

**Eine randomisierte, kontrollierte
klinische Studie
zur Wirksamkeit und Verträglichkeit
eines standardisierten Weidenrindenextraktes
in der Behandlung von Cox- und Gonarthrosen**

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2003

vorgelegt von

Claudia Biegert

Tag der mündlichen Prüfung: 26. November 2003

Dekan: Prof. Dr. med. Hansgeorg Probst

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Lutz Heide

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter

Es wurden veröffentlicht:

Wissenschaftliche Publikationen:

Biegert C, Wagner I, Lüdtke R, Kötter I, Lohmüller C, Günaydin I, Taxis K, Heide L. Willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis, zur Publikation eingereicht

Schmid B, Biegert C, Kötter I, Heide L. Pharmakokinetik von Salicin nach oraler Gabe eines standardisierten Weidenrindenextraktes (2002). In: *Phytopharmaka VII – Forschung und klinische Anwendung*. Hrsg.: Schulz V, Rietbrock N, Roots I, Loew D; Steinkopff Verlag, Darmstadt. S. 93-100

Übersichtsartikel und Buchbeiträge:

Wagner I, Biegert C, Heide L (2003) Phytoanalgetika. Aktuelle Forschungsergebnisse zur Weidenrinde. *Pharmazeutische Zeitung* 148: 1153-1164

Heide L, Biegert C, Wagner I (2001) Rheumatische Erkrankungen. In: *Angewandte Arzneimitteltherapie*. Hrsg.: Schneemann H, Young LY, Koda-Kimble MA; Springer-Verlag, Berlin. S. 343-361

Tagungsbeitrag (Poster):

Biegert C, Wagner I, Schmid B, Kötter I, Günaydin I, Heide L. Willow bark in the treatment of rheumatic disorders: randomized controlled trials. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung, Zürich 2000

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	EINLEITUNG	3
2.1	AKTUELLER KENNNTNISSTAND ZUR WEIDENRINDE	3
2.1.1	Geschichte.....	3
2.1.2	Monographien.....	3
2.1.3	Inhaltsstoffe.....	4
2.1.4	Pharmakologische Untersuchungen.....	5
2.1.4.1	In vitro- und ex vivo-Untersuchungen.....	6
2.1.4.2	Tierexperimentelle Untersuchungen.....	6
2.1.4.3	Einfluss auf die Thrombozytenaggregation.....	7
2.1.5	Pharmakokinetische Untersuchungen.....	8
2.1.5.1	In vitro-Untersuchungen.....	8
2.1.5.2	In vivo-Untersuchungen.....	8
2.1.5.3	Klinische Untersuchungen.....	10
2.1.6	Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes zur Weidenrinde...	13
2.2	AKTUELLER KENNNTNISSTAND ZUR ARTHROSE	14
2.2.1	Definition.....	14
2.2.2	Epidemiologie.....	15
2.2.3	Pathogenese.....	15
2.2.4	Therapie.....	16
2.2.4.1	Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener NSAR.....	18
2.2.4.2	Pflanzliche Arzneimittel in der Arthrose-Therapie.....	20
2.2.5	Messinstrumente für klinische Studien bei Arthrose.....	21
2.3	ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	24
3	MATERIAL UND METHODEN	25
3.1	ANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN	25
3.1.1	Materialien und Geräte.....	25
3.1.2	Untersuchte Präparate und Extrakte.....	26
3.1.3	Untersuchungsmethoden.....	27
3.1.3.1	Zerfallszeit.....	27
3.1.3.2	Genuine Inhaltsstoffe der Weidenrindenextrakte.....	27
3.1.3.3	Gesamtsalicyl-Bestimmung.....	28
3.1.3.4	Zeitabhängigkeit der Hydrolyse von Salicyl-derivaten.....	29
3.1.3.5	Wirkstoff-Freisetzung verschiedener Weidenrindenpräparate.....	29
3.1.3.6	Massenspektrometrische Analysemethoden.....	30
3.1.3.7	Wirkstoff-Freisetzung des Diclofenac-Studienpräparates.....	31
3.2	KLINISCHE STUDIE	33
3.2.1	Studienziel.....	33
3.2.2	Studienhypothesen.....	33

3.2.3	Studiendesign	33
3.2.4	Patientenkollektiv	35
3.2.5	Behandlungen.....	37
3.2.5.1	Prüfmedikation	37
3.2.5.2	Randomisierung	38
3.2.5.3	Ausgewählte Dosis der Prüfmedikation	38
3.2.5.4	Dosierungsintervall der Prüfmedikation	38
3.2.5.5	Verblindung	39
3.2.5.6	Therapien vor Studienbeginn und Begleittherapien.....	39
3.2.5.7	Compliance	39
3.2.6	Zielparameter.....	40
3.2.6.1	Hauptzielparameter	40
3.2.6.2	Nebenzielparameter	40
3.2.7	Studienverlauf.....	41
3.2.8	Statistische Verfahren.....	42
3.2.8.1	Studienpopulationen.....	42
3.2.8.2	Fehlende Daten.....	43
3.2.8.3	Ermittlung der Wirksamkeit.....	43
3.2.9	Fallzahlabeschätzung	45
4	ERGEBNISSE	47
4.1	ANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN	47
4.1.1	Untersuchte Präparate.....	47
4.1.2	Äquivalenzuntersuchungen verschiedener Weidenrindenpräparate und - extrakte	47
4.1.2.1	Zerfallszeit.....	47
4.1.2.2	Genuine Inhaltsstoffe der untersuchten Weidenrindenextrakte	48
4.1.2.3	Gesamtsalicingehalt	56
4.1.2.4	Zeitabhängigkeit der Hydrolyse von Salicinderivaten	59
4.1.2.5	Wirkstoff-Freisetzung	60
4.1.2.6	Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen der Weidenrindenpräparate und -extrakte	62
4.1.3	Diclofenac-Studienpräparat: Wirkstoff-Freisetzung	63
4.2	KLINISCHE STUDIE	65
4.2.1	Ethische und rechtliche Aspekte	65
4.2.2	Qualitätssicherung der Daten	65
4.2.3	Studienauswertung und Abschlussbericht	66
4.2.4	Durchführung	66
4.2.5	Studienverlauf - Übersicht.....	68
4.2.5.1	Screening und Randomisierung der Patienten	69
4.2.6	Einhaltung des Studienprotokolles.....	70
4.2.6.1	Compliance	70
4.2.6.2	Verblindung	71

4.2.6.3	ITT- und ATP-Population.....	72
4.2.6.4	Studienabbrecher	74
4.2.6.5	Statistische Auswertung	75
4.2.6.6	Schlussfolgerungen zur Einhaltung des Studienprotokolls	76
4.2.7	Wirksamkeit	78
4.2.7.1	Demographische Daten und andere Basisdaten	78
4.2.7.2	Zielparameter – Basisdaten.....	80
4.2.8	Analyse der Wirksamkeitsparameter	82
4.2.8.1	Übersicht über die Ergebnisse der ITT-Population.....	82
4.2.8.2	ITT-Analyse des Hauptzielparameters WOMAC-Schmerz.....	83
4.2.8.3	ITT-Analyse der Nebenzielparameter.....	88
4.2.8.4	Übersicht über die Ergebnisse der ATP-Population	96
4.2.8.5	ATP-Analyse des Hauptzielparameters WOMAC-Schmerz	97
4.2.8.6	ATP-Analyse der Nebenzielparameter	100
4.2.8.7	Schlussfolgerungen zur Analyse der Wirksamkeitsparameter.....	100
4.2.9	Analyse von Sicherheit und Verträglichkeit.....	102
4.2.9.1	Unerwünschte Ereignisse.....	102
4.2.9.2	Laborparameter.....	105
4.2.9.3	Gesamturteil des Patienten zur Verträglichkeit.....	108
4.2.9.4	Schlussfolgerungen zu Sicherheit und Verträglichkeit.....	108
5	DISKUSSION.....	111
5.1	CHEMISCHE ZUSAMMENSETZUNG VON WEIDENRINDENPRÄPARATEN.....	111
5.2	WIRKSAMKEIT VON WEIDENRINDENPRÄPARATEN	114
5.2.1	Vergleich mit NSAR-Studien	116
5.2.2	Vergleich mit Weidenrindenstudien.....	117
5.2.3	Schlussfolgerungen	119
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	121
7	DATENANHANG.....	131

Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
AIMS	Arthritis Impact Measurement Scales
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	According-to-protocol
a.u.	arbitrary unit
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CH.-B.	Chargen-Bezeichnung
C.I.	Confidence Interval; Konfidenzintervall
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
DMOAD	Disease modifying osteoarthritis drug
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HPLC-ESI-MS	High Performance Liquid Chromatography Electrospray Ionisation Massenspektrometrie
IL	Interleukin
ITT	Intention-to-treat
M	molar
M _r	relative Molmasse
MANOVA	Multiple Analysis of Variance
N	normal

NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NYHA	New York Heart Association
p.a.	pro analysis
Ph. Eur.	Pharmacopeia European
rpm	rounds per minute (Umdrehungen pro Minute)
SD/ Std.-abw.	Standardabweichung
Serum-GOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Serum-GPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Serum- γ -GT	Serum-Gamma-Glutamyl-Transferase
SF-36	Short Form 36; Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SYSADOA	Symptomatic slow-acting drug for the treatment of osteoarthritis
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UE	Unerwünschtes Ereignis
USP	United States Pharmacopeia
VAS	Visuelle Analogskala
vs	versus
WHO	World Health Organization
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

1 Zusammenfassung

In der Behandlung von Arthrosen werden, neben nicht-medikamentösen Therapien wie Krankengymnastik und anderen physikalischen Maßnahmen, vor allem nichtsteroidale Antirheumatika und Analgetika eingesetzt. Als pflanzliches Arzneimittel zur Arthrotherapie wird in Deutschland unter anderem Weidenrinde verwendet, die von der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes für die Behandlung von rheumatischen Beschwerden, fieberhaften Erkrankungen und Kopfschmerzen befürwortet wurde. Ergebnisse aus mehreren klinischen Studien deuten auf eine analgetische Wirksamkeit von Weidenrindenextrakt. Von Schmid et al. wurden eine klinische Studie mit stationären Cox- und Gonarthrosepatienten durchgeführt, deren Ergebnis nun bei ambulanten Patienten und über einen längeren Zeitraum überprüft werden sollte.

Vorbereitend zur klinischen Studie wurden Äquivalenzuntersuchungen der Weidenrindenpräparate der vorliegenden Studie und der Studie von Schmid durchgeführt. Weiterhin wurde ein marktübliches Weidenrindenpräparat (Assplant®) in den Vergleich miteinbezogen. Die Präparate zeigten eine gute Übereinstimmung in Bezug auf den Gesamtsalicingehalt der eingesetzten Extrakte, der nach chemischer Hydrolyse der genuin vorhandenen Salicinderivate ermittelt wird, (15,0% für den Extrakt der vorliegenden Studie, 14,9% für den Extrakt von Schmid und 15,2% für den Extrakt in Assplant®) und die Zerfallszeit (42 min für das vorliegende Studienpräparat, 44 min für das Präparat von Schmid und 39 min für Assplant®). Unterschiede zeigten sich in den genuinen Inhaltsstoffen der Extrakte. Der Studienextrakt der vorliegenden Studie und Assplant® enthalten mehr Salicinvorstufen als der Extrakt der Studie von Schmid. Im Extrakt der vorliegenden Studie ist neben Salicin und Salicortin Picein (1,8%) vorhanden, während der Piceingehalt sowohl in dem Studienpräparat von Schmid als auch in dem untersuchten Präparat Assplant® unter 0,1% liegt.

Eine Untersuchung des magensaftresistenten Diclofenac-Vergleichspräparates, das für die vorliegende Studie hergestellt worden war, zeigte bei der Prüfung nach USP 25 nach zwei Stunden in 0,1 N HCl keine Wirkstoff-Freisetzung, nach 45 min in Phosphat-Puffer pH 6,8 eine Freisetzung von 17,3 mg (69,3%) des deklarierten Wirkstoff-Gehaltes von 25 mg, nach 60 min eine Freisetzung von 24,0 mg (96,0%).

In einer kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie wurde das zuvor chemisch untersuchte Weidenrindenpräparat (entsprechend 240 mg Salicin/Tag) nach einer Auswaschphase von 4 bis 10 Tagen über 6 Wochen im Parallelgruppenvergleich gegen Diclofenac (100 mg/Tag) und Placebo geprüft. Behandelt wurden Patienten, die an einer nach den ACR-Kriterien verifizierbaren Cox- oder Gonarthrose litten und einen Mindestschmerzwert aufwiesen. Nichtsteroidale Antirheumatika, Analgetika und Glukokortikoide mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden. Als Hauptzielkriterium wurde die Veränderung der Schmerzdimension des WOMAC-

Arthrose-Indexes ausgewertet. Nebenzielkriterien waren die Veränderungen der WOMAC-Dimensionen Gelenksteifigkeit und Funktionsfähigkeit, sowie des WOMAC-Gesamtscores, die Gesamtbeurteilung des Therapieerfolges durch den Patienten und den Arzt, die Veränderung der Lebensqualität (SF-36), das Gesamturteil des Patienten zur Verträglichkeit sowie Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit.

127 Patienten wurden an zwei Prüfzentren randomisiert (Weidenrinde: n = 43; Diclofenac: n = 43; Placebo: n = 41) und bildeten die Intention-to-treat (ITT) - Population. Die According-to-protocol (ATP)-Population umfasste 110 Patienten. 21 Patienten brachen die Studie ab (5 Weidenrinde, 5 Diclofenac, 11 Placebo). Während der sechswöchigen Studienphase erfuhren die Patienten der Weidenrindengruppe eine Verbesserung im Hauptzielkriterium WOMAC-Schmerz um 0,8 cm (16,7%), verglichen mit einer Verbesserung von 2,3 cm (46,9%) unter Diclofenac und 0,5 cm (10,0%) unter Placebo. Die Auswertung mittels ANCOVA zeigte zwischen Weidenrinde und Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied (geschätzter Unterschied zugunsten der Weidenrinde: -0,28 cm; 95%-C.I.: -1,21 cm bis 0,64 cm, p = 0,5479, ITT-Population). Die Auswertung der ATP-Population ergab einen geschätzten Unterschied von -0,10 cm zugunsten der Weidenrinde (95%-C.I.: -1,12 cm bis 0,92 cm, p = 0,8485). In der Auswertung der Nebenzielkriterien WOMAC-Funktionsfähigkeit, Gesamt-WOMAC und körperlicher Summenscore des SF-36 zeigten sich statistisch nicht auffällige Unterschiede zugunsten der Weidenrinde, wohingegen in den Nebenzielkriterien WOMAC-Gelenksteifigkeit, Gesamtbeurteilung des Therapieerfolges durch den Patienten und durch den Arzt und psychischer Summenscore des SF-36 statistisch nicht auffällige Unterschiede zuungunsten der Weidenrinde auftraten (ITT-Population). Zwischen Diclofenac und Placebo hingegen war in nahezu allen Zielkriterien ein statistisch auffälliger Unterschied zugunsten des Diclofenacs zu erkennen (geschätzter Unterschied WOMAC-Schmerz: -1,80 cm, 95%-C.I.: -2,72 cm bis -0,88 cm; p = 0,0002; ITT-Population).

Der Weidenrindenextrakt zeigte eine gute Verträglichkeit. In der Weidenrindengruppe wurden 38 Unerwünschte Ereignisse dokumentiert, in der Diclofenacgruppe 84 und in der Placebogruppe 51. Knapp 50% der Patienten der Diclofenacgruppe berichteten über gastrointestinale Beschwerden. Bei einem Patienten traten unter Diclofenactherapie zwei schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse auf (stationärer Krankenhausaufenthalt wegen Verdacht auf eine Gastritis und auf eine tiefe Beinvenenthrombose). Weiterhin waren Veränderungen im roten Blutbild und eine Erhöhung der Leberwerte in der Diclofenacgruppe statistisch auffällig.

In der vorliegenden Studie konnte keine analgetische Wirksamkeit des untersuchten standardisierten Weidenrindenextraktes anhand des Hauptzielkriteriums WOMAC-Schmerz gezeigt werden. Die Validität der Studie wird durch den Vergleich von Diclofenac versus Placebo bestätigt. Eine Abschätzung der Power belegt die statistische Aussagekraft dieser Studie: Die Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen Weidenrinde und Placebo von $\geq 1,5$ cm übersehen zu haben, liegt unter 1%.

2 Einleitung

2.1 Aktueller Kenntnisstand zur Weidenrinde

2.1.1 Geschichte

Die Weide gilt als eine der ältesten in Europa bekannten Arzneipflanzen. Über den medizinischen Einsatz der Weidenrinde berichteten bereits Ärzte der Antike, wie Hippokrates, Dioskurides und Plinius. 1763 beschrieb Reverend Edward Stone [1763] erstmals die Wirksamkeit der Weidenrinde bei fieberhaften Erkrankungen und verglich die therapeutische Wirkung der pulverisierten Weidenrinde mit der von China-Rinde. Dem Münchner Pharmazeut Buchner [1828] gelang es 1828, aus der Weidenrinde Salicin zu isolieren. 1831 beschrieb er den erfolgreichen Einsatz von Salicin bei Fieber [Buchner 1831]. Über den Einsatz von Salicin in der Behandlung von akutem Gelenkrheumatismus wurde erstmals 1876 von Maclagan [1876] berichtet. Der italienische Chemiker Piria konnte 1838 aus Salicin durch Hydrolyse und Oxidation Salicylsäure gewinnen [Hangarter 1974]. 1860 synthetisierte Kolbe die Salicylsäure im Großmaßstab [Hedner et al. 1998]. Mit der Herstellung der Acetylsalicylsäure durch Hoffmann im Jahre 1897 wurde einer der erfolgreichsten Arzneistoffe in der Geschichte der Medizin überhaupt erhalten, und die Weidenrinde verlor zunehmend an Bedeutung. Erst in den letzten Jahren ist das wissenschaftliche Interesse an Weidenrinde wieder gestiegen.

2.1.2 Monographien

1991 wurde die Weidenrinde in das Deutsche Arzneibuch mit einer eigenständigen Monographie aufgenommen [Deutsche Arzneibuch-Kommission 1991]. Mittlerweile existiert eine Monographie im Europäischen Arzneibuch [Europäische Arzneibuch-Kommission 2002]. Nach dem Europäischen Arzneibuch besteht Weidenrinde aus der „ganzen oder geschnittenen, getrockneten Rinde junger Zweige oder aus ganzen, getrockneten Stücken junger Zweige des laufenden Jahrs verschiedener Arten der Gattung *Salix*“. Es wird ein Mindestgehalt von 1,5% Gesamt-Salicylsäure-Derivaten, berechnet als Salicin und bezogen auf die getrocknete Droge, gefordert.

Die Kommission E [1984] des damaligen Bundesgesundheitsamtes hat 1984 die Weidenrinde zur Behandlung von „fieberhaften Erkrankungen, rheumatischen Beschwerden und Kopfschmerzen“ befürwortet. In ihrer Monographie empfiehlt die Kommission E eine mittlere Tagesdosis entsprechend 60 - 120 mg Gesamtsalicin. Die European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) [1997] befürwortet den Einsatz der Weidenrinde bei denselben Erkrankungen in einer Tagesdosis entsprechend 120 - 240 mg Gesamtsalicin.

2.1.3 Inhaltsstoffe

Die Familie der Weidengewächse (Salicaceae) umfasst die Gattungen *Populus*, *Salix* und *Chosenia*. Zur Gattung *Salix* gehören etwa 300 bis 500 Arten, deren Vorkommen von der Arktis über die gemäßigte Zone bis in warme Länder verteilt ist. *Salix*-Arten neigen zur Bastardisierung, die Bastarde sind fruchtbar. Deshalb gibt es bei der Abgrenzung der einzelnen Arten häufig Schwierigkeiten [Shao 1991].

Phenolglykoside sind die bedeutendsten sekundären Inhaltsstoffe der Weidenrinde. Das bekannteste Phenolglykosid ist Salicin, welches in der Rinde nicht frei, sondern hauptsächlich verestert in Form von Salicortin, Tremulacin und Acetylsalicortin vorliegt [Meier et al. 1985b]. Während der Extraktion werden diese Ester in Abhängigkeit des Extraktionsverfahrens teilweise hydrolysiert. Als weitere Phenolglykoside, die in Weiden verbreitet oder vereinzelt vorkommen, sind unter anderem Picein, ein Acetophenonderivat, Syringin und Triandrin zu nennen. Der Gesamtgehalt an Salicinderivaten schwankt zwischen einzelnen Arten stark [Julkunen-Tiitto 1986, Julkunen-Tiitto 1989] und kann bis zu 8% betragen [Meier 1988]. Neben den Phenolglykosiden sind Flavonoide und Chalkone, wie beispielsweise Naringeninglucoside und Isosalipurposid, sowie Catechingerbstoffe als weitere Hauptinhaltsstoffe der Rinde zu nennen [Kolodziej 1990, Shao 1991]. Eine umfassende Charakterisierung der Inhaltsstoffe verschiedener *Salix*-Arten sind von Meier [1988] und Shao [1991] durchgeführt worden. In Abbildung 1 sind einige der wichtigsten Inhaltsstoffe aufgeführt.

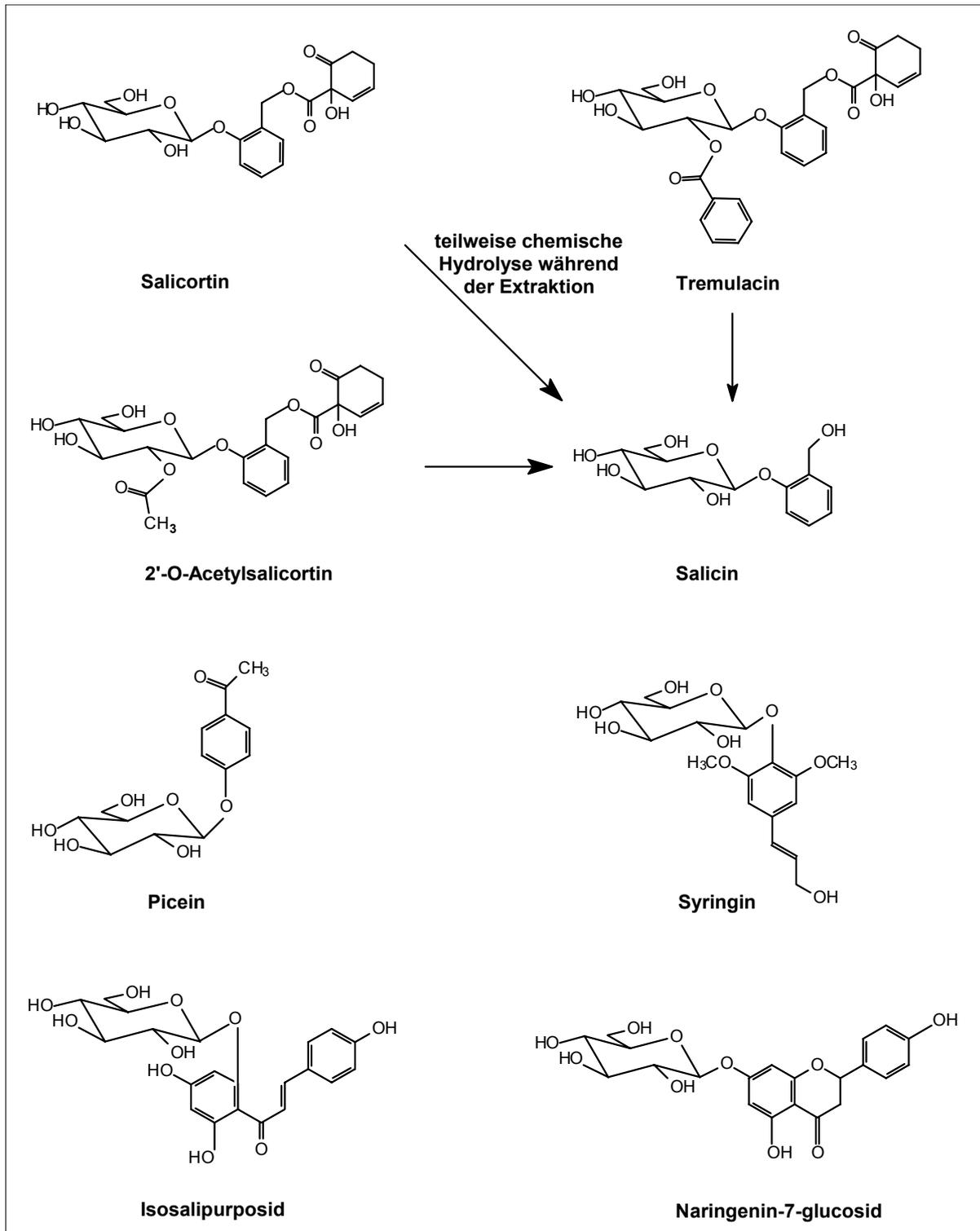


Abbildung 1: Wichtige Inhaltsstoffe der Weidenrinde

2.1.4 Pharmakologische Untersuchungen

Anhand verschiedener pharmakologischer Modelle wurden Weidenrindenextrakt und einzelne Inhaltsstoffe aus Weidenrindenextrakt auf analgetische, anti-inflammatorische, antipyretische und magenschleimhautschädigende Wirkungen und mögliche Wirkmechanismen hin untersucht.

2.1.4.1 *In vitro-* und *ex vivo*-Untersuchungen

In einem biologischen Entzündungsmodell, dem Hen's Egg Chorioallantoic Membrane Test [Luepke 1985], zeigten Salicin, Tremulacin und Saligenin anti-inflammatorische Eigenschaften [Albrecht et al. 1990]. Die Wirkung von Salicin und Tremulacin trat im Vergleich zu Saligenin, Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure zeitlich verzögert auf, was darauf hindeuten mag, dass die im Testsystem wirksamen Substanzen Metaboliten von Salicin und Tremulacin sind.

Meier et al. [1990] untersuchten *in vitro* Salicin, Salicortin und verschiedene Weidenrindenextrakte auf einen möglichen Einfluss auf die Prostaglandin-Synthase und die Lipoxygenase und konnten hierbei keine relevante Hemmung feststellen.

Chrubasik et al. [2002] und März et al. [2002] beschreiben Ergebnisse aus *in vitro*-Versuchen, in denen eine Hemmung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) -Aktivität und der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, wie Tumornekrosefaktor α (TNF α) und Interleukin-1 β und -6 (IL-1 β , IL-6), durch Weidenrindenextrakt gezeigt werden konnte.

Wagner [2003b] untersuchte in humanen Vollblutassays *in vitro* und *ex vivo* mögliche Wirkmechanismen eines standardisierten Weidenrindenextraktes. In der *in vitro*-Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der untersuchte Weidenrindenextrakt konzentrationsabhängig die Aktivität der Cyclooxygenase -1 und -2 hemmt. Weiterhin trat eine Hemmung in der Freisetzung der Zytokine TNF α und IL-1 β auf, jedoch mussten hierfür im Vergleich zur Cyclooxygenase-Hemmung wesentlich höhere Konzentrationen des Weidenrindenextraktes eingesetzt werden. In einer *ex vivo*-Untersuchung war nach oraler Gabe einer einmaligen Weidenrindenextraktdosis (entsprechend 240 mg Gesamtsalicin) jedoch in keinem der *in vitro* untersuchten Testsysteme eine signifikante Hemmung nachweisbar. Offenbar erreichen die Inhaltsstoffe, die für die *in vitro* beobachtbaren Effekte verantwortlich sind, *in vivo* keine therapeutisch ausreichenden Blutspiegel. Dies könnte auf zu geringe Ausgangsmengen oder auf pharmakokinetische Faktoren, wie Resorptionsvorgänge und Metabolisierungen, zurückzuführen sein. Aufgrund dieser Ergebnisse scheint es unwahrscheinlich, dass Weidenrindenextrakt nach oraler Gabe über eine Hemmung der COX-1- und COX-2-Aktivität wirkt.

2.1.4.2 *Tierexperimentelle Untersuchungen*

Leslie [1978] untersuchte neben einer Anzahl an weiteren Pflanzenextrakten einen Weidenrindenextrakt auf anti-inflammatorische Effekte in entsprechenden *in vivo*-Standardmodellen und berechnete die ED₅₀ (effective dose 50) – Werte für diese Tests. Da keine genaue Beschreibung des untersuchten Extraktes (Extraktionsmittel, Gesamtsalicingehalt) vorliegt, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse beschränkt.

Im Rahmen einer Dissertation verglich Glinko [1998] einen standardisierten Weidenrindenextrakt mit Acetylsalicylsäure (ASS) in Bezug auf analgetische, anti-

inflammatorische, antipyretische und magenschleimhautschädigende Eigenschaften. Es wurde Weidenrindenextrakt in Dosierungen von 60, 100 und 120 mg/kg Körpergewicht und Acetylsalicylsäure in Dosierungen von 100, 300 und 600 mg/kg Körpergewicht eingesetzt.

Im Hot Plate Test zeigte sich sowohl für alle untersuchten ASS- als auch für alle Weidenrindendosierungen statistisch signifikante Verlängerungen bis zum Eintreten der Schmerzreaktion der untersuchten Mäuse im Vergleich zur Kontrollgruppe, die destilliertes Wasser erhielt. Eine Dosisabhängigkeit ist in diesem Versuch nicht zu erkennen. Auffällig ist das Verhalten der Kontrollgruppe, die nach Verabreichung von Wasser eine statistisch signifikante Verkürzung der Reaktionszeit von 30,4 auf 22,7 Sekunden ($p = 0,0034$, gepaarter t-Test) aufwies. Die Aussagekraft dieses Versuches über eine analgetische Wirksamkeit von Weidenrindenextrakt scheint damit begrenzt zu sein.

Zur Messung einer anti-inflammatorischen Wirkung wurde der Carrageenin-induzierte Rattenpfotenödem-Test eingesetzt. Die Autorin gibt für alle untersuchten Weidenrindendosierungen statistisch signifikante Reduktionen des Ödemvolumens an, allerdings sind in diesem Versuch keine Ausgangswerte angegeben, so dass sich diese Ergebnisse nicht nachvollziehen lassen.

Ein möglicher antipyretischer Effekt wurde an Ratten untersucht, in denen durch eine Injektion von Bierhefe Fieber induziert wurde. Vier Stunden nach Arzneistoff-Applikation zeigten sich für alle ASS-Dosierungen statistisch signifikante Reduktionen der Körpertemperaturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die Weidenrinde war nach dieser Zeit nur in den beiden höheren Dosierungen (100 und 120 mg/kg Körpergewicht) ein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar.

Um eine potentielle Magentoxizität zu beurteilen, wurde fünf Stunden nach Verabreichung einer wässrigen Lösung von Weidenrindenextrakt bzw. ASS eine visuelle Untersuchung der Magenschleimhaut durchgeführt. In den Weidenrindengruppen zeigten sich nur in der höchsten Dosierung (120 mg/kg Körpergewicht) leichte Veränderungen, die sich auf eine Hyperämie ohne Petechien beschränkten. In den ASS-Gruppen hingegen traten sichtbare Läsionen, wie Petechien und Ulzerationen, auf.

Die Ergebnisse von Glinko deuten darauf hin, dass Weidenrindenextrakt neben einer analgetischen Wirkung keine bzw. nur eine geringe Magentoxizität aufweist. Allerdings sind nähere Angaben zu dem Extrakt, wie Weidenart, Extraktionsmittel, Droge-Extrakt-Verhältnis und Salicingehalt, in dieser Arbeit nicht aufgeführt, so dass die Aussagekraft dieser Ergebnisse beschränkt ist.

2.1.4.3 Einfluss auf die Thrombozytenaggregation

Krivoy et al. [2001] untersuchten in einer Studie mit 51 Patienten den Einfluss eines standardisierten Weidenrindenextraktes (entsprechend 240 mg Salicin/Tag) auf die

Thrombozytenaggregation im Vergleich zu ASS (100 mg/Tag) und Placebo. Nach einer Behandlungsdauer von 28 Tagen wurde die Thrombozytenaggregation nach Stimulation mit Arachidonsäure (500 µg/ml) mithilfe eines Aggregometers untersucht. In der ASS-Gruppe betrug der Mittelwert der mit Arachidonsäure aggregierten Thrombozyten knapp 13%, gegenüber 78% in der Placebogruppe. In der Weidenrindengruppe war eine Aggregation von 61% zu beobachten. Der Unterschied zwischen ASS und Placebo ist mit einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant, ebenso der Unterschied zwischen Weidenrinde und ASS ($p = 0,001$).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Weidenrinde eine minimale Hemmung der Thrombozytenaggregation ausübt, die jedoch für einen Einsatz als „pflanzlichen Thrombozytenaggregationshemmer“ nicht ausreicht. Jedoch sollten weitere Untersuchungen zur klinischen Relevanz, insbesondere zu möglichen Wechselwirkungen der Weidenrinde mit Antikoagulantien, durchgeführt werden.

2.1.5 Pharmakokinetische Untersuchungen

Die Pharmakokinetik von Weidenrinde bzw. von Salicin und seinen Metaboliten wurde in zahlreichen Arbeiten untersucht. Basierend auf Ergebnissen aus in vitro-Untersuchungen wurden sowohl Studien an Tieren als auch verschiedene Probandenstudien durchgeführt.

2.1.5.1 In vitro-Untersuchungen

In in vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Salicin nicht durch menschlichen Speichel oder künstlichen Magensaft in Saligenin (Salicylalkohol) und Glucose gespalten wird [Steinegger et al. 1972]. In isolierten Darmsegmenten von Ratten wird Salicin zu Saligenin hydrolysiert. Werden die Tiere mit Neomycin vorbehandelt, so findet keine Hydrolyse statt, was auf eine bedeutende Rolle der Darmflora schließen lässt [Fötsch et al. 1989]. Julkunen-Tiitto et al. [1992] zeigten, dass β -Glucosidasen Salicin und Salicortin zu Saligenin umwandeln. Eine Hydrolyse von am Zuckermolekül substituierten Salicinderivaten findet durch β -Glucosidasen nicht statt.

2.1.5.2 In vivo-Untersuchungen

Intravenös appliziertes Salicin wird nicht hydrolysiert, sondern weitgehend unverändert ausgeschieden, wie durch Untersuchungen am Hund und an der Ratte gezeigt werden konnte [Steinegger et al. 1972, Fötsch et al. 1989].

Nach oraler Gabe von 4000 mg Salicin an einen einzelnen Probanden wurde nach etwa zwei Stunden ein maximaler Serumspitzenspiegel an Salicylsäure von 110 mg/l erreicht. 86% des applizierten Salicins wurde innerhalb von 24 Stunden renal in Form der Metaboliten Salicylursäure (51%), Salicylglucuronide (14%), Salicylsäure (12%), Gentisinsäure (5%) und Saligenin (4%) eliminiert [Steinegger et al. 1972] (siehe auch

Abbildung 2). Somit führt Salicin nach oraler Gabe weitgehend zum gleichen Metabolitenspektrum wie Acetyl- und Salicylsäure.

In einer Pharmakokinetik-Studie von Schmid et al. [2001] erhielten 10 Probanden insgesamt 1360 mg eines standardisierten Weidenrindenextraktes (entsprechend 240 mg Gesamtsalicin), aufgeteilt auf zwei gleiche orale Dosen im Abstand von drei Stunden. Im Verlauf von 24 Stunden wurden Urin- und Serumspiegel mittels HPLC bestimmt. Im Serum zeigte sich Salicylsäure mit 86% der Gesamtsalicylate als Hauptmetabolit von Salicin, weiterhin konnten Salicylursäure (10%) und Gentisinsäure (4%) detektiert werden. Salicylsäurespitzenpiegel traten innerhalb von weniger als 2 Stunden auf, was auf ein schnelles Anfluten schließen lässt. Weder Salicin noch Salicylalkohol konnten im Serum detektiert werden. Salicin wird nach oraler Gabe demnach vor oder während der Absorption zu dem Aglykon Salicylalkohol hydrolysiert, dieser wird zu Salicylsäure oxidiert. Die anschließende Metabolisierung und renale Eliminierung lieferte nach Hydrolyse der Glucuronide Salicylursäure (71%), Salicylsäure (15%) und Gentisinsäure (14%). Die Bioverfügbarkeit von Salicin in Form von Salicylsäure, berechnet aus der AUC (area under the curve) der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve, lässt sich mit 43,3% angeben und ist signifikant höher als jene, die Pentz et al. [1989] nach oraler Gabe eines Weidenrinden-Colasamen-Kombinationspräparates beobachtet haben. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Zusammensetzung und die pharmazeutische Formulierung von Weidenrindenpräparaten an der Bioverfügbarkeit maßgeblich beteiligt sind. Weiterhin berechneten Schmid et al. [2000], dass die AUC der Salicylsäure äquivalent zu jener war, die nach Einnahme von 87 mg Acetylsalicylsäure zu erwarten gewesen wäre. Somit scheint es unwahrscheinlich zu sein, dass eine analgetische Wirkung der Weidenrinde allein durch Salicinverbindungen zustande kommt.

Tierversuche zeigten ein zeitlich verzögertes Anfluten des Metaboliten Salicylsäure im Blut. So traten in Ratten maximale Salicylsäurekonzentrationen erst nach 5 bzw. 7 Stunden nach oraler Gabe auf [Fötsch et al. 1990, Akao et al. 2002]. Diese Ergebnisse wurden mit einer Beteiligung der Darmflora begründet, die in den unteren Darmabschnitten Salicin vor der Resorption zu Saligenin hydrolysiert.

Aus Untersuchungen am Menschen hingegen wird sowohl für die Einnahme der Reinsubstanz Salicin als auch von Weidenrindenextrakt ein rascheres Anfluten der Salicylsäure im Blut beschrieben [Steinberger et al. 1972, Pentz et al. 1989, Schmid et al. 2001]. Eine Hydrolyse und anschließende Resorption aus den unteren Darmabschnitten scheint ausgeschlossen zu sein; diese Vorgänge müssen bereits im Magen und in den oberen Abschnitten des Dünndarms stattfinden.

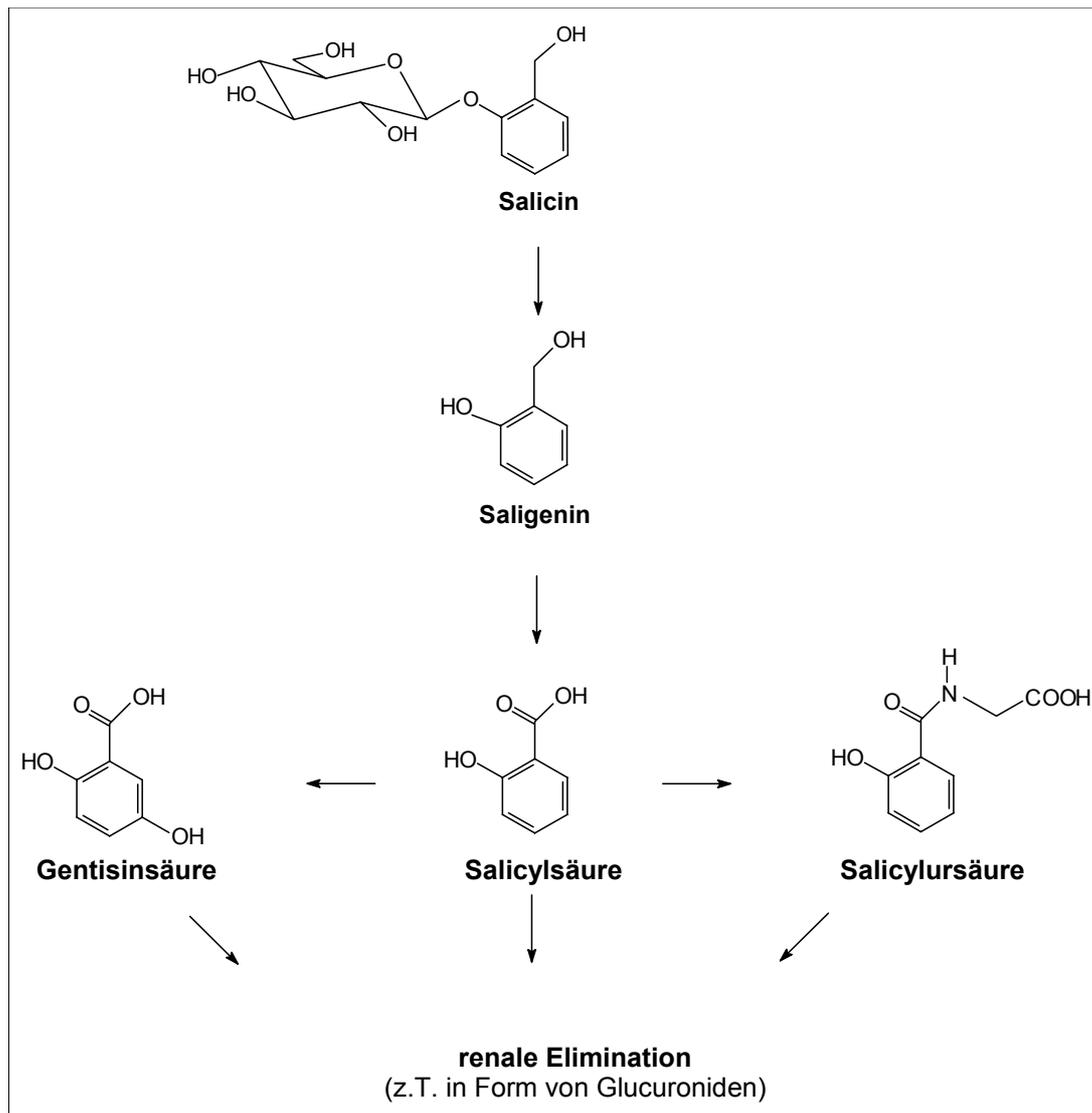


Abbildung 2: Metabolisierung und Elimination von Salicin am Menschen nach [Schmid et al. 2001]

2.1.5.3 Klinische Untersuchungen

Zur klinischen Wirksamkeit der Weidenrinde liegen mehrere positive Erfahrungsberichte [Stone 1763, Mayer et al. 1949, Bucher et al. 1987, Weyers 1992] und Studien mit weidenrindenhaltigen Kombinationspräparaten [Mills et al. 1996, Schaffner 1997] vor. Weiterhin sind in den letzten Jahren einige GCP-konforme klinische Studien mit reinen Weidenrindenextraktpräparaten durchgeführt worden, auf die in den folgenden Abschnitten näher eingegangen werden soll.

Klinische Studien bei Rückenschmerzen

Chrubasik et al. [2000] führten eine dreiarmlige, randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie bei Patienten mit akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen durch. 210 Patienten wurden vier Wochen lang entweder mit einem standardisierten Weidenrindenextrakt in einer Tagesdosis von 240 mg oder 120 mg Salicin bzw. mit Placebo (je 70 Patienten pro Behandlungsgruppe) behandelt. Die

Patienten mussten zu Studienbeginn einen Mindestschmerzwert von 5 cm, bezogen auf eine 10 cm-VAS, aufweisen. Hauptzielparameter war der Anteil schmerzfreier Patienten in der letzten Behandlungswoche. Als schmerzfrei wurden Patienten definiert, die an mindestens fünf Tagen der vierten Behandlungswoche kein Tramadol (Rescue-Medikation) einnahmen und sich selbst als schmerzfrei bezeichneten. In der höher dosierten Weidenrindengruppe erfüllten 39% der Patienten das Hauptzielkriterium, gegenüber 21% in der niedriger dosierten Weidenrindengruppe und 6% in der Placebogruppe. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von $< 0,001$ (zweiseitiger Cochrane-Armitage Test) statistisch signifikant.

In einer offenen, randomisierten Studie verglichen Chrubasik et al. [2001b] einen standardisierten Weidenrindenextrakt in einer Dosierung von 240 mg Salicin/Tag gegen den COX-2-selektiven Inhibitor Rofecoxib (12,5 mg/Tag). Behandelt wurden 228 Patienten (je 114 pro Behandlungsgruppe) mit akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen. Hauptzielkriterium war die Veränderung eines modifizierten Arhus-Rückenschmerz-Indexes. Während der vierwöchigen Behandlungsdauer war es den Patienten erlaubt, weitere zusätzliche konventionelle Therapien anzuwenden. Die Patienten in der Weidenrindengruppe verbesserten sich im modifizierten Arhus-Index um 21%, verglichen mit 22% in der Rofecoxib-Gruppe. Aufgrund des Fehlens eines statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen ($p = 0,76$; Mann-Whitney-Wilcoxon-Test) sprechen die Autoren von einer Äquivalenz der beiden Therapien. Allerdings entsprechen weder das Design noch die statistische Auswertung den Anforderungen für den Nachweis einer Äquivalenz oder einer „Non-inferiority“ [EMA 2000]. Zudem ist die Aussagekraft der Studie aufgrund des offenen Designs begrenzt.

Chrubasik et al. [2001a] untersuchten in einer offenen, nicht-randomisierten pharmakoökonomischen Anwendungsbeobachtung Weidenrinde in der Therapie von Rückenschmerzpatienten. Die Patienten mit akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen wurden entweder mit Weidenrinde, entsprechend 120 mg Salicin/Tag ($n = 115$) oder 240 mg Salicin/Tag ($n = 112$), oder mit konventioneller Therapie ($n = 224$) behandelt. Die Patienten der Weidenrindengruppen wurden von Hausärzten behandelt, die der konventionellen Therapie von Orthopäden. Zusätzlich zur Studienmedikation waren alle weiteren Therapien erlaubt, die innerhalb des Arztbudgets lagen. Hauptzielkriterium war der Anteil schmerzfreier Patienten in der letzten der insgesamt vier Behandlungswochen. Die Patienten mussten zu Studienbeginn eine Mindestschmerzaktivität von 5 cm, bezogen auf eine 10 cm-VAS aufweisen. In der vierten Behandlungswoche waren 27% der Patienten in der höher dosierten Weidenrindengruppe ohne zusätzliche Therapien schmerzfrei, verglichen mit 4% in der niedriger dosierten Weidenrindengruppe bzw. 18% in der konventionellen Gruppe (Intention-to-treat-Analyse, eigene Berechnungen). Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund des offenen, nicht-randomisierten Designs nur begrenzt aussagekräftig. Die von den Autoren abgeleiteten Kostenersparnisse durch den Einsatz von Weidenrinde lassen sich nicht nachvollziehen, zumal in der

konventionellen Therapiegruppe verstärkt teurere Therapien, wie Elektrotherapie, Paravertebralblockaden oder manuelle Therapie, verordnet wurden. Ernst [2001] fordert in einem Kommentar zu dieser Anwendungsbeobachtung, Kostenanalysen in randomisierten Studien durchzuführen.

Klinische Studie bei Arthrose

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie untersuchten Schmid et al. [2000] die analgetische Wirksamkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Patienten mit Cox- und Gonarthrose. 78 stationäre Patienten erhielten über zwei Wochen Weidenrindenextrakt entsprechend 240 mg Salicin/Tag (n = 39) oder Placebo (n = 39). Hauptzielkriterium war die Veränderung der Schmerzdimension des WOMAC-Arthrose-Indexes. Als Nebenzielparameter wurden die WOMAC-Teilscores zu Steifigkeit und Funktionsfähigkeit, der WOMAC-Gesamtscore und Gesamturteile des Patienten und des Arztes, sowie die tägliche Selbsteinschätzung der Schmerzintensität und der Bewegungseinschränkung erfasst. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte sich für das Hauptzielkriterium WOMAC-Schmerz am Ende der Behandlungsphase ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Weidenrinde (geschätzter Unterschied: 6,5 mm; 95%-C.I.: 0,2 bis 12,7 mm, p = 0,047; ANOVA); während der Behandlung verringerte sich der WOMAC-Schmerzscore um 14% in der Verumgruppe, verglichen mit einem Anstieg von 2% in der Placebogruppe. In den Nebenzielkriterien zeigte sich im Patienten- und Arzturteil ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Weidenrinde.

