

WEIHRAUCH

Präparate und Marktübersicht

-

Klinische Studien

Moritz Verhoff¹, Christine Müller², Oliver Werz¹

¹) Institut für Pharmazie, Universität Tübingen

²) AureliaSan GmbH, Tübingen

5. April 2008

Gliederung

- **Weihrauch**
 - als Arzneimittel → Zulassungsproblematik
 - als Nahrungsergänzungsmittel
 - als ätherisches Öl
- **Vergleich Tiermodelle und Klinische Studien**
- **Klinische Studien bei**
 - Rheumatoider Arthritis
 - Osteoarthritis
 - Entzündlichen Darmerkrankungen
 - Tumoren
 - Asthma bronchiale

Weihrauch als Arzneimittel

- Arzneibuch:
 - 1926: Erstmalige Aufnahme von „Olibanum“ im DAB 1
 - 1941: im Ergänzungsbuch zum DAB 6
 - 2008: (Wieder-)Aufnahme von „Olibanum indicum“ ins europäische Arzneibuch ab Ph. Eur. 6 (englische Version)
- Rote Liste:
 - Homöopathische Zubereitungen: Olibanum RA-Weihrauch® Globuli / Tabletten / Tropfen
- Import:
 - H15 Ayurmedica™ / Sallaki™: Hersteller Gufic Ltd. (Bombay)
 - In Deutschland nicht zugelassen
 - Teilzulassung in der Schweiz (Kanton Appenzell)
 - Einzelimport aus Indien auf ärztliche Verschreibung
 - positive EMEA-Bewertung als orphan drug bei peritumoralem Ödem bei Gehirntumoren wurde vom Importeur (Pharmasan, Freiburg) zurückgezogen

Zulassungsproblematik

- Pflanzliche Arzneimittel bedürfen gleicher Zulassungsaufgaben wie synthetische Arzneimittel bezüglich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
- keine „Nachzulassung“ möglich, da keine traditionelle Anwendung in Deutschland
- klinische Erfahrung groß, aber Studien entsprechen nicht dem in Zulassungsanträgen üblichen Design (Größe)
- größere Pharmafirmen meiden Zulassung neuer Phytopharmaka; kleine Firmen können finanzielle Mittel kaum aufbringen

Nischendasein als Nahrungsergänzungsmittel, Orphan Drug, homöopathisches Arzneimittel

als Nahrungsergänzungsmittel

- große Zahl an Produkten:
 - Embio Garden „Weihrauch Boswellia serrata“; Biotikon „BS85“; Biotikon „Weihrauch“; fairvital „Boswellia 400mg“; Olibanum B.V. „boscaric“; Gall Pharma „Weihrauchtabletten H15 Gall“; Vitabay „Boswellia extract“; Biovea „Weihrauch 250mg“; etc.
- Kapseln oder Tabletten
- reines Harz (grob pulverisiert) oder Trockenextrakte
- teilweise standardisiert auf Boswelliasäuren

in den seltensten Fällen geprüfte Arzneimittelqualität

meist keine Aussage über Gewinnung der Rohstoffe / Extrakte

Einschätzung pharmakologischer Relevanz kaum möglich

Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation teilweise höchst fraglich!

Das ätherisches Weihrauchöl

- Wasserdampfdestillate
- werden als Einreibemittel z.B. bei Rheuma, Gicht, Arthrosen und Muskelbeschwerden angepriesen
- Bestandteile des Öls zeigen *in vitro*
 - antibakteriellen Effekt (Camarda et al. 2007)
üblich für ätherische Öle
 - antientzündlichen Effekt: Hemmung der NFκB-Aktivierung durch Incensol und Incensolacetat (Moussaieff et al. 2007; Mikhaeil et al. 2003)
Hemmung erst bei hohen Konzentrationen, die bei geringem Anteil im ätherischen Öl *in vivo* kaum erreicht werden können

klinische Relevanz unwahrscheinlich

Weihrauch als Phytopharmakon

- Rohstoff: Pflanzengattung, Herkunft, Erntezeit, Pflanzenteile/Harz
- Weiterverarbeitung:
Extraktion Extraktionsmittel, Droge-Extrakt-Verhältnis

Vergleich unterschiedlicher Produkte ?

Quantifizierung der Boswelliasäuren als
wirksamkeits(mit)bestimmende Bestandteile des Weihrauchs

Beitrag nicht-quantifizierter Bestandteile des Weihrauchs
vernachlässigt

klinische Beobachtungen bei einem Produkt nur bedingt übertragbar

Effekte in Tiermodellen und klinischen Studien

Krankheit	Tierversuche	Untersuchungen am Mensch
Arthritis	Induzierte Ödeme in Ratten u. Mäusen ↓ Rippenfellentzündung bei Ratten ↓ Induziertes Ödem der Pfoten bei Ratten ↓ Induzierte Entzündung der Pfoten bei Ratten ↓ Leukozytenzahl im Knie nach BSA-Injektion ↓ Symptome der Enzephalomyelitis bei Meerschweinchen ↓ Lähmungserscheinungen, Schmerz und steifer Gang bei Hunden mit Osteoarthrose ↓	Schmerzintensität und Arbeitsunfähigkeit bei Patienten mit Osteoarthritis ↓ Schmerz und Schwellungen im Kniegelenk ↓ Beweglichkeit des Knies und Gehstrecke ↑
Entzündliche Darm-erkrankung	Induzierte Entzündung des Ileum bei Ratten ↓ Induzierte Colitis in Mäusen ↓	Stuhleigenschaften, Histopathologie bei rektaler Biopsie und Blutwerte bei eiternder Colitis Grad II und III ↑ und chronischer Colitis ↑ Crohn Disease Activity Index ↓

