

Zur antientzündlichen Wirksamkeit von Pulver aus der Hagebutte

Sigrun Chrubasik¹, Cosima Chrubasik¹, Elena Neumann², Ulf Müller-Ladner²

Rückblick

In der traditionellen Medizin in Deutschland wurde die Hagebutte u.a. bei rheumatischen Beschwerden eingesetzt. Ob dieser Einsatz sinnvoll war, wurde nicht untersucht. Im Jahr 1990 wurden deshalb die Scheinfrucht, die Schale und die Früchte (= Samen) der Hagebutte von der Kommission E des damaligen Bundesgesundheitsamts aufgrund unzureichender Datenlage negativ bewertet (1).

Antientzündlicher Wirkungsmechanismus

Das antientzündliche Wirkspektrum der Hagebutte ist vergleichbar dem der synthetischen Schmerzmittel (Tab. 1) (8). Wässrige Extrakte aus der Hagebuttenschein-

frucht und der Schale waren in den In-vitro-Tests unwirksam (14, 27). Dagegen waren lipophile Extrakte aus den Schalen der Hagebutte im COX-1- und COX-2-Assay wirksamer als Extrakte aus den Scheinfrüchten (14, 27) und hemmten darüber hinaus auch die LOX (Lipoxygenase) (27). Im Einklang damit steht, dass ein Ethanol-extrakt aus der Hagebutte im Carrageenan-induzierten und im PGE₁-induzierten Hinterpfoten-Ödemtest, im Essigsäure-induzierten Kapillarpermeabilitätstest und im p-Benzoquinon-induzierten Writhing-Test stärker wirksam war als ein wässriger Extrakt (12).

Bei Patienten mit entzündlichem Rheuma sank der pathologisch erhöhte Wert des Entzündungsparameters CRP signifikant unter der Einnahme des Hagebuttenpulvers Litozin® ab, stieg aber nach Beendi-

Tab. 1: Wirkungsmechanismen der Hagebutte: Literaturangaben.

Effekt	Hagebutte mit Samen	Schale
Hemmung		
- COX-1	14	27
- COX-2	14	27
- LOX	keine Wirkung (27)	Wirkung (27)
- Zytokine	nicht untersucht	nicht unters.
- Elastase	23	
antioxidativer Effekt	11	27

gung der Einnahme wieder auf die Ausgangswerte an (16, 28). Als wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe wurden neben Polyphenolen und Vitamin C auch ein Galaktolipid (17) und verschiedene ungesättigte Fettsäuren (15, 27) identifiziert.

ZUSAMMENFASSUNG

In der traditionellen deutschen Medizin wurden Zubereitungen aus der Hagebutte bei rheumatischen Beschwerden eingesetzt. Hierfür gibt es inzwischen eine rationale Grundlage. Das Wirkspektrum der Hagebutte ist dem synthetischer Entzündungshemmer vergleichbar. Ein Teil der antientzündlichen Inhaltsstoffe wurde kürzlich identifiziert. Zur Evidenz der Wirksamkeit liegen 5 explorative Studien mit dem Hagebuttenpulver Litozin® vor. Danach muss die Wirksamkeit des Pulvers bei Arthrosebeschwerden als »mäßig« eingestuft werden, bei entzündlichem Rheuma und bei Rückenbeschwerden sogar als »schlecht«. Um das Ausmaß der Wirksamkeit definieren zu können, ist die Durchführung von Studien mit einem konfirmativen Studiendesign dringend erforderlich. Gelegentlich kam es unter Einnahme von Litozin® zu einer allergischen Reaktion. Gastrointestinale Beschwerden lassen sich meist durch Anpassung der Flüssigkeitszufuhr beheben. Mit dem Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist nicht zu rechnen.

Schlüsselwörter

Hagebutte, *Rosa canina*, Rückenschmerzen, Arthroseschmerzen, Schmerzlinderung, Studienqualität

Zur Evidenz der Wirksamkeit

Pulver aus der Hagebutten-Scheinfrucht sind in vielen Ländern als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich. Zum Hagebuttenpulver Litozin® aus *Rosa canina* ssp. *lito* liegen 5 Studien vor: 3 Doppelblindstudien bei Arthrosebeschwerden, eine Anwendungsbeobachtung bei akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen und eine Doppelblindstudie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. In Tab. 2 ist die Be-

¹ Institut für Rechtsmedizin, Universität Freiburg, Albertstr. 9, 79104 Freiburg

² Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim/ Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, Benekestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim

urteilung der Qualität der Studien nach 2 in der Literatur beschriebenen Klassifizierungen (4, 5, 13) zusammengefasst.