Verträglichkeit

Aus den oben beschriebenen klinischen Studien [Schmid et al. 2000, Chrubasik et al. 2000, Chrubasik et al. 2001a, Chrubasik et al. 2001b] liegen Verträglichkeitsdaten zu insgesamt 520 Patienten vor, die mit Weidenrindenextrakt behandelt wurden. In Tabelle 1 sind diese Daten für die einzelnen Studien zusammengefasst. Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes traten unter Weidenrinde bei 4,2% der 520 Patienten auf, gegenüber 8,3% der Patienten der Vergleichsgruppen. Der Anteil an Patienten mit Hautreaktionen variiert in den Weidenrindengruppen zwischen 0,7% und 15,4%. Im Durchschnitt ergab sich aus allen Studien ein Anteil von 2,9% der Patienten, die unter Weidenrindentherapie an allergischen Hautreaktionen litten, gegenüber 1,1% unter Vergleichstherapie. Weidenrinde scheint demnach ein erhöhtes Risiko für allergische Hautreaktionen aufzuweisen, wohingegen das Risiko für gastrointestinale Reaktionen nicht erhöht ist.

Tabelle 1: Anzahl der Nebenwirkungen unter Weidenrindenextrakt gegenüber Vergleichsmedikation. In Klammern: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe

	Schmid et al. [2000]	Chrubasik et al. [2000]	Chrubasik et al. [2001b]	Chrubasik et al. [2001a]	Gesamt
Anzahl der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Weidenrinde	3 (39)	0 (140)	13 (114)	6 (227)	22 (520)
Anzahl der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Vergleichstherapie	7 (39) Placebo	3 (70) Placebo	17 (114) Rofecoxib	10 (224) Verschiedenes	37 (447)
Anzahl der Hautreaktionen unter Weidenrinde	6 (39)	1 (140)	5 (114)	3 (227)	15 (520)
Anzahl der Hautreaktionen unter Vergleichstherapie	5 (39) Placebo	0 (70) Placebo	0 (114) Rofecoxib	0 (224) Verschiedenes	5 (447)
Anzahl aller Nebenwirkungen unter Weidenrinde	17 (39)	3 (140)	23 (114)	9 (227)	52 (520)
Anzahl aller Nebenwirkungen unter Vergleichstherapie	28 (39) Placebo	6 (70) Placebo	27 (114) Rofecoxib	10 (224) Verschiedenes	71 (447)

2.1.6 Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes zur Weidenrinde

Basierend auf der Monographie der Kommission E [1984] ist Weidenrinde in der Behandlung rheumatischer Beschwerden, fieberhafter Erkrankungen und Kopfschmerzen zugelassen. Daten aus verschiedenen klinischen Studien in den Indikationen Arthrose [Schmid et al. 2000] und Rückenschmerzen [Chrubasik et al. 2000, Chrubasik et al. 2001b] deuten auf eine analgetische Wirksamkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes. Weidenrinde wies in den vorliegenden Studien eine gute Verträglichkeit auf. Insbesondere im Hinblick auf gastrointestinale Nebenwirkungen scheint kein erhöhtes Risiko vorzuliegen, wohingegen allergische Hautreaktionen möglich sind. Pharmakokinetische Untersuchungen konnten zeigen, dass nach Einnahme einer therapeutisch wirksamen Weidenrindenextraktdosis (entsprechend 240 mg Salicin) im Serum Salicylsäurespiegel erhalten werden, die denen nach Einnahme von 87 mg ASS äquivalent sind [Schmid et al. 2001]. Aus Salicin entstehende Salicylsäure scheidet demnach als alleiniges Wirkprinzip aus. Ein möglicher Wirkmechanismus der Weidenrinde ist derzeit nicht bekannt. Aufgrund kürzlich publizierter pharmakologischer Untersuchungen scheint eine Hemmung der COX-1- und COX-2-Aktivität sowie der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine unwahrscheinlich zu sein [Wagner et al. 2003b].

2.2 Aktueller Kenntnisstand zur Arthrose

2.2.1 Definition

Die Arthrose (*Synonym: Arthrosis deformans, Osteoarthritis*) kennzeichnet eine primär nicht-entzündliche, degenerative Veränderung der Knorpel- und Knochenstruktur eines oder mehrerer Gelenke mit zunehmender Gelenkdeformierung. Das Krankheitsbild variiert in Abhängigkeit der betroffenen Gelenke. Prinzipiell können alle Gelenke des Körpers betroffen sein. Häufig treten Arthrosen der Knie- und Hüftgelenke, der Hände sowie der Wirbelsäule auf. Radiologische Veränderungen weisen bei der Mehrheit der Über-65-Jährigen auf Arthrose hin, bei den Über-75-Jährigen sind es bereits 80% [Cooper 1998].

Coxarthrose – Arthrose des Hüftgelenkes

Nach Definition der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie [2000b] ist die Arthrose des Hüftgelenkes eine primäre Knorpelerkrankung mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung im Hüftgelenk und Gehbehinderung, die entweder ohne erkennbare Ursache (primäre Coxarthrose) vorwiegend im Alter auftritt oder (sekundäre Coxarthrosen; ca. 75%) monartikulär nach verschiedenen Grunderkrankungen vorkommt.

Gonarthrose – Arthrose des Kniegelenkes

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie [2000b] beschreibt die Gonarthrose als eine primäre Erkrankung des Gelenkknorpels, die klinisch mit Schmerzen (Anlaufschmerz, Belastungsschmerz), Bewegungseinschränkungen und Gehbehinderung einhergeht und zur Instabilität, Fehlstellung und Begleitsynovialitis (aktivierte Arthrose) führen kann. Die primäre Gonarthrose (ungeklärte Ursache) wird von der sekundären Gonarthrose unterschieden. Es werden mediale, laterale, femoropatellare (=Retropatellararthrose) von den Formen getrennt, die alle drei Gelenkanteile betreffen (Pangonarthrose).

Eine Subkommission des American College of Rheumatology (ACR) hat Kriterien für die Klassifizierung der symptomatischen Arthrose mit Lokalisationen an Knien, Händen und Hüftgelenken entwickelt. Dabei wurden unterschiedliche Kriterien berücksichtigt: 1) Klinische Veränderungen 2) Veränderungen der klinischen und analytischen Werte und 3) klinische, analytische und radiologische Veränderungen.

Für die Coxarthrose existieren ACR-Kriterien, die auf von Altman et al. [1991] entwickelten klinischen oder klinischen und radiologischen Algorithmen basieren.

Altman et al. [1986] publizierten 1986 klinische sowie klinische und radiologische ACR – Klassifikationskriterien zur Diagnose von Gonarthrosen.

Die genannten Klassifikationskriterien sind unter Kapitel 3.2.4 Patientenkollektiv, Seite 35 aufgeführt.

2.2.2 Epidemiologie

Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung. Klinische und radiologische Untersuchungen lassen erkennen, dass die Prävalenz für Arthrose allgemein von etwa 1% bei Menschen unter 30 Jahren, über knapp 10% der 40-Jährigen bis hin zu über 50% der Über-60-Jährigen reicht [Solomon 1997]. Neben einer zunehmenden Krankheitshäufigkeit im Alter zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede [Felson et al. 2000]. Felson [1998] gibt für die Prävalenz klinisch symptomatischer Gonarthrosen eine Häufigkeit von 1,6 – 9,4% und für Coxarthrosen eine Häufigkeit von 0,7 – 4,4% an. Generell weist nur ein Teil der Patienten mit radiologisch nachweisbaren arthrotischen Veränderungen tatsächlich subjektive Beschwerden auf [Hannan et al. 2000].

Die Inzidenz einer klinisch symptomatischen und radiologisch gesicherten Gonarthrose ist nach Oliveria [1995] mit 240 pro 100.000 Einwohner und Jahr etwa dreimal so hoch wie die Inzidenz einer Coxarthrose mit 88 pro 100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland leiden insgesamt etwa 5 Millionen Menschen unter arthrosebedingten Gelenkbeschwerden. Aufgrund der großen Patientenzahlen stellen die Arthrosen einen hohen gesundheitspolitischen Kostenfaktor dar. Die gesamten Kosten, die für Leistungen 1994 in Deutschland wegen Arthrose entstanden sind, werden auf knapp 11 Milliarden DM geschätzt [Statistisches Bundesamt et al. 1998].

Neben Alter und Geschlecht gelten Übergewicht, Gelenktraumata, angeborene oder erworbene Gelenkdeformitäten, genetische Faktoren, frühere Gelenkeingriffe und individuelle Gelenküberlastung durch Beruf oder Sport als Risikofaktoren für eine Arthrose [Swoboda 2001].

2.2.3 Pathogenese

Während des Krankheitsverlaufes kommt es zu einer fortschreitenden Degeneration von Knorpelgewebe. Im Röntgenbild lässt sich der zunehmende Knorpelverlust anhand einer Gelenkspaltverschmälerung erkennen. Zudem kommt es im Verlauf der Arthrose zu sekundären Knochenveränderungen, sogenannten Osteophyten, die vorzugsweise an Gelenkrändern auftreten. Die Osteophytenbildung wird mit verantwortlich für die eingeschränkte Beweglichkeit und auch teilweise für die Schmerzentstehung gemacht. Ihre pathophysiologische Bedeutung und Beziehung zum Knorpelabbau scheint derzeit unklar zu sein [Mankin et al. 1997].

Im Krankheitsverlauf der Arthrose ist eine Störung des Gleichgewichts zwischen Synthese und Abbau der extrazellulären Matrix des Knorpels zu beobachten. Matrix-abbauende Enzyme, sogenannte Matrix-Metalloproteasen, werden im Gelenkknorpel

aktiviert. In Folge dessen nimmt die Konzentration an Proteoglykanen im Knorpel ab, und es kommt zusätzlich zur Strukturänderung der Kollagenfasern. Im initialen Stadium versuchen die Chondrozyten, dies durch eine verstärkte Proteoglykan- und Kollagen-Synthese zu kompensieren. Eine Beteiligung von Zytokinen, insbesondere von Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor α (TNF α), wird diskutiert. Es wird vermutet, dass IL-1 und, in schwächerem Ausmaße, auch TNF α die Freisetzung von Kollagenasen und Proteoglykan-abbauenden Proteasen vermittelt [Mankin et al. 1997]. Hogue et al. [2002] berichten, dass die Änderung im Chondrozyten-Stoffwechsel zu einer verstärkten Synthese von katabolen Zytokinen, Stickstoffmonoxid, Prostaglandinen und Matrix-Metalloproteasen führt. Ein Fortschreiten der Arthrose kann möglicherweise Gewebe, die das Gelenk umgeben, in Mitleidenschaft ziehen. Lokale Entzündungen, wie Synovitis, können auftreten und sind vermutlich die Antwort auf Entzündungsmediatoren, die während des Degenerationsprozesses freigesetzt werden [Hogue et al. 2002].

Man vermutet, dass die Entstehung der Arthrose ein multifaktorielles Geschehen ist, wobei noch unklar ist, ob die Krankheit im Knorpel, im subchondralen Knochen oder auch in anderen Gelenkanteilen beginnt [Sulzbacher 2000]. Auch wenn inzwischen einzelne Vorgänge im Ablauf des Knorpelabbaus recht gut untersucht sind, bleiben Fragen, insbesondere zur Ursache und zu den Zusammenhängen einzelner Mechanismen, offen.

2.2.4 Therapie

Kausale Therapien in der Behandlung der Arthrosen existieren derzeit nicht. Ziele der zur Verfügung stehenden Therapien sind eine Schmerzbeseitigung, eine verbesserte Gelenkfunktion und eine verminderte Progredienz morphologischer Veränderungen. Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien, sowie operative Maßnahmen.

Nach den Richtlinien des American College of Rheumatology [2000] sollten nicht-medikamentöse Therapien im Vordergrund stehen. Hierzu zählen unter anderem physikalische Therapien, wie Krankengymnastik, Wärmeanwendungen, Kryotherapie und Elektrotherapien, und Patientenschulungen.

Eine medikamentöse Therapie sollte nur als Ergänzung zu bestehenden nicht-medikamentösen Maßnahmen angewendet werden. Als erstes Mittel der Wahl empfiehlt das American College of Rheumatology das Analgetikum Paracetamol, das neben seiner Wirksamkeit und guten Verträglichkeit ein günstiges Kostenprofil aufweist [Bradley et al. 1991, Williams et al. 1993, Eccles et al. 1998]. Erst an zweiter Stelle stehen COX-2-selektive Inhibitoren und nichtselektive NSAR. Bei Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen und gleichzeitigen Anzeichen einer Entzündung kann eine sofortige NSAR-Gabe in Erwägung gezogen werden. COX-2-selektive Inhibitoren sind nach derzeitigem Kenntnisstand bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Komplikationen zu empfehlen. Alternativ bietet sich die

Kombination eines NSAR mit den gastroprotektiven Substanzen Misoprostol oder Omeprazol an. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie von Arthrosen.

Tabelle 2: Medikamentöse Therapie der Arthrose modifiziert nach [American College of Rheumatology 2000]

Orale Therapie	Intraartikuläre Therapie
Paracetamol	Glukokortikoide
COX-2-selektive Inhibitoren	Hyaluronsäure
Nichtselektive NSAR plus Misoprostol oder einen Protonenpumpenhemmer*	Topische Anwendung
Nichtacetylierte Salicylate	Capsaicin
Opioid-Analgetika	Methylsalicylat
	NSAR

* Misoprostol und Protonenpumpenhemmer werden für Patienten mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Komplikationen empfohlen.

Für die Wahl des NSAR gibt das American College of Rheumatology keine allgemeinen Empfehlungen, es empfiehlt lediglich, mit einer geringen, analgetischen Dosis zu beginnen und nur bei Unwirksamkeit bis zur vollen anti-inflammatorischen Dosis zu steigern. Für verschiedene NSAR, insbesondere für Indometacin wird vermutet, dass der Knorpelabbau unter Einfluss des Arzneistoffes beschleunigt wird [Huskisson et al. 1995, Dingle 1999]. Dieser Sachverhalt wird in der Literatur kontrovers diskutiert [Griffin 1998, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2001].

Für Glucosaminsulfat und Chondroitinsulfat, die zu der Gruppe der sogenannten SYSADOAs (= symptomatic slow-acting drugs for the treatment of osteoarthritis) gehören, liegen verschiedene klinische Studien vor, die auf eine gewisse Wirksamkeit schließen lassen [McAlindon et al. 2000, Towheed et al. 2003]. Eine sichere Bestimmung des therapeutischen Nutzens dieser Substanzen lässt sich anhand der vorliegenden Datenlage jedoch nicht vornehmen. Die Ergebnisse zu Hyaluronsäure in der Behandlung von Gonarthrosen deuten ebenfalls auf eine Wirksamkeit, zur Beurteilung einer klinischen Relevanz sind allerdings weitere Studien erforderlich [Pendleton et al. 2000].

Für chondroprotektive Substanzen DMOADs (= disease modifying osteoarthritis drugs), zu denen Ademetionin und Oxaceprol gerechnet werden können, liegen keine ausreichenden Wirksamkeitsnachweise vor [Witte et al. 2002].

Chirurgische Maßnahmen können bei einem Nichtansprechen konservativer Behandlungsmöglichkeiten in Frage kommen, mit dem Ziel Schmerz, Beweglichkeitsverluste und Funktionsstörungen zu beseitigen.

2.2.4.1 Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener NSAR

Zwei größere Studien [Pincus et al. 2000, Wolfe et al. 2000] haben gezeigt, dass ein Großteil der Patienten nichtsteroidale Antirheumatika gegenüber Paracetamol bevorzugt, obwohl Paracetamol von den Fachgesellschaften als Mittel erster Wahl in der medikamentösen Therapie der Arthrosen empfohlen wird [American College of Rheumatology 2000, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2001].

Bei den Verordnungen nichtsteroidaler Antirheumatika liegt in Deutschland Diclofenac an erster Stelle, gefolgt von Ibuprofen, Rofecoxib, Celecoxib und Indometacin [Böger et al. 2003].

In Tabelle 3 sind klinische Studien zur Behandlung von Arthrosen mit verschiedenen nichtsteroidalen Antirheumatika zusammengefasst. Bei den neueren Studien handelt es sich dabei in erster Linie um Studien mit COX-2-selektiven Inhibitoren. Diese Substanzen wiesen in überwiegend industriegesponsorten Studien in mindestens der höchsten Dosierung statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo auf.

In Deutschland sind mittlerweile drei COX-2-selektive Inhibitoren zur Therapie der Arthrose zugelassen: Rofecoxib, Celecoxib und Valdecoxib. Diese Substanzgruppe soll ein geringeres Risiko für gastrointestinale Komplikationen aufweisen. In zwei großen klinischen Studien wurden Celecoxib (CLASS-Studie) [Silverstein et al. 2000] und Rofecoxib (VIGOR-Studie) [Bombardier et al. 2000] in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen untersucht. Die nach sechs Monaten veröffentlichten Daten der CLASS-Studie zeigten für Celecoxib weniger Ulzera und Ulkuskomplikationen gegenüber Ibuprofen und Diclofenac (relatives Risiko: 0,59; 95%-C.I.: 0,38 bis 0,94). Für Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen, war eine Überlegenheit von Celecoxib nicht mehr zu erkennen. Eine Untersuchung der vollständigen Daten [Witter 2000] mit einer Behandlungsdauer von 6 bis 13 Monaten wies in der Celecoxib-Gruppe ähnliche Zahlen von Ulzera und Ulkuskomplikationen wie in den Vergleichsgruppen auf [Hrachovec et al. 2001, Wright et al. 2001, Jüni et al. 2002]. In der VIGOR-Studie traten nach einer medianen Beobachtungszeit von neun Monaten in der Rofecoxib-Gruppe Ulzera und Ulkuskomplikationen weniger häufig auf als in der Naproxen-Gruppe (relatives Risiko: 0,5; 95%-C.I.: 0,3 bis 0,6). Schwere kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt traten in der Rofecoxibgruppe häufiger auf (relatives Risiko: 2,38; 95%-C.I.: 1,39 bis 4,00) [Mukherjee et al. 2001]. Die Frage möglicher kardiovaskulärer Risiken wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert [Mukherjee et al. 2001, Strand et al. 2002]. Auf Basis der vorliegenden Datenlage kann derzeit keine endgültige Positionierung der COX-2-selektiven Inhibitoren vorgenommen werden, und es sind weitere Studien mit großen Patientenzahlen erforderlich. Zudem ist eine weitere Aufklärung erforderlich, welche physiologischen Aufgaben die Cyclooxygenase-2 besitzt.

Tabelle 3: Übersicht über NSAR-Studien bei Patienten mit Cox- und Gonarthrose

Studie Studiendauer	Patienten- kollektiv	Patienten- zahl	Behandlungsgruppen	Veränderung WOMAC-Schmerz Studienende – Baseline [cm]
Bellamy et al. [1992a] 6 Wochen	Gonarthrose	31	Diclofenac (3 x 25 mg)	-1,03
		30	Meclofenamat (3 x 100 mg)	-1,69
Bellamy et al. [1993a] 12 Wochen	Gonarthrose	50	Diclofenac (3 x 50 mg)	-1,49
		48	Tenoxicam (1 x 20 mg)	-0,84
Yocum et al. [2000] 12 Wochen	Coxarthrose	153	Diclofenac (2 x 50 mg)	-2,25*
	Gonarthrose	156	Meloxicam (1 x 15 mg)	-2,25*
		154	Meloxicam (1 x 7,5 mg)	-1,70*
		154	Meloxicam (1 x 3,75 mg)	-1,35*
		157	Placebo	-1,10*
Case et al. [2003] 12 Wochen	Gonarthrose	25	Diclofenac (2 x 75 mg)	-1,08
		29	Paracetamol (4 x 1000 mg)	-0,48
		28	Placebo	-0,31
Day et al. [2000] 6 Wochen	Coxarthrose	244	Rofecoxib (1 x 12,5 mg)	-2,34
	Gonarthrose	242	Rofecoxib (1 x 25 mg)	-2,48
		249	Ibuprofen (3 x 800 mg)	-2,29
		74	Placebo	-1,19
Makarowski et al. [2002] 12 Wochen	Coxarthrose	120	Valdecoxib (1 x 5 mg)	-1,27*
		111	Valdecoxib (1 x 10 mg)	-1,42*
		118	Naproxen (2 x 500 mg)	-1,47*
		118	Placebo	-0,63*
Geba et al. [2002] 6 Wochen	Gonarthrose	96	Rofecoxib (1 x 12,5 mg)	-2,80
		95	Rofecoxib (1 x 25 mg)	-3,54
		97	Celecoxib (1 x 200 mg)	-2,86
		94	Paracetamol (4 x 1000 mg)	-2,49
McKenna et al. [2001] 6 Wochen	Gonarthrose	199	Celecoxib (2 x 100 mg)	-2,0*
		199	Diclofenac (3 x 50 mg)	-2,15*
		200	Placebo	-1,2*
Leung et al. [2002] 12 Wochen	Gonarthrose	224	Etoricoxib (1 x 60 mg)	-2,58
	Coxarthrose	221	Naproxen (2 x 500 mg)	-2,53
		56	Placebo	-1,53

* Werte wurden von der Likert-Form in die VAS-Form umgerechnet.

2.2.4.2 Pflanzliche Arzneimittel in der Arthrose-Therapie

Als therapeutische Alternativen zu Weidenrinde in der Behandlung von Arthrosen gelten Teufelskrallen-Wurzel und Brennnesselkraut. Weiterhin werden orale Zubereitungen aus Ingwer, Avocado und Sojabohnen, sowie eine Kombination aus Goldrutenkraut, Zitterpappelblättern und –rinde und Eschenrinde eingesetzt [Ernst et al. 2000, Long et al. 2001, Little et al. 2003]. Zu den letztgenannten liegen derzeit keine aussagekräftigen Daten zur Wirksamkeit vor.

Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri*)

Die Kommission E [1989] hat den Einsatz von Teufelskralle als unterstützende Therapie degenerativer Erkrankungen des Bewegungsapparates bei einer Dosierung entsprechend 4,5 g Droge/Tag empfohlen.

Bislang wurden sechs randomisierte kontrollierte Studien zur Teufelskralle veröffentlicht. Nur zwei davon behandelten Arthrose-Patienten [Leblan et al. 2000, Biller 2002], beide sind aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign nicht interpretierbar. Die anderen vier untersuchten Rückenschmerzpatienten: Chrubasik et al. [1996] untersuchte, ob durch Gabe von Teufelskralle der Bedarf an Tramadol gesenkt werden konnte; hierbei ergab sich kein Unterschied zwischen Teufelskralle und Placebo. Eine kürzlich veröffentlichte Pilotstudie [Chrubasik et al. 2003] verglich Teufelskralle mit Rofecoxib und fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zwei gut konzipierte placebokontrollierte Studien [Chrubasik et al. 1999, Göbel et al. 2001] konnten eine analgetische Wirksamkeit der Teufelskralle belegen. Die Studie von Chrubasik et al. [1999] entspricht in ihrem Design weitgehend der später ebenfalls von Chrubasik et al. [2000] durchgeführten Studie mit einem Weidenrindenextrakt (siehe Kapitel 2.1.5.3 Klinische Untersuchungen, Seite 10). Untersucht wurde die Wirksamkeit von Teufelskrallen-Extrakt bei Patienten mit akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen. 197 Patienten, die bei Studienbeginn einen Mindestschmerzwert größer als 5 cm auf einer 10 cm langen VAS aufwiesen, erhielten über vier Wochen entweder 600 mg oder 1200 mg eines standardisierten *Harpagophytum-procumbens*-Extraktes/Tag (50 mg bzw. 100 mg Harpagosid/Tag) oder Placebo. Bei Studienende waren in der H₁₂₀₀ –Gruppe 15% der Patienten schmerzfrei, verglichen mit 9% Patienten in der H₆₀₀ –Gruppe bzw. 5% Patienten in der Placebogruppe ($p = 0,027$, einseitiger Cochrane-Armitage-Test).

Brennnesselkraut, -blätter (*Urticae herba*, *Urticae folium*)

Laut Kommission E [1987] werden Zubereitungen aus getrockneten, oberirdischen Teilen von *Urtica dioica* und *Urtica urens* in einer Tagesdosis von 8 – 12 g Droge zur unterstützenden Behandlung rheumatischer Beschwerden eingesetzt.

Publizierte Daten aus randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von oralen Brennnesselzubereitungen für rheumatische Beschwerden liegen derzeit nicht vor.

2.2.5 Messinstrumente für klinische Studien bei Arthrose

Verschiedene Fachgesellschaften haben Empfehlungen bezüglich der in Arthrose-Studien zu erhebenden Messkriterien und deren Messinstrumente ausgesprochen [Altman et al. 1996, Bellamy et al. 1997, EMEA 1998, FDA 1999]. Als wichtige Kernkriterien werden Schmerz, Funktionsfähigkeit, ein Gesamturteil des Patienten und, bei einer Studiendauer von mindestens einem Jahr, Gelenkaufnahmen angesehen. Weiterhin werden eine Messung der Lebensqualität und ein Gesamturteil des Arztes nahe gelegt.

Zur Erfassung der aufgeführten Messkriterien kann auf verschiedene Instrumente zurückgegriffen werden. Für die Messung der Kriterien Schmerz und Funktionsfähigkeit werden der WOMAC-Arthrose-Index, der Lequesne-Index, der Health Assessment Questionnaire (HAQ) und der Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS) -Fragebogen empfohlen [Altman et al. 1996, FDA 1999]. Die Lebensqualität kann mit dem Short-Form (SF)-36, dem EuroQol, dem Sickness Impact Profile (SIP) und dem Nottingham Health Profile (NHP) Fragebogen erfasst werden [Altman et al. 1996]. Die in der vorliegenden Studie gewählten Messinstrumente orientieren sich an den derzeitigen Empfehlungen zur Methodik von Arthrose-Studien und werden in den folgenden Abschnitten aufgeführt. Zur Beurteilung einer klinischen Signifikanz einer Therapie haben sechs kanadische Rheumatologen im Rahmen eines Delphi-Konsensfindungs-Verfahren Empfehlungen für minimale klinisch relevante Unterschiede von gängigen Messinstrumenten in der Rheumatologie erstellt [Bellamy 1993b]. Diese Werte werden bei den einzelnen Messinstrumenten aufgelistet.

WOMAC-Arthrose-Index

Für Cox- und Gonarthrosen existiert mit dem WOMAC- (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrose-Index ein validiertes, international anerkanntes und häufig verwendetes Messinstrument [Bellamy et al. 1988, Bellamy et al. 1992a, Bellamy 1995]. Es handelt sich dabei um einen vom Patienten selbst auszufüllenden Fragebogen, der den Zustand des Patienten in drei Richtungen erfasst: Schmerz, Gelenksteifigkeit und körperliche Funktionsfähigkeit. Der WOMAC-Index besteht aus insgesamt 24 Fragen, 5 Fragen zu Schmerz, 2 Fragen zur Gelenksteifigkeit und 17 Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit. Er existiert in zwei unterschiedlichen Formen entweder mit Likert-Skalen (WOMAC LK3.0 und 3.1) oder Visuellen Analogskalen (WOMAC VA3.0 und 3.1).

In der WOMAC LK3.0/3.1-Version bekommt der Patient zu einer Frage eine Auswahl von 5 möglichen Antworten, die nach zunehmender Intensität geordnet sind, vorgelegt.

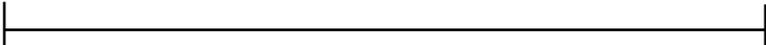
Likert-Ordinalskala:

<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> geringe	<input type="checkbox"/> mäßige	<input type="checkbox"/> schwere	<input type="checkbox"/> extreme	
-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	--

Schmerzen

Entsprechend wird im WOMAC VA3.0/3.1 die Antwort des Patienten anhand einer 10 cm langen Visuellen Analogskala (VAS) erfasst.

Visuelle Analogskala:

keine Schmerzen		extreme Schmerzen
--------------------	--	----------------------

Beide Formen des Fragebogens sind üblich, wobei in den Validierungsstudien ein Vergleich der resultierenden p-Werte von WOMAC VA3.0 und WOMAC LK3.0 eine leicht höhere Sensitivität der VAS-Form ergab. Für die Angabe eines WOMAC-Gesamtscores gibt es neben dem einfachen Aufsummieren der drei Einzelscores noch verschiedene andere Gewichtungsmöglichkeiten. Eine Möglichkeit besteht in der Gewichtung nach der Bedeutung für den Patienten mit 42% Schmerz, 21% Steifigkeit und 37% Funktionsfähigkeit [Bellamy 1995].

Eine Übersetzung und Evaluation der deutschen Form des WOMAC-Indexes erfolgte durch Stucki et al. [1996].

In der Literatur sind keine Angaben zu finden, welche Abnahme im WOMAC-Score als klinisch signifikant angesehen werden kann. In einer Postvalidierungsstudie erreichten Gonarthrose-Patienten unter einer sechswöchigen Diclofenac-Einnahme (3 x 25 mg/Tag) eine Reduktion des WOMAC-Schmerzscore um 1,03 cm, um 1,14 cm im Subscore Gelenksteifigkeit und um 1,08 cm im Subscore körperliche Funktionsfähigkeit [Bellamy et al. 1992a].

Gesamtbeurteilung durch den Patienten

Um den subjektiven Zustand oder die Veränderung des Patienten zu erfassen, werden in klinischen Studien Beurteilungsfragen, wie „Ist Ihre Arthrose seit Studienbeginn viel besser oder viel schlechter geworden?“ aufgenommen. Üblicherweise wird die Antwort entweder in der Form einer 10 cm-VAS oder einer Likert-Ordinalskala erfasst.

Von klinischer Signifikanz wird ab einer Verbesserung von 2,0 cm (Median, bezogen auf eine 10 cm-VAS) gesprochen. Entsprechender Wert einer Likert-Skala ist eine Verbesserung um 1 Punkt.

Gesamtbeurteilung durch den Arzt

Wie bei der Gesamtbeurteilung durch den Patienten werden zur Erhebung eines Arzturteils Likert-Skalen oder Visuelle Analogskalen verwendet. Sicherlich wird der

Arzt in seinem Urteil nicht unerheblich vom Patienten beeinflusst, wenn er diesen auf seine Krankheit hin untersucht. Der Arzt kann in sein Urteil allerdings weitere klinische Parameter mit einfließen lassen und sollte auch den zeitlichen Krankheitsverlauf berücksichtigen.

Als klinisch signifikant gelten Reduktionen um 1,5 cm (Median, bezogen auf eine 10 cm-VAS). Bei einer Likert-Ordinalskala sollte eine Verringerung um 0,78 Punkte auftreten, um als klinisch signifikant zu gelten.

SF-36

Der Short-Form (SF)-36 Health Survey stellt die gekürzte Version eines in der Medical Outcomes Study (MOS) entwickelten, umfassenden Messinstrumentes für die Lebensqualität dar [Ware et al. 1992]. Er besteht aus einem Fragebogen mit 36 Items, die mehreren Themengebieten zugeordnet sind. Dabei werden acht Subskalen der subjektiven Gesundheit erfasst: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Die Auswertung und Interpretation kann auf Basis der acht Subskalen erfolgen, weiterhin können diese zu einer körperlichen und einer psychischen Summenskala zusammengefasst werden. Für die Summenskalen werden die Einzelwerte der acht Subskalen unterschiedlich gewichtet und addiert.

Der SF-36 existiert in drei Formen: der Selbstbeurteilungs-, der Fremdbeurteilungs- und der Interviewform. Zudem gibt es zwei Versionen mit unterschiedlichem zeitlichem Bezug: die Standardversion, die sich auf einen Zeitraum von vier Wochen bezieht, und eine Akutversion mit Bezug auf die vorangegangene Woche. Der SF-36 wurde von Bullinger et al. [1995, 1998] in die deutsche Sprache übersetzt und validiert.

2.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die medikamentöse Therapie der Arthrose erfolgt in erster Linie mit Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Die Wirkung nichtsteroidaler Antirheumatika ist in der Dauertherapie häufig mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden [Wolfe et al. 1999]. Es gibt zunehmend mehr Arthrose-Patienten, die einer Langzeitbehandlung mit NSAR ablehnend gegenüber stehen und stattdessen pflanzliche Arzneimittel verwenden wollen [Brühl et al. 1997]. Weidenrinde ist von der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes zur Behandlung rheumatischer Beschwerden zugelassen worden. Zu Beginn der vorliegenden Arbeit lagen mehrere klinische Studien vor, die Hinweise auf eine analgetische Wirksamkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes geben. In der Indikation Arthrose wurde bisher nur eine GCP-konforme Studie durchgeführt [Schmid et al. 2000]: Stationäre Patienten mit einer Cox- oder Gonarthrose erhielten über einen Zeitraum von 14 Tagen einen standardisierten Weidenrindenextrakt oder Placebo. Ein Vergleich mit einer Standardmedikation erfolgte in dieser Studie nicht.

In Anknüpfung an diese Studie von Schmid [2000] sollte nun in einer randomisierten, doppel-blinden Studie bei ambulanten Arthrose-Patienten und über eine längere Behandlungsdauer (sechs Wochen) geprüft werden, ob die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Weidenrindenextrakt bestätigt werden kann. Durch eine zusätzliche Behandlungsgruppe mit Diclofenac sollte eine Einstufung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des pflanzlichen Arzneimittels im Vergleich zu NSAR ermöglicht werden.

Sollte Weidenrinde eine analgetische Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit aufweisen, könnte sie als mögliche Alternative zu nichtsteroidalen Antirheumatika in der Arthrose-Therapie eingesetzt werden.

Vorbereitend zu den klinischen Untersuchungen wurde die Zusammensetzung des verwendeten Weidenrindenextraktes chemisch untersucht und die Äquivalenz des Prüfpräparates zu dem Studienpräparat der vorhergehenden Studie [Schmid et al. 2000] und zu einem handelsüblichen Weidenrindenpräparat geprüft.

3 Material und Methoden

3.1 Analytische Untersuchungen

3.1.1 Materialien und Geräte

Allgemein gebräuchliche Chemikalien wurden in p.a.-Qualität von der Firma Merck (Darmstadt) oder der Firma Roth (Karlsruhe) bezogen. Die Weidenrinden-Referenzsubstanzen stammten von Herrn Dr. habil. B. Schneider, Jena. Weitere besondere Chemikalien und Lösungsmittel sind in Tabelle 4, verwendete Geräte in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Besondere Chemikalien und Lösungsmittel

Chemikalie/Lösungsmittel	Hersteller
Diclofenac, Na-Salz	ICN Biomedicals Inc., Ohio, USA
Resorcin purum	Fluka, Buchs
D-Salicin	Merck, Darmstadt
Saligenin	Sigma, St. Louis, USA
Tetrahydrofuran für HPLC	Fluka, Buchs

Tabelle 5: Verwendete Geräte

Gerät	Hersteller
Apparatur zur Wirkstoff-Freisetzung:	
ERWEKA DT-D6-Gerät	ERWEKA, Heusenstamm
HPLC-Anlage von Waters:	Waters, Eschborn
Pumpen: 501	Waters, Eschborn
Autosampler: 717 plus	Waters, Eschborn
UV-Detektor: 486	Waters, Eschborn
Säule: Multospher 120 RP 18-5 µm	CS-Chromatographie, Langerwehe
Software: Millenium Version 2.15	Waters, Eschborn
Zerfallstester ERWEKA Type ZT 3	ERWEKA, Heusenstamm

Lösungen:

Phosphat-Puffer pH 6,8:

NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	7,04 g
Na ₂ HPO ₄ x 2 H ₂ O	8,72 g
H ₂ O bidest.	ad 1000 ml

3.1.2 Untersuchte Präparate und Extrakte

In den analytischen Untersuchungen wurden folgende Präparate und Extrakte untersucht:

- Weidenrinden-Studienpräparat von Schmid
- Assplant® (CH.-B. 118161)
- Weidenrinden-Studienpräparat der vorliegenden Studie (CH.-B. 08023)
- Weidenrinden-Studienextrakt der vorliegenden Studie (CH.-B. 060029)
- Diclofenac-Studienpräparat der vorliegenden Studie (CH.-B. 070201)
- Diclofenac ratiopharm® 25 Tabletten (CH.-B. B 06383)

Weidenrinden-Studienpräparat von Schmid

Es handelt sich um Filmtabletten, die 340 mg Weidenrindentrockenextrakt enthalten und auf 60 mg Gesamtsalicin standardisiert sind. Der Weidenrindenextrakt stammte von der Firma Salus-Haus, Brückmühl, und wurde aus *Salix purpurea x daphnoides* gewonnen. Die aus diesem Extrakt hergestellten Filmtabletten waren Prüfmedikation in der Studie von Schmid et al. [2000], in der der standardisierte Weidenrindenextrakt in der Behandlung von Arthrosen gegen Placebo getestet wurde.

Weidenrinden-Studienpräparat der vorliegenden Studie

Das Prüfpräparat sind standardisierte Dragees der Chargen-Bezeichnung 08023 mit 393,24 mg Weidenrindentrockenextrakt (8- 14:1; Auszugsmittel Ethanol 70%) als Wirkstoff. Es handelt sich dabei um einen Extrakt der Firma Finzelberg, Andernach, aus *Salix daphnoides* (deutscher Anbau) mit der Chargen-Bezeichnung 060029. Der Extrakt enthält 3% hochdisperses Siliciumdioxid (Ph. Eur. 1997) als Hilfsstoff. Der deklarierte Gesamtsalicingehalt pro Dragee beträgt 60 mg. Weitere Hilfsstoffe der Dragees sind Saccharose, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Calciumcarbonat, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Gummi arabicum, Titandioxid, weißer Ton, Magnesiumstearat, Glucosesirup, Glycerol, PEG 6000, Montanglycolwachs, Schellack und Farbstoff E124. Die Dragees entsprechen den unter dem Handelsnamen Assplant® sich auf dem deutschen Markt befindlichen Weidenrindendragees.

Laut Analysenzertifikat des Extraktherstellers Finzelberg vom 29.06.2000 betrug der Gesamtsalicingehalt dieses Weidenrindenextraktes 15,7%. Das analytische Labor der Firma Robugen bestimmte am 20.07.2000 einen Salicingehalt desselben Extraktes von 14,3%. Eine anschließende Gesamtsalicinbestimmung der Weidenrindendragees durch den Hersteller Robugen ergab 60,5 mg Salicin/Dragee, was einem Gesamtsalicingehalt des Extraktes von 15,4% entspricht.

Diclofenac-Studienpräparat der vorliegenden Studie

Die Standard-Vergleichsmedikation der vorliegenden Studie besteht aus magensaft-resistenten Dragees, die 25 mg Diclofenac als Wirkstoff enthalten. Weitere Bestandteile des Drageekerns sind Ludipress[®], Magnesiumstearat und Sicovit[®] 75 Pigmentbraun E 172. Die Magensaftresistenz wurde durch den Zusatz von Eudragit L 12,5 P und Eudragit L 30 D-55 erreicht. Die Chargen-Bezeichnung der Diclofenac-Vergleichsmedikation lautet 070201.

3.1.3 Untersuchungsmethoden

3.1.3.1 Zerfallszeit

Eine Überprüfung der Zerfallszeit erfolgte mittels des ERWEKA Zerfallstesters Type ZT 3. Die zu untersuchenden Dragees bzw. Filmtabletten wurden entsprechend der Vorgaben des gültigen Arzneibuches (Europäisches Arzneibuch 1997) unter genormten Bedingungen in der Prüflösung bewegt und dabei gleichzeitig einer genormten mechanischen Beanspruchung ausgesetzt [Europäische Arzneibuch-Kommission 1997a]. Als Prüflösung wurde Wasser (Aqua purificata, 800 ml), verwendet, welches auf 37 °C vortemperiert war. Die Temperatur wurde während des Versuchs konstant auf 37 °C gehalten. Entsprechend der Vorschrift des Arzneibuchs wurde nach Einbringen der Prüfpräparate in jedes Prüfröhrchen eine Scheibe eingelegt. Das Arzneibuch fordert für Dragees in H₂O eine Zerfallszeit von maximal 60 min, für Filmtabletten von maximal 30 min [Europäische Arzneibuch-Kommission 1997b].

3.1.3.2 Genuine Inhaltsstoffe der Weidenrindenextrakte

Ein Weidenrindendragee bzw. eine -filmtablette wurde fein zermörsert, in einen Messkolben überführt und mit 10,0 ml Methanol versetzt. Anschließend wurde kräftig geschüttelt und die Suspension zwei Stunden auf einem Magnetrührer gerührt. Nach dem Abzentrifugieren fester Bestandteile wurden 25 µl der Probelösung in die HPLC-Anlage injiziert bzw., wenn ein sofortiges Vermessen nicht möglich war, bei – 20 °C gelagert.

Zur Analyse der einzelnen Substanzen wurde die HPLC-Anlage von Waters mit Millenium Software, Version 2.15, eingesetzt. Die Detektion erfolgte mit einem Waters 486 tunable absorbance detector bei einer Wellenlänge von 270 nm. Zur Trennung wurde eine Multospher 120 RP 18-5 µm - Säule verwendet, der eine Vorsäule vorgeschaltet war. Als Fließmittel wurden Tetrahydrofuran in bidestilliertem Wasser und Methanol eingesetzt. Die Fließmittel wurden vor Gebrauch über einen Membranfilter mit der Porengröße 0,2 µm filtriert und unter Vakuum entgast.

Fließmittel A: 1,8% Tetrahydrofuran in H₂O_{bidest.}

Fließmittel B: Methanol Lichrosolv[®]

Die Elution erfolgte mit einem linearen Gradienten, modifiziert nach Meier et al. [1985a], über 59 min und einer Flussrate von 1 ml/min unter folgenden Bedingungen:

Zeit [min]	Fließmittel A [%]	Fließmittel B [%]
0	100	0
5	100	0
10	85	15
20	70	30
40	60	40
41	0	100
50	0	100
52	100	0
59	100	0

3.1.3.3 Gesamtsalicyl-Bestimmung

Interner Standard (IS)

Als Interner Standard wurde Resorcin in einer Stammlösung von 10 mM in H₂O_{bidest.} angesetzt. 2 ml dieser Stammlösung wurden mit 8 ml Tetrahydrofuran 1,8% in H₂O_{bidest.} auf eine 2 mM – Lösung verdünnt, die den zu vermessenden Proben zugesetzt wurde.

Alkalische Hydrolyse mit 0,1 N Natronlauge

Die Bestimmung des Gehalts an Gesamtsalicyl erfolgte nach einer Vorschrift von Meier et al. [1985b] mittels HPLC und UV-Detektion bei 270 nm.

Für die Untersuchung wurde jeweils ein Weidenrindendragee bzw. eine -filmtablette oder die entsprechende Extraktmenge fein zermörsernt, in einen Messkolben überführt und mit 10,0 ml Methanol versetzt. Anschließend wurde kräftig geschüttelt und die Suspension zwei Stunden auf einem Magnetrührer gerührt. Für die Hydrolyse wurde die Probe mit 10,0 ml 0,1 N Natronlauge versetzt und im Wasserbad bei 60 °C unter mehrmaligem Schwenken verseift. Die Verseifung wurde durch Zugabe von 1,0 ml 1 N Salzsäure nach 60 Minuten gestoppt. Unmittelbar nach Herstellung der Probelösungen wurden diese zentrifugiert. Aus dem Überstand wurden 75 µl Probenmaterial entnommen, mit 75 µl internem Standard (2 mM) versetzt, gut gemischt und direkt in die HPLC injiziert bzw., wenn ein sofortiges Vermessen nicht möglich war, bei – 20 °C gelagert. Das Injektionsvolumen betrug 25 µl.

Als Fließmittelkomponenten wurden Tetrahydrofuran (1,8%), Ameisensäure (1%) und bidestilliertes Wasser (97,2%) eingesetzt. Die Elution erfolgte über einen Zeitraum von 25 min bei einer Flussrate von 1 ml/min und einer Detektionswellenlänge von 270 nm. Die sonstigen HPLC-Bedingungen entsprechen den Bedingungen unter Kapitel 3.1.3.2 Genuine Inhaltsstoffe der Weidenrindenextrakte, Seite 27.

Für die analysierten Substanzen ergaben sich folgende Retentionszeiten:

- Resorcin: 14,7 min
- Salicin: 9,8 min

Zur Quantifizierung von Salicin wurde eine Kalibriergerade mit verschiedenen Salicinkonzentrationen erstellt. Nach der HPLC-Analyse ließ sich aus den Flächen der HPLC-Chromatogramme von Salicin und dem internen Standard Resorcin mithilfe der eingesetzten Stoffmengen an Salicin und Resorcin ein Korrekturfaktor k berechnen, wobei gilt:

$$k = \left[\frac{\text{Stoffmenge}_{\text{Salicin}}}{\text{Stoffmenge}_{\text{Resorcin}}} \right] \times \left[\frac{\text{Fläche}_{\text{Resorcin}}}{\text{Fläche}_{\text{Salicin}}} \right]$$

Es wurde ein Korrekturfaktor $k = 1,869$ ermittelt. Für zukünftige Messungen zur Gesamtsalicin-Bestimmung galt:

$$\text{Salicin [mol]} = \left[\frac{\text{Fläche}_{\text{Salicin}}}{\text{Fläche}_{\text{Resorcin}}} \right] \times \text{Stoffmenge}_{\text{Resorcin [mol]}} \times k$$

3.1.3.4 Zeitabhängigkeit der Hydrolyse von Salicinderivaten

Ein Weidenrindendragee bzw. eine -filmtablette wurde fein zermörsert, in einen Messkolben überführt und mit 10,0 ml Methanol versetzt. Anschließend wurde kräftig geschüttelt und die Suspension zwei Stunden auf einem Magnetrührer gerührt. Für die Hydrolyse wurde die Probe mit 10,0 ml 0,02 N Natronlauge versetzt. Proben à 1,0 ml wurden gezogen nach 0/1/3/10/20/30/45/75 Minuten und in ein mit 50 µl 0,2 N HCl befülltes Eppendorfgefäß überführt und so die Hydrolyse gestoppt. Nach dem Abzentrifugieren fester Bestandteile wurden 25 µl der Probelösung in die HPLC-Anlage injiziert, bzw. wenn ein sofortiges Vermessen nicht möglich war, bei – 20 °C gelagert.

Die HPLC-Bedingungen sind identisch mit denen aus Kapitel 3.1.3.2 Genuine Inhaltsstoffe der Weidenrindenextrakte, Seite 27.

