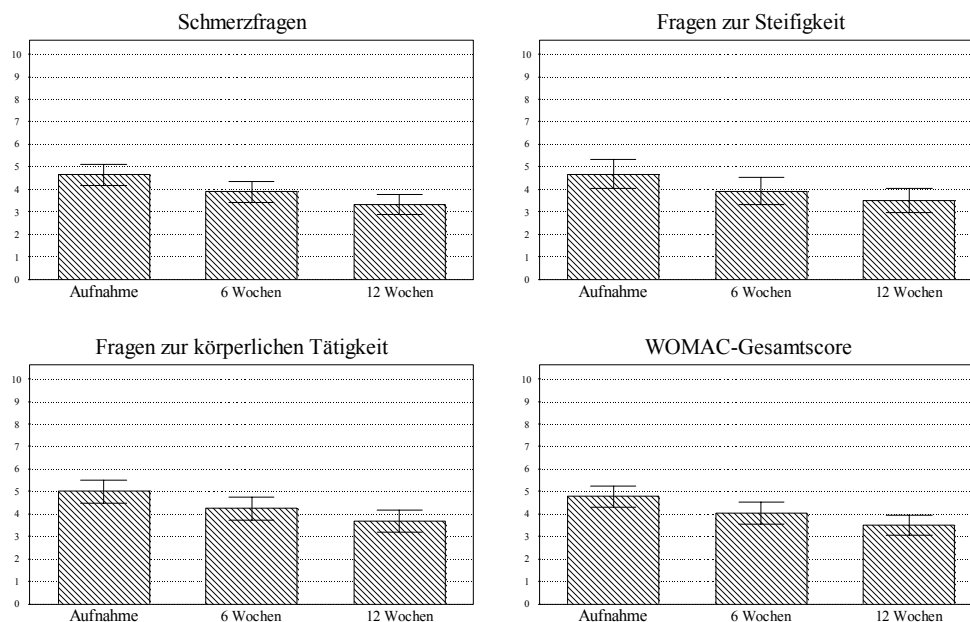


Abbildung 35: WOMAC-Teil- und -Gesamtscores im Therapieverlauf (Gesamtpopulation) (Mittelwert)

Berechnung und Darstellung der explorativ berechneten Signifikanzwerte

Wie im methodischen Teil bereits dargestellt, ist die Prüfung einer vor Beginn formulierten Prüfhypothese mittels confirmatorischer statistischer Testverfahren bei einer Anwendungsbeobachtung aus methodischen Gründen nicht möglich. Unter dem Hinweis auf eine explizit explorative statistische Auswertung können jedoch Prä-Post-Vergleiche mit geeigneten statistischen Verfahren für eine Abschätzung der statistischen Relevanz der beobachteten Veränderungen durchgeführt werden.

Die für diese Anwendungsbeobachtung berechneten Signifikanz-Werte für die Prüfung der Normalverteilung und der Therapieveränderungen sind für die WOMAC-Teil-Indices und den WOMAC-Gesamtindex in Tabelle 11 eingetragen.

Tabelle 11: Explorativ berechnete Therapiebewertung mittels des WOMAC-Index im Patientengesamtkollektiv mit WOMAC-Gesamtscorewerten von >5 (Mittelwerte; 10stufige Likert-Skala)

Differenz	Test	Wert	p-Wert
WOMAC-Schmerz-Teilscore			
6 Wochen - Aufnahme	Shapiro-Wilk tests for normality	0,880	0,00004
	Student's t-test	-6,211	0,00000
	Wilcoxon signed rank test	-564,500	0,00000
12 Wochen - Aufnahme	Shapiro-Wilk tests for normality	0,925	0,00145
	Student's t-test	-8,838	0,00000
	Wilcoxon signed rank test	-688,500	0,00000
WOMAC-Steifigkeit-Teilscore			
6 Wochen - Aufnahme	Shapiro-Wilk tests for normality	0,965	0,08910
	Student's t-test	-7,329	0,00000
	Wilcoxon signed rank test	-539,000	0,00000
12 Wochen - Aufnahme	Shapiro-Wilk tests for normality	0,919	0,00089
	Student's t-test	-7,015	0,00000
	Wilcoxon signed rank test	-505,500	0,00000
WOMAC-Funktionsfähigkeit-Teilscore			
6 Wochen - Aufnahme	Shapiro-Wilk tests for normality	0,875	0,00003
	Student's t-test	-7,404	0,00000
	Wilcoxon signed rank test	-709,000	0,00000
12 Wochen - Aufnahme	Shapiro-Wilk tests for normality	0,929	0,00244
	Student's t-test	-8,449	0,00000
	Wilcoxon signed rank test	-713,500	0,00000
WOMAC-Gesamtscore			
6 Wochen - Aufnahme	Shapiro-Wilk tests for normality	0,941	0,00824
	Student's t-test	-8,707	0,00000
	Wilcoxon signed rank test	-722,000	0,00000
12 Wochen - Aufnahme	Shapiro-Wilk tests for normality	0,932	0,00326
	Student's t-test	-9,062	0,00000
	Wilcoxon signed rank test	-745,000	0,00000

Wie aus den angegebenen berechneten Werten dieser Tabelle entnommen werden kann, waren alle Veränderungen statistisch hochsignifikant. Zur Relevanz dieser Daten 4.4 bzw. 9.2.

7.1.1.2.2 Bewertung der Population mit einem WOMAC-Score von >5 (Subgruppenanalyse)

Aus den biometrischen bzw. statistischen Daten wurde ersichtlich, dass die Verbesserungen des WOMAC-Teil- und Gesamtscores deutlich stärker waren bei den Patienten, die am Anfang der Behandlung stärker ausgeprägte Beschwerden angaben (initialer WOMAC-Gesamtindex über 5). Aus diesem Grunde wurden für dieses Patientenkollektiv alle Ergebnisse der WOMAC-Score-Bewertungen separat berechnet.

Für den gesamten 12-wöchigen Beobachtungszeitraum lagen von 28 Patienten, die einen Ausgangswert von mindestens 5 Punkten auf der 10stufigen Skala hatten, vollständige Datensätze vor.

Prozentuale Veränderungen im WOMAC-Index

Die Reduktion der Ausgangswerte betrug für dieses Kollektiv im Subscore „Schmerz“ 25,3 %, im Subscore „Steifigkeit“ 26 %, im Subscore „Körperliche Tätigkeit“ 25,6 % und im Gesamtindex 25,7 %.

Tabelle 12: Therapiebewertung mittels des WOMAC-Index im Patientenkollektiv mit WOMAC-Gesamtscorewerten von >5 (Mittelwerte; 10stufige Likert-Skala)

	Aufnahme- werte	Bewertung nach 6 Wochen absolute Veränderung (relative Veränderung in %)	Bewertung nach 12 Wochen absolute Veränderung (relative Veränderung in %)
WOMAC-Subscore: Schmerz	6,14	5,24 (-14,7 %)	4,56 (-25,3 %)
WOMAC-Subscore: Steifigkeit	6,66	5,59 (-16 %)	4,93 (-26 %)
WOMAC-Subscore: Funktionseinschränkung	6,63	5,60 (-15,5 %)	4,93 (-25,6 %)
WOMAC-Gesamtscore	6,48	5,48 (-15,4 %)	4,81 (-25,7 %)

Aus diesen Ergebnissen kann abgelesen werden, dass die berechneten Reduktionen (Verbesserungen) im Bereich von 25 – 26 % auch bei den stärker betroffenen Patienten erreicht werden können.

Absolute Veränderungen im WOMAC-Index

Tabelle 13: WOMAC-Teil- und Gesamtscore in der Patientengruppe mit einem initialen Gesamtscore von >5 (Angaben der Häufigkeiten)

Variable	Woche	n	mean	min	median	max
Schmerzfragen	0	34	6.14	3.80	6.20	9.40
	6	29	5.24	2.80	5.00	9.60
	12	28	4.56	2.20	4.20	7.80
Fragen zur Steifigkeit	0	34	6.66	1.00	7.00	10.00
	6	29	5.59	1.50	5.50	9.00
	12	28	4.93	3.00	4.50	9.00
Fragen zur körperlichen Tätigkeit	0	34	6.63	3.59	6.53	9.76
	6	29	5.60	2.88	5.47	9.18
	12	28	4.93	2.71	4.82	7.82
Gesamt-Index	0	34	6.48	5.01	6.38	9.30
	6	29	5.48	3.69	5.06	8.37
	12	28	4.81	2.92	4.56	8.17

Es zeigt sich für die Patienten in der Subgruppe mit einem WOMAC-Gesamtindex am Anfang der Behandlung von 5 Score-Punkten oder mehr in den drei Teil-Bereichen und im Gesamtindex eine wesentlich stärkere Verbesserung im Vergleich zu den gemittelten Bewertungen der Gesamtpopulation.

Darstellung der Bewertungen als Box-Plots

In der folgenden Abbildung 31 sind die Bewertungen der WOMAC-Einzel-Indices als auch der Gesamtindex für das Teilkollektiv mit initial mehr als 5 Score-Punkten als Box-Plots (jeweils mit Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum) für jeden Untersuchungszeitpunkt dargestellt.

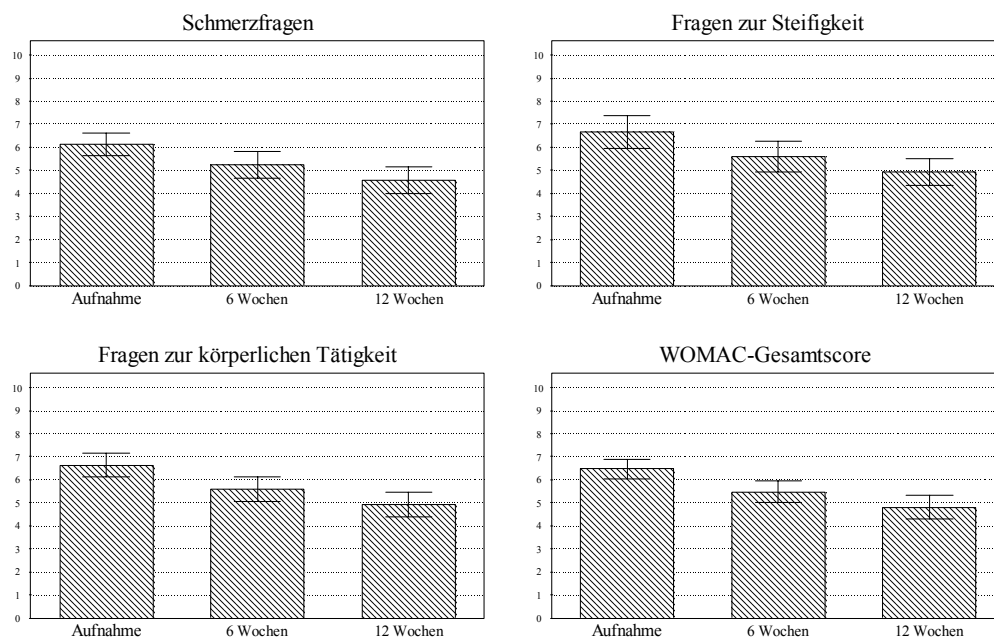


Abbildung 36: Verlauf der WOMAC-Teil- und -Gesamtscores in der Gruppe mit einem initialen Gesamtscore von >5

Im arithmetischen (medianen) Mittel verbesserte sich der Subscore “Schmerz” um (1,3) Punkte, der Subscore “Steifigkeit” um (2) Punkte, der Subscore “körperliche Tätigkeit” um 1,5 Punkte und der Gesamtindex um 1,45 Punkte (Mediane).