Ein 2006 veröffentlichtes systematisches Review (7) analysierte 4 Publikationen zur Wirksamkeit von Litozin® bei Patienten mit Arthrosebeschwerden (21, 22, 26, 29). Beim Auflisten der Qualitätsmerkmale dieser Studien vermuteten die Autoren, dass es sich bei den 2 Kongressbeiträgen (22, 29) um Subgruppenanalysen der bereits publizierten Originalarbeit handelte (21). Ein anschließend veröffentlichtes Review schloss sich dieser Vermutung an (24). Eine Meta-Analyse schloss jedoch die beiden Subgruppenanalysen (insgesamt 126 Patienten) als separate Studien in die Berechnung ein (2), sodass die Wirkgröße von Litozin® überschätzt wurde. Die später veröffentlichte Originalarbeit (3) stützte sich auf 3 Originalarbeiten (21, 26, 30). Eine Nachforschung ergab, dass die von Rein und Mit-

arbeitern bei einem Kongress im Jahr 2004 vorgestellten Daten (22) nach Auskunft eines der Autoren doch eine separate Studie gewesen sein soll. Bei der Ethikkommission wurde jedoch nur ein Studienprotokoll ohne Amendment eingereicht, obwohl die Studienpopulation und die Messinstrumente in den beiden Studien differierten. Auch sind die Kollegen des zweiten medizinischen Zentrums, das zur Studie beigetragen hatte (z.B. Dr. Rein), im Manuskript (30) nicht genannt.

Die Beweislage für die Wirksamkeit von Litozin® bei Arthrosebeschwerden ist auf der Basis von 2 oder 3 explorativen Studien (21, 26, 30) »mäßig« und muss bei entzündlichem Rheuma (25) bzw. bei Rückenschmerzen (10) wegen der Existenz von nur je einer explorativen Studie als »schlecht« beurteilt werden. Dennoch besteht an der Wirksamkeit des Hagebuttenpulvers in Anbetracht der nachgewiesenen

antioxidativen und antientzündlichen Wirkung kein Zweifel.

Ein indirekter Hinweis auf Wirksamkeit ergibt sich auch aus dem Vergleich der Responder in den Jahresstudien mit dem Hagebuttenpulver Litozin® (10) und dem wässrigen Teufelskrallenwurzelextrakt Doloteffin® (6, 8). In diesen Studien wurde dasselbe Studienprotokoll eingesetzt und das Konsenskriterium der amerikanischen Orthopädiegesellschaften OMERACT und OARSI (Abb. 1) (19, 20) angewendet. Dieses Kriterium soll eingesetzt werden, damit die Wirkgrößen von Arzneimitteln besser verglichen werden können. Der Prozentsatz an OMERACT-OARSI-Respondern unterschied sich zwischen den Studien nicht (Abb. 2), sodass Litozin® bei Unverträglichkeit von Doloteffin® oder als Ersatz bei der Langzeitbehandlung rheumatischer Beschwerden eingesetzt werden könnte. Dennoch muss betont werden, dass zunächst dringend die Durchführung konfir-

Tab. 2a: Studiendetails und berücksichtigte Qualitätskriterien: A Einschlusskriterien spezifiziert, B Randomisierung adäquat, C Verblindung adäquat, E Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn, F Messinstrumente und Behandlung ausführlich beschrieben, G Zusatzbehandlungen vergleichbar, H Verwendung validierter Messinstrumente, I umfassende Beschreibung unerwünschter Ereignisse und J der Drop-outs, K Fallzahlberechnung mit »Power«-Angabe, L Intention-to-Treat-Analyse, N multivariate Analyse zum Ausschluss von Störfaktoren, O adäquate Behandlungszeit. TS Gesamtscore der 13 Qualitätskriterien [Methode beschrieben in (5, 13)].

	1	2	3	4	5
	Warholm et al., 2003 (26) N = 100 5 g/Tag vs. Placebo parallel über 4 Monate	Rein et al., 2004 (21) N = 112 5 g/Tag vs. Placebo cross-over über 3 Monate	Winther et al., 2005 (30) N = 94 5 g/Tag vs. Placebo cross-over über 3 Monate	Rossnagel et al., 2007 (25) N = 89 5 g/Tag vs. Placebo parallel über 6 Monate	Chrubasik et al. 2008 (10) N = 152 5 oder 10 g/Tag offen über 12 Monate
A	Hüfte, Knie	Osteoarthritis	Hüfte, Knie	rheumatoide Arthritis	Rückenschmerzen
B	ja	ja	ja	ja	nein
C	ja	ja	ja	ja	nein
E	unbekannt	ja	ja	unbekannt	nicht zutreffend
F	ja	ja	ja	ja	ja
G	ja	ja	ja	ja	nicht zutreffend
H	ja	ja	ja	ja	ja
I	ja	ja	ja	nicht angegeben	ja
J	ja	ja	ja	nicht angegeben	ja
K	nein	nein	nein	nicht angegeben	nein
L	ja	ja	ja	nicht angegeben	ja
N	nein	nein	nein	nicht angegeben	ja
O	ja	ja	ja	ja	ja
% of TS	80%	85%	85%	46%	62%
				wahrscheinlich höher	