3.1.3.5 Wirkstoff-Freisetzung verschiedener Weidenrindenpräparate

Da die Weidenrindendragees bzw. -filmtabletten in der nach dem Europäischen Arzneibuch vorgeschriebenen Blattrühr- und Drehkorbchen-Apparatur selbst nach längerem Betreiben nicht komplett zerfielen, erfolgte die Untersuchung mithilfe einer Apparatur, in der das Präparat höheren mechanischen Kräften ausgesetzt ist. Hierfür wurde die Wirkstoff-Freisetzung im Zerfallstester durchgeführt. Als Prüflösungen wurden jeweils 800 ml Phosphat-Puffer pH 6,8 und 0,1 N HCl (künstlicher Magensaft) gewählt. In jedes Röhrchen der Apparatur wurde ein Weidenrindenpräparat gegeben, so dass sich insgesamt sechs Dragees bzw. Filmtabletten in 800 ml Flüssigkeit befanden. Proben à 5,0 ml wurden gezogen nach 0/5/10/20/40/60/90 min und anschließend bei –20 °C eingefroren. Die Gesamtsalicin-

Bestimmung erfolgte nach Durchführung einer alkalischen Hydrolyse. Hierfür wurde für die unterschiedlichen Proben wie folgt vorgegangen:

Phosphat-Puffer pH 6,8

Nach Auftauen der eingefrorenen Proben wurde 1,0 ml entnommen, mit 500 µl 0,1 N NaOH versetzt und 60 Minuten im Wasserbad bei 60 °C unter gelegentlichem Umschütteln hydrolysiert. Anschließend wurden 100 µl 1 N HCl zum Stoppen der Hydrolyse zugegeben. Nach dem Abzentrifugieren fester Bestandteile und Zugabe des Internen Standards (2 mM) wurden 25 µl der Probelösung in die HPLC-Anlage injiziert.

0,1 N HCl – künstlicher Magensaft pH 1

Nach Auftauen der eingefrorenen Proben wurde 1,0 ml entnommen, mit 200 µl 1 N NaOH versetzt und 60 Minuten im Wasserbad bei 60 °C unter gelegentlichem Umschütteln hydrolysiert. Anschließend wurden 100 µl 1 N HCl zum Stoppen der Hydrolyse zugegeben. Nach dem Abzentrifugieren fester Bestandteile und Zugabe des Internen Standards (2 mM) wurden 25 µl der Probelösung in die HPLC-Anlage injiziert.

HPLC-Bedingungen: siehe Kapitel 3.1.3.3 Gesamtsalicin-Bestimmung, Seite 28

3.1.3.6 Massenspektrometrische Analysemethoden

HPLC-ESI-MS-Kopplung

Die Weidenrindenextrakte wurden über eine HPLC-Anlage (Surveyor, Thermo Finnigan, San Jose, USA) unter Verwendung einer Multospher 120 RP 18-5 µm, 250 x 4 mm – Säule und einer Flussrate von 0,6 ml/min mit folgendem Gradienten aufgetrennt, bei 270 nm detektiert und anschließend massenspektrometrisch vermessen.

Fließmittel A: 1,0% Tetrahydrofuran in H₂O_{bidest.}

Fließmittel B: Methanol

Zeit [min]	Fließmittel A [%]	Fließmittel B [%]
0	97	3
5	97	3
45	20	80
50	20	80
51	97	3
60	97	3

Die Massenspektren wurden auf einem TSQ Quantum (triple-stage-quadrupole) - Massenspektrometer aufgenommen. Als Ionisierungsmethode diente die ESI

(electrospray ionisation) - Methode, betrieben im negativen Modus. Es wurden folgende massenspektrometrische Parameter gewählt:

Quadrupol Q1:

Spray-Voltage 3,8 kV, Sheath Gas Pressure 40 a.u., Kapillartemperatur 320 °C

Quadrupol Q3:

Spray-Voltage 3,5 kV, Sheath Gas Pressure 40 a.u., Kapillartemperatur 320 °C

HPLC-ESI-MS/MS-Kopplung

Massenspektrometrische Parameter für Weidenrindenextrakte:

Quadrupol Q1:

Spray-Voltage 4,0 kV, Sheath Gas Pressure 40 a.u., Kapillartemperatur 320 °C

Quadrupol Q2:

Kollisionsdruck (Argon) 1,0 a.u., Kollisionsenergie 25 V

Quadrupol Q3:

Spray-Voltage 4,0 kV, Sheath Gas Pressure 40 a.u., Kapillartemperatur 320 °C

Massenspektrometrische Parameter für Referenzsubstanzen:

Quadrupol Q1:

Spray-Voltage 3,8 kV, Sheath Gas Pressure 40 a.u., Kapillartemperatur 320 °C

Quadrupol Q2:

Kollisionsdruck (Argon) 1,0 a.u., Kollisionsenergie 25 V

Quadrupol Q3:

Spray-Voltage 3,5 kV, Sheath Gas Pressure 40 a.u., Kapillartemperatur 320 °C

Die sonstigen Bedingungen entsprechen denen unter dem Kapitel HPLC-ESI-MS-Kopplung, Seite 30.

Die HPLC-ESI-MS- und HPLC-ESI-MS/MS-Messungen wurden von Herrn Dr. B. Kammerer und Herrn R. Kahlich, Institut für Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen, durchgeführt.

3.1.3.7 Wirkstoff-Freisetzung des Diclofenac-Studienpräparates

Die in vitro-Freisetzung erfolgte nach den Vorgaben der Monographie der USP 25 [2002] „Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablets“ unter folgenden Bedingungen:

Blattrührapparatur, 50 rpm, 37 °C

1. Medium: 0,1 N HCl, 900 ml, 2 h

2. Medium: Phosphat-Puffer, pH 6,8, 900 ml

Entsprechend der Monographie wurde zunächst zwei Stunden lang 0,1 N HCl als Prüfmedium verwendet. Anschließend wurde in Phosphat-Puffer pH 6,8 (USP 25) geprüft. Proben à 5,0 ml wurden zu folgenden Zeitpunkten gezogen:

1. in 0,1 N HCl nach 2 h
2. in Phosphat-Puffer pH 6,8 nach 45, 60, 75, 90, 120, 180, 240 min

Nach zweistündigem Rühren in 900 ml 0,1 N HCl wurden die Proben laut Vorschrift mit 20,0 ml 5 N NaOH neutralisiert und 5 min erneut gerührt. Sämtliche Proben wurden anschließend zentrifugiert und bis zum Vermessen mittels HPLC bei – 20 °C gelagert.

Zur HPLC-Analytik wurden Methanol 70% und Phosphat-Puffer pH 2,5 (USP) 30% als Fließmittel bei einer Flussrate von 1ml/min eingesetzt (Laufzeit 20 min). Die Messwellenlänge betrug 276 nm. Die sonstigen HPLC-Bedingungen entsprechen denen unter Kapitel 3.1.3.2 Genuine Inhaltsstoffe der Weidenrindenextrakte, Seite 27.

Anhand verschiedener Diclofenac-Referenzlösungen, die nach USP 25 hergestellt wurden, konnten die freigesetzten Diclofenacmengen bzw. –gehalte berechnet werden.

3.2 Klinische Studie

3.2.1 Studienziel

Es soll durch eine verum- und placebokontrollierte Doppelblindstudie geprüft werden, ob es sich bei einem auf Salicin standardisierten Weidenrindenextrakt um ein wirksames und verträgliches Medikament zur analgetischen Behandlung von Cox- und Gonarthrosen bei ambulanten Patienten handelt, und wie sich der Weidenrindenextrakt in seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diclofenac unterscheidet.

Hierzu wird eine sechswöchige, in Blöcken randomisierte klinische Phase-IV-Studie an zwei Prüfzentren durchgeführt.

3.2.2 Studienhypothesen

Nullhypothese

Ein Präparat mit standardisiertem Weidenrindenextrakt weist in der Behandlung von Cox- und Gonarthrosen über sechs Wochen bei ambulanten Patienten keinen Unterschied in der Veränderung des WOMAC-Schmerzscore von Tag 0 zu Tag 42 im Vergleich zu Placebo auf.

Alternativhypothese

Der zu untersuchende Weidenrindenextrakt weist in der Behandlung von Cox- und Gonarthrosen über sechs Wochen bei ambulanten Patienten einen Unterschied in der Veränderung des WOMAC-Schmerzscore von Tag 0 zu Tag 42 im Vergleich zu Placebo auf.

3.2.3 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine kontrollierte, in Blöcken randomisierte Doppelblindstudie, bei der ein standardisierter Weidenrindenextrakt (240 mg Salicin/Tag) nach einer Auswaschphase von 4-10 Tagen über sechs Wochen im Parallelgruppenvergleich gegen Diclofenac (100 mg/Tag in magensaftresistenter Form) und gegen Placebo geprüft wird.

Die Besuche der ambulanten Patienten an den beiden Prüfzentren finden an den Tagen (- 4), 0, 14 und 42 statt. An diesen Tagen sowie am Tag 28 wird vom Patienten jeweils ein WOMAC-Fragebogen und an den Tagen 14, 28 und 42 zusätzlich eine Gesamtbeurteilung des Therapieerfolges ausgefüllt. Ein SF-36-Index zur Beurteilung der Lebensqualität wird vom Patienten an den Tagen 0 und 42 ausgefüllt.

Abbildung 3 zeigt den schematischen Ablauf der Studie.

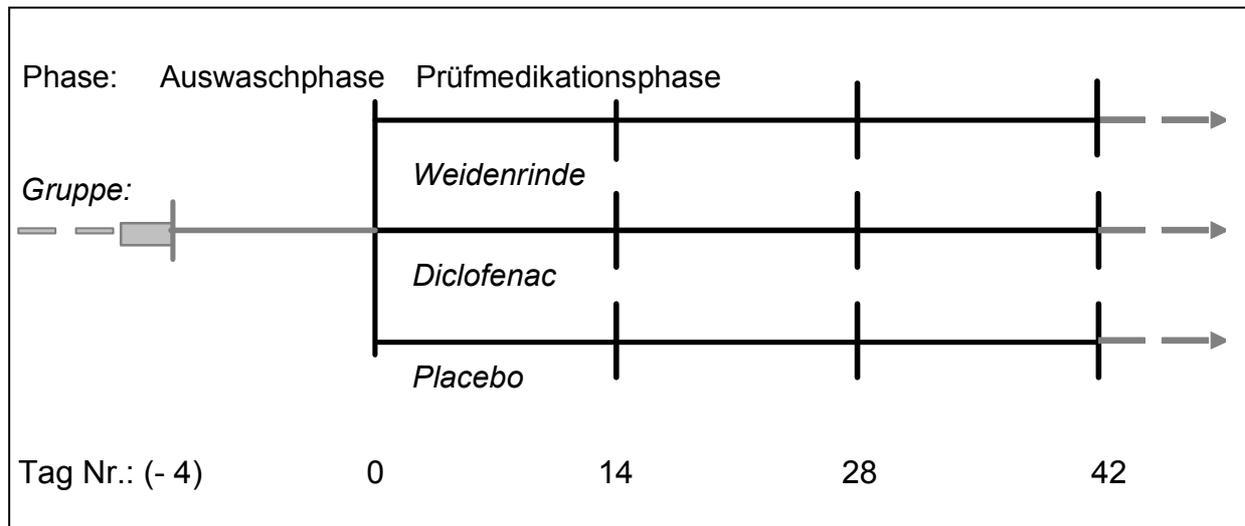


Abbildung 3: Schematischer Studienablauf

Die Auswaschphase beträgt in Abhängigkeit vom Wochentag des Einschlusstermins und der Vormedikation mindestens 4 und höchstens 10 Tage. Im Regelfall soll sie 7 Tage bei Vormedikation mit langwirksamen NSAR (Piroxicam, Tenoxicam) und 4 Tage bei allen anderen Patienten betragen. Die drei Intervalle der Studienphase können notfalls um jeweils bis zu 3 Tage von 14 auf 11 -17 Tage verändert werden (Visit-window).

Begründung des Studiendesigns

Die derzeitige Pharmakotherapie der Arthrose erfolgt empirisch und ist hauptsächlich auf eine Symptomlinderung ausgerichtet. Medikamente zur kausalen Therapie sind in nächster Zeit nicht zu erwarten. Die Gabe von Arzneimitteln hat somit keine wesentlichen Einflüsse auf den Verlauf der Erkrankung.

In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob Weidenrindenextrakt in der analgetischen Behandlung von ambulanten Arthrose-Patienten prinzipiell wirksam ist. Angesichts eines nicht unerheblichen Placeboeffektes in der Schmerztherapie wird ein Wirksamkeitsbeweis erst im Vergleich mit einer Placebokontrolle möglich.

Um eine Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des zu untersuchenden Extraktes im Vergleich zu einer Standardmedikation vornehmen zu können, wurde Diclofenac als das meistverwendete nichtsteroidale Antirheumatikum ausgewählt.

Dreiarmige Studien, die gleichzeitig Placebo und eine Vergleichsmedikation einsetzen, weisen die höchste methodische Qualität auf: Durch den Vergleich mit Placebo liefern sie einerseits einen klaren Beweis für die Wirksamkeit des zu untersuchenden Arzneistoffes, und durch den Vergleich Standardmedikation versus Placebo zeigen sie andererseits die Sensitivität und Validität der Studie auf [Temple et al. 2000].

Empfehlungen der EMEA [1998] für Phase-III-Studien mit sogenannten „symptom modifying drugs“ legen eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten nahe. Die FDA empfiehlt für die Durchführung von Studien zur symptomatischen Behandlung

der Arthrose eine Dauer von mindestens drei Monaten. Wenn Erfahrungen mit anderen Produkten aus derselben Arzneistoffklasse vorhanden sind, kann eine Verkürzung der Studiendauer auf sechs Wochen vorgenommen werden [FDA 1999]. Mit der Wahl der Studiendauer von sechs Wochen wurde ein Kompromiss zwischen erforderlichem Zeitrahmen für die Untersuchung der Wirksamkeit in der Langzeitanwendung und Möglichkeiten der Durchführbarkeit im ambulanten Bereich geschlossen.

3.2.4 Patientenkollektiv

Einschlusskriterien

- männliche und weibliche Patienten über 50 Jahre
 - Im *Amendment 2* (gültig ab 08.10.2001) wurde das Mindestalter der Patienten auf *18 Jahre* sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten herabgesetzt.
- nach den ACR-Kriterien verifizierte Coxarthrose oder Gonarthrose:
 - A. Klinische und radiologische Klassifikationskriterien für Coxarthrose [Altman et al. 1991]:
 1. Hüftschmerz UND mindestens 2 der 3 folgenden Merkmale:
 - BSG unter 20 mm/h
 - radiologisch Osteophyten (Kopf oder Pfanne)
 - radiologisch Gelenkspaltverschmälerung (oben, lateral und/oder medial)
 - B. Klinische und radiologische Klassifikationskriterien für Gonarthrose [Altman et al. 1986]:
 1. Knieschmerz an den meisten Tagen des zurückliegenden Monats UND
 2. Osteophyten ODER
 - 3a. Synovialflüssigkeit typisch für Arthrose (klar, viskös, Zellenzahl unter 2000/ μ l) (wenn nicht vorhanden, (ersatzweise) Alter über 40 Jahre) UND
 - 3b. Morgensteifigkeit von höchstens 30 Minuten UND
 - 3c. Krepitation bei aktiver Bewegung
- WOMAC-Schmerzindex Tag 0 \geq 3 cm
- unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten

Ausschlusskriterien

Sicherheitskriterien für den Patienten

- Patienten mit bekannten Allergien gegenüber Arzneimitteln oder Kontrastmitteln
Wurde im *Amendment 2* abgeändert in:
Patienten mit bekannten Allergien gegenüber *Salicylaten, Weidenrindenpräparaten* oder *NSAR*
- Patienten mit chronischem Bronchialasthma (regelmäßige Prophylaxe)
- Patienten mit gastrointestinalen Ulzera (Blutung, Stuhlverfärbung oder okkultes Blut im Stuhl in den letzten 8 Wochen)
- Patienten mit Alkoholabusus
- Patientinnen mit der Möglichkeit des Auftretens einer Schwangerschaft
Wurde im *Amendment 2* abgeändert in: *Schwangerschaft und Stillzeit* (Patientinnenbefragung durch den Prüfarzt bei der Screeningvisite am Tag (-4) und Schwangerschaftstest bei Frauen vor der Menopause, sowie Patientinnenaufklärung)
- Patienten, die mit Antikoagulantien wie Phenprocoumon (Marcumar®) therapiert werden
- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel [Cockcroft et al. 1976]: $[(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht in kg}] / [\text{Serum-Kreatinin} \times 72]$. Für Frauen ist dieser Wert mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.
- Patienten mit Serum-GOT über 35 U/l oder Serum-GPT über 35 U/l oder Serum- γ -GT über 50 U/l
- Patienten mit ungeklärten Blutbildungsstörungen
- Patienten mit aktuellen onkologischen Erkrankungen
- Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III oder IV)

Ausschlusskriterien zur Vermeidung einer Verfälschung der Zielkriterien

- Patienten, bei denen in den letzten 8 Wochen eine systemische Therapie mit steroidalen Antiphlogistika durchgeführt wurde
Wurde im *Amendment 2* abgeändert in: Patienten, bei denen in den letzten 8 Wochen eine systemische Therapie oder eine *intraartikuläre Therapie in Hüft- oder Kniegelenk mit steroidalen Antiphlogistika* durchgeführt wurde
- Patienten, bei denen in den letzten 8 Wochen ein operativer Eingriff am "Prüfgelenk" vorgenommen wurde
- Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen (BSG > 40 mm nach 1 Stunde)

- Patienten, die in den letzten 4 Wochen an einer klinischen Prüfung teilgenommen haben

Zusätzliches Ausschlusskriterium im Amendment 2 (gültig ab 08.10.2001):

- Patienten ohne Prämedikation mit NSAR oder Analgetika und WOMAC-Schmerzindex Tag (-4) < 2 cm
- Abgeändert in der Änderung zu Amendment 2 (gültig ab 29.04.2002) in: Patienten ohne Prämedikation mit NSAR oder Analgetika und WOMAC-Schmerzindex Tag (-4) < 2,3 cm

3.2.5 Behandlungen

3.2.5.1 Prüfmedikation

Die Studienmedikation der vorliegenden Studie besteht aus Placebomedikation für die Auswaschphase sowie Weidenrinden-, Diclofenac- und Placebomedikation für die Prüfmedikationsphase.

Weidenrindenprüfmedikation und Diclofenac-Vergleichsmedikation

Die Weidenrindenprüfmedikation besteht aus Weidenrindendragees, die auf 60 mg Salicin standardisiert sind. Als Vergleichsmedikation wurden magensaftresistente Diclofenac-Dragees mit 25 mg Wirkstoff gewählt. Eine genaue Beschreibung der Weidenrindenprüfmedikation und der Diclofenac-Vergleichsmedikation ist unter Kapitel 3.1.2 Untersuchte Präparate und Extrakte, Seite 26 zu finden.

Placebomedikation

Die Placebodragees der Prüfphase enthalten anstatt Weidenrindenextrakt bzw. Diclofenac mehr Saccharose, Maisstärke und mikrokristalline Cellulose, sowie Farbstoffe. Die Placebodragees der Auswaschphase (CH.-B. 070181) unterscheiden sich farblich von denen der Prüfmedikationsphase, sie sind grün gefärbt. Die Placebodragees der Prüfphase (CH.-B. 070191) hingegen haben wie die Weidenrindenprüfmedikation und die Diclofenac-Vergleichsdragees eine hellrote Farbe.

Die drei unterschiedlichen Medikationen der Prüfphase sind weder in Geschmack, Geruch noch optisch voneinander zu unterscheiden. Eine farbliche Angleichung der Drageekerne der Diclofenac- und Placeboprüfmedikation an die Weidenrinden-drageekerne wurde durch Zusatz von Sicovit® 75 Pigmentbraun E 172 erreicht.

Die Dragees der Prüfphase sind in Kunststoff-Behältnisse zu je 72 Dragees für jeweils 18 Tage (inklusive 3 Tage Visit-window und 1 Reservetag) abgefüllt; diese Kunststoff-Behältnisse sind in neutralen Faltschachteln verpackt. Die Placebodragees der Auswaschphase sind zu je 40 Dragees in Kunststoff-Behältnisse für maximal 10 Tage abgepackt.

Die gesamte Studienmedikation wurde unter Verantwortung der Firma Robugen GmbH, Esslingen, für diese Studie hergestellt. Prüfprotokoll und Freigabezertifikat liegen dem wissenschaftlichen Leiter vor. Um die Qualität der Studienmedikation während der Studie sicherzustellen, wurden vom Hersteller im Mai 2001 und Mai 2002 Stabilitätsprüfungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren unauffällig und liegen dem Sponsor vor. Eine Freigabe sämtlicher Chargen der Prüfmedikation erfolgte bis zum 17.11.2002.

3.2.5.2 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte beim Hersteller durch Erstellung einer Liste von Zufallszahlen mittels Computer (Rancode[®] der Firma IDV, München), die die Abfolge von Weidenrinden-, Diclofenac- und Placebomedikation innerhalb eines Randomisierungsblocks (Blockgröße: n = 6) festlegt. Diese Blöcke wurden zu einer Randomisierungsliste zusammengefügt.

Erfüllt der Patient am Tag 0 alle Einschlusskriterien und trifft keines der Ausschlusskriterien zu, so wird er an diesem Tag randomisiert. Die Vergabe der Randomnummern erfolgt dabei in aufsteigender Reihenfolge.

3.2.5.3 Ausgewählte Dosis der Prüfmedikation

Die Kommission E [1984] des damaligen Bundesgesundheitsamtes empfiehlt in ihrer Monographie eine Tagesdosis von 60 – 120 mg Salicin. Die Empfehlungen der ESCOP [1997] lauten auf 120 – 240 mg/Salicin pro Tag. Mit 240 mg Salicin/Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen, wurde für die vorliegende Studie somit die obere Grenze der ESCOP-Empfehlung als Tagesdosis gewählt. Dies entspricht der Dosierung der Weidenrindenstudie von Schmid et al. [2000], deren Ergebnis unter ambulanten Bedingungen und mit einer längeren Studiendauer überprüft werden soll.

Für die Wahl der Diclofenac-Tagesdosis wurden die Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft [2001] zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen berücksichtigt, die eine Tagesdosis von 100 – 150 mg/Diclofenac angeben. Weiterhin empfehlen verschiedene Hersteller von Diclofenac-Präparaten für die Langzeitanwendung von Diclofenac in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen eine mittlere Tagesdosis von 100 mg [Novartis Pharma 2002, Ratiopharm 2002].

3.2.5.4 Dosierungsintervall der Prüfmedikation

Über die sechswöchige Prüfphase gelten für die Patienten folgende Einnahmehinweise:

Jeweils morgens und abends 2 Dragees 1/2 Stunde vor dem Essen unzerkaut mit Flüssigkeit einnehmen.

3.2.5.5 Verblindung

Die drei unterschiedlichen Prüfmedikationen sind weder in Geschmack, Geruch noch optisch voneinander zu unterscheiden.

Mit der Prüfmedikation erhält jeder Prüfarzt das entsprechende Notfallkuvert mit der Gruppenzuordnung der jeweiligen Randomnummer. Ein zweiter Satz der Notfallkuverts befindet sich im Pharmazeutischen Institut. Bei Auftreten eines Notfalls kann der Prüfarzt den Randomisierungscode durch Öffnen des jeweiligen Kuverts brechen.

Die Randomisierungsliste wird vom Hersteller und im Institut für medizinische Informationsverarbeitung (IMI) der Universität Tübingen (Prof. Dr. H.-K. Selbmann) aufbewahrt.

Um die Zuverlässigkeit der Verblindung zu überprüfen, werden am Ende der Studie Arzt und Patient unabhängig voneinander befragt, ob sie zu wissen meinen, welche Medikation (Weidenrinde, Diclofenac oder Placebo) der Patient in den vergangenen Wochen erhalten hat.

3.2.5.6 Therapien vor Studienbeginn und Begleittherapien

Patienten, bei denen in den letzten acht Wochen vor Studienbeginn eine systemische oder intraartikuläre Therapie in Hüft- oder Kniegelenk mit steroidal Antiphlogistika durchgeführt wurde, sind von der Studie auszuschließen. Weiterhin darf sich der Patient in den letzten acht Wochen vor Studienbeginn keinem operativen Eingriff am Prüfelenk unterzogen haben.

Systemisch wirksame Kortikosteroide, nichtsteroidale Antirheumatika, sowie zentral oder peripher wirksame Analgetika sind als Begleitmedikation ausgeschlossen.

In der Studienphase ist die Weiterführung der Anwendung externer Antirheumatika sowie physikalischer Therapien möglich, sofern diese Behandlungen in ihrer Art und Häufigkeit vor und während des Studienverlaufs konstant gehalten werden.

3.2.5.7 Compliance

Der Verbrauch an Studienmedikation wird durch Eintrag im Patiententagebuch sowie durch die Zählung der unverbrauchten Dragees nach Abschluss kontrolliert.

3.2.6 Zielparameter

3.2.6.1 Hauptzielparameter

- Als Hauptzielparameter wird die Veränderung der Schmerzdimension des WOMAC-VA-3.0-Arthrose-Indexes (WOMAC: siehe Kapitel 2.2.5 Messinstrumente für klinische Studien bei Arthrose, Seite 21) von Tag 0 zu Tag 42 erfasst.

Der WOMAC-Arthrose-Index ist ein vom Patienten selbst auszufüllender, indikationsspezifischer Fragebogen [Bellamy et al. 1988, Bellamy 1995]. Er erfasst den Zustand des Patienten in den drei Dimensionen Schmerz, Gelenksteifigkeit und Funktionsfähigkeit.

Verwendet wird eine an die Schweizer Übersetzung von Stucki et al. [1996] angelehnte Fassung des WOMAC-Fragebogens mit Analogskalen (VAS).

3.2.6.2 Nebenzielparameter

- Veränderung der WOMAC-Dimensionen Gelenksteifigkeit und Funktionsfähigkeit, sowie des WOMAC-Gesamtscores

Neben der Auswertung der zwei weiteren WOMAC-Dimensionen werden alle drei Teilscores zu einem Gesamtscore nach ihrer Bedeutung für den Patienten (Schmerz 42%, Gelenksteifigkeit 21% und Funktionsfähigkeit 37%) gewichtet.

- Veränderung der Lebensqualität, gemessen durch den SF-36-Index

Verwendet wird ein Selbstbeurteilungsbogen des SF-36 Indexes mit einem Zeitfenster von einer Woche. Der Fragebogen enthält 36 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erfasst acht Subskalen zur subjektiven Gesundheit [Bullinger 1995].

- Gesamtbeurteilung des Therapieerfolges durch den Patienten

Die Gesamtbeurteilungen des Therapieerfolges durch den Patienten anhand einer 10 cm-VAS finden an den Tagen 14, 28 und 42 statt und werden vor der Übergabe an den Arzt in einem Umschlag verschlossen, um eine unbeeinflusste Gesamtbeurteilung des Arztes zu gewährleisten.

- Gesamtbeurteilung des Therapieerfolges durch den Arzt

Die Gesamtbeurteilung des Therapieerfolges durch den Arzt anhand einer 10 cm-VAS findet beim letzten Besuchstermin (Tag 42) statt.

- Gesamturteil der Verträglichkeit durch den Patienten

Die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit durch den Patienten anhand einer 10 cm-VAS findet am letzten Behandlungstag (Tag 42) statt und wird dem Arzt in einem Umschlag übergeben.

• Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit

Folgende Daten dienen zur Beurteilung:

- Patientenangaben im Tagebuch
- zusätzliche Aufzeichnungen des Arztes im Patientenordner
- Laborwerte der Tage (- 4) und 42 entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft [1979]:

Blut: Leukozyten, Differentialblutbild mit Untersuchung pathologischer Formen, BSG, CRP, Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, Thromboplastinzeit, Bilirubin (gesamt), Gesamteiweiß, Glucose, Natrium, Kalium, Alkalische Phosphatase, Serum-Kreatinin, Harnsäure, Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Serum-Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)

Urinanalyse: Blut, Eiweiß, Glucose, Ketonkörper, Leukozyten, pH-Wert

- Für Patienten, die blutzuckersenkende Medikamente einnehmen, erfolgt am Tag 14 eine zusätzliche Untersuchung des Blutzuckerspiegels.

3.2.7 Studienverlauf

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über den Ablauf der Studie und zeigt den Inhalt der einzelnen Untersuchungstermine.

Tabelle 6: Studienablauf – Inhalt der einzelnen Untersuchungstermine

Tag (- 4)	Tag 0	Tag 14	Tag 28 *	Tag 42
Screening Einwilligung Vorläufige Aufnahme	Endgültige Aufnahme Randomisierung			
Tagebuchausgabe Placeboausgabe	Tagebuchkontrolle Placebokontrolle	Tagebuchkontrolle Prüfmedikations- kontrolle		Tagebuchkontrolle Prüfmedikations- kontrolle
	Unerwünschte Ereignisse Prüfmedikations- ausgabe	Unerwünschte Ereignisse Prüfmedikations- ausgabe		Unerwünschte Ereignisse
WOMAC Tag (- 4)	WOMAC Tag 0 SF-36 Tag 0	WOMAC Tag 14	WOMAC Tag 28	WOMAC Tag 42 SF-36 Tag 42
Labor Tag (- 4)		Gesamturteil des Patienten	Gesamturteil des Patienten	Labor Tag 42 Gesamturteil des Patienten Gesamturteil des Arztes

* Am Tag 28 werden vom Patienten zu Hause zwei Fragebögen ausgefüllt.

3.2.8 Statistische Verfahren

Die primäre Auswertung erfolgt nach dem Intention-to-treat-Ansatz anhand der Daten aller behandelten Patienten. Nach dem According-to-protocol-Ansatz werden in einer separaten Analyse die voll auswertbaren Patienten zusätzlich ausgewertet. Die Zahl aller behandelten Patienten sollte die Zahl der voll auswertbaren Patienten um nicht mehr als 20% übersteigen.

Nur das Hauptzielkriterium wird induktiv ausgewertet, alle Nebenzielkriterien werden lediglich deskriptiv bewertet. Das Signifikanzniveau wird auf $\alpha = 5\%$ (zweiseitig) festgesetzt.

3.2.8.1 Studienpopulationen

Gescreente (verfügbare) Patienten

Als gescreent gelten alle Patienten, die in die Screeningliste des Prüfarztordners aufgenommen wurden.

Intention-to-treat-Population – behandelte Patienten

Die Intention-to-treat-Population umfasst alle diejenigen Patienten, die randomisiert und damit in die Prüfmedikationsphase aufgenommen worden sind und mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen haben.

According-to-protocol-Population – voll auswertbare Patienten

Ein Patient gilt als voll auswertbar, wenn er:

- die Studie ohne Protokollverstöße ganz abgeschlossen hat oder
- die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit des Prüfpräparates abbrechen musste (Therapieversager) oder
- die Studie frühestens nach dem Tag 14 abbrechen musste und WOMAC Tag 14 oder einen Abschluss-WOMAC abliefern.

Für den Zeitraum der Teilnahme an der Studie muss außerdem folgendes Kriterium erfüllt sein:

- mindestens 80 % der Prüfmedikation wurden eingenommen

Therapieversager

Als Therapieversager werden Patienten definiert, die die Prüfung aufgrund mangelnder Wirksamkeit des Prüfpräparates abgebrochen haben.

Wenn diese den sonstigen Kriterien voll auswertbarer Patienten entsprechen, werden sie mit ihrem Abschluss-WOMAC in die According-to-protocol-Auswertung mit einbezogen. Ist es nicht möglich, vor Beginn einer analgetischen Folgetherapie

einen WOMAC zu erhalten, dann wird der Mittelwert der fünf schlechtesten Werte der jeweiligen Gruppe (Weidenrinde/Diclofenac/Placebo) dafür eingesetzt.

3.2.8.2 Fehlende Daten

Fehlende Daten werden nach der Dateneingabe unter den im folgenden aufgelisteten Umständen ergänzt:

- Bei Studienabbruch aufgrund mangelnder Wirksamkeit des Prüfpräparates werden die bei Studienabbruch erhobenen Abschlusswerte eingesetzt. Falls vor Beginn zusätzlicher analgetischer Therapie keine Werte erhoben wurden, werden jeweils die Mittelwerte der fünf schlechtesten Werte dieser Gruppe eingesetzt.
- Bei Studienabbruch aus anderen Gründen als mangelnder Wirksamkeit werden die fehlenden Daten vom Tag 42 durch die Werte der bei Studienabbruch durchgeführten Abschlussuntersuchung ersetzt. Ist keine Abschlussuntersuchung durchgeführt worden, werden die Werte der zuletzt durchgeführten Untersuchung eingesetzt.
- Fehlen maximal zwei Werte in der Schmerzdimension, ein Wert in der Steifigkeitsdimension oder drei Werte in der Funktionsfähigkeitsdimension des WOMAC, so werden diese durch den Mittelwert der restlichen Werte der jeweiligen Dimension des jeweiligen Fragebogens ersetzt. Ansonsten kann der Fragebogen nicht gewertet werden. In diesem Fall werden die Werte des zuletzt erhobenen, vollständigen WOMAC eingesetzt.
- Fehlen die Angaben zu Einzelfragen des SF-36, werden diese gemäß der Vorgaben des Handbuchs „SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand“ ersetzt.
- Liegt eine Diskrepanz zwischen der Patientenangabe im Tagebuch zur Drageeeinnahme und dem durch Drageezählung ermittelten Verbrauch vor, die nicht durch den Arzt abgeklärt werden kann, dann wird für den Verbrauch das Ergebnis der Drageezählung übernommen. Kann eine Drageezählung nicht durchgeführt werden, werden die Angaben aus dem Patiententagebuch übernommen.

3.2.8.3 Ermittlung der Wirksamkeit

Für die Ermittlung der Wirksamkeit von Weidenrinde und Diclofenac werden für Haupt- und Nebenzielkriterien die folgenden beiden Between-group-Unterschiede im Sinne a priori geordneter Hypothesen ausgewertet:

- Weidenrindenextraktgruppe – Placebogruppe
- Diclofenacgruppe – Placebogruppe

Hauptzielkriterium WOMAC-Schmerzscore

Als Hauptzielkriterium gilt die Veränderung der Schmerzdimension des WOMAC von Tag 0 zu Tag 42. Die dabei erhaltenen VAS-Werte von Weidenrinden- und

Placebogruppe werden durch eine ANCOVA ausgewertet, wobei der Ausgangs-WOMAC-Schmerzscore (Tag 0) als Kovariable einbezogen wird. Wenn die Behandlungsgruppen signifikante Unterschiede in folgenden Kriterien zeigen, werden diese ebenfalls in der ANCOVA berücksichtigt:

- Unilaterale / bilaterale Arthrose
- Früherer Analgetikagebrauch
- Alter
- Body Mass Index
- Physikalische Begleittherapie

Im Amendment 1 (gültig ab 01.04.2001) wurde nach Aufnahme eines zweiten Prüfzentrums das *Prüfzentrum* als weitere *Kovariable* der ANCOVA definiert.

Der Fehler 1. Art wird auf $\alpha = 5\%$ (zweiseitig) gesetzt. P-Werte für Nebenzielkriterien werden nur als deskriptiv betrachtet.

Beide Between-group-Unterschiede werden für den WOMAC-Schmerzscore durch die oben beschriebene ANCOVA –Methode ausgewertet. Diese Unterschiede und eine vergleichende Abschätzung der Wirksamkeit von Weidenrinde, ausgedrückt in Prozent der Wirksamkeit von Diclofenac, werden mit dem 95%- Konfidenzintervall angegeben. Ziel der Studie soll aber nicht sein, einen signifikanten Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Weidenrindenextrakt und Diclofenac zu zeigen.

Nebenzielkriterien des WOMAC-Arthrose-Indexes

Für jeden einzelnen WOMAC-Fragebogen wird der Mittelwert der Teilscores Schmerz, Gelenksteifigkeit und Funktionsfähigkeit ermittelt. Diese werden für das Nebenzielkriterium Gesamtscore nach ihrer Bedeutung für den Patienten gewichtet (Schmerz 42%, Steifigkeit 21% und Funktionsfähigkeit 37% [Bellamy 1995]) und bezogen auf eine 10 cm-Skala als Gesamtscore vereinigt.

Der Unterschied zwischen den Werten Tag 42 und Tag 0 innerhalb jeder Behandlungsgruppe wird als absolute Wirkung für die drei Teilscores und den Gesamtscore berechnet.

Die Between-group-Unterschiede für die Veränderung von Gelenksteifigkeits- und Funktionsfähigkeitsdimensionen sowie des Gesamtscores von Tag 0 bis Tag 42 werden durch einen *t-Test* ausgewertet. Durch Aufnahme eines zweiten Prüfzentrums wurde der *t-Test* im Amendment 1 abgeändert in eine *zweifaktorielle Varianzanalyse*, mit Prüfzentrum als Blockfaktor.

Der Verlauf Tag 0, Tag 14, Tag 28, Tag 42 wird mit einem MANOVA-Modell angepasst, wobei der Zeitpunkt als within-subject-Faktor moduliert wird. Im Amendment 1 wurde festgelegt, zusätzlich zur *Gruppe* das *Prüfzentrum* als *between-subject-Faktor* zu modulieren.

Gesamtbeurteilung des Therapieerfolges durch den Patienten und durch den Arzt

Die VAS-Werte werden für Verum- und Placebogruppe gemittelt. Der Test auf Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen wird durch einen *t-Test* ausgewertet. Im Amendment 1 wurde der *t-Test* in eine *zweifaktorielle Varianzanalyse* abgeändert, mit dem Prüfzentrum als Blockfaktor.

Beurteilung der Lebensqualität

Die Beurteilung der Lebensqualität wird durch den Patienten anhand des SF-36-Indexes vorgenommen. Die Auswertung der Unterschiede in den drei Studiengruppen erfolgt auf der Basis der acht Subskalen des SF-36 in einem *t-Test*. Im Amendment 1 wurde der *t-Test* in eine *zweifaktorielle Varianzanalyse* abgeändert, mit dem Prüfzentrum als Blockfaktor.

Unerwünschte Ereignisse, Verträglichkeit

Alle Unerwünschten Ereignisse werden einzeln aufgeführt und verglichen. Die Auswertung zielt auf einen Vergleich der Häufigkeiten ab. Die erhaltenen Daten der Medikationen werden durch einen *Wilcoxon-Mann-Whitney-Test* verglichen. Der Fehler 1. Art wird auf 5 % (zweiseitig) gesetzt. Im Amendment 1 wurde der Test abgeändert in einen *Friedman-Test*, mit dem Prüfzentrum als Blockfaktor.

Weiterhin werden die VAS-Werte aus dem Gesamturteil des Patienten zur Verträglichkeit der Medikationen durch einen *t-Test* verglichen. Der Fehler 1. Art wird auf 5 % (zweiseitig) gesetzt. Berechnete p-Werte sollen nur als deskriptiv betrachtet werden. Im Amendment 1 wurde der *t-Test* abgeändert in eine *zweifaktorielle Varianzanalyse*, mit dem Prüfzentrum als Blockfaktor.

Gruppenhomogenität

Um die Gruppenhomogenität zu überprüfen, sollen die Verteilungen der Merkmale "Alter, Gewicht, Größe, Dauer der Erkrankung, Geschlecht, uni- oder bilaterale Arthrose, bisherige schwerwiegende Erkrankungen des Bewegungsapparates, Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika, zentral oder peripher wirksamen Analgetika in den acht Wochen vor der Studie, sowie weiterer Medikation während der Studie" über Box-Plots ausgewertet werden.

3.2.9 Fallzahlabeschätzung

Durch das Pharmazeutische Institut in Tübingen und die Federseeklinik in Bad Buchau wurde eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit einem Weidenrindenextrakt bei Arthrose-Patienten durchgeführt [Schmid et al. 2000]. 78 Patienten wurden über zwei Wochen lang entweder mit einem Weidenrindenpräparat oder mit Placebo behandelt. Hauptzielkriterium war die Verbesserung des Schmerzscores des WOMAC vom Beginn bis zum Ende der Studienphase.

Bei Anwendung des im Protokoll der vorliegenden Studie vorgesehenen Einschlusskriteriums von Anfangs-WOMAC ≥ 3 cm ergibt sich aus den Daten der oben genannten Studie eine Differenz im WOMAC-Schmerzscore zwischen Verum und Placebo von 0,94 cm und eine Standardabweichung von 1,54 cm (Intention-to-treat-Ansatz). Bei Annahme eines zweiseitigen Signifikanzniveaus ($\alpha = 5\%$) und $\beta = 20\%$ ergibt sich für die vorliegende Studie 42 erforderliche Patienten pro Behandlungsarm bzw. 126 Patienten insgesamt. Bei einer Datenauswertung durch eine ANCOVA (analysis of covariance) unter Berücksichtigung des Anfangs-WOMAC-Schmerzscore ergab sich in der Intention-to-treat-Analyse der Vorstudie im Vergleich zu dem t-Test eine Verbesserung der Signifikanz von $p = 0,047$ auf $p = 0,0189$. Im dem Protokoll der vorliegenden Studie ist aus diesem Grund eine Auswertung durch eine ANCOVA vorgesehen. Die unter Zugrundelegung des t-Tests ermittelte Fallzahl von 126 ist daher eine konservative Schätzung, und eine Erhöhung der Fallzahl zum Ausgleich von Drop-outs ist nicht erforderlich.

4 Ergebnisse

4.1 Analytische Untersuchungen

4.1.1 Untersuchte Präparate

Auf Salicin standardisierte, hoch dosierte Weidenrindenmonopräparate, die der Empfehlung der Kommission E [1984] entsprechen, sind seit 1997 auf dem deutschen Markt erhältlich. In der vorliegenden Studie konnte somit auf ein handelsübliches Weidenrindenpräparat zurückgegriffen werden. Für die Weidenrindenstudie von Schmid et al. [2000], die bereits 1997/1998 durchgeführt wurde, musste ein eigenes Prüfpräparat hergestellt werden.

Um einen Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen aus der Studie von Schmid et al. [2000] zu ermöglichen, wurden Äquivalenzuntersuchungen von Assplant[®] Dragees CH.-B. 118161 (1999) und dem Studienpräparat von Schmid (Filmtabletten) vor Beginn der vorliegenden Studie durchgeführt. Hierfür wurden die Weidenrindenpräparate in Bezug auf Zerfallszeit, genuine Inhaltsstoffe (Fingerprint), Gesamtsalicingehalt, Zeitabhängigkeit der Hydrolyse von Salicinderivaten und Wirkstoff-Freisetzung untersucht.

Eine Extraktumstellung in der Herstellung der Assplant[®] Dragees vor dem tatsächlichen Studienbeginn machte weitere analytische Untersuchungen erforderlich. Das in der vorliegenden Studie eingesetzte Weidenrindenpräparat wurde daraufhin auf genuine Inhaltsstoffe und Gesamtsalicingehalt untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im Anschluss an die vergleichenden Untersuchungen zwischen Assplant[®] Dragees CH.-B. 118161 und dem Studienpräparat von Schmid aufgeführt.

4.1.2 Äquivalenzuntersuchungen verschiedener Weidenrindenpräparate und -extrakte

4.1.2.1 Zerfallszeit

Die Ermittlung der Zerfallszeit wurde mithilfe eines ERWEKA Zerfallstesters in Aqua purificata bei 37 °C durchgeführt. Das Europäische Arzneibuch fordert für Dragees eine Zerfallszeit von maximal 60 min und für Filmtabletten eine Zerfallszeit von maximal 30 min [Europäische Arzneibuch-Kommission 1997b].

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Untersuchungen zur Zerfallszeit verschiedener Weidenrindenpräparate in Aqua purificata nach dem Europäischen Arzneibuch 1997

Präparat	mittlere Zerfallszeit [min]**	95%-C.I. [min]
Studienpräparat Schmid	44,0	31,8 - 56,2
Assplant [®] CH.-B. 118161	38,8	32,3 - 45,4
Studienpräparat der vorliegenden Studie*	41,8	39,8 - 43,9

* Untersuchungen des Herstellers

**Mittelwert aus sechs Untersuchungen

Das Präparat Assplant[®] CH.-B. 118161 und das Studienpräparat der vorliegenden Studie sind Dragees und erfüllen mit einer mittleren Zerfallszeit von 38,8 min bzw. 41,8 min die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches von einer maximalen Zerfallszeit von 60 min.

Das Studienpräparat Schmid weist in Aqua purificata eine mittlere Zerfallszeit von 44,0 min auf und erfüllt die Anforderungen für Filmtabletten von einer maximalen Zerfallszeit von 30 min nicht. Untersuchungen zur Zerfallszeit vor Beginn der Studie von Schmid lieferten 1996 eine mittlere Zerfallszeit von 24 min, was den Arzneibuch-Anforderungen entspricht. Die in der vorliegenden Arbeit gefundene deutlich längere Zerfallszeit von 44 min könnte auf eine Überalterung der Filmtabletten zurückzuführen sein.

4.1.2.2 Genuine Inhaltsstoffe der untersuchten Weidenrindenextrakte

Der bekannteste Inhaltsstoff der Weidenrinde ist das Phenolglykosid Salicin. Dieses liegt in der Rinde nicht frei, sondern in Form verschiedener Ester, wie Salicortin, Tremulacin oder Acetylsalicortin, vor (siehe Kapitel 2.1.3 Inhaltsstoffe, Seite 4). Je nach gewähltem Extraktionsverfahren werden die Salicinester bereits während der Extraktion teilweise zu Salicin hydrolysiert (Abbildung 1, Seite 5).

Eine Untersuchung der genuinen Inhaltsstoffe der Weidenrindenextrakte wurde mittels HPLC-Analytik und HPLC-ESI-MS-Analytik durchgeführt. Von den zu untersuchenden Weidenrindenextrakten wurde jeweils ein Dragee oder eine Filmtablette bzw. die entsprechende Extraktmenge fein zermörsert, in einen Messkolben überführt, mit Methanol versetzt und zwei Stunden auf dem Magnetrührer gerührt, abzentrifugiert und anschließend analysiert.

In den HPLC-Chromatogrammen (Abbildung 4 - 6) fällt auf, dass das Studienpräparat von Schmid genuin bereits mehr Salicin enthält als Assplant[®] CH.-B. 118161 und der Studienextrakt der vorliegenden Studie. Eine Auswertung der Peakflächen von Salicin zeigte für das Studienpräparat Schmid einen 1,7 fach höheren genuinen Salicingehalt im Vergleich zu Assplant[®] CH.-B. 118161. Vergleicht man das Studienpräparat Schmid mit dem Studienextrakt der vorliegenden Studie, so ergibt sich für das Studienpräparat Schmid ein 1,9 fach höherer genuiner

Salicingehalt. Die nachstehend abgebildeten Chromatogramme (Abbildung 4 - 6) verdeutlichen diesen Sachverhalt. In allen drei Untersuchungen wurde jeweils ein Weidenrindendragee bzw. eine –filmtablette oder eine entsprechende Extraktmenge in identischem Volumen eingesetzt, so dass die Peakflächen einzelner Inhaltsstoffe unmittelbar miteinander verglichen werden können. Der Peak mit der Retentionszeit von ca. 47 min in allen drei Chromatogrammen ist auf eine Waschstufe mit 100% Methanol zurückzuführen (siehe Fließmittelgradient, 3.1.3.2 Genuine Inhaltsstoffe der Weidenrindenextrakte, Seite 27).