7.1.1.3 Bewertung der Wirksamkeit mittels der Clinical-Global-Impression-Teilskalen

7.1.1.3.1 Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung (CGI-Item 2) durch die Ärzte

Die Zustandsänderung wurde durch die Ärzte abschließend mit dem CGI-Item 2 bewertet.

Tabelle 14: Abschließende Bewertung der Zustandsänderung (CGI-Item 2) durch die Ärzte

Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung	Geschlecht				Alle	
	weiblich		männlich			
	n	%	n	%	n	%
Zustand ist sehr viel besser	7	13.73			7	9.33
Zustand ist viel besser	20	39.22	11	45.83	31	41.33
Zustand ist nur wenig besser	14	27.45	9	37.50	23	30.66
Zustand ist unverändert	6	11.76	4	16.67	10	13.33
Zustand ist etwas schlechter	2	3.92			2	2.67
Nicht beurteilbar	2	3.92			2	2.67
Alle	51	100.00	24	100.00	75	100.00

Am Ende der Studie war der Zustand der Patienten bei 38 Patienten (50,66 %) viel besser oder sehr viel besser, bei 23 Patienten (30,67 %) nur wenig besser, bei 10 Patienten (13,33 %) unverändert und bei 2 Patienten (2,67 %) etwas schlechter.

7.1.1.3.2 Therapeutische Wirksamkeit (CGI-Item 3.1) durch die Ärzte

Die abschließende therapeutische Wirksamkeit, bewertet durch die Ärzte mittels CGI-Item 3.1, war in 12 Fällen (16 %) „sehr gut“, in 27 Fällen (36 %) „mäßig“, in 25 Fällen (33 %) „gering“ und in 9 Fällen (12 %) „unverändert“ oder „verschlechtert“; für 2 Patienten war therapeutische Wirksamkeit „nicht beurteilbar“.

Tabelle 15: Abschließende Bewertung der Wirksamkeit (CGI-Item 3.1) durch die Ärzte

Therapeutische Wirksamkeit	Geschlecht				Alle	
	weiblich		männlich			
	n	%	n	%	n	%
Nicht beurteilbar	2	3.92			2	2.67
Sehr gut	10	19.61	2	8.33	12	16.00
Mäßig	17	33.33	10	41.67	27	36.00
Gering	16	31.37	9	37.50	25	33.33
Zustand unverändert oder verschlechtert	6	11.76	3	12.50	9	12.00
Alle	51	100.00	24	100.00	75	100.00

7.1.1.4 Abschließende Bewertung der Wirksamkeit durch die Patienten

Bei der abschließenden Gesamtbewertung der Wirksamkeit wurde diese durch die Patienten in 20 Fällen (26,67 %) als „sehr gut“, in 4 Fällen als „gut“ (5,33 %), in 26 Fällen (34,67 %) als „mäßig“, in 14 Fällen (18,67 %) als „gering“ und in 10 Fällen (13,33 %) als „unverändert oder verschlechtert“ bewertet.

Tabelle 16: Abschließende Bewertung der Wirksamkeit durch die Patienten

Wirksamkeit	Geschlecht				Alle	
	weiblich		männlich			
	n	%	n	%	n	%
Nicht beurteilbar	1	1.96			1	1.33
Sehr gut	14	27.45	6	25.00	20	26.67
Gut	3	5.88	1	4.17	4	5.33
Mäßig	18	35.29	8	33.33	26	34.67
Gering	8	15.69	6	25.00	14	18.67
Zustand unverändert oder verschlechtert	7	13.73	3	12.50	10	13.33
Alle	51	100.00	24	100.00	75	100.00

Die Differenzen zwischen den Verteilungen bei männlichen und weiblichen Patienten in diesen drei Wertungen sind, wie den oben stehenden Tabellen zu entnehmen ist, nicht auffällig.

8 AUSWERTUNG DER UNBEDENKLICHKEIT

8.1 Unerwünschte Ereignisse

Im gesamten Verlauf der AWB trat bei 4 Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf, wobei alle Fälle in einem Zentrum berichtet wurden: 2 x Magenbeschwerden, 1 x psychische Entgleisung und Panikattacke und 1 x Völlegefühl. Der kausale Zusammenhang wurde in zwei Fällen (1 x Magenbeschwerden und 1 x Völlegefühl) vom Arzt als "möglich" bewertet.

8.2 Auswertung der fakultativ erhobenen klinischen Labordaten

Fakultativ konnten die Ärzte erhobene Laborbefunde angeben. Im Beobachtungsbogen waren hierfür 7 laborchemische Parameter vorgesehen: Blutsenkung, CRP, Thrombozyten- und Leukozyten-Anzahl, Rheumafaktor, Hämoglobin sowie Harnsäure im Urin.

Wie zu erwarten, war die Häufigkeit der Angaben zu den einzelnen Merkmalen und Terminen sehr unterschiedlich, zumeist sehr niedrig. Aufgrund der Fallzahl etwas substantieller sind die Angaben zur Blutsenkung, sowie die protokollierten Werte zum Hämoglobin und zu den Thrombozyten und Leukozyten. Für diese Parameter kann eine tendenzielle Verbesserung gegenüber dem Anfangswert nach 12 Wochen erkannt werden.

Tabelle 17: Laborchemische Daten

	Patienten mit Angaben bei der Aufnahme- und Abschlußuntersuchung	Aufnahmewert Mittelwert <i>Median</i>	Woche 6 Mittelwert <i>Median</i>	Woche 12 Mittelwert <i>Median</i>
Blutsenkung (mm/h)	33	25,09 20,50	17,48 12,00	20,52 12,00
C-reaktives Protein (mg/dl)	10	10,18 6,00	5,38 5,00	5,45 1,20
Rheumafaktor (IU/ml)	3	7,33 5,00	6,00 6,00	5,67 0,00
Hämoglobin (g/dl)	23	13,85 13,95	14,45 14,40	13,88 13,90
Thrombozyten (n/mm ³)	22	252,06 251,50	251,40 239,50	242,82 241,50
Leukozyten (n/mm ³)	22	7,60 7,05	6,49 6,55	6,92 6,30
Harnsäure (mg/100ml)	15	4,16 4,10	1,90 0,00	3,45 4,30

8.3 Bewertung der Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der Studienmedikation wurde abschließend sowohl durch den Prüfarzt (hier mittels CGI-Item 3.2) als auch durch den Patienten (Abschlußbeurteilung mittels eines identischen 5-er Scores) bewertet.

8.3.1 Beurteilung der Verträglichkeit durch den Arzt (Bewertung der unerwünschten Wirkungen mittels CGI-Item 3.2)

Die Verträglichkeit der Studienmedikation wurde abschließend durch den Prüfarzt mittels des CGI-Items 3.2 bewertet.

Für 66 Patienten (88 %) gaben die Ärzte die Wertung „keine“ unerwünschten Wirkungen an. Bei 7 Patienten (9,33 %) wurde die Beeinträchtigung des Patienten als „nicht wesentlich“ bezeichnet. Allerdings wurden nur 4 unerwünschte Ereignisse dokumentiert, so dass zu vermuten ist, dass es sich um Beschwerden wie z. B. gastrointestinale Befindlichkeitsstörungen handeln könnte, die in der Intensität so gering waren, dass eine Einstufung als unerwünschte Ereignisse nicht erfolgte.

Tabelle 18: Bewertung der Unerwünschten Wirkungen durch den Arzt (CGI-Item 3.2)

Unerwünschte Wirkungen	Geschlecht				Alle	
	weiblich		männlich			
	n	%	n	%	n	%
Nicht beurteilbar	2	3.92			2	2.67
Keine	45	88.24	21	87.50	66	88.00
Beeinträchtigen den Patient nicht wesentlich	4	7.84	3	12.50	7	9.33
Beeinträchtigen den Patient wesentlich	0	0	0	0	0	0
Alle	51	100.00	24	100.00	75	100.00

8.3.2 Beurteilung der Verträglichkeit durch den Patienten

Die Verträglichkeit der Studienmedikation wurde abschließend durch den Patienten mittels einer 5stufigen Skale bewertet, die die gleichen Scores wie der CGI-Item 3.2 aufwies.

Von den 75 Patienten gaben 59 Patienten (78,67 %) keine Beeinträchtigung angegeben. Von 10 Patienten (13,33 %) wurde die Beeinträchtigung als „nicht wesentlich“ bewertet. Als „wesentlich“ wurde die Beeinträchtigung von 3 Patienten (4 %) bewertet.

Tabelle 19: Bewertung der Verträglichkeit durch den Patienten

	weiblich		männlich			
	n	%	n	%	n	%
Nicht beurteilbar	2	3.92			2	2.67
Keine Beeinträchtigung	38	74.51	21	87.50	59	78.67
Unwesentliche Beeinträchtigung	8	15.69	2	8.33	10	13.33
Wesentliche Beeinträchtigung	2	3.92	1	4.17	3	4.00
Keine Angabe	1	1.96			1	1.33
Alle	51	100.00	24	100.00	75	100.00

9 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

9.1 Zu den Ergebnissen der Anwendungsbeobachtung und deren klinischer Relevanz

Erstmalig wurde in der durchgeführten Anwendungsbeobachtung die Wirkung eines wässrigen Extraktes aus der Teufelskralle bei degenerativen rheumatischen Erkrankungen gezeigt. In allen von den Ärzten bewerteten klinischen Symptomen (Druckschmerz, Bewegungseinschränkung, Gelenkgeräusche, Gelenkschwellung, Rötung sowie Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens) wurde eine im Therapieverlauf zunehmende Verbesserung des Ausgangsbefundes deutlich.