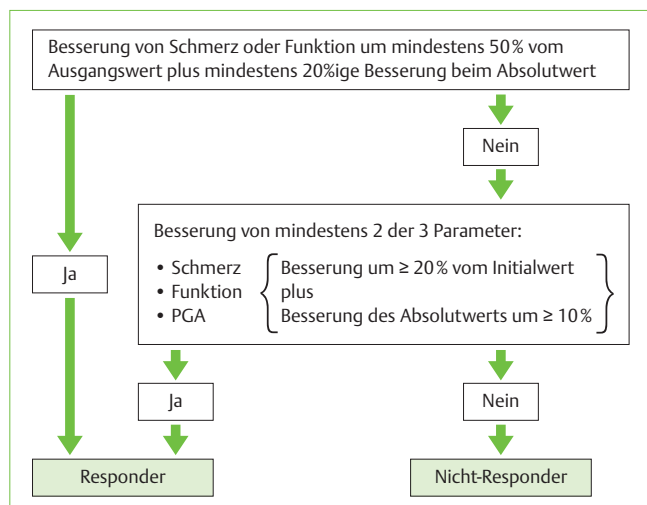


Abb. 1a: Responder-Definition entsprechend der OMERACT-OARSI-Kriterien (PGA = globale Einschätzung der Wirkung durch den Patienten).

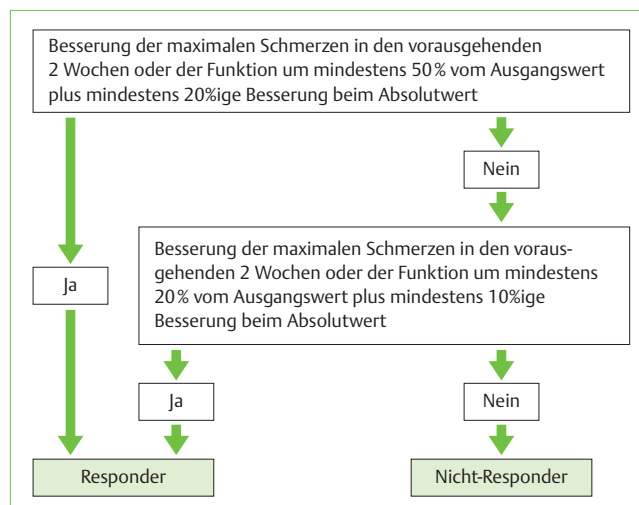


Abb. 1b: Die verwendete modifizierte Responder-Definition.

mativer Studien erforderlich ist, um die klinische Bedeutung der beobachteten Wirkung einschätzen zu können, auch unter dem Aspekt, ob dem Hagebuttenpulver ein Platz in den von Leitlinien empfohlenen Behandlungsstrategien zusteht.

Allgemeine Hinweise zum Hagebuttenpulver

Als unerwünschtes Ereignis kann unter der Einnahme von Hagebuttenpulver gelegentlich eine Allergie auftreten. Eine allergische Reaktion mit einem generalisierten Haut-

ausschlag und gastrointestinalen Beschwerden wurde auch nach Trinken eines Hagebuttentees beobachtet (18). Die ansonsten aufgetretenen gastrointestinalen Beschwerden waren zum Teil durch eine nicht angepasste Flüssigkeitszufuhr bedingt. Bei Reizdarm mit Verstopfung soll-

Tab. 2b: Interne und externe Validität der klinischen Studien mit Zubereitungen aus der Hagebutte [Methode beschrieben in (4)]; V: Verum, P: Placebo, n.a.: nicht angegeben.

