

Review zur *Rosa canina*

Ein Update zu Hagebuttenpulver bei Arthrose und Rückenschmerzen

In der traditionellen Medizin Europas wurden Zubereitungen aus der Hagebutte bei rheumatischen Beschwerden eingesetzt. Hierfür gibt es inzwischen eine rationale Grundlage. Das Wirkspektrum der Hagebutte ist breiter als das synthetischer Entzündungshemmer, denn die Hagebutte hemmt Entzündungsmediatoren und Botenstoffe der Knorpelzerstörung. Ein Teil der anti-entzündlichen Inhaltsstoffe ist identifiziert. Die Wirkstoffe in den zur Verfügung stehenden Hagebuttenpräparaten sind nicht identisch, weshalb die Ergebnisse produktspezifisch und nicht übertragbar sind.



Autorin

Prof. Dr. med. Sigrun Chrubasik-Hausmann
Institut für Rechtsmedizin
Universität Freiburg
D-79104 Freiburg
sigrun.chrubasik@
klinikum.uni-freiburg.de

Die Scheinfrüchte von Rosenarten, vor allem die der Hundsrose (*Rosa canina*), werden als Hagebutten bezeichnet. Die fleischige Schale umhüllt die eigentlichen Früchte (die Samen), deren feine Härchen bei Hautkontakt Juckreiz hervorrufen. Die Scheinfrüchte aus Schale und Samen enthalten bis 2% Vitamin C, 3% Äpfel- und Zitronensäure, bis 11% Pektinsäuren, bis 8,3% Polyphenole (u.a. Anthocyane, Proanthocyanine), Flavonoide (u.a. Tilirosid), Galaktolipide, bis 2,5% fettes Öl mit 55% Linolsäure, 20% Linolensäure und 0,17% Carotinoiden.¹ Hagebutten gehören zum Armamentarium der traditionellen Medizin in Europa. Seit dem Mittelalter wurden Zubereitungen aus der Hagebutte auch bei rheumatischen Beschwerden eingesetzt.²

Wirkungsmechanismus der Hagebutte

Das anti-entzündliche Wirkspektrum der Hagebutte ist breiter als das der synthetischen Schmerzmittel. Wässrige Extrakte aus den Scheinfrüchten (Schale plus Samen) oder nur aus der Schale waren in In-vitro-Tests zur Entzündungshemmung unwirksam.³ Hingegen hemmten lipophile Inhaltsstoffe aus Schale und Samen von *Rosa canina lito* die Zyklusloxygenase-(COX)-1 und -2 und besaßen eine ausgeprägte antioxidative Wirkung.³⁻⁶ In In-vitro-Modellen zur knorpelprotektiven Wirkung hemmten lipophile Inhaltsstoffe die Lipopolysaccharid-induzierte Expression von Zytokinen aus menschlichen Makrophagen und Immunzellen, z.B. TNF- α , Interferon- γ , Interleukin-(IL-)1 β , IL-6 und IL-12 sowie die Expression der Chemokine CCL5/RANTES und CXCL10/IP-10⁷⁻⁹ und die Expression von Matrix-Metalloproteinase-(MMP)-1, MMP-3 und MMP-13, der Aggrecanase (ADAMTS-4), der Makrophagen-Entzündungsproteine MIP-2 und MIP-3 α und von IL-8, IL-1 α und IL-6 aus isolierten Knorpelzellen.^{3,10}

Hagebutten-Wirkstoff

Als wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe wurden Polyphenole¹, Vitamin C, Flavonoide, Triterpene und auch Galaktolipide^{4, 11} sowie verschiedene ungesättigte Fettsäuren^{7, 11, 12} identifiziert.