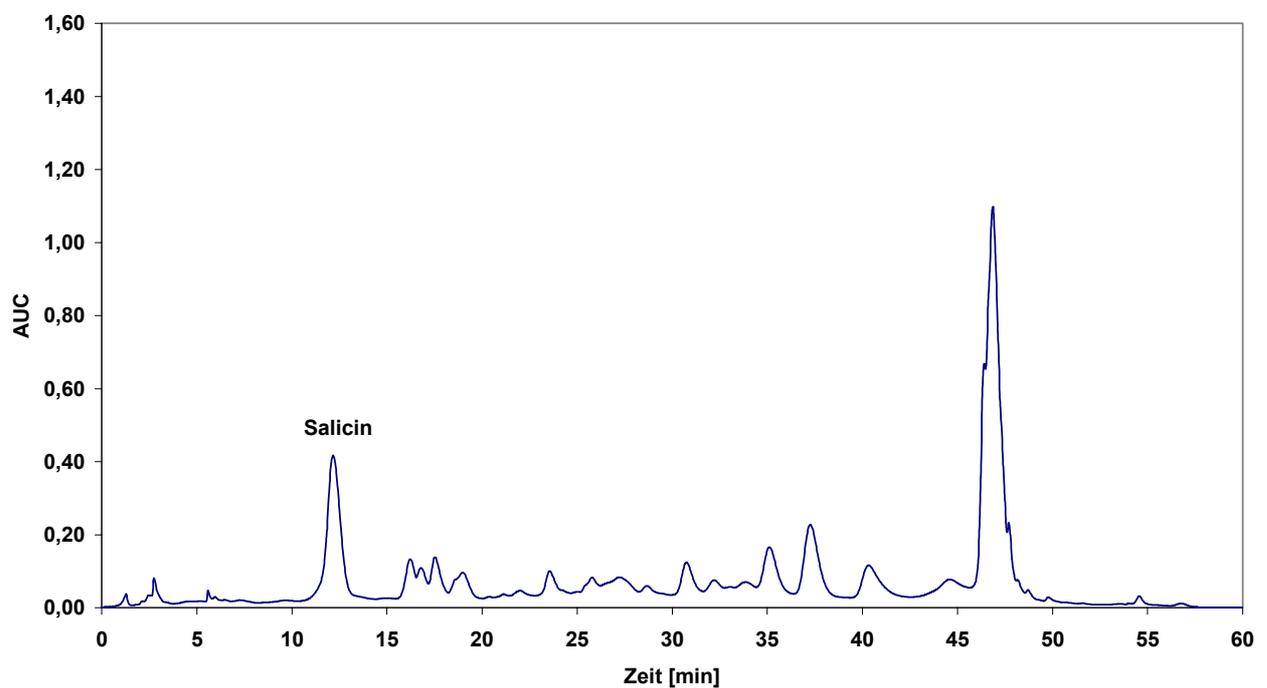


Abbildung 4: Studienpräparat von Schmid et al. [2000]: Genuine Inhaltsstoffe; HPLC-Chromatogramm, UV-Detektion bei 270 nm

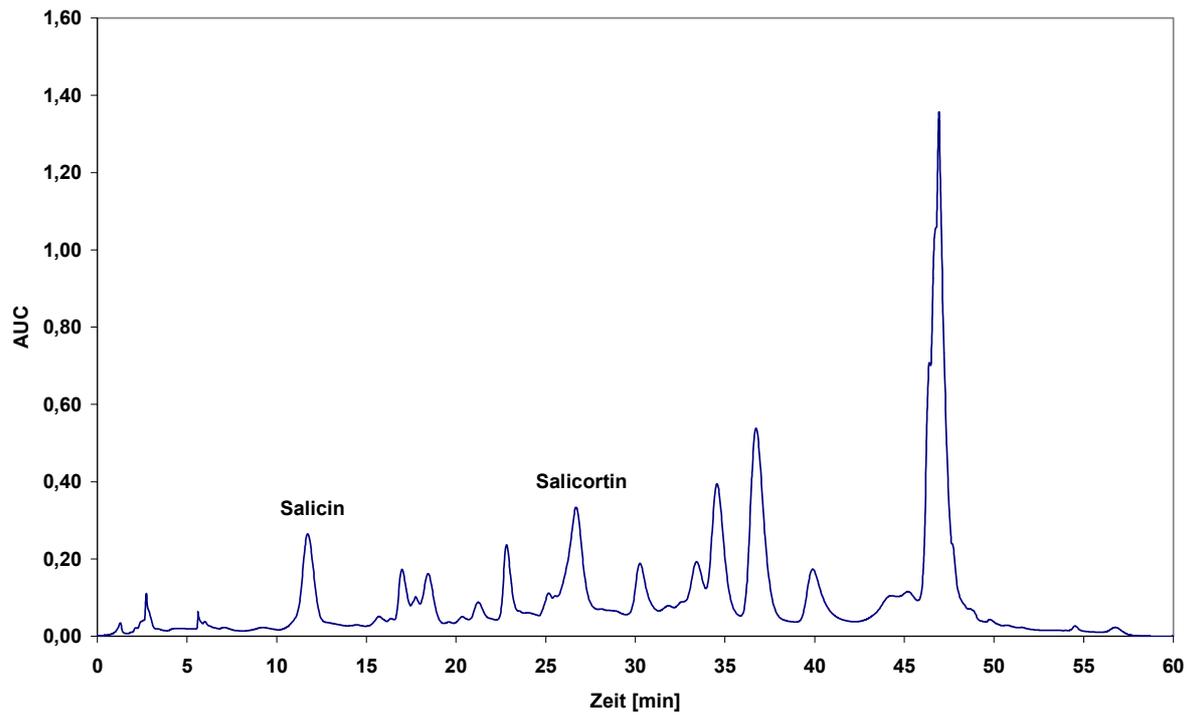


Abbildung 5: Assplant® (CH.-B. 118161): Genuine Inhaltsstoffe; HPLC-Chromatogramm, UV-Detektion bei 270 nm

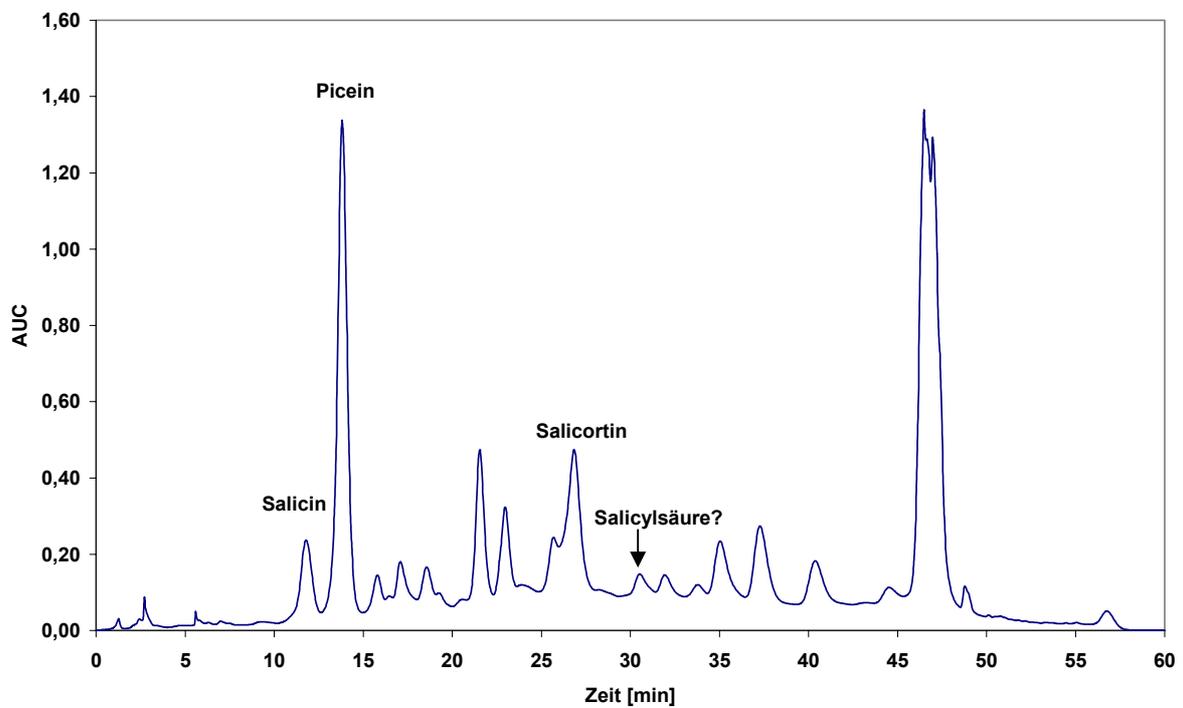


Abbildung 6: Studienextrakt der vorliegenden Studie (CH.-B. 060029): Genuine Inhaltsstoffe; HPLC-Chromatogramm, UV-Detektion bei 270 nm

Massenspektrometrische Untersuchungen

Salicortin

Die Identifizierung von Salicortin (Abbildung 5 und Abbildung 6, Strukturformel siehe Abbildung 1, Seite 5) erfolgte durch den Vergleich mit einer Referenzsubstanz. Unter den gewählten HPLC-Bedingungen wies Salicortin eine Retentionszeit von 26 min auf. HPLC-ESI-MS- und HPLC-ESI-MS/MS-Analysen lieferten Spektren mit Signalen bei $m/z = 423,4$ $[M_r-H]^-$, was dem theoretisch berechneten Molekulargewicht (Summenformel $C_{20}H_{24}O_{10}$) von 424,1 entspricht.

Folgende Fragmente [Angabe: m/z (relative Intensität)] dienen für die Identifizierung des Salicortins: 423,4 ($[M_r-H]^-$, 2,7), 155,0 (100), 137,0 (23,9), 123,0 (87,8)

Picein

Im Studienextrakt der vorliegenden Studie konnte der Peak mit einer Retentionszeit von 14 min als Picein (Abbildung 6, Strukturformel siehe Abbildung 1, Seite 5) identifiziert werden. In HPLC-ESI-MS- und HPLC-ESI-MS/MS-Analysen wurden Signale bei $m/z = 297,1$ $[M_r-H]^-$ erhalten. Dies entspricht dem Molekulargewicht von Picein (Summenformel $C_{14}H_{18}O_7$) von 298,1. Eine MS/MS-Analyse liefert neben dem Signal von $m/z = 297,1$ (< 1) ein weiteres Signal bei $m/z = 135,0$ (100), welches dem Aglykon des Piceins entspricht.

Eine Auswertung der Peakflächen der HPLC-Chromatogramme ergab mithilfe des molaren Extinktionskoeffizienten von Picein ($\log \epsilon_{\text{Picein}} = 4,22$; bei 270 nm) [Meier et al. 1985b] einen Piceingehalt des vorliegenden Studienextraktes von 1,8%. In Assplant[®] (CH.-B. 118161) und im Studienpräparat von Schmid liegt der Piceingehalt unter 0,1%.

Identifizierung von weiteren Substanzen des Weidenrindenextraktes der vorliegenden Studie

Zahlreiche weitere Inhaltsstoffe des Weidenrindenextraktes der vorliegenden Studie konnten mittels HPLC-ESI-MS- und HPLC-ESI-MS/MS-Untersuchungen anhand von Referenzsubstanzen identifiziert werden. Abbildung 7 zeigt das zugehörige HPLC-Chromatogramm, die identifizierten Substanzen sind in Tabelle 8 aufgelistet. Eine vollständige Identifizierung einzelner Peaks des Studienextraktes war nicht Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit. Weitere Ergebnisse werden von Kammerer et al. derzeit für eine Publikation zusammengefasst.

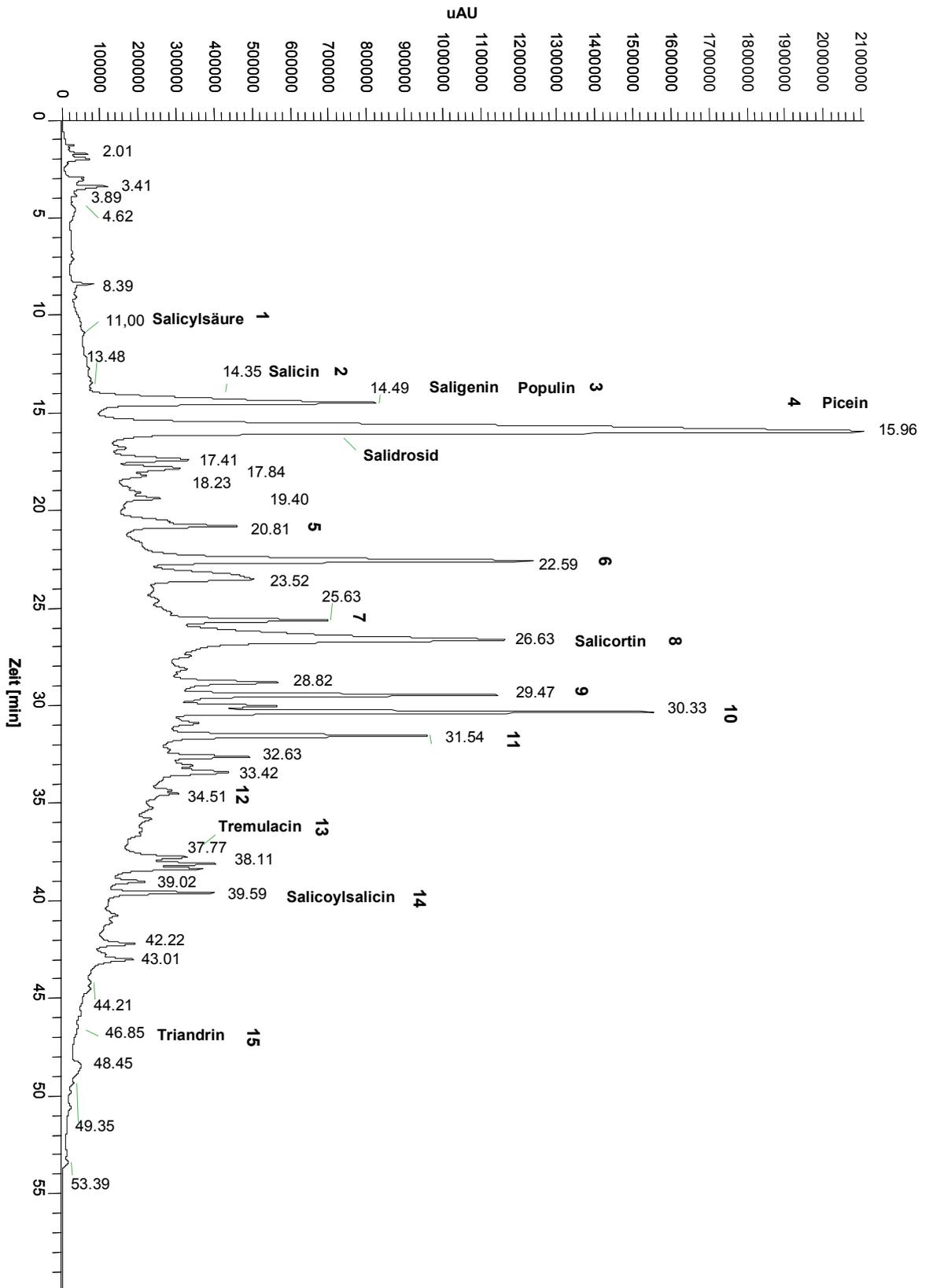


Abbildung 7: Identifizierung verschiedener Inhaltsstoffe des standardisierten Weidenrindenextraktes der vorliegenden Studie mittels HPLC-MS-Kopplung; zugehöriges HPLC-Chromatogramm; UV-Detektion, 270 nm

Tabelle 8: Identifizierung einzelner Substanzpeaks des unter Abbildung 7 aufzufindenden Weidenrindenextraktes, der in der vorliegenden klinischen Studie geprüft wurde. Ergebnisse aus HPLC-ESI-MS- und HPLC-ESI-MS/MS-Untersuchungen, betrieben im negativen Modus

Peak Nr.	Retentionszeit [min]	Molekülmassen (m/z)	Weidenrindenextrakt Fragmente (m/z, Intensität %)	Referenzsubstanz Fragmente (m/z, Intensität %)	Substanz
1	11,00	137,0	137,1 (3,4); 93,1 (100); 65,2 (3,4)	137,0 (4,6); 93,1 (100); 65,1 (5,3)	Salicylsäure
2	14,35	285,1	285,5 (<1); 123,1 (100); 121,1 (61,7); 93,2 (1,6)	285,5 (<1); 123,0 (100); 121,0 (69,4); 93,1 (4,5)	Salicin
3	14,49	123,0	123,0 (7,0); 121,1 (19,5); 105,3 (1,7); 93,1 (100)	123,0 (6,0); 121,0 (18,7); 105,0 (2,9); 93,1 (100)	Saligenin
3	14,49	389,4	389,1 (<1); 123,0 (3,0); 103,0 (100); 85,1 (6,7)	389,1 (<1); 283,3 (<1); 122,9 (100); 120,9 (28,7); 102,7 (1,2); 85,3 (<1)	Populin
4	15,96	297,1	297,1 (<1); 135,0 (100)	297,1 (<1); 135,0 (100)	Picein
4	15,96	299,3	299,3 (<1); 179,3 (25,0); 137,0 (100); 119,4 (62,5)	299,3 (<1); 179,3 (<1); 137,0 (5,6); 119,0 (100); 113,0 (23,0); 89,1 (64,4)	Salidroside
5	20,81		477,2 (21,7); 435,1 (97,2); 417,2 (21,6); 341,1 (11,5)		Nicht zugeordnet
6	22,59		477,2 (18,0); 415,1 (15,8); 357,1 (22,8); 325,1 (38,2)		Nicht zugeordnet
7	25,63		461,2 (27,2); 441,2 (100); 419,2 (22,9); 135,0 (53,4)		Nicht zugeordnet
8	26,63	423,1	423,4 (2,7); 161,0 (4,7); 155,0 (100); 137,0 (23,9); 123,0 (87,8); 111,0 (19,3); 83,1 (35,7)	423,1 (22,8); 160,9 (8,0); 154,9 (100); 136,9 (38,1); 122,9 (64,9); 110,9 (15,2); 83,0 (14,6)	Salicortin

Tabelle wird fortgesetzt

Tabellle 8 (Fortsetzung): Identifizierung einzelner Substanzpeaks des unter Abbildung 7 aufzufindenden Weidenrindenextraktes, der in der vorliegenden klinischen Studie geprüft wurde. Ergebnisse aus HPLC-ESI-MS- und HPLC-ESI-MS/MS-Untersuchungen, betrieben im negativen Modus

Peak Nr.	Retentionszeit [min]	Molekülmassen (m/z)	Weidenrindenextrakt Fragmente (m/z, Intensität %)	Referenzsubstanz Fragmente (m/z, Intensität %)	Substanz
9	29,47	433,4	433,2 (3,6); 313,1 (4,3); 271,1 (100); 151,0 (14,4); 119,2 (3,7)	a: 433,1 (9,3); 313,0 (4,8); 295,0 (<1); 271,0 (100); 150,9 (5,9); 118,9 (1) b: 433,1 (3,7); 313,0 (2,1); 295,1 (1,6); 271,0 (100); 150,9 (2,7); 118,9 (<1)	Isosalipur- posid oder entsprech- endes 4- oder 6-Glucosid (a) oder Naringenin-5 - oder -7- glucosid (b)
10	30,33	433,4	433,3 (3,5); 313,1 (3,3); 271,1 (100); 151,0 (18,9); 119,0 (2,6)		
11	31,54	433,4	433,2 (1,9); 313,3 (1,1); 295,2 (1,7); 271,1 (100); 177,0 (2,5); 151,0 (7,8)		
12	34,51	433,4	433,4 (1,1); 313,2 (2,2); 271,1 (100); 165,1 (2,1); 151,0 (19,4); 119,0 (1,9)		
13	37,77	527,5	527,4 (4,3); 405,4 (10,4); 155,1 (66,1); 137,1 (69,1); 123,1 (29,5); 121,1 (100); 109,4 (5,8); 83,2 (4,5)	527,2 (85,2); 405,1 (93,9); 154,9 (73,7); 136,8 (75,1); 122,9 (20,1); 120,9 (100); 108,9 (11,4); 83,0 (7,4)	Tremulacin
14	39,59	405,4	405,4 (<1); 137,0 (100); 123,1 (<1); 93,2 (5,0)	405,1 (<1); 299,0 (<1); 281,0 (<1); 243,0 (<1); 136,9 (100); 122,9 (<1); 92,9 (2,4)	Salicoylsalicin
15	46,85	311,3	311,3 (1,5); 267,2 (1,0); 249,2 (4,7); 223,3 (100); 207,3 (1,8)	311,2 (9,8); 267,3 (1,9); 249,2 (4,9); 223,2 (100); 207,2 (2,7)	Triandrin

Abschätzung eines möglichen Salicylsäuregehaltes

In der Literatur gibt es bislang keinerlei Anhaltspunkte für Salicylsäure als möglichen Inhaltsstoff von Weidenrindenextrakten. Denkbar wäre eine Salicylsäure-Entstehung aus Salicortin und dessen Derivaten Tremulacin und Acetylsalicortin während der Extraktgewinnung (Abbildung 8). Um diesen Sachverhalt zu klären, wurde der Studienextrakt der vorliegenden Studie (CH.-B. 060029) untersucht. Aufgrund der Retentionszeit kommt der in Abbildung 6, Seite 50, mit einem Pfeil markierte Peak als möglicher Salicylsäurepeak in Frage. Eine quantitative Abschätzung erfolgte mithilfe einer Referenzsubstanz vor und nach alkalischer Hydrolyse des Studienextraktes.

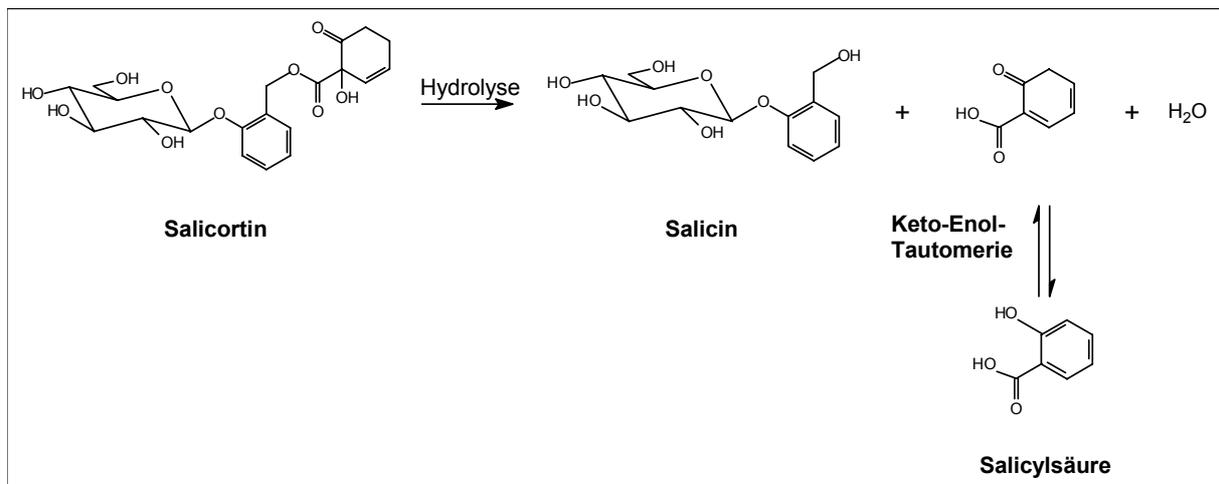


Abbildung 8: Mögliche Salicylsäure-Entstehung während der Extraktion von Weidenrinde

Eine Salicylsäure-Referenzsubstanz wies unter den verwendeten HPLC-Bedingungen eine Retentionszeit von 30 min auf (Abbildung 9). Quantifiziert man den bei einer Retentionszeit von etwa 30 min in Frage kommenden Peak (in Abbildung 6 mit einem Pfeil markiert), so ergibt sich ein Salicylsäuregehalt von maximal 0,66%. Wird der Studienextrakt vorher hydrolysiert, erhält man einen nahezu identischen, maximalen Salicylsäuregehalt von 0,69%. Somit lässt sich Salicylsäure als Inhaltsstoff des in der vorliegenden Studie eingesetzten Weidenrindenextraktes auf einen Gehalt von < 0,7% begrenzen.

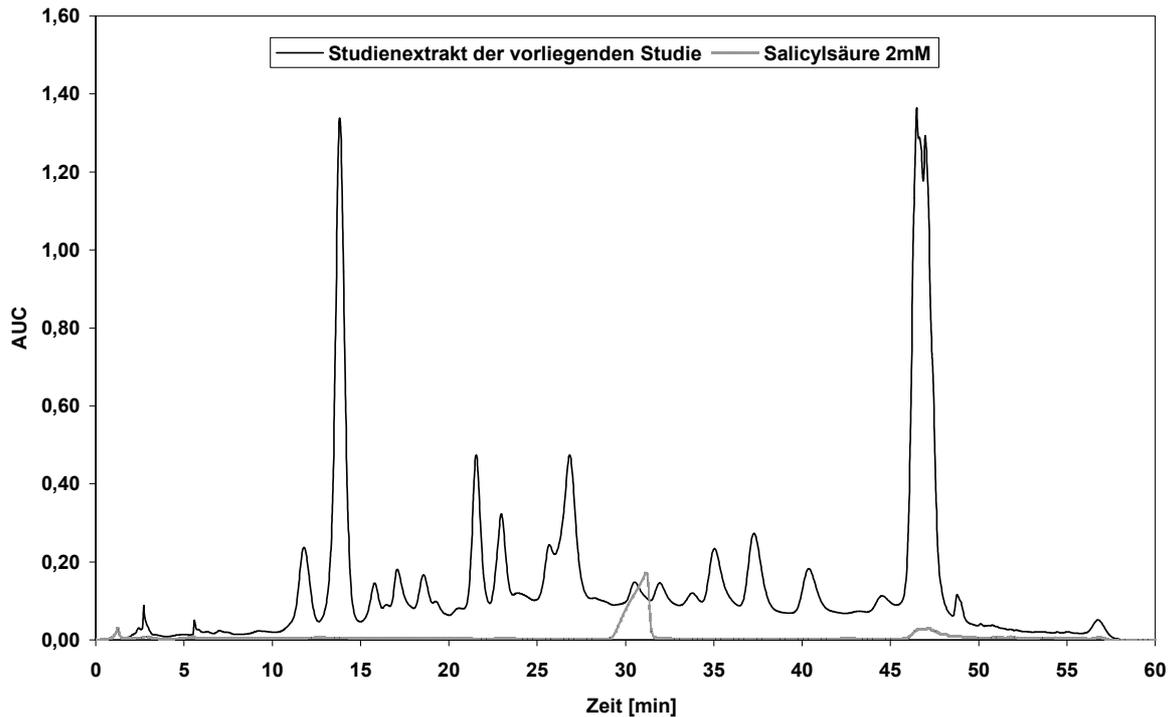


Abbildung 9: Cochromatogramm: Studienextrakt der vorliegenden Studie (CH.-B. 060029) - Genuine Inhaltsstoffe und Salicylsäure-Referenzsubstanz; HPLC-Chromatogramme, UV-Detektion bei 270 nm

4.1.2.3 Gesamtsalicingehalt

Die Bestimmung des Gehalts an Gesamtsalicin erfolgte durch alkalische Hydrolyse mit 0,1 N Natronlauge nach einer Vorschrift von Meier et al. [1985b] und anschließender Auftrennung mittels HPLC und UV-Detektion bei 270 nm.

Untersuchung von Assplant[®] und dem Studienpräparat von Schmid

Insgesamt wurden pro Weidenrindenpräparat vier Dragees bzw. Filmtabletten untersucht.

Durch quantitative Auswertung des Salicinpeaks ergibt sich mithilfe einer Kalibriergeraden für Assplant[®] CH.-B. 118161 eine mittlere Gesamtsalicinmenge von 58,4 mg pro Dragee (95%-C.I.: 57,6 - 59,1 mg). Für das Studienpräparat von Schmid wurden 49,3 mg Gesamtsalicin gefunden (95%-C.I.: 47,5 - 51,0 mg). Bei einer anschließenden Untersuchung des Zentrifugationsrückstandes konnte gezeigt werden, dass sich noch etwa 2,5% des Salicins im Rückstand befanden. Nach dieser Korrektur ergaben sich für beide Präparate folgende Gesamtsalicinmengen:

Tabelle 9: Mittlere Gesamtsalicinmenge und 95%-C.I. des Studienpräparates Schmid und Assplant® CH.-B. 118161 nach alkalischer Hydrolyse

Präparat	mittlere Gesamtsalicinmenge [mg]*	95%-C.I. [mg]
Studienpräparat Schmid	50,5	48,7 - 52,3
Assplant® CH.-B. 118161	59,8	59,1 - 60,6

* Mittelwert aus vier Untersuchungen

Berechnet man die Gesamtsalicingehalte der eingesetzten Weidenrindenextrakte, so ergibt sich für den Extrakt von Assplant® CH.-B. 118161 ein Gehalt von 15,2% und von 14,9% für den Extrakt des Studienpräparates von Schmid.

Für Assplant® CH.-B. 118161 findet man eine gute Übereinstimmung mit der vom Hersteller deklarierten Standardisierung auf 60 mg Gesamtsalicin. Im Studienpräparat von Schmid hätten ebenfalls 60 mg Gesamtsalicin gefunden werden müssen; allerdings ist das Präparat bereits im Dezember 1997 verfallen. Dies könnte erklären, weshalb nur eine geringere Salicinmenge erhalten wurde.

Untersuchung des Studienextraktes der vorliegenden Studie

Für die Gehaltsbestimmung des Studienextraktes (CH.-B. 060029) der vorliegenden Studie wurde eine Extraktmenge von etwa 393 mg, genau gewogen, eingesetzt (entsprechend der in einem Dragee enthaltenen Menge) und analog der oben aufgeführten Weidenrindenpräparate untersucht. Eine Doppelbestimmung ergab einen durchschnittlichen Salicingehalt von 15,0% bzw. 58,99 mg Gesamtsalicin bezogen auf 1 Dragee.

Abbildung 10 und 11 zeigen den Studienextrakt vor und nach alkalischer Hydrolyse. Dargestellt sind HPLC-Chromatogramme, die nach Elution mittels des linearen Gradienten aus Kapitel 3.1.3.2 (Genuine Inhaltsstoffe der Weidenrindenextrakte, Seite 27) erhalten wurden. Dieser Gradient wurde leicht variiert, um den bei einer Retentionszeit von ca. 47 min auftretenden Peak, bedingt durch eine Waschstufe mit 100% Methanol, zu eliminieren. Aufgenommen wurde das Chromatogramm über 60 min, erst im Anschluss daran erfolgte die Waschstufe mit 100% Methanol.

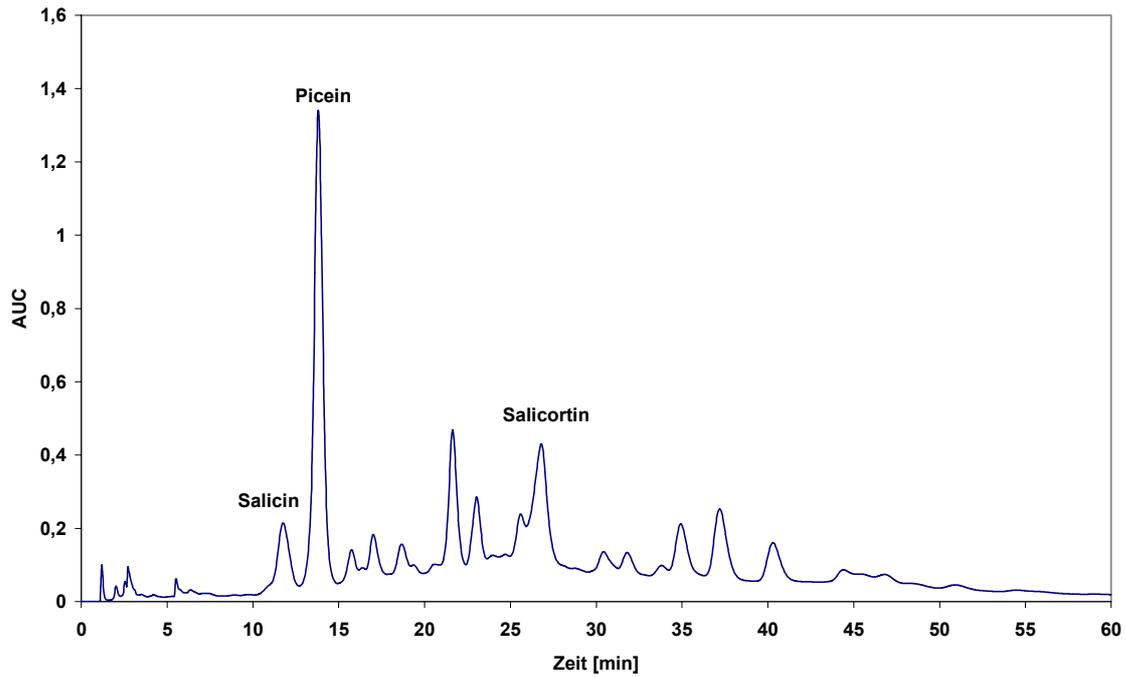


Abbildung 10: Eingesetzter Studienextrakt (CH.-B. 060029) ohne Hydrolyse; HPLC-Chromatogramm, UV-Detektion bei 270 nm

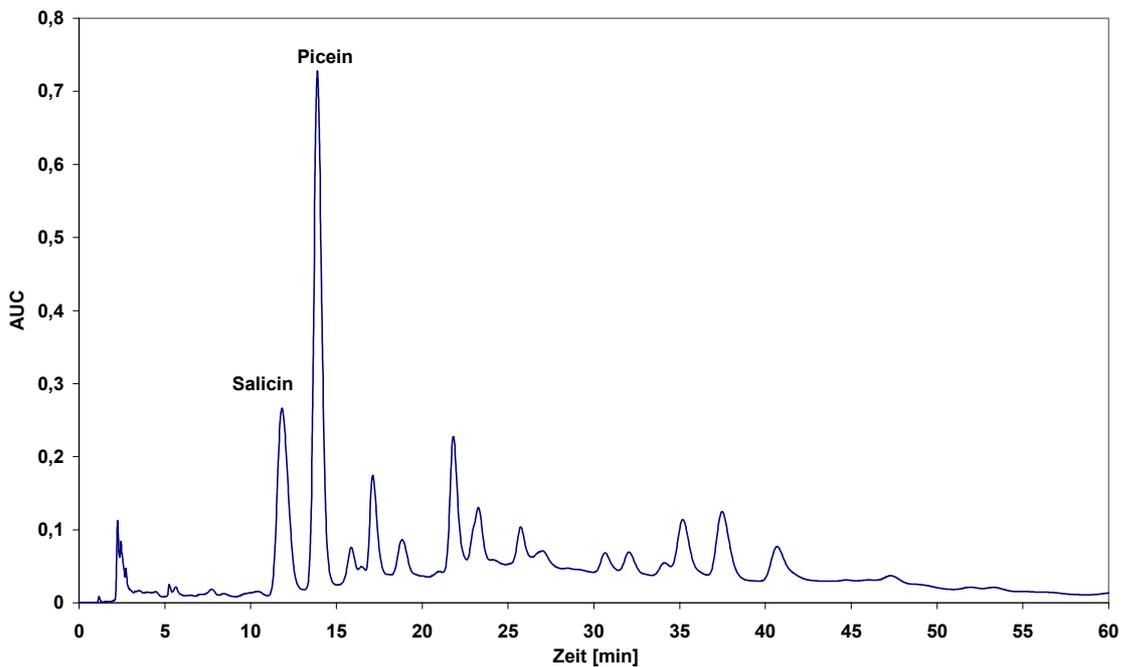


Abbildung 11: Eingesetzter Studienextrakt (CH.-B. 060029) nach alkalischer Hydrolyse; HPLC-Chromatogramm, UV-Detektion bei 270 nm

Zu beachten sind die unterschiedlichen AUC-Skalen, bedingt durch unterschiedliche Volumina durch die Hydrolyse. Salicortin als Salicinderivat wurde mittels alkalischer Hydrolyse zu Salicin umgewandelt. Eine Auswertung der Peakflächen zeigte, dass nach alkalischer Hydrolyse eine etwa 2,6-fach höhere Salicinmenge vorlag als vor der Hydrolyse.

4.1.2.4 Zeitabhängigkeit der Hydrolyse von Salicinderivaten

HPLC-Untersuchungen zeigten, dass Assplant[®] (CH.-B. 118161) vor der Hydrolyse etwa 40% weniger Salicin als die Studienmedikation von Schmid enthält (siehe Kapitel 4.1.2.2 Genuine Inhaltsstoffe der untersuchten Weidenrindenextrakte, Seite 48). Stattdessen sind in Assplant[®] mehr Salicinvorstufen vorhanden, die mittels alkalischer Hydrolyse zu Salicin umgewandelt werden.

Es wurde der zeitliche Verlauf der Hydrolyse dieser Substanzen zu Salicin beobachtet. Hierzu wurde mit 0,02 N NaOH 0/1/3/10/20/30/45/75 Minuten lang hydrolysiert, die Hydrolyse gestoppt und durch HPLC analysiert. Pro Weidenrindenmedikation wurden zwei Dragees bzw. Filmtabletten untersucht. Für die Umsetzung zu Salicin wurden folgende Daten erhalten:

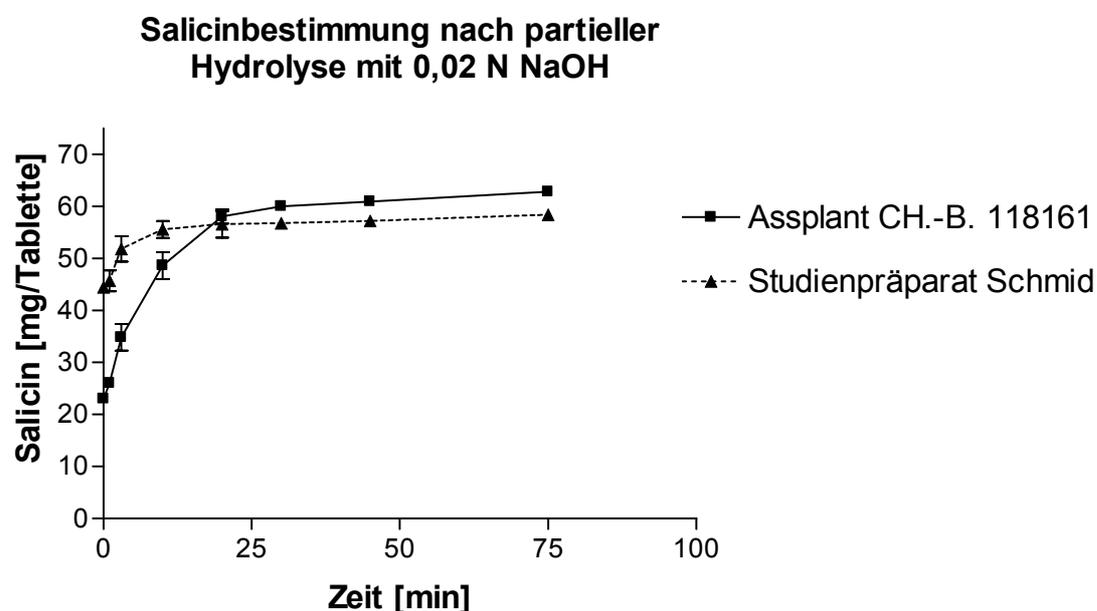


Abbildung 12: Zeitabhängigkeit der Hydrolyse von Salicinderivaten in Assplant[®] (CH.-B. 118161) und dem Studienpräparat von Schmid. Angegeben sind die Mittelwerte aus 2 Messungen, Fehlerbalken geben jeweils die Einzelwerte an.

Es konnte gezeigt werden, dass in Assplant[®] CH.-B. 118161 Weidenrindendragees vor der Hydrolyse zwar weniger Salicin, aber mehr Salicinderivate enthalten sind als im Vergleichspräparat. Diese Salicinderivate lassen sich durch alkalische Hydrolyse zu Salicin umwandeln, wobei in Assplant[®] insgesamt eine höhere Gesamtsalicinmenge gefunden wurde als im Studienpräparat von Schmid (siehe auch 4.1.2.3 Gesamtsalicingehalt, Seite 56).

Die hier gefundenen Gesamtsalicinmengen sind leicht erhöht im Vergleich zu den Ergebnissen der Gesamtsalicinbestimmung (siehe Kapitel 4.1.2.3): Grund dafür ist ein in diesem Versuch nicht berücksichtigter Volumenverlust durch Verdunstung bzw. Volumenkontraktion, der aufgrund zu geringer Endvolumen nicht quantitativ bestimmt werden konnte.

4.1.2.5 Wirkstoff-Freisetzung

Erwünscht ist eine gleich schnelle Salicinfreisetzung aus den zu vergleichenden Präparaten. Da das Präparat Assplant[®] (CH.-B. 118161) mehr Salicin in Form von Salicinderivaten enthält, wird ein Teil des Salicins erst nach Hydrolyse als solches detektierbar. Hierfür wurden die zuvor aus dem Zerfallstester zu verschiedenen Zeitpunkten gezogenen Proben sowohl ohne Hydrolyse als auch nach alkalischer Hydrolyse als Gesamtsalicin analysiert.

Wirkstoff-Freisetzung ohne Hydrolyse

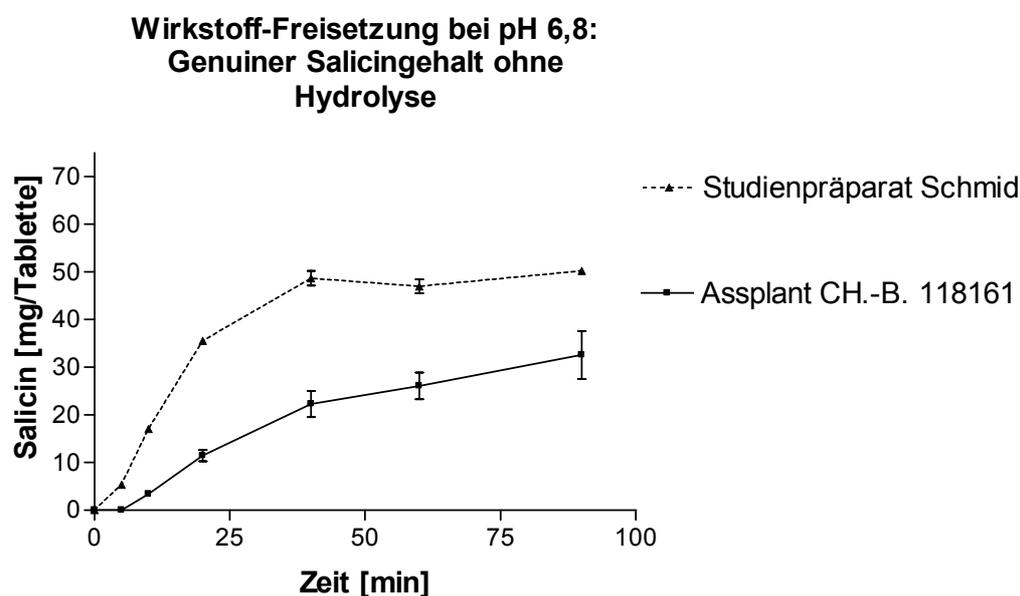


Abbildung 13: Vergleich der Wirkstoff-Freisetzung bei pH 6,8 (Phosphat-Puffer) von Assplant[®] (CH.-B. 118161) mit dem Studienpräparat von Schmid: Genuiner Salicingehalt ohne Hydrolyse. Angegeben sind die Mittelwerte aus 2 Bestimmungen; Fehlerbalken geben jeweils die Einzelwerte an.

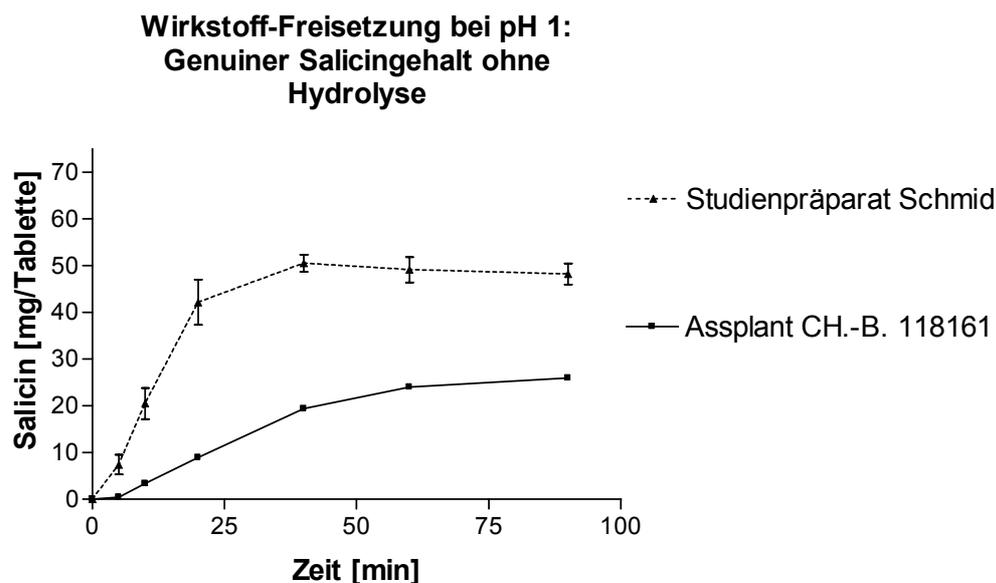


Abbildung 14: Vergleich der Wirkstoff-Freisetzung bei pH 1 (0,1 N HCl) von Assplant® (CH.-B. 118161) mit dem Studienpräparat von Schmid: Genuiner Salicingehalt ohne Hydrolyse. Angegeben sind die Mittelwerte aus 2 Bestimmungen; Fehlerbalken geben jeweils die Einzelwerte an.

Wirkstoff-Freisetzung mit Hydrolyse als Gesamtsalicin

Die hier gefundenen Gesamtsalicinmengen sind wiederum leicht erhöht im Vergleich zu den Ergebnissen der Gesamtsalicinbestimmung (siehe Kapitel 4.1.2.3 Gesamtsalicingehalt Seite 56). Grund dafür ist ein in vorliegendem Versuch nicht berücksichtigter Volumenverlust durch Verdunstung bzw. Volumenkontraktion, der aufgrund zu geringer Endvolumen nicht quantitativ bestimmt werden konnte.

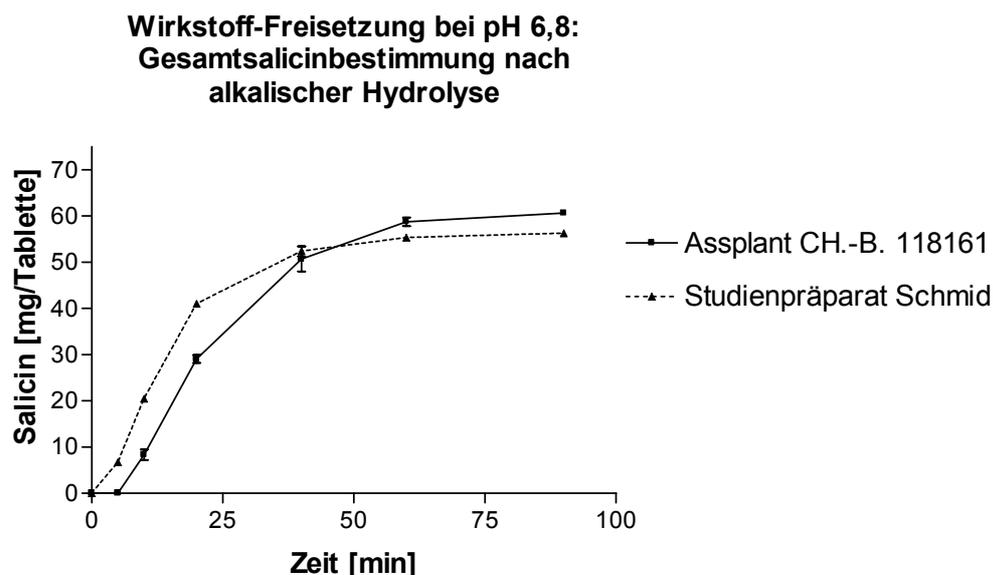


Abbildung 15: Vergleich der Wirkstoff-Freisetzung bei pH 6,8 (Phosphat-Puffer) von Assplant® (CH.-B. 118161) mit dem Studienpräparat von Schmid: Gesamtsalicingehalt nach alkalischer Hydrolyse. Angegeben sind die Mittelwerte aus 2 Bestimmungen; Fehlerbalken geben jeweils die Einzelwerte an.