Interne Validität									
Studie (Nummer siehe Tab. 2a)	Randomisierung und/oder Transparenz für Störfaktoren		Verblindung	Drop-outs	Intention-to-Treat und/oder Sensitivitätsanalyse		Hypothesen und/oder multivariate Analyse		
1	ja	ja	ja	2V, 2P	ja	nein	nein	nein	
2	ja	ja	ja	13V, 14P	ja	nein	nein	nein	
3	ja	n.a.	ja	11V, 4P	n.a.	n.a.	nein	ja?	
4	ja	n.a.	nein	75V	ja	ja	nein	nein	
5	ja	nein	ja	5V, 3P	nein	nein	nein	nein	

Externe Validität							
Studie (Nummer siehe Tab. 2a)	Ein- und Ausschlusskriterien und/oder ausreichend Basalwerte		Behandlung und Zusatztherapien angegeben	Anzahl der Studienzentren	Validiertes Messinstrument	Studiendauer	Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
1	ja	ja	ja	1	ja	4 Mon.	2V, 2P
2	ja	ja	ja	1	ja	3 Mon.	10V, 10P
3	ja	ja	ja	2	ja	3 Mon.	9V, 4P
4	ja*	n.a.	ja*	2*	ja	6 Mon.	14V, 26P*
5	nein	n.a.	ja	1	ja	12 Mon.	27V mit N = 33

* Rossnagel K, persönliche Auskunft

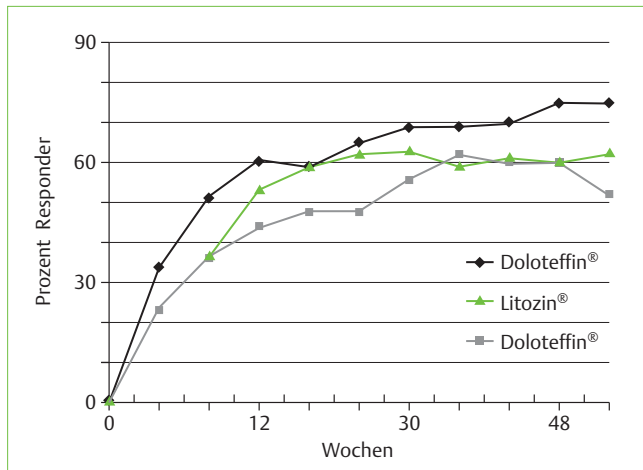


Abb. 2: Prozent der OMERACT-OARSI-Responder im Verlauf eines Jahres unter der Behandlung mit dem Hagebuttenpulver Litozin® (10) bzw. dem Teufelskrallenwurzel-extrakt Doloteffin® (Intention-to-Treat-Auswertung) [modifiziert nach (6) und (9)].

ten 300–500 ml Flüssigkeit bei Einnahme des Hagebuttenpulvers getrunken werden, da die Pflanzenfasern in der Flüssigkeit quellen, wodurch das Stuhlvolumen zunimmt und der Darmtransport im Sinne einer abführenden Wirkung angeregt wird. Bei Reizdarm mit Durchfall saugen die Pflanzenfasern bei geringer Flüssigkeitszufuhr den flüssigen Darminhalt auf und bessern die Beschwerden. Wie für alle Präparate aus pflanzlichen Fasern gilt auch für die Einnahme von Hagebuttenpulver, dass ein Abstand von 2 Stunden zwischen der Einnahme des Pulvers und der Zufuhr anderer Medikamente eingehalten werden sollte, um einer verzögerten Resorption von Medikamenten vorzubeugen.

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik

Institut für Rechtsmedizin
Universität Freiburg
Albertstr. 9
79104 Freiburg
sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

LITERATUR

- Blumenthal M. The complete German Commission E Monographs. Austin, Texas, USA: American Botanical Council; 1998: 368–369
- Christensen R, Sorensen LB, Bartels EM et al. Rose-hip in osteoarthritis (IA): a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl. 2): 495
- Christensen R, Bartels EM, Altman RD et al. Does the hip powder of *Rosa canina* (rose-hip) reduce pain in osteoarthritis patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 965–972