Bei einem Vergleich von Pulvern aus der Scheinfrucht und der fleischigen Schale fanden sich mehr als viermal so

viele wirksamkeitsmitbestimmende ungesättigte Fettsäuren im Pseudofruchtpulver.⁹ Ungesättigte Fettsäuren hemmen ausser der Zyklusloxygenase^{12, 13} auch die Kollagenase und die Elastase¹⁴. Andere wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe konnten in grösseren Mengen mit einem lipophilen Lösungsmittel aus der Schale herausgelöst werden,⁹ sie hemmten auch die Lipoxygenase.³ Die mit Hilfe der Principal Component Analyse ausgewerteten In-vitro-Tests zur anti-entzündlichen und chondroprotektiven Wirkung erlauben aber nur die Schlussfolgerung, dass lipophile Lösungsmittel den Wirkstoff aus der Hagebutten-Schale konzentrieren, der dann wirksamer ist als ein Extrakt aus Schale plus Samen.⁹ Je lipophiler das Lösungsmittel war, umso stärker wirksam waren diese Extrakte in den In-vitro-Tests.³ Allerdings konnte durch Fermentation (enzymatische Umwandlung organischer Stoffe mittels Mikroorganismen) auch ein vielversprechender wässriger Hagebuttenextrakt hergestellt werden, der etwa 10% Polyphenole enthält, kein Vitamin C, keine Triterpene, keine Linolensäuren und keine Galactolipide. In vitro hemmte dieser inzwischen patentierte (EP 2224939B1) Extrakt die Zytokinexpression stärker als verschiedenprozentige Alkoholextrakte oder natives Hagebutten-Schalpulver. Der Wirkstoff dieses Extrakts ist ein anderer als der von anderen wässrigen Extrakten mit Vitamin-C-Einstellung, bzw. von Extrakten, die mit lipophilen Extraktionsmitteln gewonnen wurden. Der Wirkstoff in Extrakten ist auch ein anderer als der in Pulvern aus der Hagebutten-Scheinfrucht (Schalen plus Samen) oder reinen Schalenpulvern.

Antientzündliche und antirheumatische Wirkung in Tierversuchen

Ein Ethanolextrakt aus den Samen der Hagebutte war im Carrageenan-induzierten bzw. PGE₁-induzierten Hinterpfotenödem-Test, im Essigsäure-induzierten Kapillarpermeabilitätstest und im p-Benzoquinon-induzierten Writhing-Test stärker wirksam als ein wässriger Extrakt.¹⁵ Sehr vielversprechend ist auch ein lipophiler Hagebuttenextrakt aus China (Spezies *Rosa multiflora*, Auszugsmittel Petrolether), der in verschiedenen Modellen zu experimentell induzierten Entzündungen und Arthritiden bei Ratten eine anti-entzündliche und antirheumatische Wirkung besass.^{16, 17}

Zur Evidenz der Wirksamkeit von Produkten aus der Hagebutte

Hagebuttenpulver aus Dänemark: Aus der Scheinfrucht gewonnene Hagebuttenpulver aus Schalen und Samen sind in vielen Ländern als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich. Aber nur zum dänischen Hagebuttenpulver aus *Rosa canina lito* liegen sieben Studien vor: vier Doppelblindstudien bei Arthrosebeschwerden, eine Anwendungsbeobachtung bei akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen und zwei Doppelblindstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. In **Tabelle 1** ist die Qualität der Studien entsprechend einer üblichen Klassifizierung zusammengefasst.^{18–20} Die meisten Studien besitzen eine gute Qualität. Dennoch fehlt bei allen das entscheidende Qualitätskriterium: die Fallzahlberechnung mit Angabe der Power zur erwarteten Besserung im Hauptzielkriterium. Per Definition müssen zur Einstufung der Wirksamkeit als «gut» entweder zwei Studien mit einem beweisenden (konfirmativen) Studiendesign vorliegen oder zumindest eine beweisende Studie gestützt von mehreren explorativen Studien. Die Beweiskraft der Studien zum dänischen Hagebuttenpulver bei Arthrose ist daher «mässig» (basierend auf vier explorativen Studien^{21–23, 27}), bei entzündlichem Rheuma «schlecht» (basierend auf zwei explorativen Studien^{25, 26}) und bei Rückenschmerzen «schlecht» (basierend auf einer explorativen Studie²⁴) [Tab. 1a].