Die Schmerz-Indices für das betroffene Gelenk mit den Abfragen „subjektiver Schmerz zum Zeitpunkt der Untersuchung“, „schlimmster Schmerz der letzten 14 Tage“ und „durchschnittlicher Schmerz der letzten 14 Tage“ sowie „Schmerz-Index“ zeigten innerhalb der 12 Therapiewochen eine deutliche Verbesserung.

Für jeden der drei Bereiche des WOMAC-Index und für den Gesamtindex wurden für jeden Patienten der Mittelwert gebildet. Der Vergleich war in der Differenz zwischen dem Anfangswert und der 6. Woche und in der Differenz zwischen dem Anfangswert und der 12. Woche relevant. Da der Wertebereich der Fragen zwischen 0 (nicht vorhanden) bis 10 (extrem stark ausgeprägt) liegt, die Ausgangswerte bei etwa 5-6 Scorepunkten lagen, sind die Verbesserungen nach 12 Wochen in allen drei Bereichen und im Gesamtindex um ca. 1 Punkt (im Median), einer Änderung von etwa 20 % entsprechend, beachtlich.

Aus den biometrischen bzw. statistischen Daten wurde ersichtlich, dass die Verbesserungen des WOMAC-Teil- und Gesamtscores stärker sind bei den Patienten, die am Anfang der Behandlung ausgeprägtere Beschwerden angaben (WOMAC-Gesamtindex über 5). Aus diesem Grunde wurde für diese Patienten eine separate beschreibende Statistik erstellt. Die Patienten in der Subgruppe mit dem WOMAC-Gesamtindex am Anfang der Behandlung „5 Punkte oder mehr“ haben sich in den drei Bereichen und in dem Gesamtindex wesentlich mehr verbessert, als die Gesamtpopulation der Patienten: Der Subscore „Schmerz“ um 1,3 Punkte, der Subscore „Steifigkeit“ um 2 Punkte, der Subscore „körperliche Tätigkeit“ um 1,5 Punkte und der Gesamtindex um 1,45 Punkte (Mediane). Dies entspricht Reduktionen um jeweils ca. 20 bis 30 % und ist damit etwas stärker als in der Gesamtpopulation.

Am Ende der Studie war der Beschwerde-Zustand, bewertet mittels der Clinical Global-Impression (CGI) Skala (CGI-Item 2) bei etwa 80 % verbessert (bei insgesamt etwa 50 % „viel“ oder „sehr viel“ besser. Dies deckt sich mit den globalen Bewertungen der therapeutischen Wirksamkeit durch die Ärzte und Patienten (Bewertungen mit dem CGI-Item 3.1 bzw. globale Bewertungen durch die Patienten.

In den Ergebnissen der Bewertungen mittels der VAS-Schmerzskala (modifizierter Arhus-Index) als auch im WOMAC-Score wurden Verbesserungen im Bereich von 20 – 30 % dokumentiert.

Für eine Aussage bzw. Bewertung, inwiefern diese Veränderungen eine klinisch-therapeutische Relevanz aufweisen, ist nicht nur der Signifikanzwert, sondern auch die Relevanz einzubeziehen; siehe hierzu die Ausführungen in Kp. 4.4. Auf der dort zitierten Konsensuskonferenz [Bellamy et al. 1992abc] wurde für die Bewertung der Relevanz eines therapeutischen Effektes bei einer Arthrose auf der 10 cm-VAS-Skala eine Verbesserung von 1,5 cm für die Gesamtbeurteilung der Schmerzen und für die Bewertung des Patienten 2,0 cm als klinisch relevant erachtet. Diese Veränderungen entsprechen Verbesserungen von ca. 15-20 % bezogen auf eine Skala von 0-10.

Bereits geringere Veränderungen wurden bei der Bewertung mittels des WOMAC-Index als klinisch relevant erachtet: relative Änderungen (Verbesserungen) von 12 % oder mehr bezogen auf den Ausgangswert oder eine Änderung von 6 % bezogen auf den maximalen Score als minimale klinische bedeutende Differenz [Angst et al. 2001].

Unter Beachtung dieser Vorgaben sind die Ergebnisse der durchgeführten Anwendungsbeobachtung mit Veränderungen des Schmerzempfindens, der klinischen Symptomatik und der krankheitsbezogenen Einflüsse bzw. Beeinträchtigungen auf den Alltag und die Funktionsfähigkeit mit Verbesserungen von etwa 20-30 % als klinisch relevant einzustufen.

Die bisher publizierten Daten zur klinischen Anwendung von wässrigen Extrakten oder vergleichbaren Zubereitungen aus der Teufelskralle rechtfertigen eine Einstufung in die Evidenz-Klasse Ib (*Evidence obtained from at least one randomised controlled trial*). Mit den Ergebnissen der hier durchgeführten und berichteten Anwendungsbeobachtung, die der Evidenz-Klasse III (*Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies*), wird die Gesamtaussage zur Einstufung von wässrigen Extrakten und vergleichbaren Zubereitungen aus der Teufelskralle in die Evidenz-Klasse Ib unterstützt.

9.2 Zur klinischen Relevanz im Vergleich mit anderen Studien mit der gleichen Teufelskralle-Medikation

Wenn auch zunächst ein Vorbehalt gegenüber der Aussagekraft einer unkontrollierten Studie besteht, ist durch den verwendeten Erfassungsparameter „Arhuser Rückenschmerzindex“ ein Vergleich mit den Ergebnissen früherer Studien mit dem gleichen Extrakt möglich - die Ergebnisse können bezüglich der direkten Schmerzempfindung „adjustiert“ werden.

Die Verbesserung der Bewertung „Subjektiver Schmerz zum Zeitpunkt der Untersuchung“ betrug in der hier berichteten Anwendungsbeobachtung nach 6 Wochen 16,1 % und 25,8 % nach 12 Wochen. In einer placebokontrollierten Studie über 6 Wochen bei Patienten mit Rückenschmerzen lagen die Verbesserungen bei 33 % unter Verum, in der Placebo-Gruppe blieben sie unverändert [Chrubasik et al. 1996cd].

Tabelle 20: Vergleich der Veränderungen im Arhuser Schmerzindex in der berichteten Anwendungsbeobachtung und der Studien von Chrubasik et al. 1996 (hier bei Patienten mit Rückenschmerzen) mit dem gleichen Teufelskrallenwurzelextrakt

	Therapiedauer Wochen	Eigene AWB Verbesserung in % zum Ausgangswert	Studie Chrubasik et al. 1996 Verbesserung in % zum Ausgangswert	
			Harpagophytum- Gruppe	Placebo-Gruppe
Subjektiver Schmerz zum Zeitpunkt der Untersuchung	6	16,1 %		
	4		33 %	0
	12	25,8 %		
schlimmster Schmerz der letzten 14 Tage	6	14,7 %		
	4		16 %	14 %
	12	22,6 %		
durchschnittlicher Schmerz der letzten 14 Tage	6	18,3 %		
	4		17 %	20 %
	12	25,2 %		
Gesamt-Schmerz-Index	6	16,5 %		
	4		25 %	0 %
	12	24,5 %		

Die Verbesserung in annähernd vergleichbarer Größenordnung in den beiden Gruppen mit dem Teufelskrallenwurzelextrakt zeigt daher, dass die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung durchaus mit den therapeutischen Ergebnissen in kontrollierten Studien vergleichbar sind. Eine Überbewertung im Sinne eines „Plazebo“-Effektes kann darin nicht erkannt werden.

9.3 Zur klinischen Relevanz im Vergleich mit anderen Pharmaka

Die Verwendung des WOMAC-Score bietet darüber hinaus ebenfalls die Möglichkeit eines Vergleiches mit den Studienergebnissen anderer in diesem Anwendungsbereich (Gon- und/oder Cox-Arthrose) eingesetzter Pharmaka bzw. Arzneistoffe.

In der folgenden Tabelle 21 sind die Ergebnisse von Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven und mit vergleichbarer zeitlicher Therapiedauer bezüglich des WOMAC-Scores gegenübergestellt worden. Für den Vergleich sei auf die insbesondere auf die letzten beiden Zeilen verwiesen.

Bezogen auf den WOMAC-Gesamtscore wurden in Studien mit nicht-steroidalen Antirheumatika nach 12 Wochen Therapiedauer in den Verumgruppen Verbesserungen in einer Größenordnung der von etwa 20 – 40 % erreicht; die Ergebnisse in den Plazebogruppen betragen etwa 10 – 25 %.

Ähnlich waren die Ergebnisse in den WOMAC-Teilscores. So betragen die Verbesserungen (jeweils nach 12 Therapiewochen; Werte für die Plazebo-Gruppen in Klammer) im Subscore zum Schmerz etwa 18-40 % (11-22 %), im Subscore zur Steifigkeit etwa 20 – 44 % (12-23 %) und im Subscore zur Funktion 21 – 37 % (9-18 %).

Wie der Gegenüberstellung bzw. Listung der Daten in der Tabelle 21 zu entnehmen ist, zeigt sich eine in der Größenordnung vergleichbare Wirkstärke des Teufelskrallenextraktes im Vergleich zu synthetischen Arzneistoffen. Die Wirksamkeit darf daher anerkannt werden.