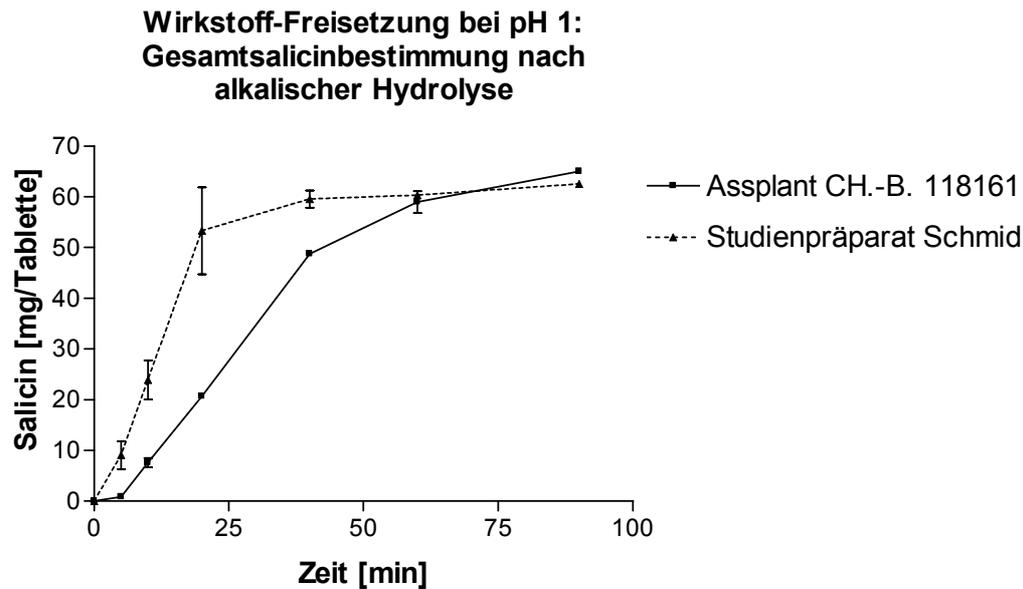


Abbildung 16: Vergleich der Wirkstoff-Freisetzung bei pH 1 (0,1 N HCl) von Assplant® (CH.-B. 118161) mit dem Studienpräparat von Schmid: Gesamtsalicingehalt nach alkalischer Hydrolyse. Angegeben sind die Mittelwerte aus 2 Bestimmungen; Fehlerbalken geben jeweils die Einzelwerte an.

4.1.2.6 Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen der Weidenrindenpräparate und -extrakte

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten für Assplant® (CH.-B. 118161) eine mittlere Zerfallszeit von 39 min im Vergleich zu einer mittleren Zerfallszeit von 44 min des Studienpräparates von Schmid. Das Studienpräparat der vorliegenden Studie weist nach Angaben des Herstellers mit 42 min eine ähnliche mittlere Zerfallszeit auf.

Eine Untersuchung der genuinen Inhaltsstoffe der verschiedenen Weidenrindenextrakte zeigte, dass Assplant® CH.-B. 118161 und der Studienextrakt der vorliegenden Studie mehr Salicinvorstufen enthalten als der Extrakt der Studie von Schmid. Diese Salicinderivate konnten mittels alkalischer Hydrolyse zu Salicin umgewandelt werden. Eine Bestimmung des Gesamtsalicingehaltes lieferte 15,2% für den Extrakt in Assplant® CH.-B. 118161, 14,9% für den Extrakt des Studienpräparates von Schmid und 15,0% für den Extrakt des Weidenrindenpräparates der vorliegenden Studie. Im HPLC-Chromatogramm des Weidenrindenextraktes der vorliegenden Studie ist Picein, ein Acetophenonderivat (siehe Kapitel 2.1.3 Inhaltsstoffe, Seite 4), besonders auffällig. In den anderen beiden Extrakten liegt der Piceingehalt unter 0,1%.

4.1.3 Diclofenac-Studienpräparat: Wirkstoff-Freisetzung

Die Wirkstoff-Freisetzung wurde entsprechend der Vorschriften der Monographie „Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablets“ der USP 25 [2002] durchgeführt. Als Vergleichspräparat wurden handelsübliche „Diclofenac ratiopharm® 25 Tabletten“ (CH.-B. B 06383) verwendet. Die Monographievorschrift sieht vor, dass die Apparatur mit Prüfmedikation zuerst für zwei Stunden mit 0,1 N HCl als Prüfmedium zu betreiben ist, anschließend wird die Wirkstoff-Freisetzung in Phosphat-Puffer pH 6,8 (USP) gemessen. Aufgrund des magensaftresistenten Überzuges sollte nach zwei Stunden in 0,1 N HCl kein Diclofenac freigesetzt worden sein. In Phosphat-Puffer pH 6,8 sollte nach 45 min eine mindestens 75%-ige Wirkstoff-Freisetzung erfolgt sein.

Wie in der Monographie gefordert, konnte am Ende des zweistündigen Betriebens in 0,1 N HCl weder im Studienpräparat noch im Vergleichspräparat Diclofenac mittels HPLC detektiert werden.

Für die Wirkstoff-Freisetzung in Phosphat-Puffer wurden Diclofenacgehalte berechnet, die für das Studienpräparat in Abbildung 17 darstellt sind.

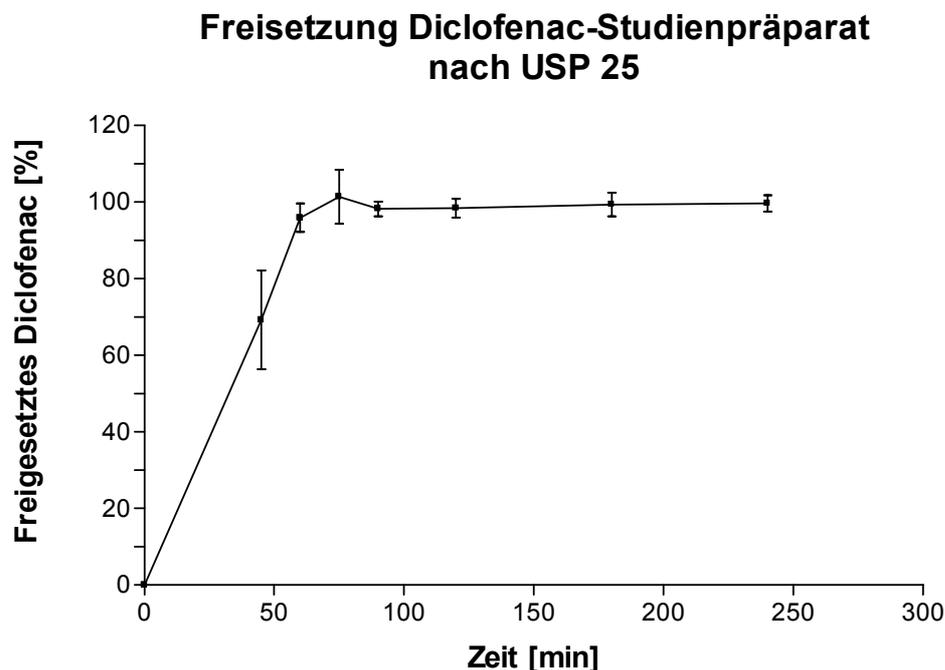


Abbildung 17: Diclofenac-Studienpräparat – Wirkstoff-Freisetzung in Phosphat-Puffer pH 6,8 mittels Blattrührapparatur nach USP 25. Angegeben sind die Mittelwerte (aus drei Einzelbestimmungen) der freigesetzten Diclofenac-Gehalte [%] \pm SD.

Das Studienpräparat hat die in der USP-Monographie geforderte Wirkstoff-Freisetzung von mindestens 75% nach 45 min knapp verfehlt: Zu diesem Zeitpunkt betrug der freigesetzte Wirkstoff-Gehalt 69,3% bzw. 17,3 mg (Mittelwert aus drei Einzelmessungen). Nach 60 min waren 24,0 mg (96%) an Diclofenac freigesetzt. Eine Untersuchung des Vergleichspräparates ergab nach 45 min eine

durchschnittliche Wirkstoff-Freisetzung von 91,0% bzw. 22,8 mg (Mittelwert aus drei Einzelmessungen). In dieser Versuchsdurchführung wurde allerdings nicht auf eine ausreichende Vortemperierung des Phosphat-Puffers auf 37 °C geachtet, so dass der tatsächliche Wert des Vergleichspräparates vermutlich noch etwas höher liegt.

4.2 Klinische Studie

In der vorliegenden dreiarmligen, randomisierten Doppelblindstudie wurde ein standardisierter Weidenrindenextrakt auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Behandlung von Cox- und Gonarthrosen im Vergleich gegen Diclofenac und gegen Placebo untersucht. Die ambulanten Patienten wurden über sechs Wochen entweder mit Weidenrindenextrakt (entsprechend 240 mg Salicin/Tag), Diclofenac (100 mg/Tag) oder Placebo an zwei Prüfzentren behandelt.

4.2.1 Ethische und rechtliche Aspekte

Es handelte sich um eine mit den GCP-Richtlinien (Guideline for good clinical practice – ICH harmonised tripartite guideline; CPMP/ICH/135/95, [EMA 1997]) und der Deklaration von Helsinki (revidierte Fassung von 2000, Edinburgh [World Medical Association 2000]) konforme Studie. Das Studienprotokoll (Version Nr. 5 vom 27.09.2000) und die Amendments 1 (gültig ab 01.04.2001) und 2 (gültig ab 08.10.2001) und die Änderung zu Amendment 2 (gültig ab 29.04.2002) wurden den Ethikkommissionen der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen und der Landesärztekammer Baden-Württemberg, Stuttgart, vorgelegt und von diesen positiv bewertet. Entsprechend den rechtlichen Anforderungen wurde die Studie bei der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), hinterlegt (Vorlagennummer 4017256) und bei den beiden zuständigen Regierungspräsidien Tübingen und Stuttgart angezeigt.

Die Aufklärung der Patienten und das Einholen der Einwilligung zur Studienteilnahme wurden vom Prüfarzt im jeweiligen Prüfzentrum durchgeführt. Die Patienten wurden vom Prüfarzt mündlich über Art und Ziel der Studie aufgeklärt. Zudem erhielt jeder Patient eine schriftliche Patientenaufklärung. Zur Wahrung des Datenschutzes wurde vom Patienten dessen Einverständnis über die Weitergabe von Daten auf der Einwilligungserklärung mit einer separaten Unterschrift gegeben.

Zum Schutz der Patienten wurde nach § 40 AMG eine Versicherung im Rahmen des Jahresvertrages des Universitätsklinikums Tübingen mit der Sampo Industrial Insurance N.V., Köln, abgeschlossen (Probandenversicherung Nr. 88960-14).

4.2.2 Qualitätssicherung der Daten

Vor Studienbeginn wurden Prüfarzte und Laborpersonal über die einzelnen Handlungsabläufe der Studie informiert. Um eine einheitliche Durchführung verschiedener Arbeitsvorgänge sicherzustellen, wurden Standard Operating Procedures (SOPs) erstellt.

Die Daten in den Patientenordnern wurden in regelmäßigen Monitorbesuchen auf innere Logik und Plausibilität kontrolliert. Weiterhin wurden die Patienten am Tag 28 von dem Monitor telefonisch kontaktiert, um den korrekten Ablauf der Studie zu

überprüfen und um sicherzustellen, dass die Fragebögen für zu Hause (Tag 28) rechtzeitig vom Patienten ausgefüllt wurden.

Die in allen Laboratorien durchgeführten Blut- und Urinuntersuchungen sind durch regelmäßige Ringversuche validiert worden. Die einzelnen Zertifikate über den gesamten Studienzeitraum lagen dem Sponsor vor.

Die GCP-Konformität der Studie wurde am 20.06.2002 von Dr. Dr. M. Kroll, Klifo-Med GmbH, Kleve, in einem externen Audit bestätigt.

4.2.3 Studienauswertung und Abschlussbericht

Die Eingabe der Rohdaten der Patientenordner wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführt (zweifach von Biegert und einer wissenschaftlichen Hilfskraft), anschließend erfolgte die statistische Auswertung durch den Biometriker. Die Ergebnisse der Studie wurden von diesem im biometrischen Bericht in Form von Tabellen und Graphiken dargestellt und kommentiert [Lüdtke 2003]. Entsprechend der ICH-Guidelines [EMA 1995] wurde ein ausführlicher Abschlussbericht der Studie erstellt, in den Teile des biometrischen Berichtes übernommen worden sind [Biegert 2003]. Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse stammen aus dem Abschlussbericht; die Abschnitte „statistische Verfahren“ und „biometrische Bewertung der Studie“ sind weitgehend dem biometrischen Bericht entnommen.

4.2.4 Durchführung

Diese Studie wurde in der Zeit vom 07.05.2001 (Screeningvisite des ersten Studienpatienten) bis 24.09.2002 (Abschlussvisite des letzten Studienpatienten) in der Abteilung II der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Tübingen und, ab Juni 2001, in der Inneren Abteilung der Filderklinik, Filderstadt, durchgeführt.

Nachdem die Patientenrekrutierung in den ersten Wochen der Studie deutlich hinter den Erwartungen zurückblieb, wurde zusätzlich zum Prüfzentrum in Tübingen ein zweites Prüfzentrum in Filderstadt aufgenommen. Daraus ergaben sich einige Änderungen für das Studienprotokoll, die in das Amendment 1, gültig ab 01.04.2001, aufgenommen wurden. Dies betraf in erster Linie Änderungen in der statistischen Auswertung (siehe auch Kapitel 3.2.8.3 Ermittlung der Wirksamkeit, Seite 43).

In Amendment 2, gültig ab 08.10.2001 wurden einige Ein- und Ausschlusskriterien geändert. Bei den Einschlusskriterien wurde die Altersgrenze von 50 Jahre auf 18 Jahre gesenkt, da das bisherige Einschlusskriterium „Patienten über 50 Jahre“ einen Teil geeigneter Studienteilnehmer ausschloss.

Die Änderungen der Ausschlusskriterien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Zusätzlicher Ausschluss von Patienten, bei denen in den letzten 8 Wochen eine *intraartikuläre Therapie* in Hüft- oder Kniegelenk mit steroidal Antiphlogistika durchgeführt wurde, um eine mögliche Beeinflussung der Zielparameter zu verhindern.
- „Patienten mit bekannten Allergien gegenüber *Arzneimitteln* oder *Kontrastmitteln*“ wurde abgeändert in „Patienten mit bekannten Allergien gegenüber *Salicylaten*, *Weidenrindenpräparaten* oder *NSAR*“, da das ursprüngliche Ausschlusskriterium zu weit gefasst war.
- „*Schwangerschaft und Stillzeit*“ anstelle von „Patientinnen mit der *Möglichkeit des Auftretens einer Schwangerschaft*“
- Zusätzlich wurden Patienten *ohne Prämedikation* mit NSAR oder Analgetika und *WOMAC-Schmerzindex Tag (-4) < 2 cm* von der Studie ausgeschlossen, da es bei diesen Patienten unwahrscheinlich erschien, dass sie das Einschlusskriterium „*WOMAC-Schmerzindex Tag 0 ≥ 3 cm*“ erfüllen würden. In einer Änderung zum Amendment 2, gültig ab 29.04.2002, wurde der *Mindest-WOMAC-Schmerzwert* für Patienten *ohne Prämedikation* mit NSAR oder Analgetika am Tag (-4) von $\geq 2,0$ cm auf $\geq 2,3$ cm angehoben.

Die Rekrutierung der Patienten fand auf unterschiedlichen Wegen statt: Niedergelassene Orthopäden, Internisten und Allgemeinärzte im Großraum Tübingen, Reutlingen, Rottenburg, Balingen und Stuttgart überprüften anhand eines Vorscreeningbogens, ob ein Patient eventuell für die Studie in Frage kommen würde. Der Patient wurde über die Studie in Kenntnis gesetzt und erhielt ein Informationsblatt. Der rekrutierende Arzt verwies den Patienten daraufhin an eines der beiden Prüfzentren. Nachdem die Zahl der in die Studie aufgenommenen Patienten zu Studienbeginn nur langsam anstieg, wurden durch Artikel und eine Anzeige in der regionalen Tagespresse und durch Handzettel in Apotheken weitere Patienten auf die Studie aufmerksam gemacht.

4.2.5 Studienverlauf - Übersicht

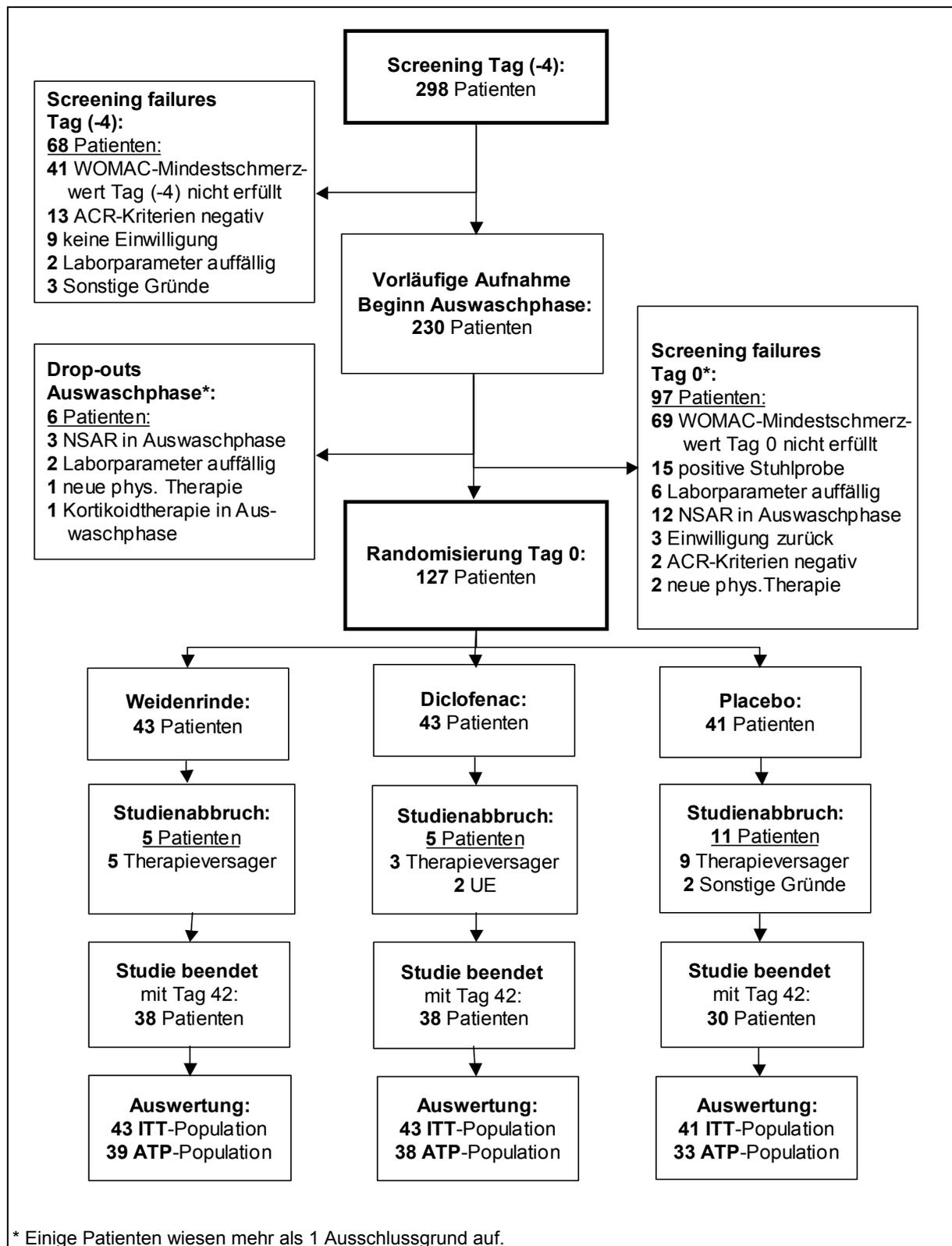


Abbildung 18: Flussdiagramm zum Studienablauf – beide Prüfzentren

4.2.5.1 Screening und Randomisierung der Patienten

Insgesamt wurden am Tag (-4) in beiden Prüfzentren 298 Patienten gescreent. Diese Patienten wurden in die Screeningliste aufgenommen und bildeten die Patientenpopulation „gescreente (verfügbare) Patienten“. Von den 298 Patienten wiesen bereits am Tag (-4) 68 Patienten fehlende Ein- und Ausschlusskriterien auf. Die häufigsten Gründe für eine Nichtaufnahme waren ein zu geringer WOMAC-Schmerzwert (41 Patienten), negative ACR-Kriterien einer Cox- oder Gonarthrose (13 Patienten) und eine mangelnde Einwilligung zur Studienteilnahme (9 Patienten). Während der Auswaschphase traten 6 Dropouts auf. Am Tag 0 waren 97 Patienten als Screening failures einzustufen. Hauptgründe für eine Nicht-Aufnahme am Tag 0 waren ein zu geringer WOMAC-Schmerzwert (69 Patienten), eine positive Stuhlprobe für okkultes Blut (15 Patienten) und die Einnahme von NSAR bzw. Analgetika entgegen dem Studienprotokoll (12 Patienten). Letztlich konnten 127 Patienten randomisiert werden. Eine Übersicht über den Studienverlauf gibt Abbildung 18. In Abbildung 19 ist der zeitliche Verlauf der Randomisierung der Studienpatienten dargestellt.

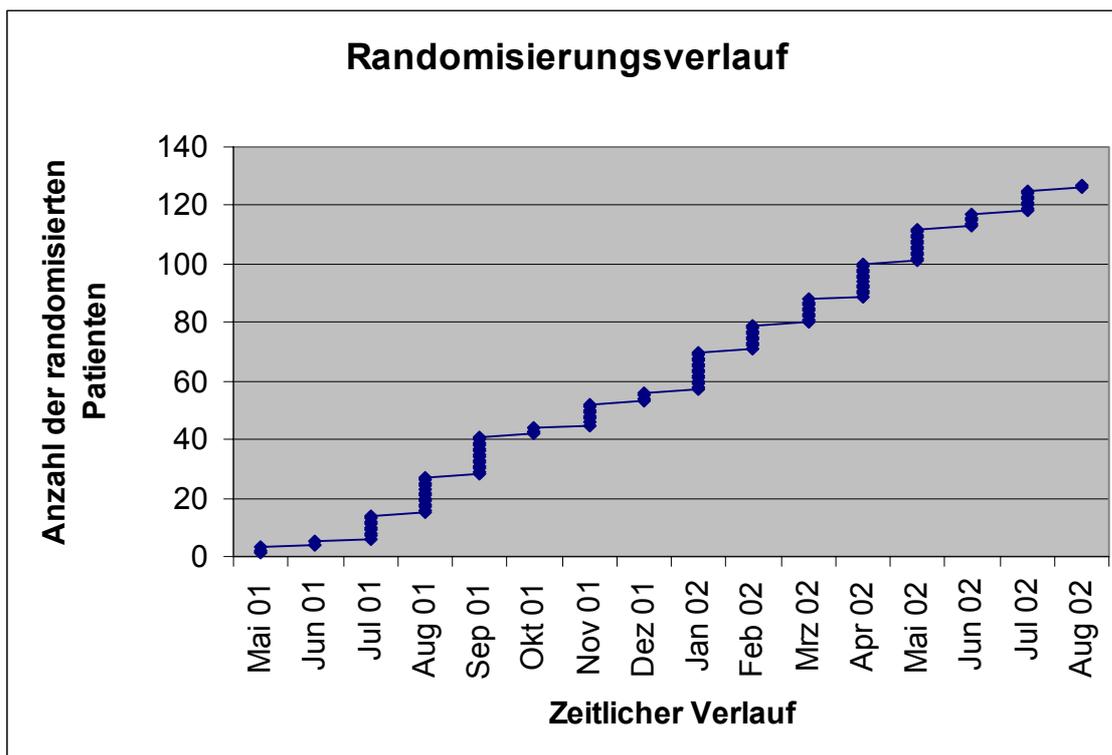


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Randomisierung (beide Prüfzentren)

4.2.6 Einhaltung des Studienprotokolles

4.2.6.1 Compliance

Medikamentencompliance

Eine Überprüfung der Compliance fand durch Abzählen der vom Patienten zurückgegebenen Dragees und Vergleich mit den Eintragungen im Patiententagebuch statt. Bei einer Compliance von weniger als 80% (bezogen auf die im Prüfzeitraum einzunehmende Gesamtmenge an Dragees) wurde der Patient nicht mehr als voll auswertbar aber als behandelt gewertet.

Tabelle 10 zeigt, dass sowohl in der Weidenrinden- als auch in der Diclofenacgruppe mit einem Minimum von 82,4% bzw. 88,1% das Kriterium für eine ausreichende Compliance bei allen Patienten gegeben war. In der Placebogruppe hingegen waren zwei Studienabbrecher als noncompliant einzustufen: Patient 138 nahm nur 56,3% der erforderlichen Prüfmedikation ein, Patient 172 62,5%. Beide Patienten mussten deshalb aus der ATP-Population ausgeschlossen werden (siehe auch Kapitel 4.2.6.3 ITT- und ATP-Population, Seite 72).

Tabelle 10: Überprüfung der Medikamentencompliance: Tatsächlich eingenommene Drageemenge in der Prüfphase bezogen auf die einzunehmende Drageemenge in %; ITT-Population

Therapiegruppe	eingenommene Dragees [%]					
	Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Weidenrinde	43	98,6	3,3	98,9	82,4	103,8
Diclofenac	43	98,5	3,0	98,9	88,1	103,8
Placebo	41	97,1	13,4	100,0	56,3	155,0
Gesamt	127	98,1	8,0	99,4	56,3	155,0

Untersuchungstermine

Tabelle 11 zeigt die Dauer der einzelnen Studienabschnitte. Die im Prüfplan vorgesehene Dauer der Auswaschphase von 4 bis 10 Tagen wurde in allen Fällen eingehalten. Während der sechswöchigen Prüfphase war nach dem Prüfplan für die Durchführung der einzelnen Visiten ein Visit-window von ± 3 Tagen vorgesehen.

Insgesamt hielten 5 Patienten der Weidenrindengruppe, 5 der Diclofenac- und 11 der Placebogruppe die vorgegebenen Zeitfenster nicht ein. Bis auf eine Ausnahme (Patient 158, Placebo) handelte es sich bei allen Patienten um vorzeitige Studienabbrecher. Bei Patient 158 wurde die Abschlussuntersuchung erst am Tag 46 durchgeführt, wodurch das Visit-window um einen Tag überschritten wurde. Dieser Patient musste deshalb aus der ATP-Population ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 4.2.6.3 ITT- und ATP-Population, Seite 72).

Tabelle 11: Einhalten der Zeitfenster in den einzelnen Prüfphasen; ITT-Population, Angabe der Zeitspanne in Tagen

Therapiegruppe	Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Dauer der Auswaschphase						
Weidenrinde	43	6,8	0,9	7,0	4,0	8,0
Diclofenac	43	6,8	0,9	7,0	4,0	8,0
Placebo	41	6,5	1,2	7,0	4,0	8,0
Dauer Woche 1+2 (Tag 0 bis Tag 14)						
Weidenrinde	43	14,0	1,4	14,0	8,0	17,0
Diclofenac	43	14,4	1,1	14,0	13,0	17,0
Placebo	41	13,3	2,5	14,0	6,0	17,0
Dauer Wochen 1-6 (Tag 0 bis Tag 42)						
Weidenrinde	38	42,0	1,2	42,0	39,0	45,0
Diclofenac	40	41,5	4,4	42,0	22,0	45,0
Placebo	35	40,7	5,1	42,0	20,0	46,0

4.2.6.2 Verblindung

Während der Studie sind keine Unregelmäßigkeiten aufgetreten, die Rückschlüsse auf eine unzureichende Verblindung zugelassen hätten. Die Notfallkuverts wurden während der Monitorbesuche auf Unversehrtheit überprüft. Eine Ausnahme zur Einhaltung der Verblindung bildet Patient 180, bei dem nach Auftreten zweier schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse eine Entblindung durchgeführt wurde. Dieser Patient brach die Studie am Tag 22 aufgrund einer Unverträglichkeit des Studienmedikamentes (Sodbrennen, positiver Nachweis von okkultem Blut im Stuhl und Mikrohämaturie durch den Hausarzt, Belastungsdyspnoe) ab. Die Entblindung erfolgte 14 Tage nach Studienabbruch, nachdem der Patient 2 Tage zuvor wegen eines Verdachts auf eine tiefe Beinvenenthrombose und eine Gastritis stationär aufgenommen wurde. Bei allen weiteren Patienten war keine vorzeitige Entblindung erforderlich geworden. Der Biometriker erhielt die im Institut für medizinische Informationsverarbeitung (IMI) der Universität Tübingen aufbewahrte Randomisierungsliste erst nach der Durchführung der Abschlusssitzung und dem Schließen der Datenbank.

Eine Überprüfung der Verblindung am Ende der Studie zeigte, dass 43% der Patienten keine Vermutung darüber hatten, mit welchem Prüfmedikament sie in den letzten Wochen behandelt worden waren. Knapp 26% der Patienten vermuteten, mit Placebo behandelt worden zu sein, etwa 25% vermuteten Weidenrinde und knapp 7% Diclofenac als Medikation. Eine richtige Vermutung hatten insgesamt 27 Patienten, knapp 36% der Patienten der Placebogruppe, 20% in der Weidenrindengruppe und etwa 12% in der Diclofenacgruppe. Tabelle 12 gibt eine Übersicht. Die richtigen Vermutungen sind grau unterlegt.

Tabelle 12: Vermutungen der Patienten über die Gruppenzuordnung; grau unterlegt sind richtige Vermutungen (ITT-Population)

Therapiegruppe	Vermutung des Patienten									
	keine Vermutung		Placebo		Weidenrinde		Diclofenac		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Weidenrinde	16	40,0	15	37,5	8	20,0	1	2,5	40	100,0
Diclofenac	22	52,4	2	4,8	13	31,0	5	11,9	42	100,0
Placebo	14	35,9	14	35,9	9	23,1	2	5,1	39	100,0
Gesamt	52	43,0	31	25,6	30	24,8	8	6,6	121*	100,0

* Fehlende Werte bei 6 Patienten.

Die Vermutungen des Arztes zur Gruppenzugehörigkeit unterscheiden sich leicht von denen der Patienten. In über der Hälfte der Fälle äußerte der Prüfarzt, keine Vermutung zu haben. Bei etwa 34% vermutete er Placebo, nur bei knapp 9% Weidenrinde und bei 4% Diclofenac. Richtige Zuordnungen erfolgten für 25 Patienten, bei 40% der Placebogruppe, etwa 10% der Weidenrindengruppe und knapp 12% der Diclofenacgruppe. Die einzelnen Vermutungen des Arztes sind in Tabelle 13 aufgelistet. Grau unterlegt sind wiederum richtige Vermutungen.

Tabelle 13: Vermutungen des Arztes über die Gruppenzugehörigkeit; grau unterlegt sind richtige Vermutungen (ITT-Population)

Therapiegruppe	Vermutung des Arztes									
	keine Vermutung		Placebo		Weidenrinde		Diclofenac		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Weidenrinde	19	45,2	19	45,2	4	9,5	0	0	42	100,0
Diclofenac	26	60,5	7	16,3	5	11,6	5	11,6	43	100,0
Placebo	22	55,0	16	40,0	2	5,0	0	0	40	100,0
Gesamt	67	53,6	42	33,6	11	8,8	5	4,0	125*	100,0

* Fehlende Werte für 2 Patienten.

Sowohl aus den Vermutungen des Patienten als auch des Arztes lassen sich keine Auffälligkeiten erkennen, die für eine systematische Entblindung sprechen.

4.2.6.3 ITT- und ATP-Population

In die ITT-Population wurden protokollgemäß alle 127 Patienten eingeschlossen, die randomisiert und in die Prüfmedikationsphase aufgenommen wurden. Sie umfasst 43 Patienten in der Weidenrindengruppe, 43 in der Diclofenacgruppe und 41 Patienten in der Placebogruppe.

Die Festlegung der ATP-Population erfolgte vor der Dekodierung bei der Abschluss-sitzung in gemeinsamer Absprache mit der Leiterin der klinischen Prüfung, dem Sponsor, dem Biometriker und dem Monitor. Aus der ATP-Population ausgeschlossen wurden insgesamt 17 Patienten, bei denen ein oder mehrere Verstöße gegen das Studienprotokoll vorlagen. 10 Patienten hatten während der Prüfphase entgegen dem Protokoll NSAR bzw. Analgetika aufgrund anderer Erkrankungen eingenommen. Mangelnde Compliance (weniger als 80% der Prüfmedikation eingenommen, bezogen auf die im Prüfzeitraum einzunehmende Drageemenge) führte bei 2 Patienten zum Ausschluss. Der Patient mit der Random-Nummer 158 erhielt im Rahmen eines Rehabilitationsaufenthaltes von Tag 25 bis 43 der Prüfmedikationsphase zusätzliche physikalische Therapien, die nach Entscheidung der Prüffärztin einer nicht-protokollgemäßen Behandlung entsprachen. Dieser Patient überschritt bei der Abschlussvisite zudem das Visit-window von 3 Tagen; die letzte Visite fand bei ihm erst am Tag 46 statt. Bei 4 Patienten zeigte sich im Nachhinein, dass sie fälschlicherweise randomisiert worden waren: Patienten 104 und 287 hatten NSAR und Patient 199 Phytodolor® in der Auswaschphase eingenommen, und Patient 281 erfüllte das Einschlusskriterium WOMAC-Schmerz Tag 0 \geq 3 cm nicht.

Tabelle 14 zeigt alle diese Patienten mit Angabe der einzelnen Ausschlussgründe.

Tabelle 14: Ausschluss einzelner Patienten aus der ATP-Population

Random-Nummer	Therapie	Ausschlussgrund
124	Weidenrinde	Analgetikum (Tramal® long 100) Tag 28-31 wegen starker Schmerzen im LWS-Bereich
141	Weidenrinde	NSAR (Thomapyrin®) Tag 4 und 12 wegen Kopfschmerzen
146	Weidenrinde	NSAR (Aspirin®) am Tag 30 wegen fieberhafter Erkältung
176	Weidenrinde	NSAR (Aspirin®) Tag 6, 9, 10 wegen grippalem Infekt
123	Placebo	NSAR (Aspirin® plus C) am Tag 15 und 37 wegen Kopfschmerzen
138	Placebo	mangelnde Compliance; eingenommene Drageemenge: 56,3%
158	Placebo	zusätzliche physikalische Therapien (Rehabilitationsaufenthalt) Tag 25-43; Visite 4 nicht protokollgemäß (Tag 46)
171	Placebo	Analgetikum (Paracetamol) Tag 33 wegen Migräne
172	Placebo	mangelnde Compliance; eingenommene Drageemenge: 62,5%
178	Placebo	NSAR (Aspirin®) Tag 0 wegen Kopfschmerzen
199	Placebo	Phytodolor® in Auswaschphase
202	Placebo	NSAR (Aspirin®) Tag 22 wegen Kopfschmerzen
104	Diclofenac	NSAR (Diclofenac 75 mg) in Auswaschphase (Tag -4)
114	Diclofenac	NSAR (ASS 500 mg) am Tag 15 wegen Kopfschmerzen
128	Diclofenac	Buscopan® plus (Supp.) Tag 40 wegen Oberbauchbeschwerden (Galle)
281	Diclofenac	Einschlusskriterium WOMAC-Schmerz Tag 0 nicht erfüllt
287	Diclofenac	NSAR (ASS) in Auswaschphase (Tag -6)

4.2.6.4 Studienabbrecher

Insgesamt brachen 21 Patienten die Studie während der sechswöchigen Prüfphase ab. 11 Studienabbrecher waren in der Placebogruppe, von denen 9 aufgrund mangelnder Wirksamkeit die Studie vorzeitig beendeten. 5 der Studienabbrecher waren in der Weidenrindengruppe und 5 in der Diclofenacgruppe. Diese Unterschiede waren statistisch nicht auffällig. Bei 17 der 21 Studienabbrecher wurde die Studie protokollgemäß beendet, so dass diese Patienten in der ATP-Population verbleiben konnten. Die restlichen 4 Patienten begingen Verstöße gegen das Protokoll und wurden aus der ATP-Auswertung ausgeschlossen (siehe 4.2.6.3 ITT- und ATP-Population, Seite 72). In Tabelle 15 sind die einzelnen Studienabbrecher unter Angabe der Gruppenzugehörigkeit, des Abbruchgrundes, des Zeitpunktes des Abbruchs und der Zugehörigkeit zur ATP-Population aufgelistet.

Tabelle 15: Studienabbrecher in der Prüfphase

Random- nummer	Therapie	Studienab- bruch am Tag	Grund	Zugehörigkeit zur ATP-Population
135	Weidenrinde	14	mang. Wirksamkeit	ja
152	Weidenrinde	17	mang. Wirksamkeit	ja
155	Weidenrinde	8	mang. Wirksamkeit	ja
197	Weidenrinde	7	mang. Wirksamkeit	ja
284	Weidenrinde	13	mang. Wirksamkeit	ja
119	Placebo	39	mang. Wirksamkeit	ja
126	Placebo	32	längerer Auslandsaufenthalt	ja
132	Placebo	7	1. Stiftimplantation durch Zahnarzt am Tag 6 2. mang. Wirksamkeit	ja
138	Placebo	8	mang. Wirksamkeit	nein
149	Placebo	35	terminl. Gründe (Urlaubsreise)	ja
172	Placebo	4	mang. Wirksamkeit	nein
178	Placebo	27	mang. Wirksamkeit	nein
192	Placebo	8	mang. Wirksamkeit	ja
199	Placebo	5	mang. Wirksamkeit	nein
201	Placebo	14	mang. Wirksamkeit	ja
291	Placebo	4	mang. Wirksamkeit	ja
166	Diclofenac	22	mang. Wirksamkeit	ja
180	Diclofenac	22	Unverträglichkeit des Studienmedikaments	ja
196	Diclofenac	13	mang. Wirksamkeit	ja
205	Diclofenac	14	mang. Wirksamkeit	ja
290	Diclofenac	14	Unverträglichkeit des Studien- medikaments	ja

4.2.6.5 Statistische Auswertung

Datenmanagement

Alle in den Patientenordnern erfassten Daten wurden am Pharmazeutischen Institut mittels einer doppelten Dateneingabe in einer MS-EXCEL-Datei erfasst. Anschließend wurden die Daten miteinander abgeglichen, mögliche Diskrepanzen zwischen den Datentabellen durch erneute Durchsicht der Patientenordner geklärt und an das Biometrische Zentrum weitergeleitet. Dort wurden die Tabellen mit der Prozedur PROC IMPORT in das statistische Analysesystem SAS importiert.

Nach Durchführung der Datenbankabschlusssitzung (blind review meeting), bei der mit der Leiterin der klinischen Prüfung, dem Sponsor, dem Biometriker und dem Monitor ohne Kenntnis des Randomisierungscode offene Fragen geklärt wurden, und Einarbeiten dieser Korrekturen, konnte die Datenbank geschlossen werden. Nach dem Schließen der Datenbank wurden keine Änderungen mehr vorgenommen.

Verwendete statistische Tests

Wie im Studienprotokoll vorgesehen, wurde nur das Hauptzielkriterium induktiv ausgewertet, alle Nebenzielkriterien wurden deskriptiv bewertet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Auswertungen auf $\alpha = 5\%$ (zweiseitig) festgesetzt. Falls sich in den Nebenzielkriterien p-Werte unter 5% ergaben, wurde statt von statistischer Signifikanz von statistischer Auffälligkeit gesprochen, um den deskriptiven Charakter der Auswertung deutlich zu machen.

Alle Gruppenvergleiche vor Therapiebeginn basieren auf einfachen Mehr-Stichproben-Tests, diese dienen nur der Illustration der Ergebnisse und sind nicht induktiv zu interpretieren. Bei stetigen oder ordinal skalierten Parametern wurde der Kruskal-Wallis-Test gewählt. Nominal skalierte Parameter wurden über Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Das Hauptzielkriterium wurde durch eine ANCOVA ausgewertet, wobei neben der Gruppenzugehörigkeit (klassierte Kovariable) die WOMAC-Baselinewerte (Schmerzindex am Tag 0) als lineare Kovariable und die Anwendung physikalischer Begleittherapien und das Studienzentrum jeweils als binäre Kovariablen einbezogen wurden. Die Aufnahme der Kovariablen Anwendung physikalischer Begleittherapien in das statistische Modell erfolgte, nachdem sich in diesem Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben ($p = 0,0127$, Kruskal-Wallis-Test, siehe auch Physikalische Begleittherapien, Seite 80).

Die Therapieunterschiede wurden durch Bildung entsprechender Kontraste als aus dem Modell geschätzter Effekt mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Im Sinne a priori geordneter Hypothesen wurde zunächst der Vergleich der Weidenrinden- mit der Placebogruppe statistisch ausgewertet, danach der Vergleich von Diclofenac- und Placebogruppe.

Die Auswertung des Hauptzielkriteriums erfolgte damit entsprechend den Vorgaben des Prüfplans.

Ergänzend wurde der Verlauf des WOMAC-Schmerzindexes mit einem repeated-measurement-Modell modelliert, wobei der Zeitpunkt als within-subject-factor und der Baseline-Wert, das Studienzentrum und die physikalischen Begleittherapien als between-subject-factor modelliert wurden. Hierbei wurde eine (in der Zeit) exponentielle Korrelationsfunktion angenommen [Diggle et al. 1994].

Für die Beurteilung der Lebensqualität gemäß SF-36 wurden, analog zum Vorgehen beim Hauptzielkriterium, ebenfalls ANCOVA-Modelle an die Daten angepasst, wobei der jeweilige Baseline-Wert, das Studienzentrum und die physikalische Begleittherapien als Kovariablen geführt wurden.

Hier weicht die Analyse von den Vorgaben des Prüfplans ab, in dem statt einer ANCOVA eine zweifaktorielle ANOVA vorgeschrieben wird, in der die Baseline-Werte nicht als Kovariablen eingehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens für alle Zielparameter wurde das Modell durch die Einführung der Baseline-Werte erweitert. Dieses hat außerdem den Vorteil, dass in der Regel mit der Berücksichtigung der Baseline-Werte eine höhere statistische Power erzielt wird, obwohl aufgrund der Randomisierung die Parameter vor Therapiebeginn in allen Gruppen als identisch verteilt angenommen werden können.

Für die Parameter, für die kein Baseline-Wert vorlag (allgemeine Abschlussbeurteilungen) wurde, wie im Prüfplan vorgesehen, ein ANCOVA-Modell angepasst, in dem neben der Gruppenzugehörigkeit lediglich das Studienzentrum und die Anwendung physikalischer Begleittherapien als Kovariablen modelliert wurden.

Für die Auswertung der Unerwünschten Ereignisse wurden der Cochran-Mantel-Haenszel-Test (Anzahl der betroffenen Patienten) und der Friedman-Test (Häufigkeit pro Patient) verwendet.

4.2.6.6 Schlussfolgerungen zur Einhaltung des Studienprotokolls

Die im Studienprotokoll vorgesehenen Schritte konnten größtenteils wie geplant durchgeführt werden. Während des Studienverlaufes notwendig gewordene Änderungen wurden in Form von Amendment 1 und 2, sowie der Änderung zu Amendment 2 zum Studienprotokoll ergänzt.

Im Amendment 1 wurden durch Aufnahme eines zweiten Prüfzentrums erforderlich gewordene Änderungen insbesondere in der statistischen Auswertung erfasst (siehe Kapitel 3.2.8.3 Ermittlung der Wirksamkeit Seite 43). Wie in Kapitel 3.2.4 Patientenkollektiv, Seite 35, beschrieben, wurde durch das Amendment 2 die Zielpopulation durch Veränderung von Ein- und Ausschlusskriterien erweitert.

Bis auf wenige Ausnahmen wurden die erforderlichen Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten. Die Dokumentation in den Patientenordnern wies nur wenige fehlende Werte auf.

Die statistische Auswertung des Hauptzielparameters wurde nach den Vorgaben des Studienprotokolls durchgeführt. Lediglich bei der Auswertung der Nebenzielparameter wurden begründete Änderungen vorgenommen.

Wichtige Punkte in der Durchführung klinischer Studien sind die Einhaltung der Randomisierung und Verblindung. Wie unter Kapitel 4.2.5.1 Screening und Randomisierung der Patienten, Seite 69, und Kapitel 4.2.6.2 Verblindung, Seite 71, beschrieben, kann von einer erfolgreichen Randomisierung und Verblindung ausgegangen werden.

Insgesamt gesehen lässt sich festhalten, dass die Studie in guter Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll und den GCP-Richtlinien erfolgt ist.

4.2.7 Wirksamkeit

4.2.7.1 Demographische Daten und andere Basisdaten

Tabelle 16 gibt eine Zusammenfassung über die zu Studienbeginn erfassten demographischen und anamnestischen Basisdaten. Eine genaue Erläuterung folgt in den nachfolgenden Abschnitten.

Tabelle 16: Vergleich der Behandlungsgruppen: Demographische und anamnestische Basisdaten zu Studienbeginn. Angegeben sind Mittelwerte, in Klammern die Standardabweichungen; ITT-Population

Parameter		Weidenrinde (n=43)	Diclofenac (n=43)	Placebo (n=41)
Alter (Jahre)		62,9 (7,2)	61,2 (6,6)	62,4 (8,9)
Geschlecht (M/W)		22/21	15/28	16/25
Körpergewicht (kg)	männlich	90,3 (14,5)	89,7 (12,4)	87,8 (12,4)
	weiblich	72,7 (10,5)	74,7 (12,2)	74,4 (10,4)
Körpergröße (cm)	männlich	177,3 (5,9)	174,8 (4,2)	174,6 (4,3)
	weiblich	165,4 (6,0)	164,2 (5,8)	164,0 (5,2)
BMI (kg/m ²)	männlich	28,8 (4,6)	29,3 (3,9)	28,8 (4,1)
	weiblich	26,6 (3,9)	27,7 (4,5)	27,7 (3,7)
Coxarthrose/Gonarthrose		8/35	15/28	14/27
Arthrose unilateral/bilateral		9/34	11/32	13/28
Krankheitsdauer (Jahre)		8,8 (6,4)	8,5 (6,2)	10,9 (8,6)
Lokalisation des Prüfgelenkes (re/li/beidseitig ¹)		22/18/3	25/16/2	18/21/2
Schwere Erkrankungen des Bewegungsapparates ja/nein		2/41	4/39	3/38
Vorbehandlung mit Analgetika/ NSAR ja/nein		24/19	28/15	26/15
Rheumasalben ja/nein		14/29	12/31	11/30
physikalische Begleittherapien ja/nein		5/38	17/26	11/30
Prüfzentrum	Tübingen	39	39	37
	Filderklinik	4	4	4

¹ Bei 7 Patienten waren beide Gelenke gleich stark betroffen, was sich während des Studienverlaufs nicht veränderte.