Effekte in Tiermodellen und klinischen Studien

Krankheit	Tierversuche	Untersuchungen am Mensch
Tumor	Induzierte Hautentzündungen, epidermales Wachstum und Tumorentwicklung ↓ Implantierte Tumorzellen in das Gehirn von Ratten: Tumolvolumen ↓	Gesundheitszustand, Muskelkraft, Gewichtszunahme ↑ Neurologische Symptome (Lähmung) bei Patienten mit intracraniellen Tumoren Ödeme bei Patienten mit Gehirntumoren und wachsenden Ödemen ↓
Allergie	Passive anaphylaktische Reaktion an den Pfoten und Degranulation der Mastzellen in Ratten ↓	Dyspnoe, Rhonchi, Anfallshäufigkeit und Anzahl der eosinophilen Granulozyten ↓ FEV subset1, FVC und PEFr ↑ bei Patienten mit Asthma bronchiale

Gliederung

- **Weihrauch**
 - als Arzneimittel → Zulassungsproblematik
 - als Nahrungsergänzungsmittel
 - als ätherisches Öl
- **Vergleich Tiermodelle und Klinische Studien**
- **Klinische Studien bei**
 - Rheumatoider Arthritis
 - Osteoarthritis
 - Entzündlichen Darmerkrankungen
 - Tumoren
 - Asthma bronchiale

Rheumatoide Arthritis

- Etzel et al. (1996):
 - lipophiler Boswellia serrata Harz-Extrakt H15™
 - Metaanalyse aus 15 unveröffentlichten Studien (teilweise Placebo-kontrolliert)

Ansprechrate 50-60%: Reduktion von Gelenkschwellung und Schmerz
geringe Aussagekraft durch inhomogenes Studiendesign;
erneute Auswertung nicht möglich
- Sander et al. (1998):
 - lipophiler Boswellia serrata Harz-Extrakt H15™
 - 9 Tbl. /d (=3600 mg/d) für 12 Wochen zusätzlich zur bestehenden anti-rheumatischen Therapie (Glucocorticoide + Basistherapie)
 - doppelblinde, Placebo-kontrollierte Pilotstudie: 37 Patienten
(18 Verum; 19 Placebo)
 - Testparameter: Schwellung, Schmerz, c-reaktives Protein, Erythrozyten-Sedimentationsgeschwindigkeit (ESR)

keine signifikante Änderung von Testparametern
Patientenkollektiv relativ klein;
keine Aussage über Monotherapie mit H15™

Osteoarthritis 1/2

- Kulkarni et al. (1991):
 - Articul-F® (pflanzliche Zubereitung u. a. aus Boswellia serrata-Ganzdroge)
 - Placebo-kontrollierte cross-over Studie (je 3 Monate). 42 Patienten

signifikante Senkung von Schmerz und Behinderungsgrad
keine Besserung radiologischer Befunde

- Kimmatkar et al. (2003):
 - Boswellia serrata Harz Extrakt (mind. 40% Boswelliasäuren):
WokVel™ (Fa. Pharmanza, Indien) 3 Kps./d (= 999 mg Extrakt/d)
 - doppelblinde Placebo-kontrollierte cross-over Studie (je 8 Wochen).
30 Patienten (15 Patienten je Gruppe)

Ansprechrates 100%: Schmerzreduktion,
Erhöhung von Gelenkbeweglichkeit und Gehstrecke,
Reduktion der Schwellungshäufigkeit
keine Besserung radiologischer Befunde

Osteoarthritis 2/2

- Sontakke et al. (2007):
 - Boswellia serrata Harz-Extrakt (mind. 40% Boswelliasäuren):
WokVel™ (Fa. Pharmanza, Indien) 3 Kps./d (= 999 mg Extrakt/d)
 - prospektive Vergleichsstudie mit Valdecoxib (10 mg/d); 33 Patienten je Gruppe;
Medikation: sechs Monate
 - Testparameter: Schmerz, Kniesteifigkeit und Schwierigkeiten bei der
Durchführung von Alltagstätigkeiten

Verbesserung der Testparameter.