Tabelle 21: Vergleichende Darstellung der Bewertungen des VAS-Schmerz-Score und der WOMAC-Score-Einzel- und Gesamtindices in publizierten klinischen Studien mit den Ergebnissen der durchgeführten Anwendungsbeobachtung

Autor	Produkt	VAS-Schmerz		WOMAC Schmerz		WOMAC Steifigkeit		WOMAC Funktion		WOMAC Gesamt	
		6 Wochen	12 Wochen	6 Wochen	12 Wochen	6 Wochen	12 Wochen	6 Wochen	12 Wochen	6 Wochen	12 Wochen
Bellamy et al. 1993	D: Diclofenac 150 mg T: Tenoxicam 20 mg		D: 43,3 T: 48,8		D: 32 T: 18,2		D: 43,5 T: 27		D: 34,9 T: 25,8		
Bellamy et al. 1992	M: Meclomen 300 g V: Voltaren 75 mg			M: 42,4 V: 18,7		M: 43 V: 18,5		M: 39,8 V: 19,4			
Ehrich et al. 1999	P: Placebo R25mg: Rofecoxib 25 mg R125 mg: Rofecoxib 125 mg	P: -20,5 R25mg: 47,5 R125 mg: 51,7		P: 11,8 R25 mg: 43,7 R125 mg: 47,1		P: 11,5 R25 mg: 46,6 R125 mg: 49,5		P: 10,6 R25 mg: 47 R125 mg: 45,6			
Kivitz et al. 2002	P: Placebo V: Valdecoxib 40 mg N: Naproxen 1000 mg						P: 23 V: 28,7 N: 31				P: 25,2 V: 31,7 N: 33,6
Leung et al. 2002	P: Placebo E: Etoricoxib 60 mg N: Naproxen 1000 mg				P: 22,3 E: 39,7 N: 38,6				P: 18 E: 32 N: 32		
Makarowski et al. 2002	P: Placebo V20 mg: Valdecoxib 20 mg V40 mg: Valdecoxib 40 mg N: Naproxen 1000 mg				P: 11,6 V20mg: 22,6 V40 mg: 26,2 N: 28		P: 13 V20mg: 21,8 V40 mg: 24,8 N: 25,6		P: 8,6 V20mg: 21,2 V40 mg: 27 N: 26,3		P: 10 V20mg: 21,9 V40 mg: 26,5 N: 26,6
McKenna et al. 2001	P: Placebo C: Celecoxib 200 mg D: Diclofenac 150 mg	P: 33 C: 50,5 D: 53,6		P: 22,4 C: 37,7 D: 40		P: 18,8 C: 33,3 D: 39,6		P: 21,7 C: 35,3 D: 40		P: 21,7 C: 35,6 D: 40,5	
Theiler et al. 2002	Rofecoxib 25 mg 3 Wochen	35,2		29		25		24			

Tabelle 21 (Fortsetzung): Vergleichende Darstellung der Bewertungen des VAS-Schmerz-Score und der WOMAC-Score-Einzel- und Gesamtindices in publizierten klinischen Studien

Autor	Produkt	VAS-Schmerz		WOMAC Schmerz		WOMAC Steifigkeit		WOMAC Funktion		WOMAC Gesamt	
		6 Wochen	12 Wochen	6 Wochen	12 Wochen	6 Wochen	12 Wochen	6 Wochen	12 Wochen	6 Wochen	12 Wochen
Yocum et al. 2000	P: Placebo M3,75: Meloxicam 3,75 mg M7,5; Meloxicam 7,5 mg M15: Meloxicam 15 mg D: Diclofenac 100 mg		P: 20,9 M 3,75: 33 M 7,5: 38,7 M 15: 40,3 D: 39,5		P: 19,3 M 3,75: 24 M 7,5: 31,2 M 15: 39,5 D: 38,8		P: 14,3 M 3,75: 24,5 M 7,5: 30 M 15: 35,3 D: 35,3		P: 18,1 M 3,75: 25,1 M 7,5: 27,5 M 15: 32 D: 36,7		P: 18,2 M 3,75: 24,8 M 7,5: 28,4 M 15: 33,9 D: 37
RANGE (publizierte Studien)	Placebo CSAM	20,8 – 33 35,2 – 53,6	20,9 33 – 48,8	11,8 – 22,4 18,7 – 47,1	11,6 – 22,3 18,2 – 39,5	11,5 – 18,8 18,5 – 49,5	13 – 23 21,8 – 43,5	10,6 – 18,1 21,2 – 36,7	8,6 – 18,1 21,2 – 36,7	21,7 35,6 – 40,5	10 – 25,2 21,9 - 37
Ergebnisse der eigenen AWB	Wässriger Teufelskrallenextrakt	-16,1	25,8	16,6	28,8	16	25	15,2	26,6	15,5	26,4

CSAM = Chemisch-synthetische Arzneistoffe

9.4 Abschließende Bewertungen der Methodik der Anwendungsbeobachtung

Zusammen mit offenen, unkontrollierten Studien (von denen viele bei einer nachträglichen Bewertung des gewählten Studiendesigns unter heutigen Gesichtspunkten eher als Anwendungsbeobachtungen einzustufen wären) aus früheren Jahre stellten bisher Anwendungsbeobachtungen ein wichtiges und gängiges Verfahren zur Gewinnung von Anwendungsdaten für registrierte oder zugelassene Fertigarzneimittel dar. Gerade für pflanzliche Arzneimittel stellt die Methodik eine Anwendungsbeobachtung eine sinnvolle Ergänzung zur klinischen Prüfung dar.

Zunächst ist zu beachten, dass viele phytotherapeutische Fertigarzneimittel zur Therapie vorübergehender Gesundheitsstörungen, bei Befindlichkeitsstörungen mit Krankheitswert und bei Erkrankungen mit einem chronischen Verlauf eingesetzt werden. Dies ist in vielen Fällen auf nur "leicht" ausgeprägte Wirkungen, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und ausgezeichneter Akzeptanz durch die Patienten zurückzuführen. Objektive Messverfahren klinischer Effekte sind hier wegen großer Standardabweichungen und Messfehler ungenau und reflektieren kaum die Ergebnisse bzgl. der Verbesserung der subjektiven Empfindungen der Patienten.

Mit Anwendungsbeobachtungen können hingegen Daten gewonnen werden, die das Anwenderspektrum und die Wirkeigenschaften der betreffenden Produkte im Praxisalltag bzw. der Routineanwendung aufzeigen können. Ebenfalls können mit Anwendungsbeobachtungen leicht Daten zur Abschätzung und Bewertung der Langzeit-Wirkung und -Verträglichkeit gewonnen werden. In all diesen Fällen können Anwendungsbeobachtungen einen wesentlichen Beitrag zum Erkenntnisstand leisten und bieten bei manchen Fragestellungen einen Vorteil gegenüber der klinischen Prüfung.

Eine Bewertung der Aussagekraft der gefundenen Wirksamkeit in Anwendungsbeobachtungen setzt allerdings voraus, dass nicht nur Beobachtungen an Patienten gemacht werden, die mit dem betreffenden Arzneimittel (der Prüftherapie) behandelt wurden, sondern auch an Patienten, die vergleichbare Pharmaka oder - bei einer Prüftherapie, die zusätzlich zu einer Standardtherapie angewandt wird - nur die Standardtherapie erhalten haben (Kontrolltherapie). Dies kann idealerweise in Kohortenstudien, also in Studien, bei denen eine repräsentative Auswahl aus einer definierten Patientenpopulation ohne Einschränkung auf eine bestimmte Behandlung getroffen wird, erfolgen, oder, wie im Falle der hier berichteten Anwendungsbeobachtung im „historischen“ Vergleich bei mit vergleichbarer Methodik durchgeführten Studien an vergleichbaren Patientenkollektiven erfolgen.

Wesentliches Charakteristikum einer Anwendungsbeobachtung (und somit auch einer Kohortenstudie) ist, dass im Rahmen der Studie auf die bei den einzelnen Patienten zur Anwendung kommenden Behandlungen kein Einfluss genommen wird. Die Behandlungen sind vielmehr vom Arzt und/oder Patient frei wählbar. Vorlieben des behandelnden Arztes sowie Charakteristika der Behandlungseinrichtung und des Patienten werden im Einzelfall die Entscheidung für eine Behandlung beeinflussen. Man kann daher im Allgemeinen nicht davon ausgehen, dass die Patienten der Prüfgruppe mit denen der Kontrollgruppe in ihren Ausgangsbedingungen und in den zusätzlichen Behandlungsbedingungen vergleichbar sind. Da aber diese

Bedingungen auch das Behandlungsergebnis beeinflussen können, ist ein unmittelbarer Vergleich der Ergebnisse zwischen Prüf- und Kontrollgruppe nicht frei von Verzerrungen (unbiased) und so für eine valide Wirksamkeitsaussage nur bedingt möglich und die Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung sind daher behutsam zu interpretieren bzw. zu verallgemeinern.

Bei einer Kohortenstudie stehen hierzu zwei Verfahren zur Verfügung, die eine weiterführende Aussage ermöglichen: die Stratifikation und die Regressionsanalyse. Bei der Stratifikation werden alle erfassten Fälle in Untergruppen (Strata) mit ähnlichen Ausgangs- und Behandlungsbedingungen unterteilt. Der Ergebnisvergleich zwischen Prüf- und Kontrollbehandlung erfolgt jeweils innerhalb der homogenen Untergruppen und ist daher unverzerrt. Anschließend werden die Vergleichsergebnisse über die Untergruppen in geeigneter Form zusammengefasst. Bei der Regressionsanalyse wird die Abhängigkeit des Therapieerfolgs von den Ausgangs- und Behandlungsbedingungen mit einer geeigneten Regressionsfunktion erfasst, die aus den Daten der Studie geschätzt wird. Anschließend werden die Ergebnisse in beiden Gruppen auf gleiche Bedingungen (meist mittlere Bedingungen der Studie) umgerechnet (adjustiert) und diese bereinigten Ergebnisse zwischen Prüf- und Kontrollgruppe verglichen.

Die Diskussion der Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung erfordert daher eine behutsame Vorgehensweise. Die mit dieser Methodik gewonnenen Daten dürfen nicht überbewertet werden. Kritisch sind hier insbesondere spekulative Aussagen bzgl. neuer Indikationen zu sehen. Im unkontrollierten Vergleich sind „Nachweise“ für neue Indikationen nicht möglich, allenfalls Hinweise können aufgedeckt werden.

10 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtung zeigten erstmalig die Wirksamkeit des wässrigen Extraktes aus der Teufelskralle im Anwendungsbereich der degenerativen rheumatischen Erkrankungen. Mit einer Verbesserung des WOMAC-Scores, der ja die krankheitsbezogene Lebensqualität umfasst bzw. charakterisiert, um 22,9 % im gesamten Kollektiv und um 24,1 % bei den Patienten mit einer initial stärkeren Beschwerdesymptomatik, können die Ergebnisse als klinisch relevant erachtet werden (das Urteil einer klinisch relevanten Verbesserung wurde im Bereich der Rheumatologie wiederholt bei einer Änderung um 20 % oder mehr definiert). Besonders auffällig waren die Ergebnisse bzgl. der Rückbildung des Symptoms Steifigkeit, in dem eine Verbesserung um mehr als 30 % im stärker betroffenen Kollektiv (Gesamtgruppe -22,2 %) erreicht wurde.

Wenn auch ein Vorbehalt gegenüber der Aussagekraft einer unkontrollierten Studie besteht, ist durch den verwendeten Erfassungsparameter „Arhuser Rückenschmerzindex“ ein Vergleich mit den Ergebnissen früherer Studien mit dem gleichen Extrakt möglich - die Ergebnisse können bezüglich der direkten Schmerzempfindung „adjustiert“ werden. Die Verbesserung der Bewertung „Subjektiver Schmerz zum Zeitpunkt der Untersuchung“ betrug in der hier berichteten Anwendungsbeobachtung nach 6 Wochen 16,1 % und 25,8 % nach 12 Wochen; in einer placebokontrollierten Studie über 6 Wochen bei Patienten

mit Rückenschmerzen lagen die Verbesserungen bei 33 % unter Verum, in der Placebo-Gruppe blieben sie unverändert. Die Verbesserung in annähernd vergleichbarer Größenordnung zeigt daher, dass die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung valide sind.