Demographische Basisdaten

Insgesamt wurden 127 Patienten endgültig in die Studie aufgenommen und bildeten die ITT-Population. Jeweils 43 Patienten wurden mit Weidenrindenextrakt und Diclofenac behandelt, 41 Patienten mit Placebo. Im Prüfzentrum Tübingen wurden

115 Patienten (etwa 90%) behandelt, in der Filderklinik 12 (etwa 10%). Innerhalb der Prüfzentren ist die Aufteilung in die 3 Behandlungsgruppen nahezu identisch, was aufgrund der Blockrandomisierung (Blockgröße $n = 6$) auch zu erwarten war.

Von den 127 Patienten waren 53 Patienten männlich und 74 weiblich. Vergleicht man die geschlechtsspezifische Verteilung in den 3 Behandlungsgruppen, so zeigt sich in der Weidenrindengruppe ein annähernd gleicher Anteil von Männern und Frauen, wohingegen in der Diclofenac- und der Placebogruppe der Frauenanteil mit 65% bzw. 61% leicht überwiegt.

In der Altersverteilung sind die 3 Gruppen nahezu identisch, das durchschnittliche Alter der Patienten lag in allen Behandlungsgruppen bei etwa 62 Jahren.

Das mittlere Gewicht der Patienten lag in der Weidenrindengruppe für Männer bei etwa 90 kg, für Frauen bei 73 kg. In der Diclofenacgruppe lag das mittlere Gewicht für Männer ebenfalls bei 90 kg, für Frauen mit 75 kg etwa 2 kg höher als in der Weidenrindengruppe. In der Placebogruppe wiesen die Männer ein durchschnittliches Gewicht von 88 kg auf, die Frauen lagen bei 74 kg.

Die Größenverteilungen streuten für männliche Patienten in allen 3 Behandlungsgruppen um einen Mittelwert von etwa 176 cm und für weibliche Patienten um 164 cm. Der BMI war unter den männlichen Patienten der 3 Behandlungsgruppen annähernd gleich, bei den Frauen war er in der Weidenrindengruppe minimal niedriger.

Anamnestiche Basisdaten

90 Patienten litten an einer Gonarthrose und 37 Patienten an einer Coxarthrose. In der Diclofenac- und in der Placebogruppe entspricht das Verhältnis von Cox- und Gonarthrose ungefähr dem der gesamten Studienpopulation; in der Weidenrindengruppe ist ein höherer Anteil an Gonarthrose-Patienten auffällig.

Die Mehrheit der Patienten (74%) wies einen bilateralen Krankheitsbefall auf. Dieser ist auf die 3 Gruppen annähernd gleich verteilt. Die Lokalisationsverteilung des Prüfgelenkes war in allen 3 Behandlungsgruppen annähernd gleich. Die mittlere Dauer der Arthrose betrug bei allen Patienten etwa 9 Jahre.

Die meisten Patienten wiesen neben der Arthrose keine weiteren schweren Erkrankungen des Bewegungsapparates auf. In allen 3 Behandlungsgruppen betrug der Anteil der Patienten mit schweren Erkrankungen des Bewegungsapparates unter 10%.

Eine Untersuchung der Prämedikation aller Patienten in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn zeigte, dass mit 56 bis 65% der Patienten der Großteil eine medikamentöse Vorbehandlung der Arthrose hatte. Was die Anwendung von Rheumasalben betrifft, so wendeten in allen 3 Behandlungsgruppen zwischen 27 und 33% der Patienten Rheumasalben zur Behandlung der Arthrose an.

Ein Vergleich der beschriebenen Basisparameter in Bezug auf statistische Unterschiede zwischen den 3 Behandlungsgruppen war unauffällig, in dem Sinn, dass der p-Wert des entsprechenden Tests unter 5% liegt.

Physikalische Begleittherapien

In der Studienphase war die Weiterführung physikalischer Therapien, wie Krankengymnastik, Elektrotherapie, Massagen, Hydrotherapie oder Thermotheapie möglich, sofern diese Behandlungen in ihrer Art und Häufigkeit vor und während des Studienverlaufs konstant gehalten wurden.

Um eine eindeutige Auswertung der Studienergebnisse zu ermöglichen, wurden diese Behandlungen jeweils mit genauer Art und Datum im Patiententagebuch und im Patientenordner festgehalten. Da oftmals keine eindeutige Zuordnung möglich war, aus welchem Grund diese Therapien eingesetzt wurden und inwiefern sie das Prüfgelenk betrafen, wurden generell alle physikalischen Begleittherapien dokumentiert.

Zwischen den einzelnen Studiengruppen zeigten sich hinsichtlich der physikalischen Begleittherapien deutliche Unterschiede. Die Patienten der Weidenrindengruppe hatten deutlich weniger häufig eine physikalische Therapie aufzuweisen. Nur 5 Patienten (ca. 12%) in der Weidenrindengruppe im Vergleich zu 17 Patienten (ca. 40%) der Diclofenacgruppe und 11 Patienten (ca. 27%) der Placebogruppe der ITT-Population unterzogen sich während des Studienverlaufes einer oder mehrerer physikalischer Therapien. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,0127 statistisch auffällig (Chi-Quadrat-Test). Die Auswertung der ATP-Population ergibt einen p-Wert von 0,0156.

Da keine Unregelmäßigkeiten während des Randomisierungsprozesses aufgetreten waren, ist davon auszugehen, dass der Unterschied zufallsbedingt ist und hier eine Ungleichheit aufgetreten ist, wie sie definitionsgemäß bei jedem zwanzigsten Parameter auftritt.

Um trotzdem Interpretationsschwierigkeiten bei der Analyse des Hauptzielparameters vorzubeugen, die aufgrund der statistisch auffälligen Ungleichheit bei den physikalischen Begleittherapien entstehen könnten, wurde dieser Parameter in das statistische ANCOVA-Modell als Kovariable aufgenommen (siehe Kapitel 4.2.6.5 Statistische Auswertung, Seite 75)

4.2.7.2 Zielparameter – Basisdaten

Die Werte der Zielparameter der einzelnen Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt Tag 0 (Visite 2) sind in Tabelle 17 dargestellt. Die drei Gruppen wiesen in allen Zielparametern am Tag 0 nahezu identische Baseline-Werte auf. Eine Analyse auf statistische Signifikanz ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis-Test) war unauffällig und zeigt, dass die Behandlungsgruppen gut vergleichbar sind.

Tabelle 17: Basisdaten der Zielparameter zum Zeitpunkt Tag 0 (Visite 2); angegeben sind die Mittelwerte (SD) der ITT-Population.

	Weidenrinde (n=43)	Diclofenac (n=43)	Placebo (n=41)
WOMAC-Index (10 cm-VAS; Optimum: 0 cm)			
Schmerz	4,8 (1,2)	4,9 (1,4)	5,0 (1,7)
Steifigkeit	5,0 (2,1)	5,3 (2,1)	5,1 (1,7)
Funktionsfähigkeit	4,8 (1,5)	4,9 (1,7)	5,0 (1,4)
Gesamtscore	4,9 (1,3)	5,0 (1,5)	5,0 (1,3)
SF-36 (Normierung 0 auf 100; Optimum: 100)			
körperlicher Summenscore*	31,4 (9,1)	30,9 (7,9)	31,9 (8,2)
psychischer Summenscore*	56,7 (9,9)	54,5 (11,1)	53,7 (14,0)

* Bei einem Patienten der Weidenrindengruppe konnte der SF-36 nicht vollständig ausgewertet werden.

4.2.8 Analyse der Wirksamkeitsparameter

4.2.8.1 Übersicht über die Ergebnisse der ITT-Population

Tabelle 18: Veränderung der Mittelwerte der Wirksamkeitsparameter während des Studienverlaufes der ITT-Population

Parameter	Gruppe	Zeitpunkt					Tag 42- Tag 0 Differenz der Mittelwerte innerhalb der Gruppen	Tag 42 - Tag 0 Geschätzter Unterschied Weidenrinde versus Placebo mittels ANCOVA	Tag 42 - Tag 0 Geschätzter Unterschied Diclofenac versus Placebo mittels ANCOVA
		Tag (-4)	Tag 0	Tag 14	Tag 28	Tag 42			
WOMAC-Index (10 cm-VAS; Optimum: 0 cm)									
Schmerz	W	4,4	4,8	4,2	3,9	4,1	-0,8		
	P	4,8	5,0	4,4	4,5	4,5	-0,5	-0,28	-1,80
	D	4,7	4,9	2,6	2,6	2,6	-2,3	(p = 0,5479)	(p = 0,0002)
Steifigkeit	W	4,7	5,0	4,8	4,5	4,6	-0,4		
	P	5,2	5,1	4,3	4,6	4,6	-0,5	0,11	-1,84
	D	5,4	5,3	3,1	3,0	2,8	-2,4	(p = 0,8243)	(p = 0,0004)
Funktionsfähigkeit	W	4,4	4,8	4,3	4,3	4,0	-0,8		
	P	4,8	5,0	4,5	4,6	4,5	-0,5	-0,25	-1,64
	D	5,0	4,9	2,8	2,8	2,8	-2,1	(p = 0,5447)	(p = 0,0001)
Gesamtscore	W	4,5	4,9	4,3	4,1	4,2	-0,7		
	P	4,9	5,0	4,4	4,5	4,5	-0,5	-0,17	-1,76
	D	5,0	5,0	2,8	2,8	2,7	-2,3	(p = 0,6940)	(p < 0,0001)
SF-36 (Normierung auf 0 bis 100; Optimum: 100)									
körperlicher Summenscore	W ¹		31,4			33,1	1,2		
	P		31,9			30,7	-1,2	2,36	7,94
	D		30,9			37,7	6,8	(p = 0,2364)	(p = 0,0001)
psychischer Summenscore	W ¹		56,7			53,7	-2,3		
	P		53,7			53,2	-0,5	-1,81	-0,64
	D		54,5			53,3	-1,1	(p = 0,4088)	(p = 0,7685)
Gesamturteil - Wirksamkeit (10 cm-VAS; Optimum: 0 cm)									
Patient	W		(5,0) ³	5,0	4,8	4,6	-0,4		
	P		(5,0) ³	4,7	4,7	4,5	-0,5	0,10	-1,84
	D ²		(5,0) ³	2,7	2,7	2,6	-2,4	(p = 0,8433)	(p = 0,0002)
Arzt	W ⁴		(5,0) ³			4,5	-0,5		
	P ⁴		(5,0) ³			4,1	-0,9	0,41	-0,76
	D		(5,0) ³			3,3	-1,7	(p = 0,3034)	(p = 0,0525)
Gesamturteil - Verträglichkeit (10 cm-VAS; Optimum: 0 cm)									
	W ⁵					1,3			
	P ⁵					1,5	-0,17	0,17	
	D					1,6	(p = 0,6791)	(p = 0,6803)	

W: Weidenrinde, P: Placebo, D: Diclofenac

¹ 1 Patient lieferte am Tag 0 keinen vollständig auswertbaren SF-36

² 1 Patient lieferte am Tag 14 und Tag 28 kein Gesamturteil ab

³ Bezugswert beim Gesamturteil = unveränderter Zustand

⁴ fehlende Werte bei Studienabbruchern

⁵ fehlende Werte bei jeweils 1 Patienten

4.2.8.2 ITT-Analyse des Hauptzielparameters WOMAC-Schmerz

Wie Tabelle 18 und Tabelle 32 (Datenanhang) zeigen, verringerte sich der WOMAC-Schmerzscore in der Weidenrindengruppe im Mittelwert von 4,8 cm am Tag 0 auf 4,1 cm am Tag 42. Im Median blieb der WOMAC-Schmerzwert in dieser Gruppe mit 4,5 cm am Tag 0 und 4,4 cm am Tag 42 nahezu unverändert. Am Tag 28 ist der leichte Abfall der Schmerzen mit 0,9 cm im Mittelwert am größten.

In der Diclofenacgruppe hingegen ist eine deutliche Verringerung des WOMAC-Schmerzwertes zu beobachten: Im Mittelwert trat eine Reduktion von 4,9 cm auf 2,6 cm, im Median von 4,4 cm auf 1,9 cm auf. Diese deutliche Schmerzreduktion war bereits nach einer zweiwöchigen Behandlungsdauer zu erkennen und veränderte sich während den weiteren vier Behandlungswochen nicht mehr wesentlich.

Betrachtet man die Placebogruppe, so erkennt man innerhalb der sechs Behandlungswochen eine leichte Reduktion im WOMAC-Schmerzwert von 5,0 cm auf 4,5 cm im Mittelwert bzw. von 4,7 cm auf 3,9 cm im Median. Eine maximale Verbesserung mit 0,7 cm im Mittelwert trat am Tag 14 auf.

Die Veränderung des WOMAC-Schmerzscore ist in Abbildung 20 (Absolutwerte) dargestellt; Abbildung 21 zeigt die Veränderungen des Hauptzielparameters im Vergleich zu Tag 0 (Baseline). Deutlich zu erkennen ist in beiden Abbildungen das schnelle Ansprechen auf die Diclofenac-Therapie; in dieser Behandlungsgruppe ist bereits am Tag 14 eine deutliche Schmerzreduktion zu erkennen, die sich in den weiteren vier Studienwochen nicht mehr vergrößert. Die Weidenrindengruppe zeigte nur eine minimale Schmerzreduktion, die kaum über die der Placebogruppe hinausgeht. Der beobachtete Unterschied zwischen Weidenrinde und Placebo beträgt am Tag 42 0,3 cm und ist deutlich geringer als in der Planungsphase der Studie mit 0,94 cm angenommen. Zwischen Diclofenac und Placebo zeigte sich im Hauptzielparameter am Tag 42 eine Differenz von 1,8 cm. In Tabelle 33 (Datenanhang) sind die Veränderungen des WOMAC-Schmerzscore im Vergleich zu Tag 0 (Baseline) angegeben.

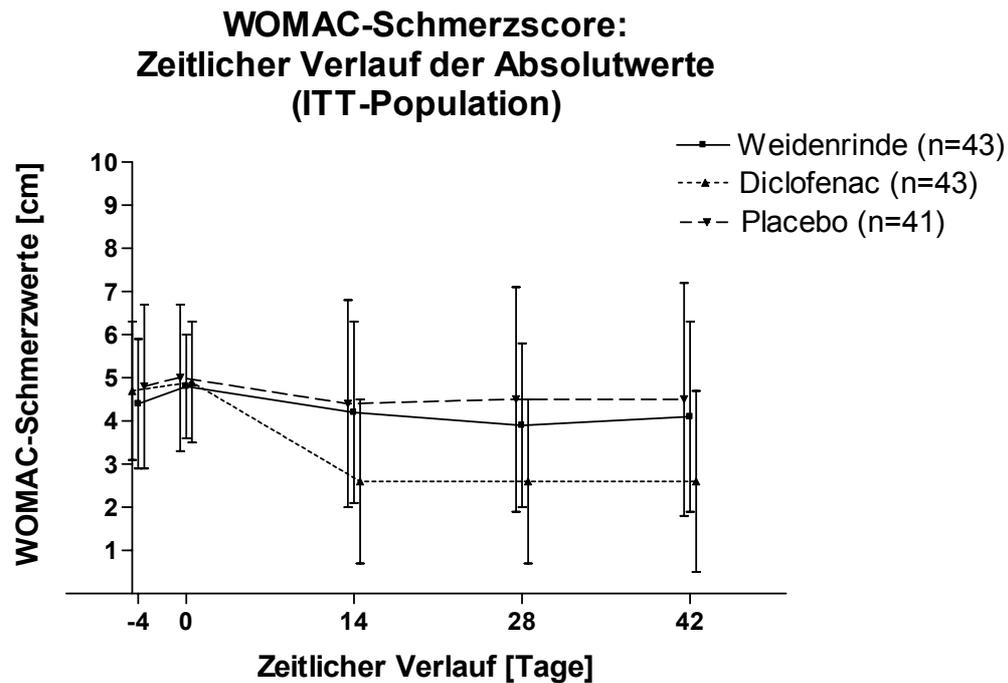


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der WOMAC-Schmerz-Absolutwerte der 3 Behandlungsgruppen über den Studienverlauf (ITT-Population). Angegeben sind die Mittelwerte \pm SD.

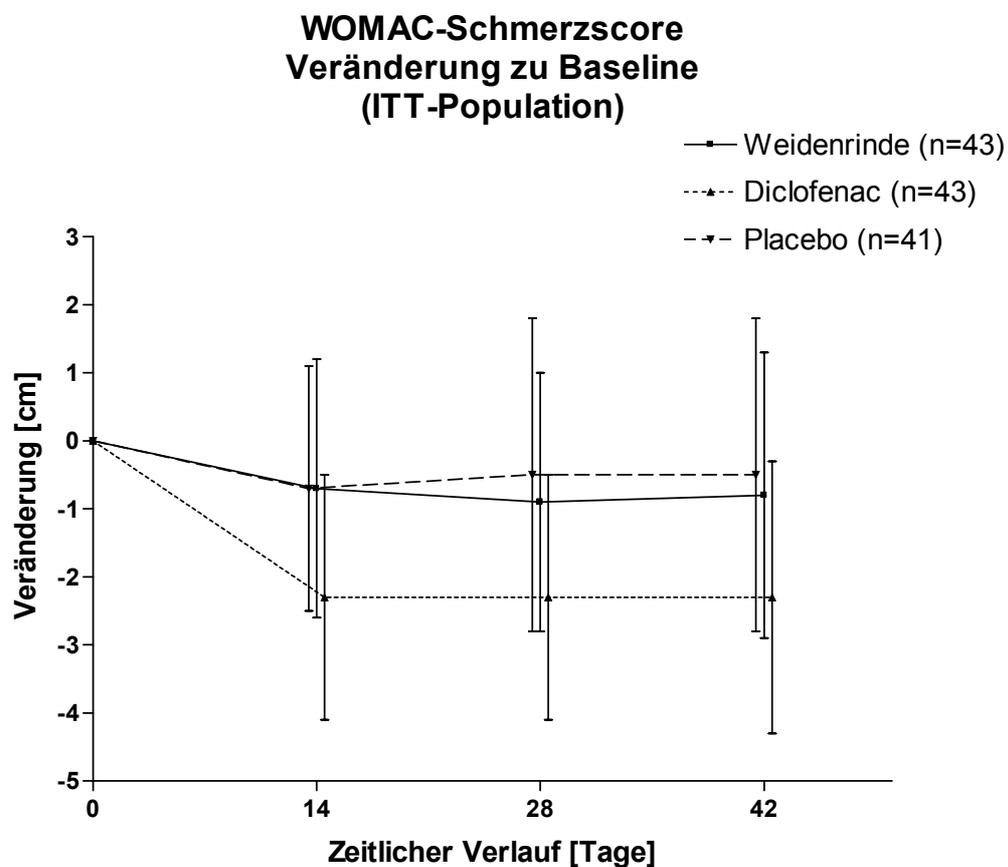


Abbildung 21: Veränderungen des WOMAC-Schmerzscore der 3 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Baseline (Tag 0) (ITT-Population). Angegeben sind die Mittelwerte \pm SD.

Trägt man die WOMAC-Schmerzscore eines jeden Patienten für Tag 0 und Tag 42 nach Behandlungsgruppen getrennt auf, resultiert daraus die in Abbildung 22 aufzufindende Darstellung. Die Veränderung des Mittelwertes ist fett markiert.

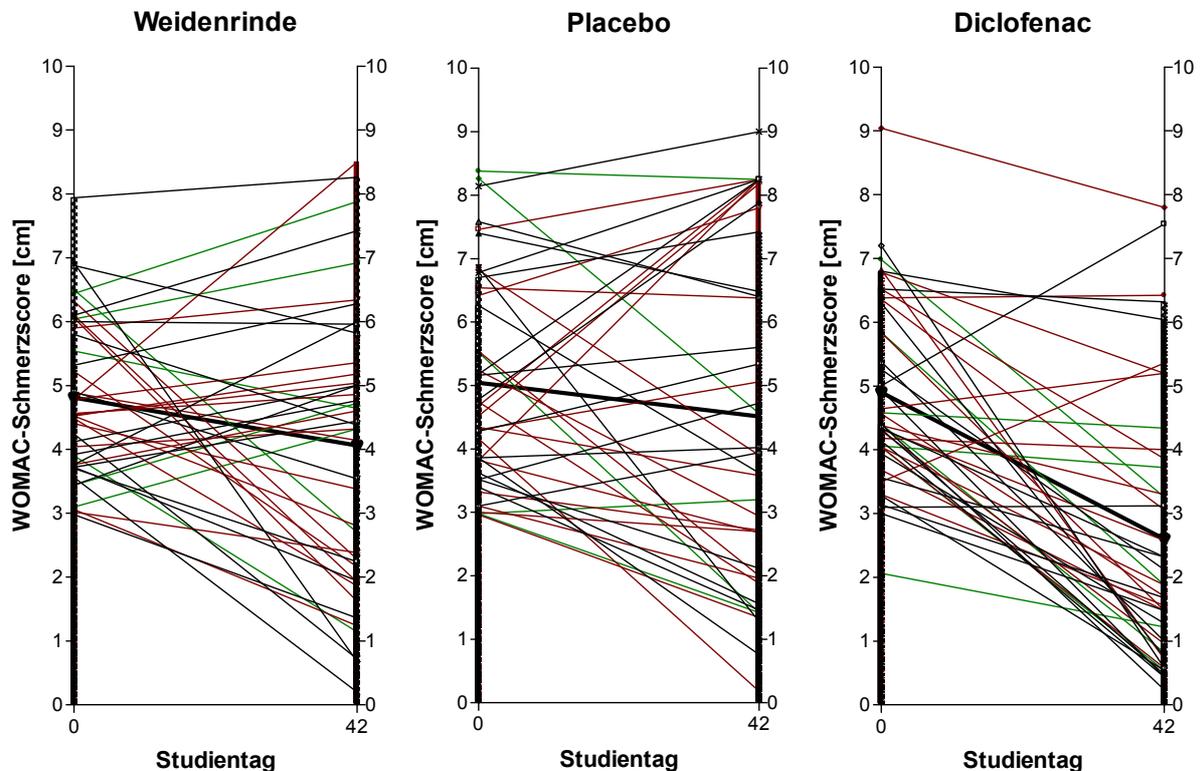


Abbildung 22: Einzeldaten des WOMAC-Schmerzscore Tag 0 und Tag 42. Veränderung der Mittelwerte: fette Linie (ITT-Population)

Statistische Auswertung

Innerhalb eines ANCOVA-Modells, in das Prüfzentrum, physikalische Begleittherapien und der Baselinewert WOMAC-Schmerz als Kovariablen eingehen, ist der Unterschied zwischen der Weidenrinden- und der Placebogruppe statistisch nicht signifikant ($p = 0,5479$). Adjustiert bezüglich dieser Kovariablen wird lediglich ein Therapievorteil für die Weidenrinde von $-0,28$ cm geschätzt (95%-C.I.: $-1,21$ bis $0,64$ cm).

In dieser Studie gelang es daher nicht, die Überlegenheit des Weidenrindenextraktes über Placebo anhand des gewählten Hauptzielparameters statistisch signifikant zu belegen.

Im Sinne der a priori geordneten Hypothesen ist der Unterschied zwischen Diclofenac und Placebo nicht mehr statistisch induktiv zu überprüfen. Im Sinne einer explorativen Analyse zeigt sich ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen den beiden Gruppen von $-1,80$ cm (95%-C.I.: $-2,72$ bis $-0,88$ cm, $p = 0,0002$).

Zusätzliche ANCOVA-Analysen zu den Veränderungen im WOMAC-Schmerzscore am Tag 14 und Tag 28 bestätigen das Ergebnis, dass ein Therapievorteil der Weidenrinde gegenüber Placebo nicht zu belegen ist (Tabelle 19, Abbildung 23).

Tabelle 19: Geschätzte Gruppenunterschiede im Subscore WOMAC-Schmerz in [cm], ausgewertet mit einer einfachen ANCOVA (ITT-Population)

Gruppenvergleich	Zeitpunkt	geschätzter Unterschied	untere 95%-C.I.-Grenze	obere 95%-C.I.-Grenze	p-Wert
Weidenrinde vs Placebo	Tag 14	-0,05	-0,85	0,75	0,9006
Weidenrinde vs Placebo	Tag 28	-0,49	-1,34	0,37	0,2612
Weidenrinde vs Placebo	Tag 42	-0,28	-1,21	0,64	0,5479
Diclofenac vs Placebo	Tag 14	-1,66	-2,45	-0,86	<0,0001
Diclofenac vs Placebo	Tag 28	-1,84	-2,69	-0,99	<0,0001
Diclofenac vs Placebo	Tag 42	-1,80	-2,72	-0,88	0,0002

**WOMAC-Schmerzscore:
Veränderung zu Baseline nach
Auswertung mittels ANCOVA
(ITT-Population)**

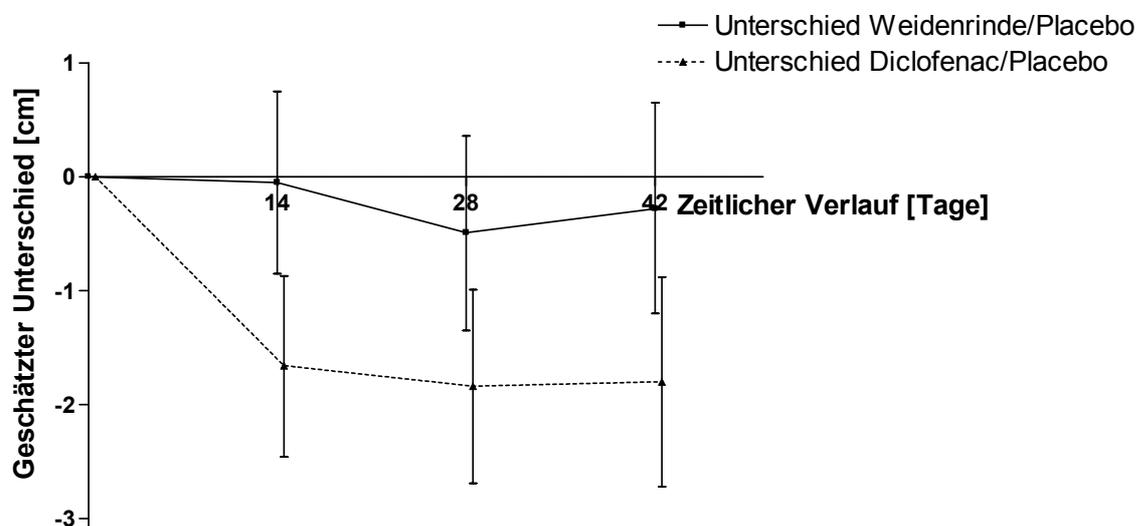


Abbildung 23: Veränderung des WOMAC-Schmerzscore gegenüber Studienbeginn. Dargestellt sind die mittels ANCOVA berechneten Gruppenunterschiede Weidenrinde versus Placebo und Diclofenac versus Placebo mit den 95%-Konfidenzintervallen (ITT-Population)

Ein alternatives repeated-measurement-ANCOVA-Modell, in das statt des Einzelzeitpunktes Tag 42 alle drei Erhebungszeitpunkte nach Randomisierung eingehen, bestätigt diese Ergebnisse (Tabelle 20). Hier ist der geschätzte Vorteil für die Weidenrinde gegenüber Placebo am Tag 42 -0,30 cm (95%-C.I.: -1,15 bis 0,56 cm; $p = 0,4930$).

Der Vergleich von Diclofenac und Placebo zeigt in der repeated-measurement-ANCOVA für den Tag 42 statistisch auffällige Unterschiede von geschätzten -1,79 cm (95%-C.I.: -2,64 bis -0,93 cm; $p < 0,0001$). Dabei wird bereits zu Tag 14 ein relevanter Unterschied von -1,67 cm geschätzt (95%-C.I.: -2,52 bis -0,82 cm; $p = 0,0001$). Die Ergebnisse dieser Modelle stimmen dabei in hohem Maße mit denen der einfachen ANCOVA überein. Die Ergebnisse sind damit als stabil einzuschätzen, d.h. robust gegenüber Abweichungen in den statistischen Modellannahmen.

Tabelle 20: Geschätzte Gruppenunterschiede im Subscore WOMAC-Schmerz in [cm], ausgewertet mit einer repeated-measurement-ANCOVA (ITT-Population)

Gruppenvergleich	Zeitpunkt	geschätzter Unterschied	untere 95%-C.I.-Grenze	obere 95%-C.I.-Grenze	p-Wert
Weidenrinde vs Placebo	Tag 14	-0,04	-0,89	0,82	0,9285
Weidenrinde vs Placebo	Tag 28	-0,47	-1,32	0,39	0,2849
Weidenrinde vs Placebo	Tag 42	-0,30	-1,15	0,56	0,4930
Diclofenac vs Placebo	Tag 14	-1,67	-2,52	-0,82	0,0001
Diclofenac vs Placebo	Tag 28	-1,82	-2,67	-0,97	<0,0001
Diclofenac vs Placebo	Tag 42	-1,79	-2,64	-0,93	<0,0001

Poweranalyse

Neben der fehlenden statistischen Signifikanz zeigt auch die Größe der geschätzten Effekte – der Therapievorteil der Weidenrinde ist gegenüber Placebo deutlich unter 1 cm – dass innerhalb des gewählten Studiensettings kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen zu erwarten ist. Wie in Tabelle 21 zu sehen, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass der wahre Effekt 0,5 cm oder größer ist, 32%, ein Effekt von 1 cm oder mehr ist mit 6%iger Wahrscheinlichkeit anzunehmen und die Wahrscheinlichkeit, dass der Unterschied zwischen Weidenrinden- und der Placebogruppe mindestens 1,5 cm beträgt, liegt unter 1%.

Tabelle 21: Poweranalyse – Wahrscheinlichkeiten, verschieden große Weidenrindeneffekte in dem gewählten Studiensetting übersehen zu haben

	Größe des wahren Effektes		
	0,5 cm	1,0 cm	1,5 cm
Wahrscheinlichkeit	0,3206	0,0625	0,0046

4.2.8.3 ITT-Analyse der Nebenzielparameter

WOMAC-Steifigkeitsscore

In der Veränderung des WOMAC-Steifigkeitsscores sind ähnlich deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Wiederum lassen sich die geringen, aber konsistenten Unterschiede zwischen der Weidenrinden- und der Placebogruppe nicht belegen. Die Weidenrindengruppe erfuhr, ausgehend von einem Steifigkeitsscore am Tag 0 von 5,0 cm (Mittelwert), eine Reduktion um 0,4 cm, die Placebogruppe eine Reduktion von 5,1 cm um 0,5 cm. Die Diclofenacgruppe hingegen zeigt während der sechswöchigen Behandlungsdauer im Steifigkeitsscore eine Abnahme um 2,4 cm, ausgehend von 5,3 cm. Absolutwerte und Veränderungen der WOMAC-Steifigkeitsscores der 3 Behandlungsgruppen zu den einzelnen Visiten sind in Tabelle 35 und Tabelle 36 (Datenanhang) aufzufinden. Eine graphische Darstellung der Absolutwerte gibt Abbildung 24.

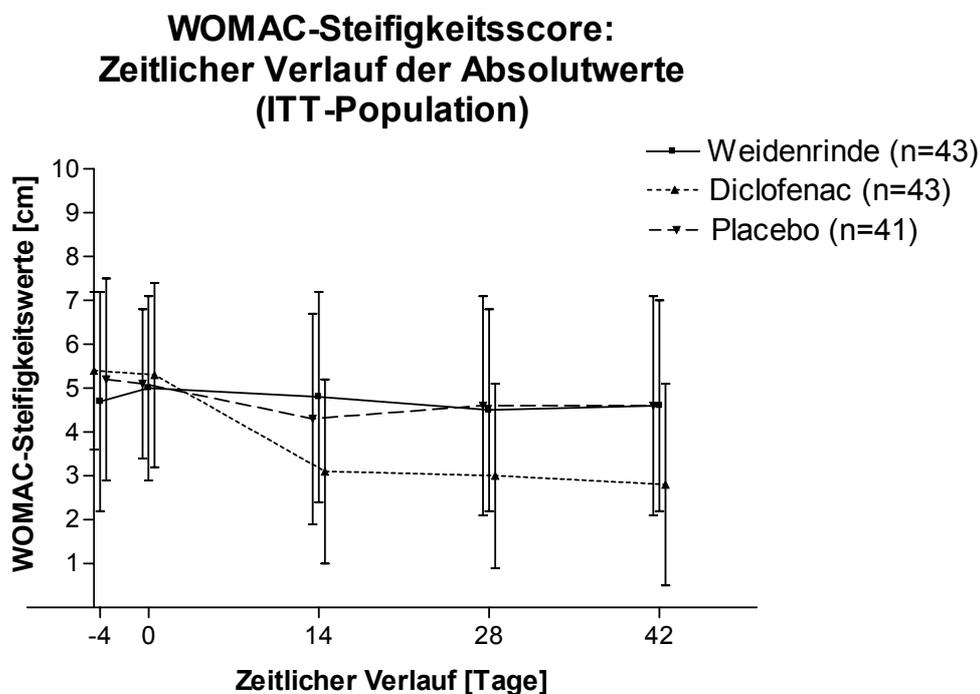


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der Absolutwerte des WOMAC-Steifigkeitsscores der 3 Behandlungsgruppen. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SD (ITT-Population).

Untersucht man die Veränderung des WOMAC-Steifigkeitsscores auf statistisch auffällige Unterschiede, so ergibt sich in der einfachen ANCOVA für die Auswertung Weidenrinde versus Placebo am Tag 42 ein p-Wert von 0,8243 (95%-C.I.: -0,88 bis 1,11 cm), der geschätzte Unterschied beträgt 0,11 cm zuungunsten der Weidenrinde. Die repeated-measurement-ANCOVA ergibt für diesen Unterschied am Tag 42 ebenfalls einen geschätzten Unterschied von 0,11 cm (95%-C.I.: -0,81 cm bis 1,04 cm; $p = 0,8082$). Für die Auswertung Diclofenac versus Placebo zeigt sich ein deutlicher Therapievorteil des Diclofenacs. Dieser ist ähnlich groß wie beim WOMAC-Schmerzscore und statistisch auffällig: Die Auswertung mittels ANCOVA

liefert einen geschätzten Unterschied von -1,84 cm (95%-C.I.: -2,84 bis -0,85 cm; $p = 0,0004$), die repeated-measurement-ANCOVA einen geschätzten Unterschied von -1,86 cm bei $p < 0,0001$ (95%-C.I.: -2,78 bis -0,94 cm).

WOMAC-Funktionsfähigkeit

Die Ergebnisse für den WOMAC-Subscore „körperliche Funktionsfähigkeit“ zeigen in der Weidenrinden- und in der Placebogruppe nur eine geringfügige Verbesserung im Mittelwert um 0,8 cm bzw. 0,5 cm, ausgehend von 4,8 cm bzw. 5,0 cm auf. Deutlich wiederum ist die Verbesserung der Diclofenacgruppe mit einer Reduktion von 4,9 cm auf 2,8 cm. Die Absolutwerte und die Veränderungen im Vergleich zu Tag 0 sind im Datenanhang (Tabelle 37 und Tabelle 38) aufgeführt. Der zeitliche Verlauf der Absolutwerte ist in Abbildung 25 dargestellt.

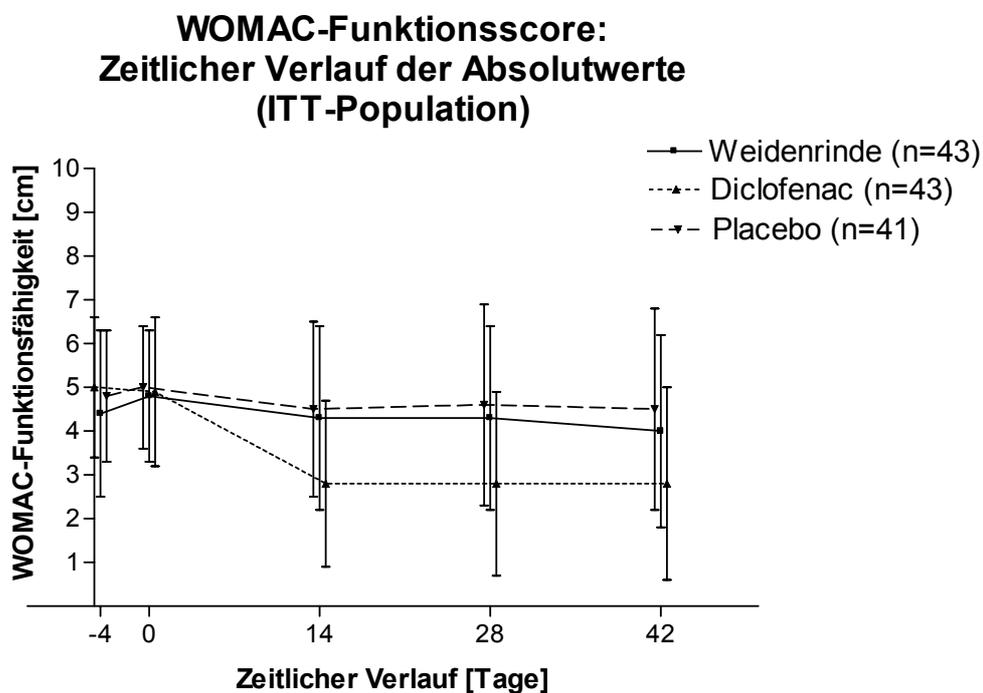


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der Absolutwerte des WOMAC-Funktionsscores der 3 Behandlungsgruppen. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SD (ITT-Population).

Die Auswertung des WOMAC-Funktionsscores zeigt für die ITT-Population leichte, aber statistisch unauffällige Vorteile der Weidenrindengruppe gegenüber Placebo. Mit einem geschätzten Unterschied von -0,25 cm (95%-C.I.: -1,08 bis 0,58 cm; $p = 0,5447$, einfache ANCOVA) und ebenfalls -0,25 cm in der repeated-measurement-ANCOVA (95%-C.I.: -1,02 bis 0,52 cm; $p = 0,5219$) ist dieser Vorteil weit entfernt von einer klinischen Relevanz.

Ein Vergleich von Diclofenac- und Placebogruppe anhand der einfachen ANCOVA zeigt mit einem p -Wert von 0,0001 einen statistisch auffälligen Unterschied zugunsten des Diclofenacs. Der geschätzte Gruppenunterschied beträgt -1,64 cm (95%-C.I.: -2,47 bis -0,82 cm). Die repeated-measurement ANCOVA gibt für diesen Vergleich einen Unterschied von -1,65 cm (95%-C.I.: -2,41 bis -0,88 cm; $p < 0,0001$).

WOMAC-Gesamtscore

Es zeigt sich die Überlegenheit der Diclofenacgruppe im WOMAC-Gesamtscore in einer Verbesserung im Mittelwert von 5,0 cm auf 2,7 cm, verglichen mit einer Verbesserung in der Weidenrindengruppe von 4,9 cm auf 4,2 cm und in der Placebogruppe von 5,0 cm auf 4,5 cm. Eine Auflistung der Absolutwerte des WOMAC-Gesamtscores und der Veränderung im Vergleich zu Tag 0 ist im Datenanhang in Tabelle 39 und Tabelle 40 aufzufinden, der graphische Verlauf der Absolutwerte in Abbildung 26.

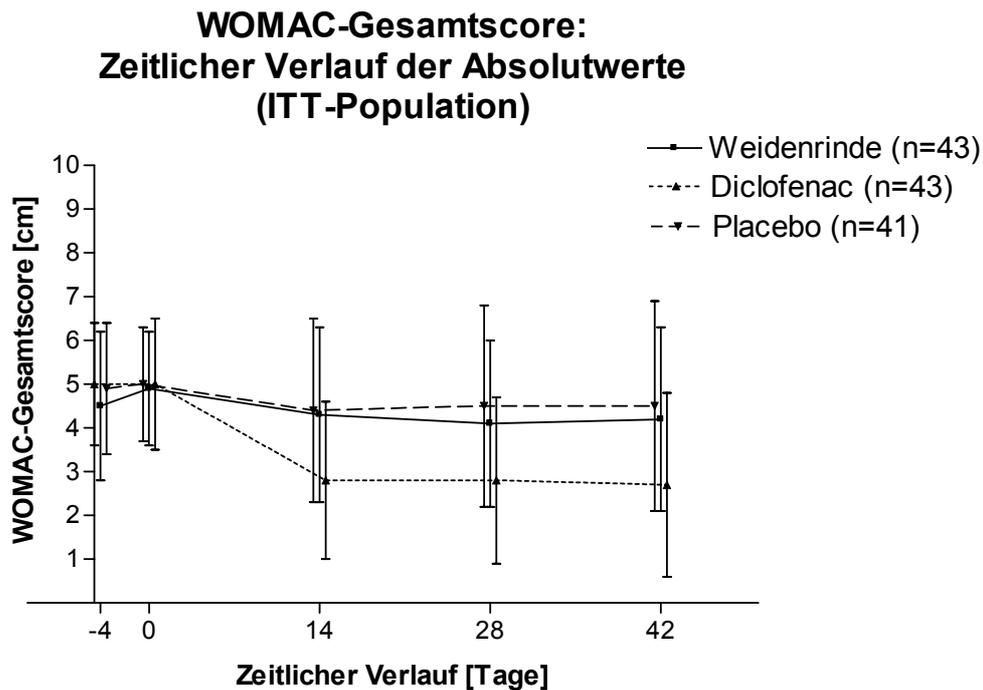


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der Absolutwerte des WOMAC-Gesamtscores der 3 Behandlungsgruppen. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SD (ITT-Population).

Wertet man mittels einer einfachen ANCOVA die Unterschiede zwischen den Gruppen aus, so ergibt sich zwischen Weidenrinde und Placebo am Tag 42 kein statistisch auffälliger Unterschied ($p = 0,6940$). Der geschätzte Unterschied beträgt $-0,17$ cm zugunsten der Weidenrinde (95%-C.I.: $-1,04$ bis $0,69$ cm). Die Auswertung der repeated-measurement-ANCOVA liefert für diesen Vergleich einen geschätzten Unterschied von $-0,18$ cm (95%-C.I.: $-0,97$ bis $0,62$ cm, $p = 0,6624$).

Die Auswertung Diclofenac versus Placebo zeigt in der einfachen ANCOVA einen geschätzten Unterschied von $-1,76$ cm und einen p -Wert $< 0,0001$ (95%-C.I.: $-2,62$ bis $-0,90$ cm). Die repeated-measurement-ANCOVA ergibt ebenfalls einen geschätzten Unterschied von $-1,76$ cm und $p < 0,0001$ (95%-C.I.: $-2,55$ bis $-0,97$ cm).

Lebensqualität erfasst anhand des SF-36

Betrachtet man die Veränderungen im Nebenzielparameter Lebensqualität anhand des SF-36, so sind von Tag 0 zu Tag 42 in der Weidenrinden- und Placebogruppe nur minimale Veränderungen zu verzeichnen. Im körperlichen Summenscore ist in der Weidenrindengruppe eine Zunahme von 1,2 Punkten zu verzeichnen, gegenüber einer Abnahme von 1,2 Punkten in der Placebogruppe bei einer Normierung der Werte auf [0-100]. Im psychischen Summenscore zeigt sich die minimale Veränderung in einer Abnahme um 2,3 Punkte in der Weidenrindengruppe und um 0,5 Punkte in der Placebogruppe. In der Diclofenacgruppe sind kleine bis mittelgroße Veränderungen zu beobachten, im körperlichen Summenscore äußert sich dies in einer Zunahme um 6,8 Punkte, wohingegen der psychische Summenscore um 1,1 Punkte abnahm. Eine Übersicht über die Veränderungen der Lebensqualität geben Tabelle 41 – 43 im Datenanhang, in Abbildung 27 sind die Veränderungen der 8 Subskalen des SF-36 graphisch dargestellt.

**Veränderung der 8 Subskalen
des SF-36 Tag 0 zu Tag 42
(ITT-Population)**

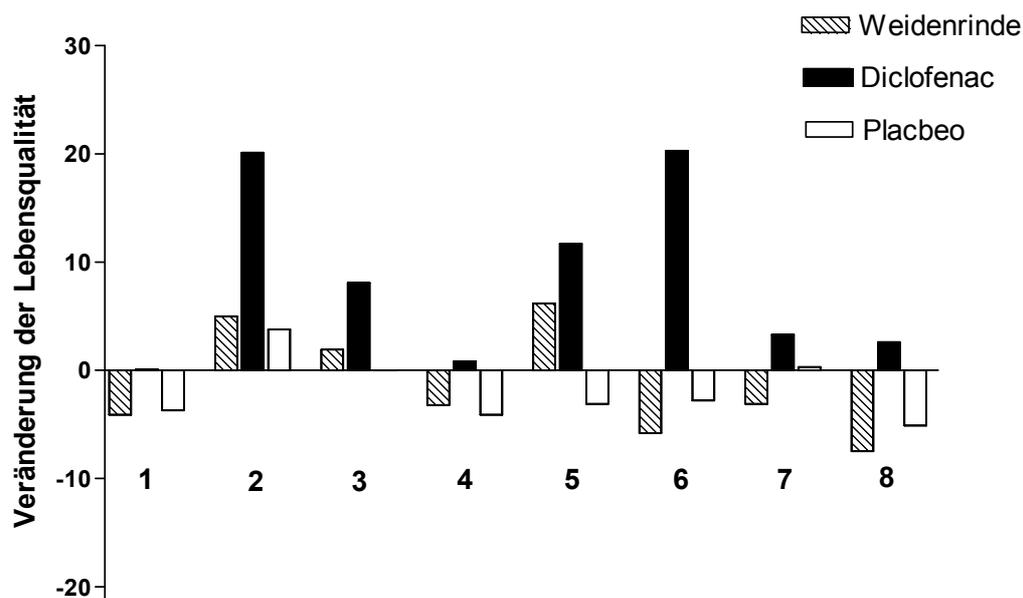


Abbildung 27: Veränderung der Lebensqualität gemäß SF-36 von Tag 0 zu Tag 42 (ITT-Population). Angegeben sind die Differenzen der Mittelwerte der 8 Subskalen bei einer Normierung der Werte auf [0-100]; positive Unterschiede geben eine Verbesserung der Lebensqualität an, negative Unterschiede eine Verschlechterung. 1 = Gesundheitswahrnehmung; 2 = Schmerz; 3 = Vitalität; 4 = emotionale Rollenfunktion; 5 = körperliche Funktion; 6 = körperliche Rollenfunktion; 7 = psychisches Wohlbefinden; 8 = soziale Funktion

Im Vergleich der Weidenrinden- und Placebogruppe zeigt sich kein einheitliches Bild, welche der beiden Therapiegruppen in den Subskalen des SF-36 besser abschneidet. Jede Gruppe ist in jeweils vier Subskalen der anderen tendenziell überlegen. Die Grenze der statistischen Auffälligkeit (definiert über einen p-Wert unter 5%) wird lediglich in der körperlichen Funktion erreicht. Hier ist die in einem

ANCOVA-Modell adjustierte Veränderung unter Weidenrinde um 9,32 Punkte höher als unter Placebo (95%-C.I.: 0,29 bis 18,35 Punkte, $p = 0,0431$). Dieses führt in der Konsequenz aber nicht zu einer statistisch auffälligen Überlegenheit der Weidenrinde im körperlichen Summenscore. Hierzu trägt auch bei, dass sich beide Gruppen hinsichtlich der Subskala Schmerz nicht voneinander unterscheiden. Nur eine leichte Tendenz mit 1,16 Punkte zugunsten der Weidenrinde lässt sich feststellen. Mit einem p -Wert von 0,7983 ist dieser Unterschied weit davon entfernt, statistisch auffällig zu sein und spiegelt somit die Veränderungen im Hauptzielparameter wieder.