- Chrubasik S, Conradt C, Black A. The quality of clinical trials with *Harpagophytum procumbens*. *Phytomedicine* 2003; 10: 613–623
- Chrubasik S, Conradt C, Roufogalis B. Effectiveness of *Harpagophytum* extracts and clinical efficacy. *Phytotherapy Res* 2004; 18: 187–189
- Chrubasik S, Künzel O, Thanner J et al. A one-year follow-up after a pilot study with Doloteffin® for low back pain. *Phytomedicine* 2005; 11: 470–477
- Chrubasik C, Duke RK, Chrubasik S. The evidence for clinical efficacy of rose hip and seed: a systematic review. *Phytother Res* 2006; 20: 1–3
- Chrubasik JE, Roufogalis BD, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal anti-inflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis including chronic low back pain. *Phytother Res* 2007; 21: 675–683
- Chrubasik S, Chrubasik C, Künzel O, Black A. Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffin®. *Phytomedicine* 2007; 14: 371–376
- Chrubasik C, Wiesner L, Black A et al. A one-year survey on the use of a powder from *Rosa canina lito* in acute exacerbations of chronic pain. *Phytother Res* 2008; 22: 1141–1148
- Daels-Rakotoarison DA, Gressier B, Trotin F et al. Effects of *Rosa canina* fruit extract on neutrophil respiratory burst. *Phytother Res* 2002; 16: 157–161
- Deliorman Orhan D, Hartevioğlu A, Küpeli E, Yesilada E. In vivo anti-inflammatory and antinociceptive activity of the crude extract and fractions from *Rosa canina* L. fruits. *J Ethnopharmacol* 2007; 112: 394–400
- Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2004; 4: 13
- Jäger AK, Eldeen IM, van Staden J. COX-1 and -2 activity of rose hip. *Phytother Res* 2007; 21: 1251–1252
- Jäger AK, Petersen KN, Thomasen G, Christensen SB. Isolation of linoleic and alpha-linolenic acids as COX-1 and -2

inhibitors in rose hip. *Phytother Res* 2008; 22: 982–984

- Kharazmi A, Winther K. Rose hip inhibits chemotaxis and chemoluminescence of human peripheral blood neutrophils in vitro and reduces certain inflammatory parameters in vivo. *Immunopharmacology* 1999; 7: 377–386
- Larsen E, Kharazmi A, Christensen LP, Christensen SB. An anti-inflammatory galactolipid from rose hip (*Rosa canina*) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils in vitro. *J Nat Prod* 2003; 66: 994–995
- Lleonart R, Corominas M, Lombardero M. Tea infusion, another source of Rosaceae allergy. *Allergy* 2007; 62: 89–90
- Pham T, van der Heijde D, Lassere M et al.; OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol* 2003; 30: 1648–1654
- Pham T, van der Heijde D, Altman RD et al.; OMERACT-OARSI initiative. Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12: 389–399
- Rein E, Kharazmi A, Winther K. A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Phytomedicine* 2004; 11: 383–391
- Rein E, Kharazmi A, Thamsborg G, Winther K. A herbal remedy made from a subspecies of rose-hip *Rosa canina*, reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 (Suppl. 2): 80
- Rennert B, Melzig MF. Free fatty acids inhibit the activity of *Clostridium histolyticum* collagenase and human neutrophil elastase. *Planta Med* 2002; 68: 767–769
- Rossnagel K, Roll S, Willich SN. The clinical effectiveness of rosehip powder in patients with osteoarthritis. *Münch Med Wschr* 2007; 149: 51–56
- Rossnagel K, Roll S, Wagner A et al. Can patients with rheumatoid arthritis benefit from the herbal remedy rose-hip? *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl. 2): 603
- Warholm O, Skaar S, Hedman E et al. The effects of a standardized herbal remedy made from a subtype of *Rosa canina* in patients with osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003; 64: 21–31
- Wenzig EM, Widowitz U, Kunert O et al. Phytochemical composition and in vitro pharmacological activity of two rose hip (*Rosa canina* L.) preparations. *Phytomedicine* 2008; 15: 826–835
- Winther K, Rein E, Kharazmi A. The anti-inflammatory properties of rose-hip. *Immunopharmacology* 1999; 7: 63–68

- 29 Winther K, Kharazmi A. A powder prepared from seeds and shells of subtype of rose-hip *Rosa canina* reduces pain in patients with osteoarthritis of the hand – a doubleblind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 (Suppl. 2): 145
- 30 Winther K, Apel K, Thamsborg G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 302–308

SUMMARY

The anti-inflammatory efficacy of powdered rose hip – a review

In the traditional German medicine, preparations of rose hip were used for the treatment of rheumatic conditions. In the meantime, there is a rationale behind that indication. The mechanism of action of rose hip is similar to that of synthetic anti-inflammatory drugs. Part of the anti-inflammatory acting ingredients have recently been identified. The evidence for the effectiveness is based on 5 exploratory studies; the evidence is “moderate” for osteoarthritis and “poor” for rheumatoid arthritis and low back pain. In order to quantify the effect size, clinical trials with a confirmatory study design are urgently warranted. Occasionally, allergic reactions have been observed during intake of the rose hip and seed powder Litozin®. Gastrointestinal complaints may be counteracted by regulation of liquid supply. There is no evidence for the occurrence of severe adverse events.

Key words

Rose hip, *Rosa canina*, low back pain, osteoarthritic pain, pain relief, study quality