Dennoch muss an der klinisch relevanten antioxidativen, antientzündlichen und analgetischen Wirksamkeit des Hagebuttenpulvers nicht gezweifelt werden. Ein indirekter Hinweis auf Wirksamkeit bei Rücken- und Arthroseschmerzen ergibt sich aus dem Vergleich von Studien, die über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt wurden. In diesen Studien wurde dasselbe Studienprotokoll eingesetzt und das Konsens-Kriterium der amerikanischen Orthopädiegesellschaften OMERACT und OARSI^{28, 29} als Messinstrument angewendet. Dieses Kriterium sollte generell in allen Studien mitgeführt werden, damit die Wirkgrößen von Arzneimitteln besser verglichen werden können. Der Prozentsatz an OMERACT-OARSI-Respondern, der alle sechs Wochen ermittelt wurde, unterschied sich unter den Behandlungen mit dem dänischen Hagebuttenpulver und dem wässrigen Teufelskrallenwurzelextrakt mit 60 mg Harpagosid in der Tagesdosis nicht [Abb. 1]^{24, 30, 31}. Die Wirksamkeit von Teufelskrallenwurzelpräparaten mit 60 mg Harpagosid in der Tagesdosis ist in zwei konfirmativen und unzähligen explorativen Studien guter Qualität belegt. Aus **Abbildung 1** geht hervor, dass es etwa drei Monate dauert, bis die volle Wirkung dieser pflanzlichen Entzündungshemmer eintritt. Wurde bei den Rückenschmerzexazerbationen initial mit 10 g Pulver pro Tag begonnen, konnte die Dosis im Verlauf der Behandlung über ein Jahr bis auf 2,5 g Pulver pro Tag reduziert werden. Patienten, die mit 5 g Pulver pro Tag begonnen haben, konnten die Dosis im Verlauf nicht reduzieren.

Trotzdem muss dringend eine konfirmative Studie durchgeführt werden, um die klinische Bedeutung der beobachte-

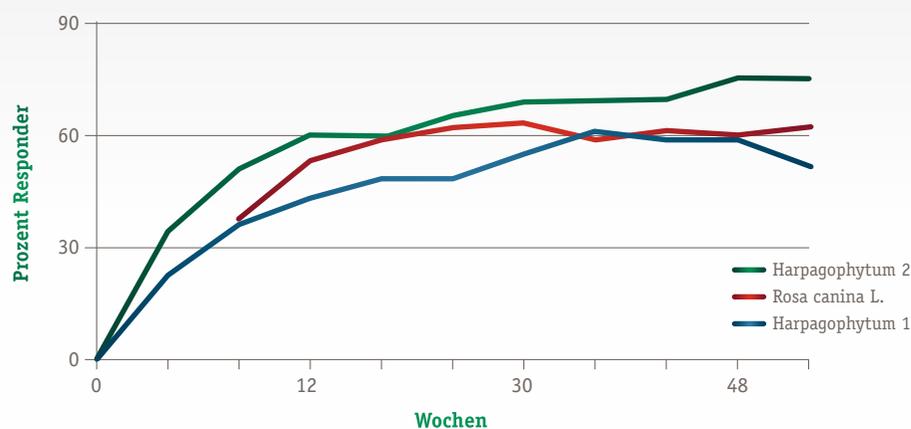
ten Wirkung des dänischen Hagebuttenpulvers einschätzen zu können, auch unter dem Aspekt, ob diesem Hagebuttenpulver ein Platz in den von Leitlinien empfohlenen Behandlungsstrategien zusteht.