Der Vergleich von Diclofenac und Placebo zeigt dagegen eine deutliche Überlegenheit des Diclofenacs, die sich vorwiegend auf den körperlichen Bereich beschränkt. In vier der insgesamt acht Subskalen ist in der ANCOVA-Auswertung ein statistisch auffälliger Unterschied zugunsten der Diclofenacgruppe festzustellen. Die Verbesserung ist deutlich in den Subskalen Schmerz (geschätzter Unterschied: 16,34; 95%-C.I.: 7,46 bis 25,23, $p = 0,0003$), Vitalität (geschätzter Unterschied: 8,06; 95%-C.I.: 1,46 bis 14,65, $p = 0,0167$), körperliche Funktion (geschätzter Unterschied: 14,83; 95%-C.I.: 5,80 bis 23,86, $p = 0,0013$) und körperliche Rollenfunktion (geschätzter Unterschied: 23,25; 95%-C.I.: 5,84 bis 40,66, $p = 0,0089$) zu erkennen. Diese Subskalen gehen positiv in den körperlichen Summenscore ein. Der geschätzte Unterschied für den körperlichen Summenscore beträgt 7,94 Punkte (95%-C.I.: 4,06 bis 11,82; $p = 0,0001$). In den Subskalen für den psychischen Summenscore zeigt sich zwar eine tendenzielle, aber keine statistisch auffällige Überlegenheit des Diclofenacs (Ausnahme: Subskala Vitalität).

Gesamturteil des Patienten und des Arztes

Im Gesamturteil des Patienten zur Wirksamkeit der Prüftherapie schneidet die Weidenrindengruppe zu allen drei Zeitpunkten etwas schlechter ab als die Placebogruppe. Durchschnittlich gehen die Patienten beider Gruppen von einer leichten Verbesserung ihres Gesundheitszustandes aus. Am Tag 42 wird die Wirksamkeit des Weidenrindenpräparates im Mittelwert mit 4,6 cm auf der 10 cm-Skala bewertet, wobei 0 cm „viel besser“ und 10 cm „viel schlechter“ bedeuten. Die Placebogruppe gibt für diese Befragung einen Wert von 4,5 cm an. Die Mittelwerte beider Gruppen liegen nahe der 5,0 cm und damit der angenommenen Wirkungslosigkeit.

Die statistische Auswertung dieser beiden Gruppen anhand eines ANCOVA-Modells, in dem neben der Gruppenzugehörigkeit nur das Prüfzentrum und die physikalische Begleittherapie als Kovariablen modelliert werden, ergibt einen geschätzten Unterschied von 0,10 cm zuungunsten der Weidenrinde und einen p -Wert von 0,8433.

Im Gegensatz dazu wird Diclofenac von den Patienten mit einem Mittelwert von 2,6 cm am Tag 42 eine deutliche Wirksamkeit zugeschrieben. Bereits am Tag 14

wird die Wirksamkeit mit 2,7 cm bewertet. Der mittels ANCOVA geschätzte Unterschied zwischen Diclofenac und Placebo beträgt hier am Tag 42 -1,84 cm zugunsten der Diclofenacgruppe bei einem p-Wert von 0,0002.

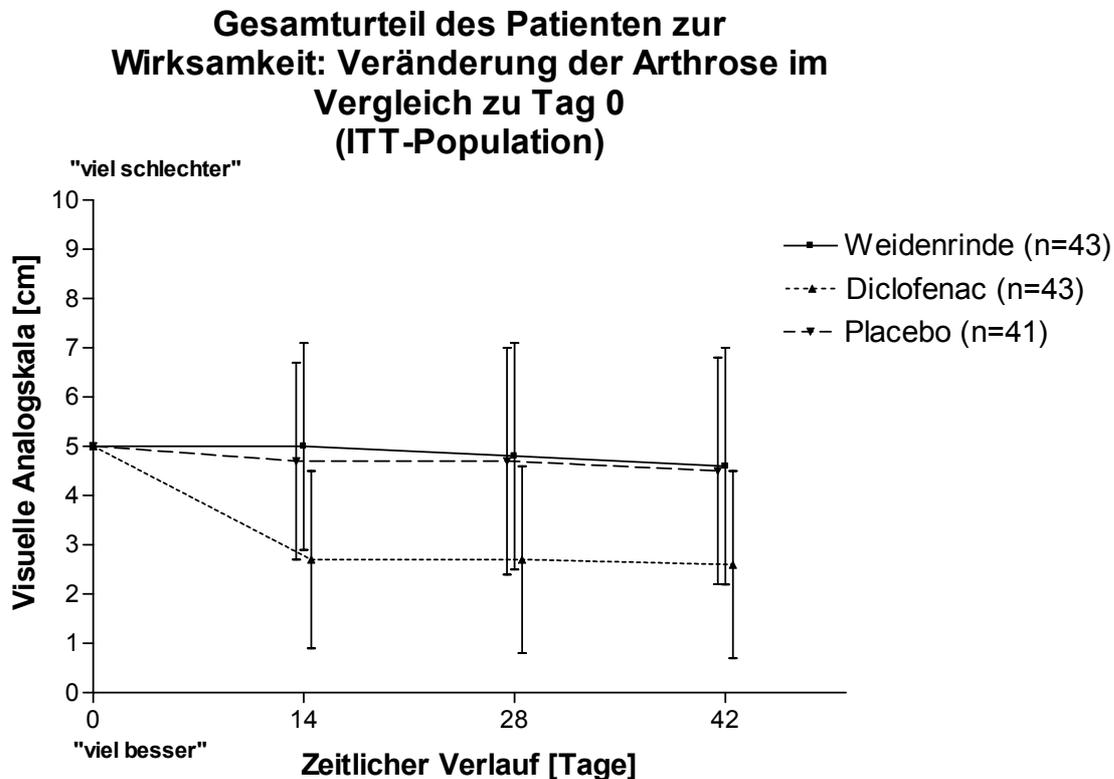


Abbildung 28: Gesamturteil des Patienten zur Wirksamkeit des Studienmedikamentes: Veränderung der Arthrose im Vergleich zu Studienbeginn. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SD (ITT-Population).

Im Gesamturteil des Arztes schneidet die Weidenrindengruppe mit einem Mittelwert von 4,5 cm um 0,4 cm schlechter ab als die Placebogruppe. Jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht auffällig ($p = 0,3034$, geschätzter Unterschied mittels ANCOVA = 0,41cm).

Der Unterschied zwischen Diclofenac und Placebo ist im Arzturteil nicht ganz so deutlich ausgeprägt wie im Patientenurteil. Der Mittelwert beträgt für die Diclofenacgruppe 3,3 cm und 4,1 cm für die Placebogruppe. In der ANCOVA-Auswertung ergibt sich ein Vorteil von -0,76 cm zugunsten von Diclofenac gegenüber Placebo, der aber die Grenze der statistischen Auffälligkeit knapp verfehlt ($p = 0,0525$).

**Gesamturteil zur Wirksamkeit
am Tag 42:
Veränderung der Arthrose im
Vergleich zu Tag 0
(ITT-Population)**

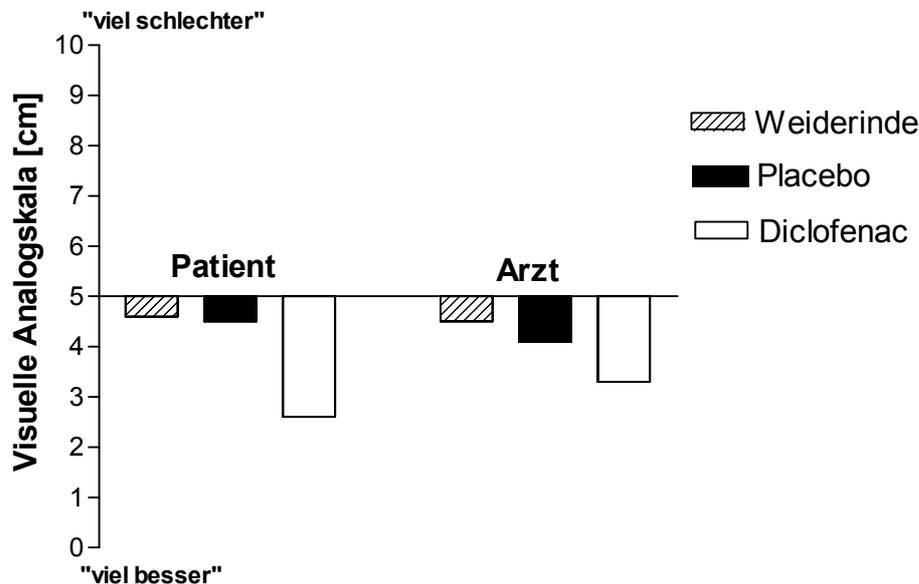


Abbildung 29: Gesamturteil des Patienten und des Arztes zur Wirksamkeit am Tag 42. Dargestellt sind die Mittelwerte (ITT-Population).

Tagebuch-Auswertung der Schmerzskalen

Die Aufzeichnungen der Tagebuch-Schmerzskalen (Abbildung 30) dienen zur Plausibilitätskontrolle und zeigen einen ähnlichen Verlauf wie der des WOMAC-Schmerzscore: In der Weidenrinden- und in der Placebogruppe traten nur minimale Verbesserungen auf, in der Diclofenacgruppe hingegen war eine deutliche Schmerzreduktion zu beobachten.

Die Weidenrindengruppe wies zu Therapiebeginn den höchsten Schmerzwert auf und verbesserte sich während des Studienverlaufs um 1,2 cm von 5,7 cm auf 4,5 cm, wohingegen die Placebogruppe eine Veränderung um 0,7 cm von 5,6 cm auf 4,9 cm erfuhr. Sehr deutlich wiederum ist die Verbesserung in der Diclofenacgruppe zu erkennen; diese erfuhr eine Schmerzreduktion ausgehend von 5,4 cm um insgesamt 2,6 cm. Auffallend ist der sehr schnelle Schmerzabfall innerhalb der ersten 3 Behandlungstage.

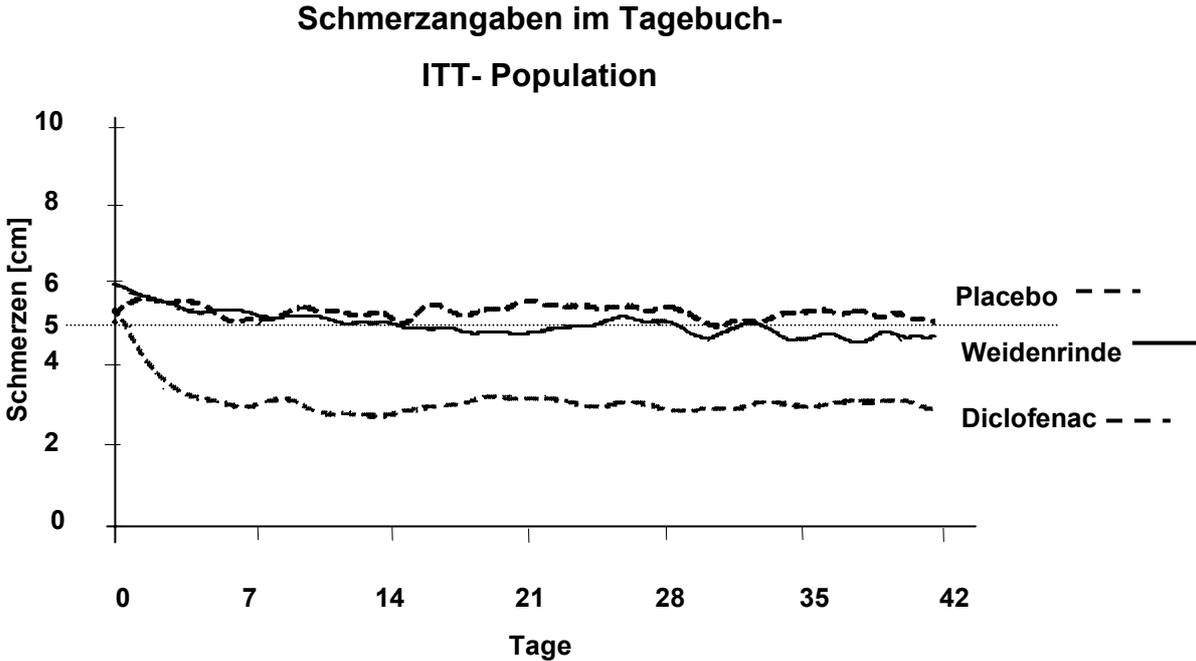


Abbildung 30: Schmerzangaben im Tagebuch auf einer 10 cm-VAS; geglätteter Verlauf der ITT-Population

4.2.8.4 Übersicht über die Ergebnisse der ATP-Population

Tabelle 22: Veränderung der Mittelwerte der Wirksamkeitsparameter während des Studienverlaufes der ATP-Population

Parameter	Gruppe	Zeitpunkt	Tag 42 - Tag 0			Tag 42 - Tag 0 Differenz der Mittelwerte innerhalb der Gruppen	Tag 42 - Tag 0 Geschätzter Unterschied Weidenrinde versus Placebo mittels ANCOVA	Tag 42 - Tag 0 Geschätzter Unterschied Diclofenac versus Placebo mittels ANCOVA		
			Tag (-4)	Tag 0	Tag 14				Tag 28	Tag 42
WOMAC-Index (10 cm-VAS; Optimum: 0 cm)										
Schmerz	W		4,4	4,8	4,2	3,8	3,9	-0,9		
	P		4,8	4,9	4,0	4,0	4,1	-0,8	-0,10	
	D		4,9	5,1	2,7	2,6	2,7	-2,4	(p = 0,8485)	(p = 0,0025)
Steifigkeit	W		4,7	5,0	4,9	4,4	4,6	-0,5		
	P		5,1	5,0	3,8	4,1	4,1	-0,9	0,52	-1,30
	D		5,3	5,1	3,2	3,0	2,9	-2,3	(p = 0,3450)	(p = 0,0222)
Funktionsfähigkeit	W		4,4	4,8	4,3	4,1	3,9	-0,9		
	P		4,8	4,9	4,1	4,2	4,1	-0,9	-0,03	-1,39
	D		5,0	5,1	3,0	2,9	2,8	-2,2	(p = 0,9515)	(p = 0,0036)
Gesamtscore	W		4,4	4,9	4,4	4,1	4,0	-0,8		
	P		4,9	4,9	4,0	4,1	4,1	-0,9	0,06	-1,49
	D		5,0	5,1	2,9	2,8	2,8	-2,3	(p = 0,8971)	(p = 0,0029)
SF-36 (Normierung auf 0 bis 100; Optimum: 100)										
körperlicher Summenscore	W ¹			30,8			33,7	2,2		
	P			32,5			32,2	-0,2	2,28	6,76
	D			30,8			37,6	6,8	(p = 0,2856)	(p = 0,0016)
psychischer Summenscore	W ¹			56,6			53,3	-2,5		
	P			55,1			56,1	1,1	-3,51	-2,07
	D			54,3			53,2	-1,1	(p = 0,1332)	(p = 0,3764)
Gesamturteil - Wirksamkeit (10 cm-VAS; Optimum: 0 cm)										
Patient	W			(5,0) ²	5,0	4,8	4,5	-0,5		
	P			(5,0) ²	4,5	4,4	4,1	-0,9	0,33	-1,45
	D			(5,0) ²	2,8	2,7	2,7	-2,3	(p = 0,5424)	(p = 0,0088)
Arzt	W ³			(5,0) ²			4,4	-0,6		
	P ³			(5,0) ²			4,0	-1,0	0,43	-0,65
	D			(5,0) ²			3,3	-1,7	(p = 0,3284)	(p = 0,1387)
Gesamturteil - Verträglichkeit (10 cm-VAS; Optimum 0 cm)										
	W ⁴						1,3			
	P						1,1		0,18	0,61
	D						1,7		(p = 0,6685)	(p = 0,1405)

W = Weidenrinde, P = Placebo, D = Diclofenac

¹ 1 Patient lieferte am Tag 0 keinen vollständig auswertbaren SF-36

² Bezugswert beim Gesamturteil = unveränderter Zustand

³ fehlende Werte bei Studienabbrechern

⁴ fehlender Wert bei 1 Patienten

4.2.8.5 ATP-Analyse des Hauptzielparameters WOMAC-Schmerz

Die Ergebnisse der ATP-Population belegen im wesentlichen die Ergebnisse der ITT-Population. Die Weidenrindengruppe erfuhr im WOMAC-Schmerzwert ausgehend von einem Mittelwert am Tag 0 von 4,8 cm eine Reduktion um 0,9 cm und im Median eine Reduktion von 4,5 cm ebenfalls um 0,9 cm. Die Placebogruppe weist mit einer Reduktion um 0,8 cm ausgehend von einem Baseline-Mittelwert von 4,9 cm und mit einer Reduktion um 1,1 cm im Median ausgehend von 4,3 cm eine ähnliche Verbesserung auf.

Deutlich wiederum ist die Veränderung in der Diclofenacgruppe zu erkennen: Diese verbesserte sich ausgehend von 5,1 cm um 2,4 cm im Mittelwert, im Median ausgehend von 4,6 cm um 2,7 cm. Dieser Effekt zeigte sich schon nach einer zweiwöchigen Behandlungsdauer mit einer Reduktion im WOMAC-Schmerzscore um 2,3 cm im Mittelwert und verstärkte sich in den weiteren vier Wochen nicht mehr.

Abbildung 31 zeigt die Veränderung des WOMAC-Schmerzscore in Absolutwerten über den Studienverlauf für die ATP-Population. Deutlich zu erkennen ist das schnelle Eintreten der Wirksamkeit in der Diclofenacgruppe. Die Weidenrindengruppe hingegen unterscheidet sich, wie bereits in der ITT-Auswertung, kaum von der Placebogruppe. Abbildung 32 zeigt die Differenzen in Bezug auf die Baseline (Tag 0).

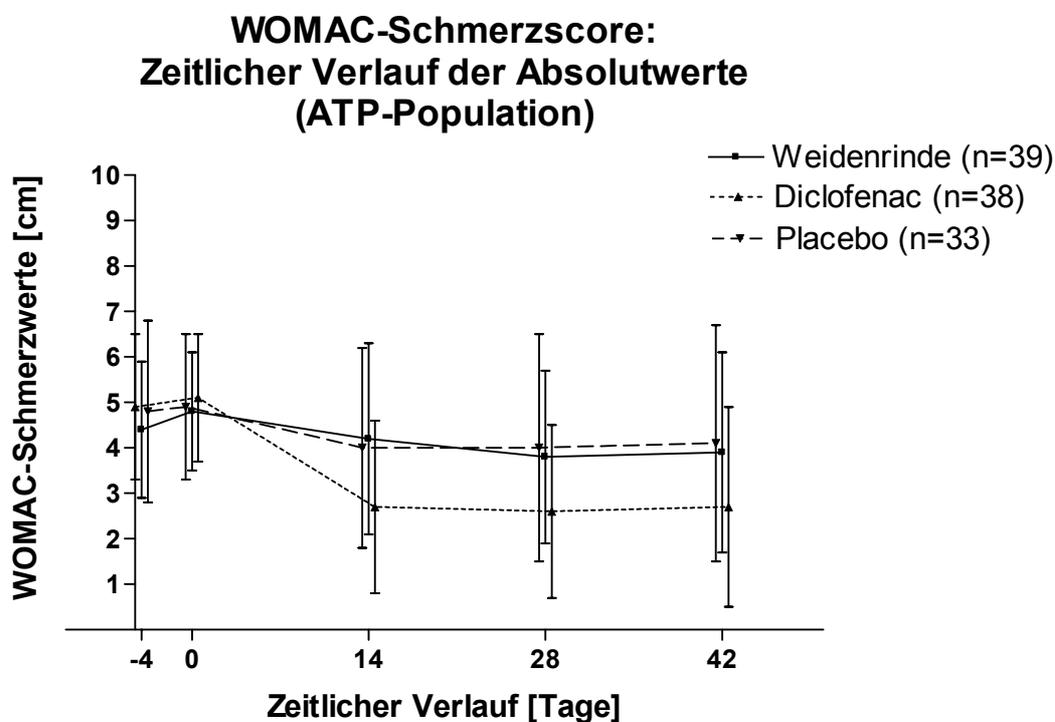


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der WOMAC-Schmerz-Absolutwerte der 3 Behandlungsgruppen über den Studienverlauf. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SD (ATP-Population).

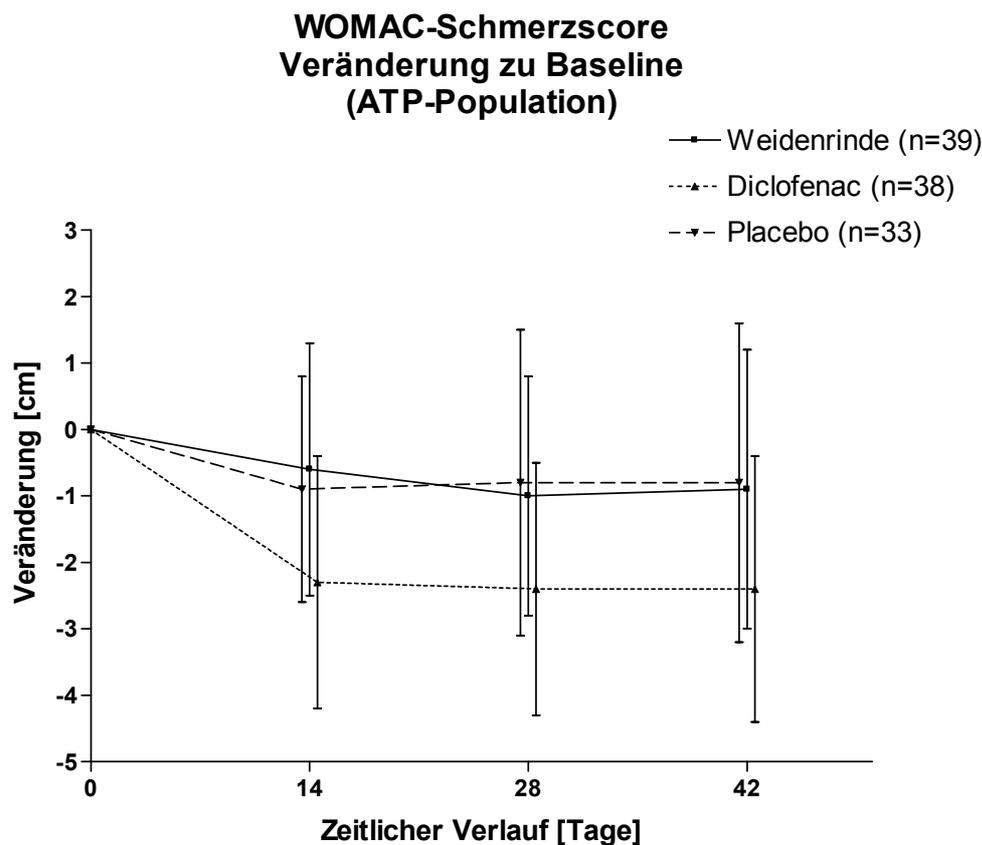


Abbildung 32: Veränderung des WOMAC-Schmerzscore der 3 Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline (Tag 0). Angegeben sind Mittelwerte \pm SD (ATP-Population).

Statistische Auswertung

Zwischen Weidenrinde und Placebo zeigt sich am Tag 42 anhand des ANCOVA-Modells ein adjustierter Unterschied von -0,10 cm zugunsten der Weidenrinde (95%-C.I.: -1,12 bis 0,92 cm; $p = 0,8485$). Der Gruppenunterschied ist damit nahezu null (Tabelle 23). Dies ist primär auf die Veränderungen in der Placebogruppe zurückzuführen. Diese sind in der ATP-Analyse etwas größer als in der ITT-Analyse, so dass die geschätzten Gruppenunterschiede etwas kleiner werden.

Mit einem p -Wert $> 0,8$ kann die Hypothese, dass der Weidenrindenextrakt wirksamer als Placebo ist, auch in der ATP-Auswertung verworfen werden.

Im repeated-measurement-ANCOVA-Modell ergibt sich für die Auswertung Weidenrinde versus Placebo ein geschätzter Vorteil für die Weidenrinde von -0,12 cm (95%-C.I.: -1,05 bis 0,81 cm; $p = 0,7989$) (Tabelle 24).

Ähnlich deutlich wie in der ITT-Auswertung unterscheiden sich Diclofenac und Placebo voneinander. Aufgrund des erhöhten Placeboeffektes ist der Gruppenunterschied allerdings etwas kleiner. Der adjustierte Unterschied beträgt -1,62 cm (95%-C.I.: -2,66 bis -0,58 cm; $p = 0,0025$) zugunsten des Diclofenacs. Das

repeated-measurement-ANCOVA-Modell bestätigt dieses Ergebnis mit einem geschätzten Unterschied von $-1,59$ cm (95%-C.I.: $-2,53$ bis $-0,65$ cm; $p = 0,0010$).

Tabelle 23: Geschätzte Gruppenunterschiede im Subscore WOMAC-Schmerz in [cm], ausgewertet in einer einfachen ANCOVA (ATP-Population)

Gruppenvergleich	Zeitpunkt	geschätzter Unterschied	untere 95%-C.I.-Grenze	obere 95%-C.I.-Grenze	p-Wert
Weidenrinde vs Placebo	Tag 14	0,21	-0,65	1,06	0,6312
Weidenrinde vs Placebo	Tag 28	-0,18	-1,10	0,74	0,6936
Weidenrinde vs Placebo	Tag 42	-0,10	-1,12	0,92	0,8485
Diclofenac vs Placebo	Tag 14	-1,42	-2,29	-0,55	0,0016
Diclofenac vs Placebo	Tag 28	-1,58	-2,52	-0,65	0,0011
Diclofenac vs Placebo	Tag 42	-1,62	-2,66	-0,58	0,0025

**WOMAC-Schmerzscore:
Veränderung zu Baseline nach Auswertung
mittels ANCOVA
(ATP-Population)**

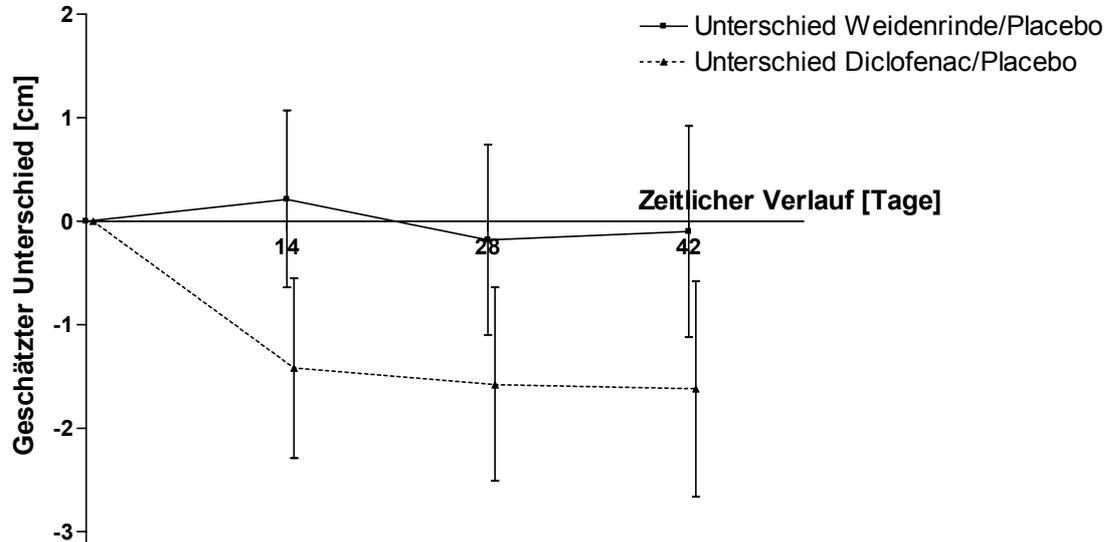


Abbildung 33: Veränderung des WOMAC-Schmerzscore gegenüber Studienbeginn. Dargestellt sind die mittels ANCOVA berechneten Gruppenunterschiede Weidenrinde versus Placebo und Diclofenac versus Placebo mit den 95%-Konfidenzintervallen (ATP-Population).

Tabelle 24: Geschätzte Gruppenunterschiede im Subscore WOMAC-Schmerz in [cm]; ausgewertet mit einer repeated-measurement-ANCOVA (ATP-Population)

Gruppenvergleich	geschätzter Unterschied	untere 95%-C.I.-Grenze	obere 95%-C.I.-Grenze	p-Wert
Weidenrinde vs Placebo, Tag 14	0,23	-0,70	1,16	0,6254
Weidenrinde vs Placebo, Tag 28	-0,19	-1,12	0,74	0,6924
Weidenrinde vs Placebo, Tag 42	-0,12	-1,05	0,81	0,7989
Diclofenac vs Placebo, Tag 14	-1,45	-2,39	-0,51	0,0028
Diclofenac vs Placebo, Tag 28	-1,58	-2,52	-0,64	0,0011
Diclofenac vs Placebo, Tag 42	-1,59	-2,53	-0,65	0,0010

4.2.8.6 ATP-Analyse der Nebenzielparameter

Die ATP-Analyse der Nebenzielparameter bestätigt die Ergebnisse des Hauptzielparameters WOMAC-Schmerz. Eine Übersicht über die Veränderungen der einzelnen Zielparameter über den Studienverlauf gibt Tabelle 22, Seite 96.

Wie in der Intention-to-treat-Auswertung zeigt sich in fast allen Zielparametern zur Beurteilung der Wirksamkeit eine statistisch auffällige Überlegenheit von Diclofenac gegenüber Placebo. Eine Ausnahme bildet das Gesamturteil des Arztes, für das in der ITT-Auswertung ebenfalls kein statistisch auffälliger Unterschied festgestellt werden konnte. Für den Vergleich Weidenrinde versus Placebo sind keinerlei statistisch auffällige Unterschiede festzustellen. Der in der ITT-Analyse gefundene statistisch auffällige Unterschied in der Subskala körperliche Funktion des SF-36 zwischen Weidenrinde und Placebo konnte in der ATP-Analyse nicht bestätigt werden. Die Größe der geschätzten Effekte zwischen Diclofenac und Placebo bzw. Weidenrinde und Placebo ist mit denen der ITT-Analyse vergleichbar. Teilweise sind sie in der ATP-Auswertung minimal kleiner.

4.2.8.7 Schlussfolgerungen zur Analyse der Wirksamkeitsparameter

In der vorliegenden Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied anhand des Hauptzielparameters WOMAC-Schmerz zwischen Weidenrinde und Placebo gezeigt werden. Lediglich ein Trend zugunsten der Weidenrinde war zu erkennen. Die Größe des geschätzten Effektes liegt jedoch weit entfernt von einer klinischen Relevanz. Die Auswertung des Hauptzielparameters mittels einfacher ANCOVA liefert einen geschätzten Unterschied von -0,28 cm zugunsten der Weidenrinde ($p = 0,5479$, ITT-Analyse). Die Studie muss deshalb, im Sinne der primär zu beweisenden wissenschaftlichen Hypothese, als negativ bewertet werden.

Auch aus den Nebenzielparametern kann man keine Überlegenheit der Weidenrinde gegenüber Placebo ableiten. Lediglich die Subskala körperliche Funktion des SF-36 zeigt in der ITT-Analyse einen statistisch auffälligen Unterschied zugunsten der Weidenrinde ($p = 0,0431$). Die während des Studienverlaufes im Patiententagebuch mitgeführten visuellen Analogskalen zur Schmerzeinschätzung bestätigen die Ergebnisse des Hauptzielparameters WOMAC-Schmerz und zeigen einen leichten Trend zugunsten der Weidenrinde.

Zwischen der Diclofenacgruppe und der Placebogruppe hingegen ist im Hauptzielkriterium ein statistisch auffälliger Unterschied zugunsten des Diclofenacs zu erkennen. Der geschätzte Unterschied beträgt in der ITT-Gruppe $-1,80$ cm ($p = 0,0002$, einfache ANCOVA). Die Auswertung der Nebenzielkriterien zeigt ebenfalls statistisch auffällige Unterschiede zwischen Diclofenac und Placebo. Dies betrifft die WOMAC-Subscores Steifigkeit und Funktionsfähigkeit, den WOMAC-Gesamtscore und das Gesamturteil des Patienten. In der Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36 war in den vier Subskalen Schmerz, Vitalität, körperliche Funktion und körperliche Rollenfunktion eine statistisch auffällige Überlegenheit des Diclofenacs zu erkennen. Die im Patiententagebuch mitgeführten visuellen Analogskalen zur Schmerzeinschätzung belegen die in den Wirksamkeitsparametern gefundenen Veränderungen. Die Größe der geschätzten Effekte zeigt deutlich die klinische Relevanz der Diclofenactherapie.

Die Ergebnisse der ATP-Population bestätigen die Ergebnisse der ITT-Population. In keinem der erfassten Zielparameter konnte ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen Weidenrinde und Placebo gezeigt werden. Deutlich wiederum erkennbar war die Überlegenheit von Diclofenac gegenüber Placebo. Die Größe der geschätzten Unterschiede ist in der ATP-Analyse überraschenderweise minimal kleiner, obwohl hier ein Therapieunterschied leichter nachweisbar sein müsste.

4.2.9 Analyse von Sicherheit und Verträglichkeit

4.2.9.1 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse in der Auswaschphase

In Tabelle 25 sind alle Unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die während der Auswaschphase auftraten und nicht im Zusammenhang mit der Prüfmedikation zu sehen sind. Insgesamt traten 50 Unerwünschte Ereignisse bei 33 Patienten auf. Häufig wurden Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden aufgeführt. Die Unerwünschten Ereignisse sind nach den Organsystemen der WHO-Adverse-Reaction-Terminology zusammengefasst. Eine Einzelaufzählung der Unerwünschten Ereignisse der Auswaschphase ist Tabelle 44 (Datenanhang) zu entnehmen.

Tabelle 25: Anzahl Unerwünschter Ereignisse in der Auswaschphase nach Organsystemen der WHO-Adverse-Reaction-Terminology geordnet; ITT-Population

Organsystem	WHO-Code	Weidenrinde (n=43)	Placebo (n=41)	Diclofenac (n=43)
Verdauungstrakt	0600	1	10	8
Zentrales und peripheres Nervensystem	0410	2	6	6
Generalisierte Störungen	1810	2	4	1
Niere und ableitende Harnwege	1300	0	1	2
Respirationstrakt	1100	0	2	1
Muskel- und Skelettsystem	0200	2	0	0
Stoffwechselstörungen	0800	0	0	1
Herz-Kreislaufsystem, allgemein	1010	0	1	0
Gesamt		7	24	19

Unerwünschte Ereignisse in der Prüfphase

In der Prüfphase (d.h. ab Tag 0) traten insgesamt 173 Unerwünschte Ereignisse (UEs) bei 69 Patienten auf. In der Weidenrindengruppe waren es 38 UEs bei 19 Patienten, in der Placebogruppe 51 UEs bei 20 Patienten, und in der Diclofenacgruppe waren 84 UEs bei 30 Patienten zu beobachten.

Häufig traten Störungen des Gastrointestinaltraktes, Kopfschmerzen und generalisierte Störungen (Unwohlsein, u.a.) auf. In Tabelle 26 sind die UEs der Prüfphase nach Organsystemen der WHO-Adverse-Reaction-Terminology für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Eine Einzelaufzählung der Unerwünschten Ereignisse während der Prüfphase befindet sich in Tabelle 45 (Datenanhang).

Tabelle 26: Anzahl Unerwünschter Ereignisse in der Prüfphase nach Organsystemen der WHO-Adverse-Reaction-Terminology geordnet; ITT-Population

Organsystem	WHO-Code	Weidenrinde (n=43)	Placebo (n=41)	Diclofenac (n=43)	Gesamt (n=127)
Verdauungstrakt	0600	7	19	35	61
Zentrales und peripheres Nervensystem	0410	7	15	16	38
Generalisierte Störungen	1810	7	4	11	22
Respirationstrakt	1100	5	4	3	12
Haut und Hautanhangsgebilde	0100	3	2	3	8
Muskel- und Skelettsystem	0200	4	3	3	10
Psychiatrische Störungen	0500	1	0	4	5
Herz-Kreislaufsystem, allgemein	1010	1	1	3	5
Niere und ableitende Harnwege	1300	1	2	2	5
Sehstörungen	0431	1	0	2	3
Thrombozytenveränderungen, Gerinnungsstörungen	1230	1	0	1	2
Gefäßveränderungen	1040	0	1	1	2
Gesamtzahl der UEs		38	51	84	173
Gesamtzahl der Patienten mit UEs*		19	20	30	69

* Einige Patienten wiesen mehr als 1 UE auf.

Betrachtet man die Intensität der UEs, so traten unter Diclofenac UEs von mittlerer Intensität doppelt so häufig auf wie unter Weidenrinde oder Placebo (15 versus 7 bzw. 7). Zudem wurden unter Diclofenac zwei schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bei einem Patienten (180) beobachtet, die eine Krankenhauseinweisung zur Folge hatten (siehe Kapitel Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Seite 104).

Auffällig ist ein gehäuftes Auftreten von gastrointestinalen UEs in der Diclofenacgruppe (35 UEs bei 21 Patienten, d.h. bei ca. 50% der Patienten) im Vergleich zu 7 UEs bei 7 Patienten der Weidenrindengruppe (ca. 16% der Patienten) und 19 UEs bei 13 Patienten der Placebogruppe (ca. 32% der Patienten). Eine statistische Untersuchung ergab einen statistisch auffälligen Unterschied zwischen den Gruppen sowohl in der Anzahl der betroffenen Patienten ($p = 0,0054$, Cochran-Mantel-Haenszel-Test) als auch in der Häufigkeit pro Patient ($p = 0,0035$, Friedman-Test). Für den Unterschied Diclofenac versus Placebo ergab sich hierbei für die Anzahl der betroffenen Patienten ein p -Wert von 0,1099, für die Häufigkeit ein p -Wert von 0,1250. Die Auswertung Weidenrinde versus Placebo ergab $p = 0,0970$ für die Anzahl der betroffenen Patienten und $p = 0,0705$ für die Häufigkeit, und die Auswertung Weidenrinde versus Diclofenac ergab für die Anzahl der betroffenen Patienten $p = 0,0013$ und $p = 0,0007$ für die Häufigkeit (siehe Biometrischer Bericht [Lüdtke 2003]).

Untersucht man UEs, die das Organsystem Haut und Hautanhangsgebilde betreffen, so konnten in der Weidenrindengruppe und in der Diclofenacgruppe jeweils 3 Patienten beobachtet werden, gegenüber 2 Patienten in der Placebogruppe. Betrachtet man die Patienten der Weidenrindengruppe genauer, so zeigte sich bei

Patient 112 ein verstärktes Schwitzen (Tag 19 bis 20), Patient 151 litt 9 Tage lang unter Schweißausbrüchen. Die Kausalität wurde vom Prüfarzt ausgeschlossen (151) bzw. mit unwahrscheinlich (112) bewertet. Bei Patient 206 trat am Tag 30 ein juckendes Hautexanthem nach Sonnenexposition auf, der Zustand zu Studienende wurde mit einer Besserung angegeben, der Zusammenhang mit der Prüfmedikation vom Prüfarzt als möglich eingestuft.

In Tabelle 27 sind die Ergebnisse der Gruppenvergleiche in Bezug auf Anzahl betroffener Patienten mit UEs und Häufigkeit pro Patient für die am häufigsten genannten Organsysteme aufgeführt. Statistisch auffällig sind neben der Auswertung der Gesamtanzahl der Patienten mit UEs und der Häufigkeit aller UEs pro Patient nur die Unterschiede bei gastrointestinalen UEs.

Tabelle 27: Gruppenvergleiche der Unerwünschten Ereignisse der Prüfphase (nach Organsystemen der Adverse-Reaction-Terminology der WHO gelistet); statistisch auffällige Gruppenvergleiche ($p < 0,05$) sind grau unterlegt; ITT-Population

Auswertung	Weidenrinde	Placebo	Diclofenac	p-Wert
Anzahl betroffener Patienten	19	20	30	0,0403*
Anzahl der Patienten mit UE „Muskel- und Skelettsystem“	3	3	3	0,9976*
Anzahl der Patienten mit UE „Zentrales und peripheres Nervensystem“	7	11	11	0,4484*
Anzahl der Patienten mit UE „Verdauungstrakt“	7	13	21	0,0054*
Anzahl der Patienten mit UE „Respirationstrakt“	5	4	3	0,7595*
Anzahl der Patienten mit UE „Generalisierte Störungen“	6	4	9	0,3479*
Häufigkeit pro Patient	38/43	51/41	84/43	0,0294**
Häufigkeit des UE „Muskel- und Skelettsystem“ pro Patient	4/43	3/41	3/43	0,9982**
Häufigkeit des UE „Zentrales und peripheres Nervensystem“ pro Patient	7/43	15/41	16/43	0,3412**
Häufigkeit des UE „Verdauungstrakt“ pro Patient	7/43	19/41	35/43	0,0035**
Häufigkeit des UE „Respirationstrakt“ pro Patient	5/43	4/41	3/43	0,7611**
Häufigkeit des UE „Generalisierte Störungen“ pro Patient	7/43	4/41	11/43	0,3252**

* Cochran-Mantel-Haenszel-Test ** Friedman-Test

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Im gesamten Studienverlauf traten bei einem Patienten zwei schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse auf. Patient 180 der Diclofenacgruppe hatte am Tag 22 die Studie aufgrund einer Unverträglichkeit des Prüfmedikamentes (Sodbrennen, positiver Nachweis von okkultem Blut im Stuhl und Mikrohämaturie durch den Hausarzt, Belastungsdyspnoe) abgebrochen und wurde 12 Tage nach Studienabbruch in die Klinik eingewiesen. Grund für diese Einlieferung war ein Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose und eine Gastritis. Der Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde vom Prüfarzt für den Verdacht der tiefen Beinvenenthrombose als unwahrscheinlich und für den Verdacht der Gastritis als

wahrscheinlich eingestuft. 2 Tage nach der Klinikeinweisung und damit 14 Tage nach Studienabbruch wurde eine Entblindung durchgeführt.

4.2.9.2 Laborparameter

Eine Erhebung der Laborparameter (Blut und Urin) fand am Tag der Screeningvisite (Tag -4) und am Tag des Studienendes (Tag 42 bzw. Tag des Studienabbruchs) statt. Die gemessenen Laborparameter wurden auf statistisch auffällige Unterschiede zwischen den Gruppen und klinisch relevante Veränderungen bei einzelnen Patienten untersucht.

Statistisch auffällige Unterschiede sind in mehreren Blutparametern aufzufinden. Eine Übersicht der Gruppenvergleiche mittels Kruskal-Wallis-Test gibt Tabelle 28.

In der Diclofenacgruppe nahmen die Erythrozytenzahlen um durchschnittlich 150.000/ μ l ab, während sie in der Weidenrindengruppe konstant blieben und in der Placebogruppe nur leicht abfielen. Am Tag 42 sind die Werte allerdings in allen Gruppen nicht wesentlich voneinander verschieden, sie liegen durchschnittlich auch innerhalb der geschlechtsspezifischen Normbereiche. Die Auswertung mittels eines Kruskal-Wallis-Testes ergibt in der Veränderung der Erythrozytenzahl mit $p = 0,0019$ einen statistisch auffälligen Unterschied.

Ebenso fielen in der Diclofenacgruppe mit 0,5 g/dl die Hämoglobinwerte stärker als in der Weidenrinden- und in der Placebogruppe. Am Tag 42 lassen sich Hämoglobinwerte von durchschnittlich 15,0 g/dl bei den Männern und 13,1 g/dl bei den Frauen messen. Diese liegen jeweils in der unteren Hälfte der Normbereiche, wobei kein Diclofenac-Patient den geschlechtsspezifischen unteren Normwert unterschreitet. Eine statistische Auswertung der Veränderung des Hämoglobins liefert mit $p = 0,0113$ einen statistisch auffälligen Gruppenunterschied.

Als Folge der Veränderungen der Erythrozytenzahlen und des Hämoglobinwertes nahmen auch die Hämatokritwerte unter Diclofenac mit einer Reduktion um 2,0% bei den Männern und um 1,4% bei den Frauen stärker ab als in der Weidenrinden- und in der Placebogruppe. Allerdings unterschreitet keiner der Patienten die geschlechtsspezifischen Normwerte. Eine Auswertung anhand des Kruskal-Wallis-Testes liefert $p = 0,0008$.

Weiterhin trat in der Diclofenacgruppe eine Erhöhung der durchschnittlichen Leberwerte Serum-GPT, Serum- γ -GT und Serum-GOT auf. Relevante Leberwert-Erhöhungen traten in der Diclofenacgruppe allerdings nur bei einem Patienten auf (Patient 139). Hierbei wurde eine Erhöhung als relevant bezeichnet, wenn der Wert zu Baseline im Normbereich und am Tag 42 mehr als 30% oberhalb des oberen geschlechts- und zentrumspezifischen Normwertes lag. Die statistische Auswertung liefert für die Gruppenunterschiede aller drei Leberwerte p-Werte $\leq 0,001$.

Weiterhin war ein statistisch auffälliger Gruppenunterschied ($p = 0,0190$) in der Veränderung der Blut-Glucose festzustellen. Die Erhöhung des durchschnittlichen

Blutzuckerspiegels in der Placebogruppe lässt sich teilweise mit einer drastischen Zunahme des Blut-Glucose-Spiegels bei 3 Patienten am Tag 42 ausgehend von Werten im Normalbereich am Tag (-4) erklären (siehe Tabelle 29). Bei Patient 117, 131 und 173 traten Veränderungen von normalen auf bis zu über 50% über dem Normbereich liegenden Blutzuckerwerten auf.

Tabelle 28: Veränderungen der Laborparameter (Blut) von Tag (-4) zu Tag 42: Ergebnisse der Gruppenvergleiche mittels Kruskal-Wallis-Test; statistisch auffällige Gruppenvergleiche ($p < 0,05$) sind grau unterlegt; ITT-Population

Laborparameter (Blut)	p-Wert
Leukozyten	0,8742
neutrophile Granulozyten	0,3518
eosinophile Granulozyten	0,5886
Lymphozyten	0,1360
Monozyten	0,7500
basophile Granulozyten	0,6776
Erythrozyten	0,0019
Hämoglobin	0,0113
Hämatokrit	0,0008
MCV	0,1829
MCH	0,2003
MCHC	0,0978
Thrombozyten	0,2238
Quickwert	0,5902
Kreatinin	0,2506
Harnsäure	0,6721
Gesamtbilirubin	0,5511
Gesamteiweiss	0,5691
Serum-GOT	0,0002
Serum-GPT	<0,0001
Gamma-GT	0,0010
Alkalische Phosphatase	0,6705
Glucose	0,0190
Kalium	0,3020
Natrium	0,0840
BSG	0,1907
CRP	0,9359

Relevante Laborwertänderungen traten in allen drei Behandlungsgruppen auf: 5 in der Weidenrindengruppe, 7 in der Placebogruppe und 4 unter Diclofenactherapie. Somit ist die Zahl der relevanten Änderungen in der Placebogruppe am höchsten. Neben einer Erhöhung der Leberwerte Serum-GPT und γ -GT von Patient 139 der Diclofenacgruppe, erfuhren zwei Placebopatienten (178 und 204) und ein Weidenrindenpatient (107) eine deutliche Erhöhung der Lymphozytenzahl, zwei Weidenrindenpatienten (102 und 160) und ein Diclofenacpatient (130) eine deutliche Erhöhung der eosinophilen Granulozyten, zwei Placebopatienten (129 und 150) und ein Diclofenacpatient (166) eine deutliche Erhöhung der Monozyten und drei Placebopatienten (117, 131 und 173) deutliche Erhöhungen der Blut-Glucose. Weiterhin erfuhr jeweils ein Patient der Weidenrindengruppe eine deutliche Erhöhung des Gesamt-Bilirubins und der γ -GT. Die Erhöhung der Serum-GPT von Patient 139 der Diclofenacgruppe wurde vom Prüfarzt als klinisch relevant eingestuft.