Von Interesse ist auch ein Vergleich der Studienergebnisse mit den Ergebnissen anderer in diesem Anwendungsbereich eingesetzten Pharmaka bzw. Arzneistoffe. Dies ist selbstverständlich nur möglich, sofern vergleichbare Studiendesigns bei vergleichbaren Patientenkollektiven zur Anwendung gekommen sind, insbesondere unter Verwendung des WOMAC-Scores. Dabei zeigt sich, dass die Wirkstärke des Teufelskrallenextraktes im Vergleich zu den Wirkstärken synthetischer Arzneistoffe beachtlich ist: Bezogen auf den WOMAC-Gesamtscore wurden in Studien mit nicht-steroidalen Antirheumatika Verbesserungen um 25 bis 40 % berichtet. Der WOMAC-Subscore zur Steifigkeit verbesserte sich um 20 bis zu 50 % in den Verum- und um bis zu 20 % in den Placebo-Gruppen.

Neben der Wirksamkeit verdient – gerade eben bei den hier zum Einsatz kommenden Arzneistoffen – auch die Verträglichkeit eine besondere Beachtung. Die nur leichten gastrointestinalen Beschwerden, die unter der Therapie mit dem Teufelskrallenextrakt berichtet wurden, sprechen zweifelsfrei für ein positives Nutzen-Risiko-Profil.

Vorrangiges Therapieziel einer Rheumabehandlung ist die Verbesserung der Lebensqualität und eine Erleichterung des durch die Krankheit eingeschränkten Alltages. Erreicht werden kann dies durch eine Linderung oder Befreiung von Schmerzen, eine Verbesserung der Bewegungsfunktionen bzw. eine Verhinderung bleibender Funktionseinschränkungen und ein Aufhalten der Erkrankungsprogredienz. Die vorliegenden Daten belegen, daß die Teufelskralle mit Erfolg als alleinige medikamentöse Maßnahme bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates eingesetzt werden kann.

Die wissenschaftliche Methodik der Anwendungsbeobachtung ist ein wichtiger Bestandteil der Forschung nach Zulassung eines Arzneimittels. Dies gilt insbesondere für Phytopharmaka, für die die Erfahrung aus dem Praxisalltag deren Bedeutung als eine sichere und wirksame Routinetherapie zutreffend beschreiben kann. Mittels einer verbesserten methodischen Qualität in Planung, Durchführung und Auswertung sowie Berichterstattung von Anwendungsbeobachtung kann ein wichtiger Beitrag für den therapeutischen Stellenwert von Phytopharmaka geleistet werden.

11 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Andersen ML, Santos EH, Seabra Mde L, da Silva AA, Tufik S. Evaluation of acute and chronic treatments with *Harpagophytum procumbens* on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *J Ethnopharmacol* 2004; 91: 325-30.
- [2] Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 384-391.
- [3] Baghdikian B, Guiraud-Dauriac H, Ollivier E, N'Guyen A, Dumenil G, Balansard G. Formation of nitrogen-containing metabolites from the main iridoids of *Harpagophytum procumbens* and *H. Zeyheri* by human intestinal bacteria. *Planta Med.* 1999a; 65: 164 – 166.
- [4] Baghdikian B, Lanhers MC, Fleurentin J, Ollivier E, Maillard C, Balansard G, Mortier F. An analytical study, anti-inflammatory and analgesic effects of *Harpagophytum procumbens* and *Harpagophytum zeyheri*. *Planta Med* 1997;63:171-176.
- [5] Baghdikian B, Ollivier E, Faure R, Debrauwer L, Rathelot P, Balansard G. Two new pyridine monoterpene alkaloids by chemical conversion of a commercial extract of *Harpagophytum procumbens*. *J. Nat. Prod.* 1999b; 62: 211 – 213.
- [6] Bauersfeld HJ. Über weitere Inhaltsstoffe aus der Wurzel von *Harpagophytum procumbens* DC. Dissertation, Universität Würzburg 1974.
- [7] Bélaiche P. Étude clinique de 630 cas d'arthrose traités par le nébulisat aqueux d'*Harpagophytum procumbens* (Radix). *Phytothérapie* 1982; 1: 22 – 28.
- [8] Bellamy N, Buchanan WW, Chalmers A et al. A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1993;20(6):999-1004.
- [9] Bellamy N, Carette S, Ford PM, Kean WF, le Riche NG, Lussier A, Wells GA, Campbell J. Osteoarthritis antirheumatic drug trials. I. Effects of standardization procedures on observer dependent outcome measures. *J Rheumatol* 1992a; 19(3): 436-43.
- [10] Bellamy N, Carette S, Ford PM, Kean WF, le Riche NG, Lussier A, Wells GA, Campbell J. Osteoarthritis antirheumatic drug trials. III. Setting the delta for clinical trials--results of a consensus development (Delphi) exercise. *J Rheumatol* 1992c; 19(3): 451-7.
- [11] Bellamy N, Carette S, Ford PM, Kean WF, le Riche NG, Lussier A, Wells GA, Campbell J. Osteoarthritis antirheumatic drug trials. II. Tables for calculating sample size for clinical trials. *J Rheumatol* 1992b; 19: 444-50.

-
- [12] Bellamy N, Kean WF, Buchanan WW, Gerecz-Simon E, Campbell J. Double blind randomized controlled trial of sodium meclufenamate (Meclomen) and diclofenac sodium (Voltaren): post validation reapplication of the WOMAC Osteoarthritis Index. *J Rheumatol* 1992; 19: 153-159.
- [13] Bellamy N. Instruments to assess osteoarthritis – current status and future needs. *Ann Rheum Dis* 1995b; 54: 692-693.
- [14] Beneke M, Rasmus W. „Clinical global impressions“ (EDCEU): Some critical comments. *Pharmacopsychiat* 1992; 25: 171-176.
- [15] Benito PB, Lanza AMD, Sen AMS, Galindez JDS, Matellano LF, Gomez AS, Martinez MJA. Effects of some iridoids from plant origin on arachidonic acid metabolism in cellular systems. *Planta Med* 2000; 4: 324-328.
- [16] Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000, 342: 1878-1886.
- [17] Bianco A, Esposito P, Guiso M, Scarpati ML. Iridoidi X.- Sul procumbide, diastereoisomero dell'antirrinoside. *Gazz. Chim. Ital.* 1971; 101: 764 - 773.
- [18] Boje K, Lechtenberg M, Nahrstedt A. New and known iridoid- and phenylethanoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* and their in vitro inhibition of human leukocyte elastase. *Planta Med* 2003; 69: 820-5.
- [19] Boje K. Phytochemische und biopharmazeutische Untersuchungen an *Harpagophytum procumbens* DC. Dissertation, Universität Münster, 2002.
- [20] Brühlmann P, Stucki G, Michel BA. Evaluation of a German version of the physical dimensions of Health Assessment Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1245-1249.
- [21] Brune K, Kalden J, Zacher J, Zeilhofer HU. Selektive Inhibitoren der Zyklooxygenase 2. *Dtsch Ärzteblatt* 2000; 97: A1818-1825.
- [22] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln. Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. *BAnz Nr. 229 vom 04.12.1998.*
- [23] Burger JW, Brandt EV, Ferreira D. Iridoid and phenolic glycosides from *Harpagophytum procumbens*. *Phytochemistry* 1987; 26: 1453 - 1457.
- [24] CDER, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Food and Drug Administration, Homepage of Guidance Documents issued by the CDER. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [25] Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000; 7: 177-183.

-
- [26] Chrubasik S, Model A, Ullmann H, Black A, Pollak S. Doloteffin vs. Vioxx for low back pain – a randomised double-blind pilot study. *Rheumatology* 2003; 42: 141-148.
- [27] Chrubasik S, Schmidt A, Junck H, Pfisterer M. Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von Teufelskrallenwurzelextrakt bei Rückenschmerzen: Erste Ergebnisse einer therapeutischen Kohortenstudie. *Forsch Komplementärmed* 1997; 4: 332 – 336.
- [28] Chrubasik S, Sporer F, Wink M. Zum Wirkstoffgehalt in Arzneimitteln aus *Harpagophytum procumbens*. *Forsch Komplementärmed* 1996a; 3: 57-63.
- [29] Chrubasik S, Sporer F, Wink M. Zum Wirkstoffgehalt in Teezubereitungen aus *Harpagophytum procumbens*. *Forsch Komplementärmed* 1996b; 3: 116-119.
- [30] Chrubasik S, Thanner J, Kunzel 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* 2002; 9: 181-94.
- [31] Chrubasik S, Ziegler R. Wirkstoffgehalt in Arzneimitteln aus *Harpagophytum procumbens* und klinische Wirksamkeit von *Harpagophytum*-Trockenextrakt. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg.): *Phytopharmaka II. Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopff, Darmstadt 1996c: 101 - 114.
- [32] Chrubasik S, Zimpfer C, Schütt U, Ziegler R. Effectiveness of *Harpagophytum procumbens* in treatment of acute low back pain. *Phytomedicine* 1996d; 3: 1 - 10.
- [33] Chrubasik S. Biopharmazeutische Qualität und klinische Wirksamkeit von Zubereitungen aus *Harpagophytum*extrakt. In: Chrubasik S, Wink M (Hrsg.): *Rheumatherapie mit Phytopharmaka*. Hippokrates, Stuttgart 1997: 77 – 85.
- [34] Chrubasik, S., Junck, H., Breitschwerdt, H., Conradt, C., Zappe, H. Effectiveness of *Harpagophytum* extrakt WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *European J. Anaesthesiology* 1999, 16, 118-129.
- [35] Cicuttini FM, Spector TD. Osteoarthritis in the aged. *Epidemiological issues and optimal management*. *Drugs Aging* 1995; 6: 409-20.
- [36] Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, Trovato A, Tumino G, Briguglio F, de Pasquale A. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* D.C. - II. Cardiovascular activity. *J. Ethnopharmacol.* 1984; 11: 259 - 274.
- [37] Collegium Internationale Psychiatriae Salarum. *Internationale Skalen für Psychiatrie*, 4. Aufl., Beltz-Test, Göttingen 1996.
- [38] Costa de Pasquale R, Busà G, Circosta C, Lauk L, Ragusa S, Ficarra P, Occhiuto F. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. *J. Ethnopharmacol.* 1985; 13: 193 – 199.