Ein 2008 veröffentlichtes systematisches Review mit Meta-Analyse³² schloss die damals veröffentlichten drei Doppelblindstudien^{21–23} bei Arthrosebeschwerden ein. Die errechnete «Number Needed To Treat» (NNT) betrug für eine Behandlung mit 5 g Hagebuttenpulver pro Tag «6» und kann mit der NNT für synthetische Entzündungshemmer konkurrieren.³³ Zur Abnahme des Entzündungsparameters CRP bei Patienten mit entzündlichem Rheuma oder mit akuten Exazerbationen von Hüft- und Kniearthrosen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor.^{23, 26, 27, 34}

Hagebuttenpulver aus Chile: Seit kurzem ist in der Schweiz ein Hagebuttenpulver aus Chile erhältlich, das aus der Schale der Scheinfrucht gewonnen wird. Das Pulver ist in der empfohlenen Dosis von 2,5 g pro Tag nicht wirksam. Die Dosierung basiert auf einer Studie, in der 2,5 g des Schalenpulvers pro Tag wirksamer waren als eine Dosis von 5 g Schalenpulver oder 5 g Pseudofruchtpulver pro Tag.³⁵ Das Ergebnis kann nur so interpretiert werden, dass keine der Behandlungen bei der untersuchten Population wirksam war. In einer placebokontrollierten Studie³⁶ waren 2 g eines Pulvers aus 90% Hagebuttenschalen und 10% Samen unwirksam und in einer Anwendungsbeobachtung waren 20 g eines Schalenpulvers nicht wirksamer als 5–10 g Pseudofruchtpulver³⁷ [Tab. 1b]. Der Unterschied im Wirkstoffgehalt scheint zu gering, um klinisch von Relevanz zu sein.

Wässriger Hagebuttenextrakt nach Fermentation: Zum wässrigen Hagebuttenextrakt (Droge-Extrakt-Verhältnis 4:1) liegen derzeit noch keine kontrollierten Studien vor. Er wird in Kombination mit Glucosamin oder Kollagenhydrolysat im Verhältnis 1:10 angeboten. Da die Wirksamkeiten von Glucosamin und Kollagenderivaten noch nicht gesichert sind,^{38, 39} müsste daher zuerst untersucht werden, ob die Kombinationen einer Gabe der Einzelkomponenten überlegen sind und wirksamer als ein Scheinmedikament.

[Abb. 1]: Prozentsatz der OMERACT-OARSI-Responder in den 2 Jahresstudien mit *Harpagophytum*-Extrakt (60 mg Harpagosid in der Tagesdosis) und der Jahresstudie mit dem dänischen Pulver aus der Hagebutten-Scheinfrucht (modifiziert nach 24).



Unerwünschte Wirkungen

Als unerwünschtes Ereignis kann unter der Einnahme von Hagebuttenpulver gelegentlich eine Allergie auftreten. Eine allergische Reaktion mit einem generalisierten Hautausschlag und gastrointestinalen Beschwerden wurde auch nach Trinken eines Hagebuttentees beobachtet.⁴⁰ Die ansonsten aufgetretenen gastrointestinalen Beschwerden waren zum Teil durch eine nicht angepasste Flüssigkeitszufuhr bedingt. Bei Reizdarm mit Verstopfung sollten 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, der Stuhl wird fest.

Wie für alle Präparate aus pflanzlichen Fasern gilt auch für die Einnahme von Hagebuttenpulver, dass ein Abstand von zwei Stunden zwischen der Einnahme des Pulvers und der Zufuhr anderer Medikamente eingehalten werden sollte, um einer verzögerten Resorption von Medikamenten vorzubeugen. Da sich im Hagebuttenmilieu des Darms fäkale Bifidus- und Lactobacillus-Bakterien anreichern,⁴¹ eignet sich Hagebuttenpulver zur Darmpflege.

Fazit

Da synthetische Entzündungshemmer mit einem hohen Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse einhergehen,^{33, 42, 43} sollte bei rheumatischen Beschwerden eine Behandlung mit dem pflanzlichem Entzündungshemmer Hagebuttenpulver aus Dänemark versucht werden. Bei akuten Exazerbationen empfiehlt es sich, mit einer Dosis von 10 g pro Tag zu beginnen.