Effekt nach 6 Mon. vergleichbar mit Valdecoxib

Signifikanz bei Boswelliaextrakt erst im 3. Monat

(vs. 1. Monat bei Valdecoxib)

nach Absetzen (1 Monat) Erhalt des Effektes des Boswelliaextraktes

(vs. deutliche Verschlechterung der Testparameter bei Valdecoxib)

Colitis ulcerosa

- Gupta et al. (1997):
 - ethanolischer *Boswellia serrata* Harz-Extrakt 3 x 350 mg/d für 6 Wochen; 34 Patienten
 - Vergleichsstudie mit Sulfasalazin (3 x 1 g/d; 8 Patienten)
 - Testparameter: Stuhl- und Gewebeeigenschaften, sowie Blutwerte (Hämoglobin, Eisen, Calcium, Phosphor, Proteine, Leukozyten-/Erythrozytenzahl)

Testparameter verbessert
(vergleichbar mit Sulfasalazin-Gruppe)

Remission für 82% der *Boswellia*-Gruppe
vs. 75% der Sulfasalazin-Gruppe

Morbus crohn

- Gerhardt et al. (2001):
 - lipophiler Boswellia serrata Harz-Extrakt H15™ für 8 Wochen
 - doppelblinde Vergleichsstudie mit Mesalazin
 - H15: 44 Patienten; Mesalazin: 39 Patienten

„H15™-Therapie

ist der Standard-Therapie mit Mesalazin nicht unterlegen“

Reduktion des Crohn's Disease Activity Index
um 90 Punkte bei H15™ vs. 53 Punkte bei Mesalazin
aber: keine signifikante Überlegenheit von H15™

Gleichwertigkeit von H15™ bei besserer Verträglichkeit

Chronische Colitis

- Gupta et al. (2001):
 - S Compound™ (Fa. M/S Rahul Pharma, Indien): Zubereitung aus Boswellia serrata Harz 3 x 300 mg/d für 6 Wochen (20 Patienten)
 - Vergleichsstudie mit Sulfasalazin (3 x 1 g/d; 10 Patienten)
 - Testparameter: Stuhl- und Gewebeeigenschaften, sowie Blutwerte (Hämoglobin, Eisen, Calcium, Phosphor, Proteine, Leukozyten-/Erythrozytenzahl)
 - ein oder mehrere Testparameter verbessert bei 18 von 20 Patienten (Boswellia-Gruppe)
vs. sechs von zehn Patienten (Sulfasalazin-Gruppe)
 - Remission bei 14 von 20 Patienten (Boswellia-Gruppe)
vs. vier von zehn Patienten (Sulfasalazin-Gruppe)

Kollagene Colitis

- Madisch et al. (2007):
 - Boswellia serrata Extrakt (Eigenherstellung):
80% Boswelliasäuren; 3 x 400 mg/d für 6 Wochen
 - randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenterstudie
 - 26 Patienten (11 Verum; 15 Placebo)

Remission bei 63,6% (Verum-Gruppe)
vs. 26,7% (Placebo-Gruppe)

aber: kein Effekt auf histologische Befunde und Lebensqualität

Tumor

- Janssen et al. (2000):
 - lipophiler Boswellia serrata Harz-Extrakt H15™, 126 mg/(kg KG x d)
mittlere Behandlungsdauer: 9 Monate
 - Palliativtherapie von 19 Kindern und Jugendlichen mit intrakraniellen Tumoren
 - fünf von 19 Patienten: Verbesserung des subjektiven Befindens
 - drei von 17 Patienten: Verbesserung neurologischer Symptome
(Paresen, Ataxie) (meist vorübergehend)
 - drei von 17 Patienten: gesteigerte Muskelkraft
 - eine kachektische Patientin: Gewichtszunahme
 - ein Patient mit peritumoralem Ödem: antiödematöser Effekt
- Streffer et al. (2001):
 - lipophiler Boswellia serrata Harz-Extrakt H15™
 - 12 Patienten mit Gehirntumoren und progressivem Ödem
(durch Strahlenbehandlung oder Tumorwachstum)
 - Rückgang des Ödems bei 2 von 7 Patienten mit Glioblastom und
3 von 5 Patienten mit Leukoenzephalopathie

Asthma bronchiale

- Gupta et al. (1998):
 - S Compound™ (Fa. M/S Rahul Pharma, Indien): Zubereitung aus Boswellia serrata Harz 3 x 300 mg/d für 6 Wochen
 - doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie
 - je Gruppe 40 Asthma-Patienten
 - Testparameter: Atemnot, Rhonchi, Anfallshäufigkeit, Eosinophilenzahl, FEV₁, FVC, PEF, Erythrozytensedimentationsgeschwindigkeit (ESR)

Verbesserung der Testparameter bei 70% der Verum-Gruppe
und 27% der Placebo-Gruppe

Zusammenfassung

- Kein Weihrauchpräparat als Arzneimittel in Deutschland bzw. Europa zugelassen
- Viele, wenig charakterisierte Nahrungsergänzungsmittel befinden sich auf dem Markt
- Tierversuche zeigen einheitlich positive Effekte
- Viele klinische Studien wurden durchgeführt
- Studiendesign entspricht nicht den Anforderungen für einen Zulassungsantrag als Arzneimittel
- Keine eindeutigen Ergebnisse
- sehr kleine Patientenkollektive, Verwendung verschiedener Weihrauch-Extrakte (Pharmazeutische Qualität?)

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**