- [39] CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) der EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit). Points to consider on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. CPMP/EWP/784/97, July 1998.
- [40] Czygan FC, Krüger A, Schier W, Volk OH. Pharmazeutisch-biologische Untersuchung der Gattung Harpagophytum (Burch.) DC ex Meissn; 1. Mitteilung: Phytochemische Standardisierung von *Tubera Harpagophyti*. Dtsch. Apoth. Ztg. 1977; 117: 1431 – 1434.
- [41] Czygan FC, Krüger A. Pharmazeutisch-biologische Untersuchungen der Gattung Harpagophytum; 3. Mitteilung: Zur Verteilung des Iridoid-Glycosids Harpagosid in den einzelnen Organen von *Harpagophytum procumbens* DC und *Harpagophytum zeyheri* DECNE. *Planta Med.* 1977; 31: 305 - 307.
- [42] Dahout 1979. Zit. bei Vanhaelen M: La Biochimie et l'activité de *Harpagophytum procumbens* et de *Glycyrrhiza glabra*. Toxicité de *Symphytum consolidida*. *J. Pharm. de Belgique* 1986; 41: 172 - 182.
- [43] Denes G, Gorbauch T. Arzneimittelforschung nach der Zulassung. *Münch med Wschr.* 1990, 132: 373-375.
- [44] Ehrich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2635-2641.
- [45] Eich J, Schmidt M, Betti G. HPLC analysis of iridoid compounds of *Harpagophytum* taxa: Quality control of pharmaceutical drug material. *Pharm Pharmacol Lett* 1998;4:75–78.
- [46] Eich J, Wegener T. Differentiation of *Harpagophytum* taxa by HPLC-analysis of iridoid compounds (Poster E 15). In: Franz G, Vieweger U (Hrsg.): Proceedings of the 45th Congress of the Society for Medicinal Plant Research, 07.-12.09.1997, Universität Regensburg, 1997.
- [47] Eichler O, Koch C. Über die antiphlogistische, analgetische und spasmolytische Wirksamkeit von *Harpagophytum procumbens*. *Arzneimittel-Forsch./Drug Res.* 1970; 20: 107 – 109.
- [48] Engel S. Rivoltan (Li 174) zur Behandlung von Patienten mit degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 2000, 140, 1369.
- [49] Erdös A, Fontaine R, Friehe H, Durand R, Pöppinghaus T. Beitrag zur Pharmakologie und Toxikologie verschiedener Extrakte, sowie des Harpagosids aus *Harpagophytum procumbens* DC. *Planta Med.* 1978; 34: 97 – 108.
- [50] ESCOP. Monograph *Harpagophyti radix*. In: ESCOP (Hrsg.): Monographs on the medicinal uses of plant drugs, Vol. 2. Centre of Complementary Health Studies, University of Exeter, Exeter 1996: 1 - 7.

-
- [51] FDA (Food and Drug Administration, USA). Leitseite der Guidance Documents des Center for Drug Evaluation and Research (CDER): <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [52] Feistel B, Gaedcke F. Analytische Identifizierung von Radix Harpagophyti procumbentis und zeyheri. *Z Phytother* 2000; 21: 246-251.
- [53] Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1-9.
- [54] Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-740.
- [55] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-40.
- [56] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R Jr, Paulus H, Strand V. et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-35.
- [57] Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 1-28.
- [58] Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N. Inhibition of TNF- α synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by Harpagophytum extract SteiHap 69. *Phytomedicine* 2001; 8: 28 - 30.
- [59] Franz G, Czygan FC, Abou-Mandour AA. Untersuchungen der Gattung Harpagophytum. *Planta Med.* 1982; 44: 218 - 220.
- [60] Frerick H, Biller A, Schmidt U. Stufenschema bei der Coxarthrose. Doppelblindstudie mit Teufelskralle. *Der Kassenarzt* 2001; 5: 34-41.
- [61] Fries JF, Spitz PW, Kraines RG et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 32: 137-145.
- [62] Garcia D, Fernandez A, Saenz T, Ahumada C. Antiinflammatory effects of different extracts and harpagoside isolated from *Scrophularia frutescens* L. *Il Farmaco* 1996; 51: 443-446.
- [63] Göbel H, Heinze A, Ingwersen M, Niederberger U, Gerber D. Harpagophytum-Extrakt LI 174 (Teufelskralle) bei der Behandlung unspezifischer Rückenschmerzen. *Schmerz* 2001; 15: 10 - 18
- [64] GPHY (Gesellschaft für Phytotherapie), Arbeitsgruppe „Anwendungsbeobachtungen“. Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. *Klin Pharmakol akt* 1996; 7: 76-83.
- [65] Grahame R, Robinson BV. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*): pharmacological and clinical studies. *Ann. Rheum. Dis.* 1981; 49: 632.

- [66] Grünewald K. Erfahrungen mit Harpagosan bei Hypercholesterinämie und Hyperurikämie. Arch. Arzneither. 1978; 1: 73 – 76.
- [67] Guillerault L, Ollivier E, Elias R, Balansard G. Determination of harpagide, 8-para-coumaroyl harpagide, and harpagoside by high performance liquid chromatography in Harpagophytum procumbens drugs and in a commercial extract. J Liquid Chrom 1994;17:2951–2960.
- [68] Guyader M. Les plantes anti-rhumatismales. Étude historique et pharmacologique, et étude clinique du nébulisat d'Harpagophytum procumbens D.C. chez 50 patients arthrosiques suivis en service hospitalier. Dissertation, Université Pierre et Marie Curie, Paris 1984.
- [69] Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. Ann Rheum Dis 1994; 53: 529-34.
- [70] Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Moskowitz RW. Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis: preliminary recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. J Rheumatol 1997; 24: 792-4.
- [71] Hochberg MC. Epidemiology of osteoarthritis: current concepts and new insights. J Rheumatol Suppl 1991; 27: 4-6.
- [72] Holz W, Schwarze H. Harpagophytum. In: Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Aufl., Bd. 5: Drogen von E - O. Springer, Berlin 1993.
- [73] Hönig R, Eberhardt R, Kori-Lindner C et al. (Hrsg.). Anwendungsbeobachtung. Qualitätsstandards, praktische Durchführung, Beitrag zur Arzneimittelsicherheit und Nachzulassung. E. Habrich, Berlin 1998.
- [74] Ihlenfeldt HD, Hartmann H. Die Gattung Harpagophytum (Burch.) DC ex Meissn.. Mitt Staatsinst Allg Bot Hamburg 1970;13:15-69.
- [75] Ihlenfeldt HD. Flora Zambesiaca, 125, Pedaliaceae. Flora Zambesiaca 1988; 8: 86-118.
- [76] Isa JFW, Magembe SR, Naude TW. Devil's claw (Harpagophytum procumbens) in a Brahman's preputial sheath: a case report from Botswana. Journal of the South African Veterinary Association 2001; 72: 55-56.
- [77] Jadot G, Lecomte A. Activité anti-inflammatoire d'Harpagophytum procumbens DC; Lyon Méditerranée Médical Médecin du Sud-Est 1992; 28: 833 - 835.
- [78] Kikuchi T, Matsuda S, Kbo Y, Namba T. New iridoid glucosides from Harpagophytum procumbens DC. Chem Pharm Bull 1983;31:2296-2301.
- [79] Kivitz A, Eisen G, Zhao WW et al. Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. J Fam Pract. 2002;51(6):530-537.

-
- [80] Koch HP, Hadolt H. Harpagophytum procumbens. Teufelskralle, Trampelklette. Kooperation Phytopharmaka, 1988.
- [81] Kommission E. Monographie Harpagophyti radix (Südafrikanische Teufelskrallenwurzel). BAnz Nr. 43 vom 02.03.1989 (Korr. BAnz Nr. 164 vom 01.09.1990).
- [82] Kraft K, Loew D, Schneider B, Kemper FH. Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY). Pharm Ind 1997; 59: 755-759.
- [83] Kwasniewski V. Beitrag zur Kenntnis der Inhaltsstoffe der Sekundärwurzeln von Harpagophytum procumbens DC. und zur Frage ihres eventuellen Ersatzes durch einheimische Drogen. Dtsch. Apoth. Ztg. 1978; 118: 49 - 50.
- [84] Langmead L, Dawson C, Hawkins C, Banna N, Loo S, Rampton DS. Antioxidant effects of herbal therapies used by patients with inflammatory bowel disease: an in vitro study. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 197-205.
- [85] Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C. Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of an Aqueous Extract of Harpagophytum procumbens. Planta Med 1992; 58: 117 - 123.
- [86] Laudahn D, Walper A. Efficacy and tolerance of Harpagophytum extract LI 174 in patients with chronic non-radicular back pain. Phytother Res 2001; 15: 621-624.
- [87] Lecomte A, Costa JP. Harpagophytum bei Arthrose. Naturheilpraxis 1997; 50: 802 – 803.
- [88] Lecomte A, Costa JP. Harpagophytum dans l'arthrose. Etude en double insu contre placebo. 37^e Le Magazine: 1992; (Februar): 27 – 30.
- [89] Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, Altman R. Guidelines for testing slow acting drugs in arthritis--addendum. J Rheumatol 1995; 22: 1442.
- [90] Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, Altman R. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. J Rheumatol Suppl 1994; 41: 65-71, 72-3.
- [91] Lequesne MG, Mery C, Samson M et al. Indexes of severity for OA of the hip and knee. Scand J Rheumatol 1987; 65 (Suppl.): 85-89.
- [92] Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. Curr Med Res Opin. 2002;18(2):49-58.
- [93] Linden M, Baier D, Beitinger H et al. Leitlinien zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) in der Psychopharmakotherapie. Nervenarzt 1994; 65: 638-644.
- [94] Loew D, Möllerfeld J, Schrödter A, Puttkammer S, Kaszkin M. Investigations on the pharmacokinetic properties of Harpagophytum extracts on eicosanoid biosynthesis in vitro and in vivo. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 356 - 364.