[Tab. 1a]: Qualität der Studien zum dänischen Hagebuttenpulver aus Schalen und Samen

Lit	21	22	23	24	25	26	27
	Warholm	Rein	Winther	Chrubasik-C	Willich	Kirkeskov	Winther
	Curr Ther Res Clin Exp 2003; 64: 21-31	Phytomedicine 2004; 11: 383-391	Scand J Rheumatol 2005; 34: 302-308	Phytotherapy Res 2008; 22: 1141-1148	Phytomedicine 2011; 18: 953-958	Phytomedicine 2011; 18: 953-958	Osteoarthritis Cartilage 2014; 22 (Suppl): S321-S322
	n = 100	n = 112	n = 94	n = 152	n = 89	n = 30	n = 120
	5 g/Tag vs Placebo	5 g/Tag vs Placebo	5 g/Tag vs Placebo	5 g oder 10 g/Tag	5 g/Tag vs Placebo	10,5 g/Tag vs Gesunde	2,5 g/Tag vs Placebo
							initial 3 Wochen 5 g/Tag
	parallel	cross-over	cross-over	offen	parallel	offen, kontrolliert	parallel
	über 4 Monate	über 3 Monate	über 3 Monate	über 12 Monate	über 6 Monate	28 Tage	12 Wochen
A	OA: Hüfte, Knie	OA: Hüfte, Knie, Hände, Schulter, Nacken	OA: Hüfte, Knie	Rücken, OA: Knie, Hüfte	RA	RA	OA: Hüfte, Knie
B	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
C	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
E	Nicht angegeben	Ja	Ja	Nicht zutreffend	Ja	Nicht zutreffend	Nicht angegeben
F	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
G	Ja	Ja	Ja	Nicht zutreffend	Ja	Nicht zutreffend	Ja
H	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
I	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nicht angegeben	Ja
J	Ja	Ja	Ja	Ja	Nicht angegeben	Ja	Ja
K	Nein	Nein	Nein	Nein	Nicht erfüllt	Nein	Nein
L	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
N	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
O	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
% des TS	77%	85%	85%	62%	85%	31%	77%

Bibliografie:

¹ Blaschek W, et al.: Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2014. Rosa canina.
² Blumenthal M: The complete German Commission E Monographs. American Botanical Council, Austin, Texas, USA, 1998: 368-369.
³ Wenzig EM, et al.: Phytomedicine 2008; 15: 826-835.
⁴ Schwager J, et al.: BMC Complement Altern Med 2011; 11: 105.
⁵ Widén C, et al.: Oxid Med Cell Longev 2012; 2012: 621579.
⁶ Daels-Rakotoarison DA, et al.: Phytother Res 2002; 16: 157-161.
⁷ Saaby L, et al.: Phytother Res 2011; 25: 195-201.
⁸ Saaby L, Nielsen CH: Phytother Res 2012; 26: 1142-1147.
⁹ Schwager J, et al.: Mediators Inflamm 2014; 2014: 105710.
¹⁰ Chrubasik C: Zur antientzündlichen Wirksamkeit der Hagebutte bei Schmerzen im Bewegungsapparat: Literaturanalytische, klinische und experimentelle Untersuchungen. Thesis, University of Giessen 2009.
¹¹ Larsen E, et al.: J Nat Prod 2003; 66: 994-995.
¹² Jäger AK, et al.: Phytother Res 2008; 22: 982-984.
¹³ Jäger AK, et al.: Phytother Res 2007; 21: 1251-1252.
¹⁴ Rennert B, Melzig MF: Planta Med 2002; 68: 767-769.
¹⁵ Deliorman Orhan D, et al.: J Ethnopharmacol 2007; 112: 394-400.
¹⁶ Guo D, et al.: J Ethnopharmacol 2011; 138: 717-722.
¹⁷ Wu J, et al.: J Ethnopharmacol 2014; 157: 45-54.
¹⁸ Chrubasik S, Conratt C, Black A: Phytomedicine 2003; 10: 613-623.
¹⁹ Chrubasik S, Conratt C, Roufogalis B: Phytotherapy Res 2004; 18: 187-189.