-
- [95] Loew D, Schuster O, Möllerfeld J. Stabilität und biopharmazeutische Qualität. Voraussetzung für Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von *Harpagophytum procumbens*. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg.): *Phytopharmaka II: Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopff, Darmstadt; 1996: 83 – 94.
- [96] Makarowski W, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10(4):290-296.
- [97] Manez S, Alcaraz MJ, Paya M, Rios JL, Hancke JL. Selected Extracts from Medicinal Plants as Anti-Inflammatory Agents. *Planta Med* 1990; 56: 656.
- [98] Manniche C, Asmussen K, Lauritsen B et al. Low back rating scale: Validation of a tool for assessment of low back pain. *Pain* 1994; 57: 317-326.
- [99] Manniche C, Asmussen K, Lauritsen B, Vinterberg H, Kreiner S, Jordan A. Low back pain rating scale: validation of a tool for assessment of low back pain. *Pain* 1994; 57: 317-326.
- [100] MCA (Medicines Control Agency, UK). Committee on Safety of Medicines, Royal College of General Practitioners, British Medical Association, Association of British Pharmaceutical Industry. Guidelines for company-sponsored safety assessment of marketed medicines (SAMM). *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 1994; 3: 1-6.
- [101] McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 11-18.
- [102] McLeod DW, Revell P, Robinson BV. Investigations of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) in the treatment of experimental inflammation and arthritis in the rat. *Br. J. Pharmacol*. 1979; 66: 140 - 141.
- [103] Morgenstern E, Pollex S. Antiphlogistische und analgetische Wirkung von Teufelskrallenextrakt LI 174, Poster P18. *Phytopharmakaforschung* 2000, Bonn 27-28.11.2002: Abstractband: 92-93.
- [104] Moussard C, Alber D, Toubin MM, Thevenon N, Henry JC. A drug used in traditional medicine, *Harpagophytum procumbens*: No evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human. *Prostaglandins Leukotriens and Essential Fatty Acids* 1992; 46: 283 - 286.
- [105] Occhiuto F, De Pasquale A. Electrophysiological and haemodynamic effects of some active principles of *Harpagophytum procumbens* DC. in the dog. *Pharmacol. Res.* 1990; 22 (suppl 3): 72 - 73.
- [106] Paulus HE, Egger MJ, Ward JR et al. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs based on findings in patients treated with placebo. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 477-484.

-
- [107] Pharmacopoeia Europea. Monographie Harpagophytum procumbens. 2001
- [108] Pinals RS. Mechanisms of joint destruction, pain and disability in osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52(Suppl 3): 14-20.
- [109] Pinget M, Lecomte A. Die Wirkung der „Harpagophytum Arkocaps“ bei degenerativem Rheuma. *Naturheilpraxis* 1997; 50: 267 – 269.
- [110] Pinget M, Lecomte A. Les effets des Arkogélules d’harpagophytum en rhumatologie dégénérative. *Medicine actuelle* 1985; 12: 65 – 67.
- [111] Recio MdC, Giner RM, Manez S, Rios JL. Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents. *Planta Med* 1994; 60: 232 – 234.
- [112] Ribbat JM, Schakau D. Behandlung chronisch aktivierter Schmerzen am Bewegungsapparat. *NaturaMed* 2001; 16: 23-30.
- [113] Sangha O, Stucki G. Patienten-zentrierte Evaluation der Krankheitsauswirkungen bei muskuloskelettalen Erkrankungen: Übersicht über die wichtigsten Outcome-Instrumente. *Z. Rheumatol.* 1997;56:322-333.
- [114] Sangha O, Stucki G. Patienten-zentrierte Evaluation der Krankheitsauswirkungen bei muskuloskelettalen Erkrankungen: Übersicht über die wichtigsten Outcome-Instrumente. *Z. Rheumatol.* 1997;56:322-333.
- [115] Schendel UM. Arthrose-Therapie: Verträglich geht es auch. Studie mit Teufelskrallenextrakt. *Der Kassenarzt* 2001; 29/30: 36-39.
- [116] Schier W, Bauersfeld H. Handelssorten von Harpagophytum procumbens DC.. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 1973; 113: 795 - 796.
- [117] Schmelz H, Hämmerle HD, Springorum HW. Analgetische Wirksamkeit eines Teufelskrallenwurzel-Extraktes bei verschiedenen chronisch-degenerativen Gelenkerkrankungen. In: Chrubasik S, Wink M (Hrsg.): *Rheumatherapie mit Phytopharmaka*. Hippokrates, Stuttgart 1997: 86 - 89.
- [118] Schmid B. Behandlung von Cox- und Gonarthrosen mit einem Trockenextrakt aus *Salix purpurea x daphnoides*. Dissertation, Universität Tübingen 1998.
- [119] Schmidt S. Phytotherapie beim rheumatischen Formenkreis. *Arch. Arzneither.* 1978; 3: 266 – 271.
- [120] Schmidt S. Teufelskralle und Rheuma - Was bringt die Zusatztherapie mit Harpagophytum procumbens DC in der Behandlung des rheumatischen Formenkreises?. *Österr. Apoth. Ztg.* 1983; 37: 111 - 112.
- [121] Schmidt S. Teufelskralle und Rheuma - Was bringt die Zusatztherapie mit Harpagophytum procumbens DC in der Behandlung des rheumatischen Formenkreises?. *Österr. Apoth. Ztg.* 1983; 37: 111 - 112.

- [122] Schröffler H. Salus Teufelskralle-Tabletten. Ein Fortschritt in der nicht-steroidalen antirheumatischen Therapie. Die Medizinische Publikation: 1980; 1 - 8.
- [123] Selbmann HK. Checkliste für Publikationen von Anwendungsbeobachtungen. Fortschr. Med. 1996, 114: 123-124.
- [124] Soulimani R, Younos C, Mortier F, Derrieu C. The role of stomachial digestion on the pharmacological activity of plant extracts, using as an example extracts of *Harpagophytum procumbens*. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1994; 72: 1532 - 1536.
- [125] Spector TD, Hart DJ, Huskisson EC. The use of radiographs in assessing the severity of knee osteoarthritis. J Rheumatol Suppl 1991; 27: 38-9.
- [126] Steinegger E, Hänsel R. Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytotherapie; Springer, Berlin 1990.
- [127] Sticher O, Meier B. Quantitative Bestimmung von Harpagosid in Wurzeln von *Harpagophytum procumbens* mit Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Dtsch. Apoth. Ztg. 1980; 120: 1592 - 1594.
- [128] Sticher O. Die aktuelle Droge: *Harpagophytum procumbens*. Dtsch. Apoth. Ztg. 1977; 117: 1279 - 1284.
- [129] Stucki G, Meier D, Stucki S et al. Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western-Ontario-and-McMaster Universities)-Arthrose-Index. Z. Rheumatol. 1996; 55: 40-49.
- [130] Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, Theiler R. Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western-Ontario-and-McMaster Universities)-Arthrose-Index. Z. Rheumatol. 1996;55:40-49.
- [131] Stucki G. Outcome-Meßinstrumente zur Beurteilung der klinischen Ergebnisqualität. Akt. Rheumatol. 1997; 22 (Suppl. 1): S3-S5.
- [132] Stucki G. Outcome-Meßinstrumente zur Beurteilung der klinischen Ergebnisqualität. Akt. Rheumatol. 1997; 22 (Suppl. 1): S3-S5.
- [133] Theiler R, Bischoff HA, Good M, Uebelhart D. Rofecoxib improves quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis. Swiss Med Wkly. 2002;132(39-40):566-573.
- [134] Tippler B, Syrovets T, Loew D, Simmet T. *Harpagophytum procumbens*: Wirkung von Extrakten auf die Eicosanoidbiosynthese in Ionophor A23187-stimuliertem menschlichem Vollblut. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg.): *Phytopharmaka II. Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopff, Darmstadt 1996: 95 – 100
- [135] Tunman P, Stierstorfer N. Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe aus der Wurzel von *Harpagophytum procumbens* DC, 3. Mitteilung: Über ein weiteres Glukosid. Tetrahedron Lett 1964; 25: 1697-1699.
- [136] Tunmann P, Bauersfeld HJ. Über weitere Inhaltsstoffe der Wurzel von *Harpagophytum procumbens* DC. Arch. Pharm. 1975; 308: 655 - 657.
- [137] Tunmann P, Hammer HE. Konstitution des Procumbids. Liebigs Ann. Chem. 1968; 712: 138 - 145.

-
- [138] Tunmann P, Lux R. Zur chemischen Konstitution des Harpagosids. Pharm. Ztg. 1961; 106: 1357.
- [139] Tunmann P, Stierstorfer N. Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe aus der Wurzel von *Harpagophytum procumbens* DC, 3. Mitteilung. Tetrahedron Lett. 1964; 25: 1697 - 1699.
- [140] Vanhaelen M. La biochimie et l'activité de *Harpagophytum procumbens* et de *Glycyrrhiza glabra*. Toxicité de *Symphytum consolidida*. J. Pharm. Belg. 1986; 41: 172 - 182.
- [141] Victor N, Windeler J, Hasford J et al. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie GMDS. Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. Inf Biom Epidem Med Biol 1997; 28: 247-252.
- [142] Vogel HG (Hrsg.). Drug discovery and evaluation, Pharmacological assays, 2nd Ed. Springer, 2002.
- [143] Volk OH. Zur Kenntnis von *Harpagophytum procumbens* DC. Dtsch Apoth Ztg 1964; 104: 573.
- [144] Waller PC, Wood SM, Langman MJS et al. Review of company postmarketing surveillance studies. BMJ 1992; 304: 1470-1472.
- [145] Watt JM, Breyer-Brandwijk MG. Medicinal and poisonous plants of Southern and Eastern Africa. Edinburgh, 1962.
- [146] Wegener T. Die Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens* DC.) in der Therapie rheumatischer Erkrankungen. Z. Phytother. 1998;19:284-294.
- [147] Wenzel P, Wegener T. Teufelskralle - ein pflanzliches Antirheumatikum. Dtsch. Apoth. Ztg. 1996; 135: 1131 - 1144.
- [148] Westacott CI, Sharif M. Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction? Semin Arthritis Rheum 1996; 25: 254-72.
- [149] Whitehouse LW, Znamirowska M, Paul CP. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease. Can. Med. Assoc. J. 1983; 129: 249 - 251
- [150] Wichtl M. Teedrogen - Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage, 2. Auflage. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1989.
- [151] Wilhelmer S. Therapie der Gonarthrosen mit *Harpagophytum* D2 Ampullen. Vortrag auf dem Kongress für Allgemeinmedizin, Graz; 1976. Zit. bei Schmidt S: Teufelskralle und Rheuma - Was bringt die Zusatztherapie mit *Harpagophytum procumbens* DC in der Behandlung des rheumatischen Formenkreises? Österr. Apoth. Ztg. 1983; 37: 111 - 112.
- [152] Wyck BE van, Oudtshoorn B van, Gericke N. Medicinal plants of South Africa. Briza, Pretoria 1997.

- [153] Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2947-2954
- [154] Ziller KH, Franz G. Analysis of the Water Soluble Fraction from the Roots of *Harpagophytum procumbens*. *Planta Med.* 1979; 37: 340 - 348.
- [155] Zimmermann W. Erfahrungen mit *Harpagophytum*. *Phys. Med. u. Reh.* 1977; 18: 317 - 319.
- [156] Zorn B. Über die experimentelle Formaldehyd-Arthritis der weißen Ratte. *Z f d ges Inn Med* 1953; 8: 850-856.
- [157] Zorn B. Über die antiarthritische Wirkung der *Harpagophytum*-Wurzel. *Dtsch. Rheumaforsch.* 1958; 17: 134.