²⁰ Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E: BMC Complement Altern Med 2004; 4: 13.
²¹ Warholm O, et al.: Curr Ther Res 2003; 64: 21-31.
²² Rein E, Kharazmi A, Winther K: Phytomedicine 2004; 11: 383-391.
²³ Winther K, Apel K, Thamsborg G: Scand J Rheumatol 2005; 34: 302-308.
²⁴ Chrubasik C, et al.: Phytother Res 2008; 22: 1141-1148.
²⁵ Willich SN, et al.: Phytomedicine 2010; 17: 87-93.
²⁶ Kirkeskov B, et al.: Phytomedicine 2011; 18: 953-958.
²⁷ Marstrand K, Warholm L, Winther K: Osteoarthritis Cartilage 2014; 22 (Suppl) S321-322.
²⁸ Pham T, et al.: J Rheumatol 2003; 30: 1648-1654.
²⁹ Pham T, et al.: Osteoarthritis Cartilage 2004; 12: 389-399.
³⁰ Chrubasik S, et al.: Phytomedicine 2005; 11: 470-477.
³¹ Chrubasik S, et al.: Phytomedicine 2007; 14: 371-376.
³² Christensen R, et al.: Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 965-972.
³³ Ong CK, et al.: Clin Med Res 2007; 5(1): 19-34.
³⁴ Kharazmi A, Winther K: Immunopharmacology 1999; 7: 377-386.
³⁵ Christensen R, et al.: Osteoarthritis Cartilage 2013; 21 (Suppl): S24.
³⁶ Winther K, et al.: Osteoarthritis Cartilage 2014; 22 (Suppl): S321.
³⁷ Chrubasik-Hausmann S, et al.: Phytother Res 2014; 28: 1720-1726.
³⁸ Vlad SC, et al.: Arthritis Rheum 2007; 56: 2267-2277.
³⁹ Van Vijven JP, et al.: Osteoarthritis Cartilage 2012; 20: 809-821.
⁴⁰ Leonart R, et al.: Allergy 2007; 62: 89-90.
⁴¹ Johansson ML, et al.: Int J Food Microbiol 1998; 42: 29-38.
⁴² Chen YF, et al.: Health Technol Assess 2008; 12:1-278.
⁴³ Riedemann PJ, et al.: J Rheumatol 1993; 20: 2095-2103.

[Tab. 1b]: Qualität der Studien zum chilenischen Hagebuttenpulver aus Schalen

Lit	35	36	37
	Christensen	Winhter	Chrubasik
	Osteoarthritis Cartilage 2013; 21 (Suppl): S24	Osteoarthritis Cartilage 2014; 21 (Suppl): 32	Phytother Res 2014; 28: 1720-1726
	n = 150	n = 120	n = 52
	4,5 g/4,5 g/Tag	2,2 g/Tag vs Placebo	20 g/10 g/Tag
	Schalen- vs Pseudofruchtpulver	90% Schale, 10% Samen	Schalen- vs Pseudofruchtpulver
	Schalenpulver 4,5 g/2,25 g/Tag		
	offen, parallel	parallel	offen
	über 12 Wochen	über 6 Monate	über 3 Monate
A	OA: Knie	(OA: N=94)	Rücken, OA: Knie
B	Ja	Ja	nein
C	Nein	Ja	nein
E	Nicht angegeben	Nicht angegeben	nicht zutreffend
F	Ja	Ja	Ja
G	Ja	Ja	nicht zutreffend
H	Ja	Ja	Ja
I	Ja	Ja	Ja
J	Ja	Ja	Ja
K	nicht zutreffend	nicht erfüllt	nicht zutreffend
L	Ja	Nein	Ja
N	Nein	Nein	Ja
O	ja	Ja	Ja
% des TS	69%	69%	62%



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);

OA: Arthrose; **RA:** rheumatoide Arthritis