12 ANHANG

Danksagungen

Ich bedanke mich bei:

Herrn Prof. Dr. Dr. N.-P. Lüpke für die Ausdauer, diese berufsbegleitend durchgeführte und dadurch lang-andauernde Dissertation zu betreuen

der Firma Ardeypharm GmbH, Herdecke, für die Unterstützung und somit Ermöglichung der Durchführung der Anwendungsbeobachtung

meiner Frau und meinen beiden Söhnen für das Verständnis, dass Sie mir für diesen zusätzlichen Zeitaufwand entgegengebracht haben.

Lebenslauf

Geburtsdatum 20. November 1956
 Geburtsort Oberhausen
 Familienstand verheiratet, 2 Kinder

Schulische Ausbildung

1964 – 1978 Grundschule Stahringen, Gymnasium
 Radolfzell, Ldkr. Konstanz

1978 – 1979 Wehrdienst

Universitäre Ausbildung

1979 – 1980 Universität Konstanz, Studium der Physik

1980 – 1989 Universitäten Konstanz und Oldenburg;
 Studium der Biologie, Abschluss: Diplom

Beruflicher Werdegang

Okt. 1984 – März 1989 Universität Oldenburg
 Wissenschaftlicher Assistent in der
 Mikrobiologie und Biotechnologie

April 1989 – Februar 1994 Planta Subtil GmbH, Oldenburg
 Med.-Wiss.-Abt., Wiss. Angestellter

März 1994 – April 1998 Sertürner Arzneimittel GmbH, Gütersloh
 Leiter der Abt. Medizinischer Service

seit Mai 1998 Freiberufliche Tätigkeit für die
 Pharmazeutische Industrie

Arbeitsschwerpunkte: Forschung und
 Zulassung von (überwiegend) pflanzlichen
 Arzneimitteln: Produktentwicklung;
 Planung, Organisation und Auswertung
 präklinischer und klinischer Studien;
 Sachverständigen-/Zulassungsgutachten

13 ANLAGEN

Beobachtungsbogen der Anwendungsbeobachtung
WOMAC-Fragebogen

Anwendungsbeobachtung DOLOTEFFIN
(gemäß § 67 Abs. 6 AMG)

AUFNAHMEUNTERSUCHUNG

Tag Monat Jahr

Demographische Angaben

Initialen

Geschlecht (w/m)

Alter (Jahre; 40– 70)

Größe (cm)

Gewicht (kg)

Verordnungsrelevante Diagnose

Gonarthrose unilateral bilateral; Ausprägung rechts links stärker

Coxarthrose unilateral bilateral; Ausprägung rechts links stärker

Röntgenbefund: liegt nicht vor

liegt vor, röntgenologische Veränderungen: nein; ja:

Osteophyten

Gelenkspaltverschmälerung

Morgensteifigkeit: nein

ja, < 30 Minuten

ja, > 30 Minuten

Krepitation bei Bewegung:

ja nein

Schweregrad der Krankheit

(Ziehen Sie Ihren gesamten Erfahrungsschatz an dieser Art von Kranken in Betracht, und geben Sie an, wie hoch Sie den jetzigen Grad der rheumatischen Erkrankung des Patienten einschätzen.)

Nicht beurteilbar

Patient ist mäßig krank

Patient ist überhaupt nicht krank

Patient ist deutlich krank

Patient ist Grenzfall rheumatischer Erkrankung

Patient ist schwer krank

Patient gehört zu den extrem schwer Kranken

Patient ist nur leicht krank

Anamnese

Bisherige Dauer der Arthrose seit Wochen, **oder** Monaten, **oder** Jahren

Bisherige medikamentöse Therapie (falls durchgeführt)

(Handelsname/Wirkstoff)

(Dosis/Anwendungsfrequenz)

Begleiterkrankung

nein

ja, ⇔

(Bezeichnung/Beschreibung)

Medikamentöse Begleittherapie

nein

ja, ⇔

(Handelsname/Wirkstoff)

(Dosis/Anwendungsfrequenz)

Verordnete Dosierung von Doloteffin

mal täglich Filmtabletten vor den Mahlzeiten (Empfohlen: 3 mal täglich 2 Filmtabletten)

AUFNAHMEUNTERSUCHUNG – KLINISCHER BEFUND (1)	
SYMPTOME Bewertung: 0 = nicht vorhanden 1 = leicht 2 = mittel 3 = stark	Befund bei Aufnahme _ _ _ _ _ _ _ Tag Monat Jahr
Druckschmerz (palpatorischer Befund)	_
Bewegungseinschränkung	_
Gelenkgeräusche	_
Gelenkschwellung	_
Gelenkrötung	_
Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes	_

Schmerz-Index (mittels VAS-Skala, 0-10 cm)	
1. Subjektiver Schmerz zum jetzigen Zeitpunkt	_ _ _ cm
2. Schlimmster Schmerz der letzten 14 Tage	_ _ _ cm
3. Durchschnittlicher Schmerz der letzten 14 Tage	_ _ _ cm

Ausgefüllter WOMAC-Bogen liegt vor	<input type="checkbox"/> JA
---	------------------------------------

LABORCHEMISCHE DATEN – sofern routinemäßig erhoben (Bitte ganzzahlig runden)	
Blutsenkung [mm/1h]	_ _ _
CRP [mg/dl]	_ _ _
Rheumafaktor [als Titer oder IE/ml]	_ _
Hämoglobin [g/dl]	_ _ _
Thrombozyten [n/mm ³]	_ _ _
Leukozyten [n/mm ³]	_ _ _
Harnsäure im Urin [mg/100ml]	_ _ _

THERAPIEVERLAUF – KLINISCHER BEFUND (2)			
SYMPTOME		Befund nach 6 Wochen	Befund nach 12 Wochen
Bewertung: 0 = nicht vorhanden		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Tag Monat Jahr	Tag Monat Jahr
1 = leicht			
2 = mittel			
3 = stark			
Druckschmerz (palpatorischer Befund)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewegungseinschränkung		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenkgeräusche		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenkschwellung		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenkrötung		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerz-Index (mittels VAS-Skala, 0-10 cm)			
1. Subjektiver Schmerz zum jetzigen Zeitpunkt		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm
2. Schlimmster Schmerz der letzten 14 Tage		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm
3. Durchschnittlicher Schmerz der letzten 14 Tage		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm
Ausgefüllter WOMAC-Bogen liegt vor		<input type="checkbox"/> JA	<input type="checkbox"/> JA
Änderung von Art/Dosis der Begleittherapie (jeweils gegenüber dem letztem Termin)			
Änderung einer Begleiterkrankung (jeweils gegenüber dem letztem Termin)			
Änderung der Begleitmedikation (jeweils gegenüber dem letztem Termin)			

LABORCHEMISCHE DATEN – sofern routinemäßig erhoben (Bitte ganzzahlig runden)			
Blutsenkung	[mm/1h]	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
CRP	[mg/dl]	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Rheumafaktor	[als Titer oder IE/ml]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hämoglobin	[g/dl]	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Thrombozyten	[n/mm ³]	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Leukozyten	[n/mm ³]	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Harnsäure im Urin	[mg/100ml]	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

ABSCHLUSS DER BEOBACHTUNG	
Beendigung der medikamentösen Therapie	
<input type="checkbox"/> Therapie wurde regulär nach Heilung beendet	<input type="checkbox"/> zum Zeitpunkt der Abschlußuntersuchung <input type="checkbox"/> vorher, am _____ <div style="text-align: center; font-size: small;">Tag Monat Jahr</div>
<input type="checkbox"/> Therapie wurde vorzeitig beendet wegen	<input type="checkbox"/> unerwünschter Ereignisse <input type="checkbox"/> schlechter Verträglichkeit <input type="checkbox"/> unzureichender Wirksamkeit <input type="checkbox"/> sonstiger Gründe: _____
<input type="checkbox"/> Therapie wird fortgesetzt	
Beurteilung der Compliance	
<input type="checkbox"/> Anwendung nach ärztlicher Anweisung bzw. nach Gebrauchsanweisung (empf.: 3 x 2 Tbl.)	<input type="checkbox"/> Anwendung abweichend, und zwar <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> Tabletten täglich
Abschließende Gesamtbewertung durch den Arzt	
Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung	
(Beurteilen Sie dabei die Zustandsänderung insgesamt, also nicht nur das Ergebnis der Medikamentenbehandlung. Bitte vergleichen Sie den jetzigen Zustand des Patienten mit dem zu Beginn der Studie, und geben Sie an, inwieweit sich das Krankheitsbild des Patienten geändert hat.)	<input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> Zustand ist sehr viel besser <input type="checkbox"/> Zustand ist viel besser <input type="checkbox"/> Zustand ist nur wenig besser <input type="checkbox"/> Zustand ist unverändert <input type="checkbox"/> Zustand ist etwas schlechter <input type="checkbox"/> Zustand ist viel schlechter <input type="checkbox"/> Zustand ist sehr viel schlechter
Therapeutische Wirksamkeit (gewünschte Arzneiwirkungen)	Unerwünschte Wirkungen (Therapie-Risiken)
<input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> Sehr gut – Umfassende Besserung. Vollständige oder fast vollständige Remission aller Symptome <input type="checkbox"/> Mäßig – Deutliche Besserung. Teilweise Remission der Symptome <input type="checkbox"/> Gering – Leichte Besserung. Eine weitere Behandlung des Patienten ist dennoch nötig. <input type="checkbox"/> Zustand unverändert oder verschlechtert	<input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Beeinträchtigen den Patienten nicht wesentlich <input type="checkbox"/> Beeinträchtigen den Patienten wesentlich <input type="checkbox"/> Überwiegen die therapeutische Wirksamkeit
Abschließende Gesamtbewertung durch den Patienten (Ermittelt durch Befragung)	
Wirksamkeit	Verträglichkeit
<input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> Sehr gut <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Gering – Leichte Besserung <input type="checkbox"/> Zustand unverändert oder verschlechtert	<input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> Keine Beeinträchtigung <input type="checkbox"/> Unwesentliche Beeinträchtigung <input type="checkbox"/> Wesentliche Beeinträchtigung <input type="checkbox"/> Nicht tolerierbare Beeinträchtigung
Unerwünschte Ereignisse	(Datum / Praxisstempel / Unterschrift)
Traten bei der Behandlung unerwünschte Ereignisse auf? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja; bitte UE hier kurz angeben und zusätzlich den UAW-Erfassungsbogen ausfüllen: _____	_____