Tabelle 29: Relevante Laborwertveränderungen*; ITT-Population

Rand.-Nr.	Therapie	Labor-Parameter	Normbereich	Tag (-4)	Tag 42
102	Weidenrinde	Eosinophile Granulozyten [%]	1-4	3,6	5,8
107	Weidenrinde	Lymphozyten [%]	20-45	34,1	70,3
143	Weidenrinde	γ -GT [U/l]	♂ < 28 ♀ < 18	17	27
160	Weidenrinde	Eosinophile Granulozyten [%]	1-4	1,3	6,7
186	Weidenrinde	Gesamt-Bilirubin [mg/dl]	< 1,0	0,5	1,3
117	Placebo	Glucose [mg/dl]	70-115	102	179
129	Placebo	Monozyten [%]	2-8	7,1	12,8
131	Placebo	Glucose [mg/dl]	70-115	100	232
150	Placebo	Monozyten [%]	2-8	7,9	10,8
173	Placebo	Glucose [mg/dl]	70-115	110	187
178	Placebo	Lymphozyten [%]	20-45	36,6	60,1
204	Placebo	Lymphozyten [%]	20-45	19,3	65,3
130	Diclofenac	Eosinophile Granulozyten [%]	1-4	3,5	14,9
139	Diclofenac	Serum-GPT [U/l]	♂ < 22 ♀ < 17	5	32
139	Diclofenac	γ -GT [U/l]	♂ < 28 ♀ < 18	13	25
166	Diclofenac	Monozyten [%]	2-8	7,7	11,8

* Veränderungen von Werten im Normbereich am Tag (-4) auf eine Erhöhung am Tag 42 über 30% oberhalb des oberen Normwertes

4.2.9.3 Gesamturteil des Patienten zur Verträglichkeit

Die Beurteilung der Verträglichkeit durch den Patienten wurde am Tag der Abschlussvisite erhoben. Dies erfolgte mithilfe einer 10 cm-VAS, wobei 0 cm „sehr gut“ und 10 cm „sehr schlecht“ bedeuten. Alle 3 Behandlungsgruppen zeigen nahezu identische Ergebnisse. In den 3 Gruppen wurde die Verträglichkeit mit Werten von 1,3 cm für die Weidenrindengruppe, 1,6 cm für die Diclofenac- und 1,5 cm für die Placebogruppe bewertet, was auf eine gute Verträglichkeit der Prüfmedikation schließen lässt.

Vergleicht man die Gruppen anhand einer ANCOVA auf statistische Unterschiede, so zeigt sich erwartungsgemäß kein statistisch auffälliger Unterschied. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 aufgelistet.

Tabelle 30: Gesamturteil des Patienten zur Verträglichkeit; Gruppenunterschiede ausgewertet mittels ANCOVA; ein negativer Unterschied bedeutet Überlegenheit gegenüber Placebo (ITT-Population).

Gruppenvergleich	Unterschied	untere 95%-C.I.-Grenze	obere 95%-C.I.-Grenze	p-Wert
Weidenrinde versus Placebo	-0,17	-0,96	0,63	0,6791
Diclofenac versus Placebo	0,17	-0,62	0,96	0,6803

4.2.9.4 Schlussfolgerungen zu Sicherheit und Verträglichkeit

Die Anzahl der betroffenen Patienten mit Unerwünschten Ereignissen unter Weidenrindentherapie ist während der Prüfphase der unter Placebothherapie vergleichbar. Betrachtet man die Anzahl der dokumentierten Unerwünschten Ereignisse, so sind in der Weidenrindengruppe weniger UEs beobachtet worden als in der Placebogruppe. Bei drei Patienten der Weidenrindengruppe traten UEs auf, die dem Organsystem Haut und Hautanhangsgebilde zuzuordnen sind: Zwei Patienten litten unter verstärktem Schwitzen. Ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde vom Prüfarzt ausgeschlossen bzw. als unwahrscheinlich eingestuft. Bei einem weiteren Patienten trat am Tag 30 ein juckendes Hautexanthem nach Sonnenexposition auf, das sich bis zum Studienende besserte. Ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde als möglich eingestuft.

In der Diclofenacgruppe hingegen wurde sowohl eine größere Anzahl an UEs als auch eine größere Anzahl an betroffenen Patienten dokumentiert. Deutlich zeigte sich dieser Unterschied bei Unerwünschten Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen. Weiterhin traten unter Diclofenactherapie bei einem Patienten 2 schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse auf. Dieser Patient wurde 12 Tage nach Studienabbruch wegen eines Verdachts auf eine tiefe Beinvenenthrombose und eine Gastritis in die Klinik eingeliefert. Der Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde

für den Verdacht auf Gastritis als wahrscheinlich, für den Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose als unwahrscheinlich eingestuft.

Eine Untersuchung der Laborparameter zeigte in der Diclofenacgruppe eine statistisch auffällige Erhöhung der Leberwerte, doch stiegen diese nur bei einem Patienten in klinisch relevante Bereiche. Zudem waren in dieser Gruppe Veränderungen im roten Blutbild (Abnahme in Erythrozytenzahl, Hämatokrit und Hämoglobin) statistisch auffällig. Allerdings wies in diesen Parametern kein Patient Werte außerhalb des Normbereichs auf.

Sowohl der Weidenrindenextrakt als auch die Vergleichsmedikation Diclofenac wurde vom Patienten als gut verträglich beurteilt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten auf eine gute Verträglichkeit des eingesetzten Weidenrindenextraktes. Eine endgültige Beurteilung zur Sicherheit und Verträglichkeit von Weidenrindenextrakten lässt sich jedoch aus den vorliegenden Ergebnissen nicht vornehmen. Hierfür ist eine Anzahl von 42 mit Weidenrindenextrakt behandelten Patienten zu gering, so dass letztendlich keine validen Schlussfolgerungen zur Sicherheit von Therapien mit Weidenrindenextrakten gezogen werden können.

5 Diskussion

5.1 Chemische Zusammensetzung von Weidenrindenpräparaten

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten analytischen Untersuchungen zeigten, dass das Weidenrindenpräparat der vorliegenden Studie und das Präparat der Studie von Schmid et al. [2000] nur bedingt miteinander vergleichbar sind.

Eine gute Übereinstimmung ergab sich im Gesamtsalicingehalt des jeweiligen Weidenrindenextraktes (14,9% in der Studie von Schmid und 15,0% in der vorliegenden Studie) und in der Zerfallszeit (44 min bei Schmid versus 42 min des Präparates der vorliegenden Studie). Unterschiede zeigten sich vor allem in den genuinen Inhaltsstoffen der beiden Extrakte. Im Extrakt der vorliegenden Studie ist neben Salicin und Salicortin Picein, ein Acetophenon-Derivat, mit knapp 2% vorhanden. Sowohl im Studienpräparat von Schmid als auch in dem untersuchten Präparat Assplant® (CH.-B. 116181) liegt der Piceingehalt unter 0,1%.

Der Studienextrakt von Schmid wurde aus dem Salix-Hybrid *Salix purpurea x daphnoides* gewonnen, Drogenausgangsmaterial des Extraktes der vorliegenden Studie war nach den vorliegenden Angaben *Salix daphnoides*. Im Rahmen einer Dissertation wurde von Shao [1991] ein phytochemischer Atlas Schweizer Weiden erstellt. Dessen Ergebnisse stehen in Widerspruch zu den vorliegenden Ergebnissen: In *Salix daphnoides* konnte Shao weder in der Rinde noch in den Blättern Picein nachweisen. Ebenso berichtet Meier [1985b], dass Picein in *Salix daphnoides* gemäß seiner Untersuchungen nicht vorkommt.

Übereinstimmend mit den Literaturangaben wurde im Extrakt der vorliegenden Studie Salicortin als eines der Hauptphenolglykoside nachgewiesen. Aus Salicortin und dessen Derivaten Tremulacin und Acetylsalicortin ist eine Salicylsäure-Entstehung denkbar (siehe Abbildung 8, Seite 55). Deshalb wurde der Extrakt der vorliegenden Studie auf seinen Salicylsäuregehalt untersucht. Der maximale Gehalt konnte auf 0,7% begrenzt werden, was eine pharmakologisch nicht relevante Menge darstellt. Was die Stabilität von Salicortin anbelangt, so konnte Meier [1988] zeigen, dass nach einer Stunde im künstlichen Magensaft (pH = 1; 37 °C) kein Abbau von Salicortin zu Salicin stattfindet. Pearl et al. [1971] und Thieme [1964] hingegen berichten von einer geringen Stabilität und registrierten nach Umsetzung mit verdünnter Säure eine partielle Hydrolyse des Salicortins. Drastischere Reaktionsbedingungen, wie konzentrierte Säuren, höhere Temperaturen, sowie pH-Werte > 7 führen zu einer Hydrolyse mit Salicoylsalicin und Salicin als Reaktionsprodukten [Pearl et al. 1971, Meier et al. 1985b]. Julkunen-Tiitto [1992] postuliert für die Umsetzung von Salicortin mit β -Glucosidasen und Esterasen folgenden Abbau:

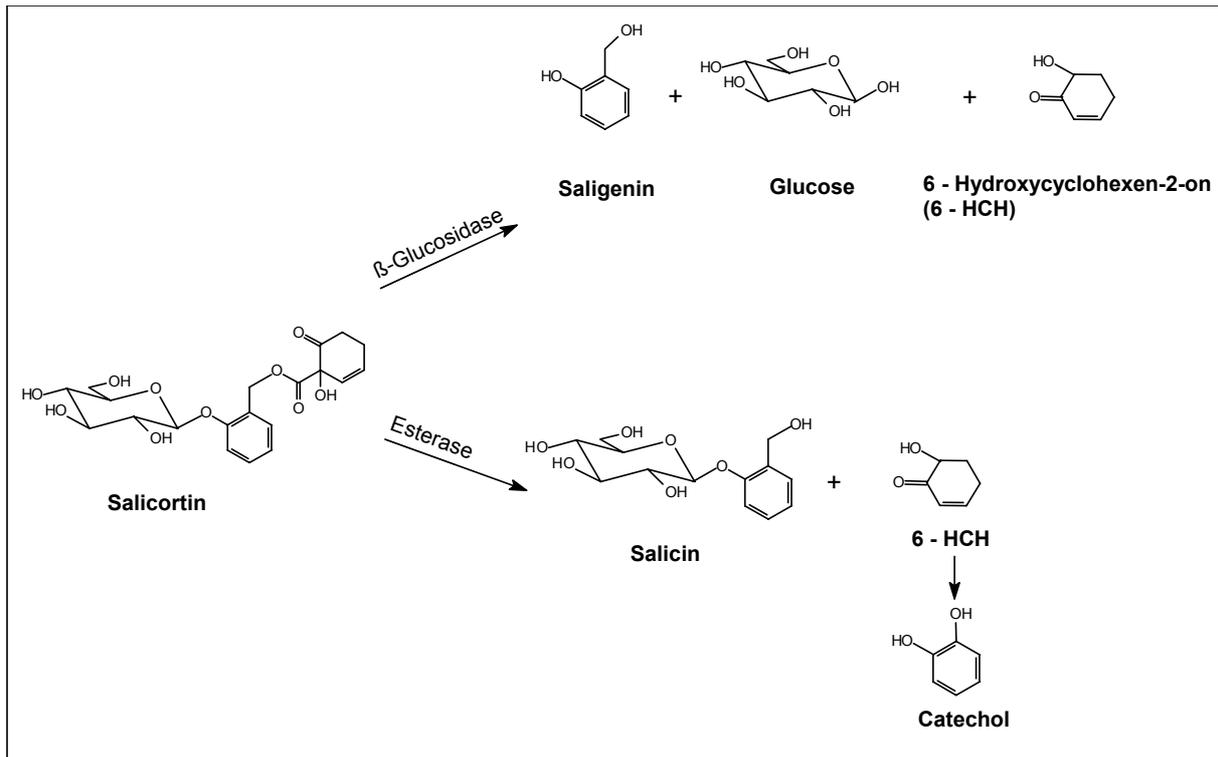


Abbildung 34: Hydrolyse von Salicortin durch β -Glucosidasen und Esterasen nach Julkunen-Tiitto [1992]

Nach Clausen et al. [1990] entsteht bei dem Abbau von Salicortin durch β -Glucosidasen neben CO_2 ein Enol und Orthochinonmethidin, welche zu dem Endprodukt (1) reagieren. Dieser Abbau ist in Abbildung 35 dargestellt.

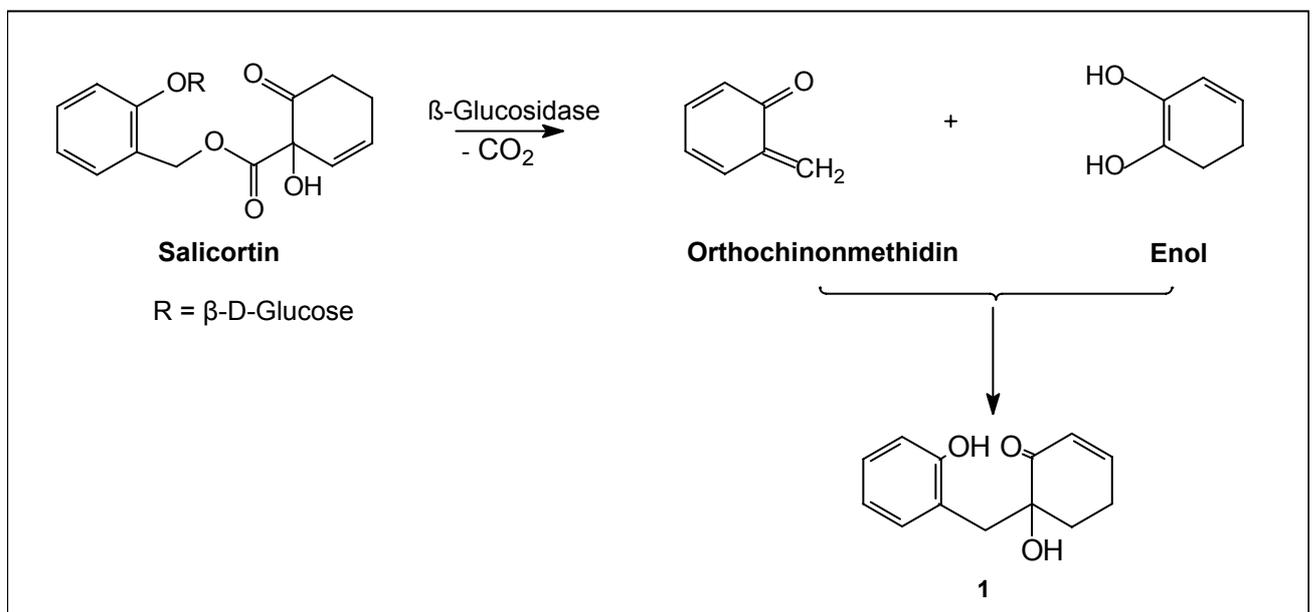


Abbildung 35: Abbau von Salicortin durch β -Glucosidasen nach Clausen [1990]

Ein Vorhandensein von größeren Mengen von Salicylsäure im Weidenrindenextrakt ist daher unwahrscheinlich. Meier et al. [1998] berichten in der Monographie Salix in Hagers Handbuch, dass freie Salicylsäure bisher in Weiden analytisch nie nachgewiesen wurde.

Das Diclofenac-Studienpräparat wies im vorgegebenen Prüfmedium bei pH 6,8 nach 45 min eine knapp 70%-ige in vitro-Freisetzung auf. Nach Anforderungen der USP 25 müssen mindestens 75% der Deklaration innerhalb von 45 min freigesetzt werden. Im Rahmen einer Reihenuntersuchung des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker (ZL) zur pharmazeutischen Qualität von Handelspräparaten wurden 27 magensaftresistente, 50 mg Diclofenac enthaltende Fertigarzneimittel ebenfalls nach USP untersucht [Potthast et al. 2001]. Insgesamt erfüllten 3 der 27 Präparate die Anforderungen für eine monographiekonforme Freisetzung nicht. 2 dieser 3 Präparate zeigten, wie das Diclofenac-Studienpräparat, nach 60 min eine Wirkstoff-Freisetzung von über 90%.

Um eine Relevanz der leicht verzögerten in vitro-Freisetzung des Diclofenac-Studienpräparates beurteilen zu können, wurden Ergebnisse aus verschiedenen in vivo-Studien berücksichtigt. Vergleichende Studien mit magensaftresistenten Diclofenac-Präparaten zeigten eine teilweise stark verzögerte Anflutung des Arzneistoffes [Van Gelderen et al. 1994]. Sie wird in erster Linie auf unterschiedliche Verweilzeiten, insbesondere von monolithischen Arzneiformen im Magen zurückgeführt [Scheidel et al. 1993, Scheidel et al. 1994]. In Anbetracht dessen scheint eine leicht verzögerte in vitro-Freisetzung für die Bioverfügbarkeit nur von geringer Relevanz zu sein. Dies wird auch durch die gute klinische Wirksamkeit, die in der vorliegenden Arbeit beobachtet wurde, bestätigt.

5.2 *Wirksamkeit von Weidenrindenpräparaten*

In der vorliegenden Studie konnte keine klinisch relevante Wirksamkeit des eingesetzten Weidenrindenextraktes gezeigt werden. Lediglich ein Trend zugunsten der Weidenrinde war im Hauptzielkriterium Veränderung WOMAC-Schmerzscore von Tag 0 zu Tag 42 und in den als Nebenzielkriterien erfassten Veränderungen im WOMAC-Funktionsfähigkeitsscore, im WOMAC-Gesamtscore sowie im körperlichen Summenscore des SF-36 zu erkennen. Trends zuungunsten der Weidenrinde waren im WOMAC-Subscore Gelenksteifigkeit und in den Gesamtbeurteilungen durch den Patienten und den Arzt zur Wirksamkeit, sowie im psychischen Summenscore des SF-36 festzustellen. Diese beobachteten Unterschiede sind aber in keinem der Zielparameter statistisch auffällig oder klinisch relevant.

Durch das Einschlusskriterium WOMAC-Schmerz Tag 0 \geq 3 cm wurden nur Patienten mit einer Mindestkrankheitsaktivität in die Studie aufgenommen. 110 (knapp 37%) von 298 gescreenten Patienten mussten deshalb von der Studie ausgeschlossen werden. Bedingt durch die Einführung dieses Einschlusskriteriums resultierten WOMAC-Schmerz-Baselinewerte der drei Behandlungsgruppen von 4,8 cm in der Weidenrindengruppe, 4,9 cm in der Diclofenacgruppe und 5,0 cm in der Placebogruppe. Diese Baselinewerte sind vergleichbar mit denen anderer Arthrose-Studien, die ebenfalls einen Mindestschmerzwert als Einschlusskriterium definiert haben [Altman et al. 2001, Petrella et al. 2002, Case et al. 2003].

Die Veränderungen im Hauptzielparameter WOMAC-Schmerz werden durch die im Patiententagebuch mitgeführten visuellen Analogskalen zur Schmerzeinschätzung belegt. Die Patienten der Weidenrindengruppe erfuhren während der sechswöchigen Behandlungsdauer eine Verbesserung um durchschnittlich 1,2 cm (21%), verglichen mit einer Verbesserung um 0,7 cm (13%) in der Placebogruppe und um 2,6 cm (48%) in der Diclofenacgruppe. Dem gegenüber stehen die Reduktionen im WOMAC-Schmerzscore von 0,8 cm (17%) in der Weidenrindengruppe, 0,5 cm (10%) in der Placebogruppe und 2,3 cm (47%) in der Diclofenacgruppe.

Um die Power der vorliegenden Studie abzuschätzen, wurden Wahrscheinlichkeiten berechnet, eine tatsächlich vorhandene Wirksamkeit der Weidenrinde in der vorliegenden Studie übersehen zu haben. Die Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen Weidenrinde und Placebo von 1,0 cm oder mehr übersehen zu haben, beträgt 6%, und für einen Unterschied von 1,5 cm oder mehr liegt die Wahrscheinlichkeit unter 1%. Somit kann von einer hohen statistischen Aussagekraft der Studie ausgegangen werden.

Zusätzlich zur Auswertung des Hauptzielparameters mittels einfacher ANCOVA am Tag 42 wurden weitere Auswertungen durchgeführt. Ein alternatives repeated-measurement ANCOVA-Modell, in das statt des Einzelzeitpunktes Tag 42 alle drei Erhebungszeitpunkte nach der Randomisierung (Tag 14, 28 und 42) eingehen, bestätigten das Ergebnis, dass ein Therapievorteil der Weidenrinde gegenüber

Placebo nicht zu belegen ist. Weitere ANCOVA-Analysen am Tag 14 und Tag 28 mit den Kovariablen Prüfzentrum, Baselinewert WOMAC-Schmerz und Anwendung physikalischer Therapien bestätigten diese Ergebnisse ebenso. Hierbei lässt sich über den sechswöchigen Studienverlauf keine Tendenz zugunsten der Weidenrinde erkennen, so dass die gewählte Studiendauer als ausreichend angenommen werden kann.

Die Sensitivität und Qualität der Studie konnte durch den Vergleich Diclofenac versus Placebo klar bestätigt werden. Die Wirksamkeit von Diclofenac in der Therapie von Cox- und Gonarthrosen konnte in fast allen erfassten Zielparametern statistisch signifikant gezeigt werden. Eine Ausnahme bildet das Urteil des Arztes zur Wirksamkeit ($p = 0,0525$). Die p -Werte der Gruppenvergleiche Diclofenac versus Placebo der übrigen Zielparameter liegen deutlich unter 0,01 und belegen, neben der oben aufgeführten Poweranalyse, die hohe Aussagekraft der Studie. Diese Ergebnisse waren bereits am Tag 14 erkennbar, und die Verbesserung unter Diclofenactherapie veränderte sich während der restlichen Studiendauer nicht mehr wesentlich.

Die Studie besitzt eine hohe interne Validität. Das Design und die Zielparameter der Studie orientieren sich an den derzeitigen Empfehlungen der FDA [1999], der EMEA [1998] und der Osteoarthritis Research Society [Altman et al. 1996] für die Durchführung von Arthrose-Studien. Zur Erhebung der Zielparameter wurden validierte und international anerkannte Messinstrumente verwendet. Weder bei der Randomisierung noch bei der Verblindung sind Unregelmäßigkeiten aufgetreten. Zudem waren eine strikte Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien und eine hohe Patientencompliance zu verzeichnen, so dass es keinerlei Anhaltspunkte für eine systematische Verzerrung der Ergebnisse gibt.

Der eingesetzte Weidenrindenextrakt zeigte eine gute Verträglichkeit. Es waren keine Hinweise auf wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen vorhanden. Art und Anzahl von festgestellten Unerwünschten Ereignissen in der Weidenrindengruppe waren denen in der Placebogruppe vergleichbar oder traten sogar weniger häufig auf (z.B. gastrointestinale Störungen). Erwähnenswert ist hingegen ein Patient mit einem juckenden Hautexanthem, für das ein Zusammenhang mit der Weidenrinde als möglich angenommen wurde. Dieses Unerwünschte Ereignis ist von besonderem Interesse, da in früheren Studien mehrfach das Auftreten von Hautreaktionen beobachtet wurde und ein allergisierendes Potential der Weidenrinde nicht ausgeschlossen werden kann.

5.2.1 Vergleich mit NSAR-Studien

Die in der vorliegenden Studie beobachtete Veränderung im WOMAC-Schmerzscore der Diclofenacgruppe (2,3 cm, Tag 42 gegen Baseline, ITT-Population) liegt in derselben Größenordnung wie in früheren Studien mit NSAR bei Patienten mit Cox- und Gonarthrose (siehe Kapitel 2.2.4.1 Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener NSAR, Seite 18). Die Veränderung in der Weidenrindengruppe hingegen ist deutlich geringer (0,8 cm, Tag 42 gegen Baseline, ITT-Population).

Bellamy et al. [1993a] beschreibt für Patienten mit Gonarthrose nach einer zwölfwöchigen Studiendauer unter Diclofenac (3 x 50 mg/Tag) eine Reduktion im WOMAC-Schmerzscore um 1,49 cm, verglichen mit einer Reduktion um 0,84 cm unter Tenoxicam (1 x 20 mg/Tag). In einer weiteren Studie berichtet Bellamy et al. [1992a] nach sechswöchiger Behandlungsdauer von einer Verringerung im WOMAC-Schmerzscore um 1,03 cm unter Diclofenac (3 x 25 mg/Tag) und um 1,69 cm unter Meclofenamat (3 x 100 mg/Tag). In einer Studie von Yocum et al. [2000] erfuhren die Patienten der Diclofenacgruppe (2 x 50 mg/Tag) nach zwölfwöchiger Behandlungsdauer eine Verbesserung im WOMAC-Schmerzscore um 2,25 cm. Die Verbesserung der Patienten dieser Studie betrug in der höchsten Meloxicamdosierung (15 mg/Tag) ebenfalls 2,25 cm, verglichen mit einer Placeboresponse von 1,1 cm. Eine klinische Studie von Case [2003], in der Diclofenac (2 x 75 mg/Tag) gegen Paracetamol (4 x 1000 mg/Tag) und Placebo über 12 Wochen verglichen wurde, erbrachte im WOMAC-Schmerzscore Verbesserungen von 1,08 cm (Diclofenac), 0,48 cm (Paracetamol) und 0,31 cm (Placebo). Eine weitere Studie behandelte Arthrose-Patienten über 6 Wochen mit Rofecoxib (12,5 mg/Tag oder 25 mg/Tag), Ibuprofen (3 x 800 mg/Tag) versus Placebo [Day et al. 2000]. Es wurden Verbesserungen im WOMAC-Schmerzscore von 2,34 cm (12,5 mg Rofecoxib), 2,48 cm (25 mg Rofecoxib) und 2,29 cm (Ibuprofen) berichtet. Die Placebogruppe verbesserte sich in dieser Studie um 1,19 cm.

Fasst man die in oben aufgeführten Studien beobachteten Ergebnisse für die Diclofenacgruppen zusammen, so bewegen sich die Reduktionen im WOMAC-Schmerzscore im Bereich von 1,03 bis 2,25 cm. Dem gegenüber steht in der vorliegenden Studie eine Reduktion in ähnlicher Größenordnung (2,3 cm). Allerdings lassen sich diese Werte aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns nur bedingt miteinander vergleichen.

Das Kriterium klinische Relevanz im Sinne eines Deltawertes von 1,5 cm für visuelle Analogskalen [Bellamy et al. 1992b, Bellamy 1993b] erfüllen die meisten der aufgeführten NSAR-Studien. Eine Ausnahme bilden die beiden älteren Studien von Bellamy [1992a, 1993a] und zwei weitere Studien [Makarowski et al. 2002, Case et al. 2003], in denen Reduktionen im Bereich von 0,48 cm (Paracetamol) bis 1,49 cm (Diclofenac) gemessen wurden.

Die Verbesserung unter Tenoxicamtherapie von 0,84 cm [Bellamy et al. 1993a] ist vergleichbar mit der in der vorliegenden Studie beobachteten Verbesserung der Weidenrindengruppe von 0,8 cm. Trotzdem kann eine klinische Relevanz der Verbesserung in der Weidenrindengruppe nicht abgeleitet werden, nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass bereits die Placebogruppe eine Reduktion von 0,5 cm erfahren hat.

Nur sechs der unter Kapitel 2.2.4.1 beschriebenen Studien führen eine Placebogruppe mit. Die Größe des Placeboeffektes beträgt 1,1 cm [Yocum et al. 2000] bzw. 1,19 cm [Day et al. 2000], 1,2 cm [McKenna et al. 2001] und 1,53 cm [Leung et al. 2002]. In der Studie von Case [2003] wurde ein Placeboeffekt von lediglich 0,31 cm beobachtet, in der Studie von Makarowski [2002] lag er bei 0,63 cm. Der in der vorliegenden Studie gefundene Placeboeffekt von 0,5 cm scheint ebenfalls gering zu sein. Hrobjartsson et al. [2001] haben sich im Rahmen einer Metaanalyse mit Placeboeffekten in klinischen Studien beschäftigt, in denen Wirkungen auf Krankheitssymptome ohne Therapie, mit Placebothherapie und mit wirksamer Therapie verglichen wurden. Unter den insgesamt 114 aufgeführten Studien waren 27 Schmerz-Studien mit 1602 Patienten. In der Auswertung dieser Studien zeigte sich ein Placeboeffekt von durchschnittlich 6,5 mm, bezogen auf eine 100 mm-VAS. Der Unterschied zwischen keiner Therapie und Placebobehandlung war statistisch signifikant (standardisierte Differenz: -0,27; 95%-C.I.: -0,40 bis -0,15; eine negative Zahl signalisiert die Überlegenheit von Placebo). In Anbetracht dieser Ergebnisse scheint die Größe des in der vorliegenden Studie beobachteten Placeboeffektes von 0,5 cm nicht ungewöhnlich zu sein.

5.2.2 Vergleich mit Weidenrindenstudien

Die in vorliegender Studie gefundenen Ergebnisse stehen in Widerspruch zu früheren klinischen Studien, in denen eine klinische Wirksamkeit des Weidenrindenextraktes nachgewiesen werden konnte (siehe Kapitel 2.1.5.3 Klinische Untersuchungen, Seite 10).

In der Studie von Schmid et al. [2000] erfuhren die Arthrose-Patienten nach einer zweiwöchigen Behandlungsdauer und einer Dosierung eines standardisierten Weidenrindenextraktes von ebenfalls 240 mg Salicin/Tag in der Weidenrindengruppe eine Reduktion im WOMAC-Schmerzscore um 0,48 cm. Die Placebogruppe hingegen erfuhr eine minimale Zunahme um 0,1 cm. Der fehlende Placeboeffekt führte im Hauptzielparameter zu einem Gruppenunterschied, der in der Auswertung mittels ANOVA mit $p = 0,047$ gerade statistische Signifikanz erreicht (geschätzter Unterschied: 6,5 mm; 95%-C.I.: 0,2 bis 12,7 mm, ITT-Population). In den Nebenzielkriterien WOMAC-Subscores zu Gelenksteifigkeit und Funktionsfähigkeit und dem WOMAC-Gesamtscore konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Die Nebenzielkriterien Gesamtbeurteilung über den Therapieerfolg durch den Patienten und den Arzt hingegen verdeutlichten eine Überlegenheit der

Weidenrinde gegenüber Placebo: Im Patientenurteil wird der Unterschied auf 1,66 cm geschätzt ($p = 0,0002$; ANOVA), im Arzturteil beträgt der geschätzte Unterschied 0,77 cm ($p = 0,0073$; ANOVA).

Wichtige Unterschiede zwischen der Studie von Schmid und der vorliegenden Studie liegen im Patientenkollektiv. Schmid et al. [2000] behandelte stationäre Patienten einer Rehabilitations-Klinik, wohingegen in der vorliegenden Studie ambulante Patienten und damit Praxisbedingungen ausgewählt wurden.

Weiterhin ist die deutlich kürzere Behandlungsdauer von 14 Tagen erwähnenswert. Vergleicht man die bereits oben aufgeführten Veränderungen im Hauptzielkriterium WOMAC-Schmerz von Schmid mit den beobachteten Veränderungen der vorliegenden Studie, so zeigt sich in der vorliegenden Studie in der Weidenrindengruppe am Tag 14 eine Reduktion im WOMAC-Schmerzscore um 0,7 cm und damit sogar eine leicht höhere Schmerzreduktion im Vergleich zu den 0,48 cm der Studie von Schmid. Die Placebogruppe hingegen erfuhr in der vorliegenden Studie bis zum Tag 14 ebenfalls eine Schmerzreduktion um 0,7 cm, so dass der Gruppenunterschied nahezu 0 beträgt (geschätzter Unterschied: -0,05 cm; $p = 0,9006$, einfache ANCOVA, ITT-Population).

In der Studie von Schmid wurde ein standardisierter Weidenrindenextrakt der Firma Salushaus, Bruckmühl, eingesetzt. Der in der vorliegenden Studie eingesetzte Extrakt stammt von der Firma Finzelberg, Andernach, und zeigte in analytischen Untersuchungen deutliche Unterschiede zu dem Studienextrakt von Schmid (siehe Kapitel 4.1.2.2 Genuine Inhaltsstoffe der untersuchten Weidenrindenextrakte, Seite 48). Extraktionsmittel und Salicingehalt sind in beiden Extrakten identisch, allerdings wurden als Droгенаusgangsmaterial unterschiedliche *Salix*-Species (*Salix purpurea* x *daphnoides* bei Schmid und *Salix daphnoides* in der vorliegenden Studie) verwendet. Unterschiedliche Ergebnisse könnten prinzipiell auf diese Extraktunterschiede mit zurückzuführen sein, sind aber eher als unwahrscheinlich einzustufen, nachdem beide Extrakte auf Salicin standardisiert und beide *Salix*-Species monographiekonform sind.

Zwei weitere GCP-konforme Weidenrinden-Studien mit einem positiven Ergebnis wurden von Chrubasik et al. durchgeführt [2000, 2001b]. Die Patienten dieser Studien litten an Rückenschmerzen und bildeten kein einheitliches Patientenkollektiv. Für die Indikation Rückenschmerzen existieren keine international anerkannten Diagnosekriterien [Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie 2000a]. Zudem wurden in diesen Studien andere Zielparameter gewählt, so dass sich diese Ergebnisse nicht mit denen der vorliegenden Studie unmittelbar vergleichen lassen. Dennoch ist der Gegensatz zwischen der sehr starken analgetischen Wirksamkeit, die durch Chrubasik et al. [2000] beobachtet wurde, und dem Ergebnis der vorliegenden Studie auffallend.

Parallel zur vorliegenden Studie wurde in einer Pilotstudie der standardisierte Weidenrindenextrakt auf eine analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit bei

Rheumatoider Arthritis untersucht [Wagner 2003a]. Diese Studie besitzt ein der vorliegenden Arthrose-Studie vergleichbares Design: Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Pilotstudie, in der ein Weidenrindenextrakt (entsprechend 240 mg Salicin/Tag) nach einer Auswaschphase von 4 bis 10 Tagen über sechs Wochen im Parallelgruppenvergleich gegen Placebo getestet wurde. In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die die Diagnosekriterien des American College of Rheumatology einer Rheumatoiden Arthritis erfüllten [Arnett et al. 1988]. Während der Studie war eine konstante Begleittherapie mit Basistherapeutika und niedrig dosierten oralen Glukokortikoiden erlaubt, NSAR und Analgetika mussten mit Studienbeginn abgesetzt werden. Insgesamt konnten 26 Patienten an vier Prüfzentren randomisiert werden (13 Patienten Weidenrinde, 13 Placebo). Im Hauptzielparameter Schmerzveränderung über die sechswöchige Studiendauer, gemessen auf einer 10 cm-VAS, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Weidenrinde und Placebo (geschätzter Unterschied: -0,08 cm; 95%-C.I.: -2,09 bis 1,93 cm; $p = 0,934$, einfache ANCOVA; ITT-Population). Ebenso zeigten sich in keinem der Nebenzieldaten statistisch auffällige Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Als Nebenzieldaten wurden erfasst: Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, 28-Joint-Count, körperliche Funktionsfähigkeit (Health Assessment Questionnaire), Morgensteifigkeit, Gesamtbeurteilung des Therapieerfolges durch den Patienten und den Arzt, Beurteilung der Lebensqualität durch den SF-36, Akutphasereaktanten BSG und CRP und Anzahl der Patienten, die die Kriterien des American College of Rheumatology für eine Verbesserung erfüllten (ACR-20-Responder).

5.2.3 Schlussfolgerungen

Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse liefern keinerlei Anhaltspunkte für eine klinisch relevante Wirksamkeit der Weidenrinde in der Behandlung von Cox- und Gonarthrosen.

Schmid et al. [2001] konnte in einer Pharmakokinetik-Studie zeigen, dass nach oraler Einnahme eines standardisierten Weidenrindenextraktes (entsprechend 240 mg/Salicin pro Tag) Salicylsäure-Serumspiegel resultieren, die denen nach Einnahme von 87 mg Acetylsalicylsäure äquivalent sind. Eine analgetische Wirkung der Weidenrinde kann mit diesen Mengen an Salicylaten nicht erklärt werden. In einer Probanden-Studie wies Wagner [2003b] nach, dass nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen eines Weidenrindenextraktes keine Hemmung der COX-1- und COX-2-Aktivität oder der TNF α - und IL-1 β -Freisetzung eintritt.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, der Pilotstudie bei Rheumatoider Arthritis [Wagner 2003a] und der Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Pharmakologie gegen eine Wirksamkeit des untersuchten Weidenrindenpräparates in der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen.

6 Literaturverzeichnis

Akao T, Yoshino T, Kobashi K, Hattori M (2002) Evaluation of salicin as an antipyretic prodrug that does not cause gastric injury. *Planta Med* 68: 714-718

Albrecht M, Nahrstedt A, Luepke NP, Theisen NL, Baron G (1990) Anti-inflammatory activity of flavonol glycosides and salicin derivatives from the leaves of *Populus tremuloides*. *Planta Med* 56: 660

Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K et al. (1991) The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 34: 505-514

Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 29: 1039-1049

Altman R, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R, Bellamy N, Bloch DA et al. (1996) Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage* 4: 217-243

Altman RD, Marcussen KC (2001) Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 44: 2531-2538

American College of Rheumatology (2000) Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 43: 1905-1915

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315-324

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2001) Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - degenerative Gelenkerkrankungen. http://www.akdae.de/35/10Hefte/87_Gelenkerkrankungen_2001_2Auflage.pdf

Bellamy N (1993b) *Muskuloskeletal Clinical Metrology*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht

Bellamy N (1995) *WOMAC Osteoarthritis Index - A user's guide*. Nicholas Bellamy, University of Western Ontario, 375 South Street, London, Ontario N6A 4G5, Canada

Bellamy N, Buchanan WW, Chalmers A, Ford PM, Kean WF, Kraag GR et al. (1993a) A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 20: 999-1004

Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW (1988) Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 15: 1833-1840

- Bellamy N, Kean WF, Buchanan WW, Gerez-Simon E, Campbell J (1992a) Double blind randomized controlled trial of sodium meclofenamate (Meclomen) and diclofenac sodium (Voltaren): post validation reapplication of the WOMAC Osteoarthritis Index. *J Rheumatol* 19: 153-159
- Bellamy N, Carette S, Ford PM, Kean WF, le Riche NG, Lussier A et al. (1992b) Osteoarthritis antirheumatic drug trials. III. Setting the delta for clinical trials - results of a consensus development (Delphi) exercise. *J Rheumatol* 19:451-457
- Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P et al. (1997) Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol* 24: 799-802
- Biegert C (2003) Abschlussbericht der klinischen Studie "Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes im Vergleich zu Diclofenac und Placebo in der Behandlung von Cox- und Gonarthrosen". Lutz Heide, Pharmazeutisches Institut, Universität Tübingen, 72076 Tübingen
- Biller A (2002) Ergebnisse zweier randomisierter kontrollierter Studien und einer Anwendungsbeobachtung mit Teufelskrallenextrakt. In: *Phytopharmaka VII*, Hrsg.: Schulz V, Rietbrock N, Roots I, Loew D. Steinkopff Verlag, Darmstadt. S. 81-92
- Böger R, Schmidt G (2003) Antirheumatika und Antiphlogistika. In: *Arzneiverordnungsreport 2002*, Hrsg.: Schwabe U, Pfafrath D. Springer Verlag, Berlin. S. 252-278
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 343: 1520-1528
- Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI (1991) Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 325: 87-91
- Brühl A, Schmid B, Feser H, Heide L (1997) Wie stufen Laien pflanzliche und synthetische Arzneimittel ein? *Pharmazeutische Zeitung* 142: 2611-2619
- Bucher K, Plattner G-R (1987) Zum Wirknachweis relativ harmloser analgesierender Arzneien. Dokumentation Valverde, Novartis, Basel
- Buchner A (1828) Über das Rigatellische Fiebermittel und über eine in der Weidenrinde entdeckte alkaloidische Substanz. *Repertorium für die Pharmacie* 29: 405-421
- Buchner A (1831) Über die Heilkräfte des Salicins. *Repertorium für die Pharmacie* 39: 433-455
- Bullinger M, Kirchberger I (1998) SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen
- Bullinger M (1995) German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med* 41: 1359-1366
- Case JP, Baliunas AJ, Block JA (2003) Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med* 163: 169-178

- Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R, Conradt C (2000) Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *Am J Med* 109: 9-14
- Chrubasik S, Fiebich B, Black A, Pollak S (2002) Treating low back pain with Salix extract that inhibits COX 2 and the release of cytokines. *Eur J Anaesthesiol* 19: 209-210
- Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conradt C, Zappe H (1999) Effectiveness of Harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Anaesthesiol* 16: 118-129
- Chrubasik S, Künzel O, Black A, Conradt C, Kerschbaumer F (2001a) Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatient treatment of low back pain: an open non-randomized study. *Phytomedicine* 8: 241-251
- Chrubasik S, Künzel O, Model A, Conradt C, Black A (2001b) Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatology (Oxford)* 40: 1388-1393
- Chrubasik S, Model A, Black A, Pollak S (2003) A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology (Oxford)* 42: 141-148
- Chrubasik S, Zimpfer Ch, Schütt U, Ziegler R (1996) Effectiveness of Harpagophytum procumbens in treatment of acute low back pain. *Phytomedicine* 3: 1-10
- Clausen T, Kelller J, Reichardt P (1990) Aglycone fragmentation accompanies β -glucosidase catalyzed hydrolysis of salicortin, a naturally-occurring phenol glycoside. *Tetrahedron Letters* 31: 4537-4538
- Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41
- Cooper C (1998) Osteoarthritis: Epidemiology. In: *Rheumatology*, Hrsg.: Klippel J, Dieppe P. Mosby, London. S. 2.1-2.8
- Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. (2000) A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. *Arch Intern Med* 160: 1781-1787
- Deutsche Arzneibuch-Kommission (1991) Weidenrinde - Salicis cortex. In: *DAB 10*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag GmbH Frankfurt
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2000a) Qualitätssicherung in der Rheumatologie - Rückenschmerzsyndrome. http://www.rheumanet.org/qs_dgrh/default.htm
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2000b) Qualitätssicherung in der Rheumatologie: Coxarthrose - Gonarthrose. http://www.rheumanet.org/qs_dgrh/default.htm
- Deutsche Pharmakologische Gesellschaft (1979) Klinisch-chemische Untersuchungen. *Pharm Ind* 41: 903-905
- Diggle P, Liang K, Zeger S (1994) In: *Analysis of Longitudinal Data*, Oxford University Press, Oxford. S. 78-129
- Dingle JT (1999) The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol* 58: 125-129

- Eccles M, Freemantle N, Mason J (1998) North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. The North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. *BMJ* 317: 526-530
- EMA (1995) Note for guidance on structure and content of clinical study reports (CPMP/ICH/137/95). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013795en.pdf>
- EMA (1997) Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
- EMA (1998) Points to consider on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis (CPMP/EWP/784/97). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/078497en.pdf>
- EMA (2000) Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (CPMP/EWP/482/99). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/048299en.pdf>
- Ernst E (2001) Kostenersparnis durch Phytos? *MMW Fortschr Med* 143: 21
- Ernst E, Chrubasik S (2000) Phyto-anti-inflammatories. A systematic review of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Rheum Dis Clin North Am* 26: 13-27
- ESCOP (1997) Salicis cortex - Willow bark. In: *Monographs on the medicinal uses of plant drugs*, Hrsg.: European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP, Exeter. S. 1-7
- Europäische Arzneibuch-Kommission (1997a) Methoden der pharmazeutischen Technologie: Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln. In: *Europäisches Arzneibuch*, Hrsg.: Europarat. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart. S. 134-135
- Europäische Arzneibuch-Kommission (1997b) Tabletten. In: *Europäisches Arzneibuch*, Hrsg.: Europarat. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart. S. 1851-1852
- Europäische Arzneibuch-Kommission (2002) Weidenrinde - Salicis cortex. In: *Europäisches Arzneibuch*, Hrsg.: Europarat. Deutscher Apotheker Verlag, S. 3149-3151
- FDA (1999) Guidance for industry: Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA) Draft guidance. <http://www.fda.gov/cder/guidance/2199dft.doc>
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM et al. (2000) Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 133: 635-646
- Felson D (1998) Epidemiology of osteoarthritis. In: *Osteoarthritis*, Hrsg.: Brandt K, Doherty M, Lohmander S. Oxford Medical Publications, Oxford. S. 13-22
- Fötsch G, Pfeifer S (1989) Die Biotransformation der Phenolglykoside Leiocarposid und Salicin- Beispiele für Besonderheiten von Absorption und Metabolismus glykosidischer Verbindungen. *Pharmazie* 44: 710-712
- Fötsch G, Pfeifer S (1990) Vergleichende Serumspiegeluntersuchungen von Salicylsäure nach oraler Applikation von Salicin bzw. Natriumsalicylat in Ratten. *Pharmazie* 45: 535-536
- Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ (2002) Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 287: 64-71

- Glinko, A. (1998) Pharmacological properties of a standardized extract from willow bark (cortex salicis). Dissertation, Universität Stettin
- Göbel H, Heinze A, Ingwersen M, Niederberger U, Gerber D (2001) Harpagophytum-Extrakt LI 174 (Teufelskralle) bei der Behandlung unspezifischer Rückenschmerzen. *Schmerz* 15: 10-18
- Griffin M (1998) Management of osteoarthritis - nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Osteoarthritis*, Hrsg.: Brandt K, Doherty M, Lohmander S. Oxford Medical Publications, Oxford. S. 261-271
- Hangarter W (1974) Herkommen, Geschichte, Anwendung und weitere Entwicklung der Salicylsäure. In: *Die Salicylsäure und ihre Abkömmlinge*, Schattauer Verlag Stuttgart, S. 3-11
- Hannan MT, Felson DT, Pincus T (2000) Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 27: 1513-1517
- Hedner T, Everts B (1998) The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clin Rheumatol* 17: 17-25
- Hogue JH, Mersfelder TL (2002) Pathophysiology and first-line treatment of osteoarthritis. *Ann Pharmacother* 36: 679-686
- Hrachovec JB, Mora M (2001) Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 286: 2398-2400
- Hrobjartsson A, Gotzsche PC (2001) Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 344: 1594-1602
- Huskisson EC, Berry H, Gishen P, Jubb RW, Whitehead J (1995) Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. Longitudinal Investigation of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol* 22: 1941-1946
- Julkunen-Tiitto R (1986) A chemotaxonomic survey of phenolics in leaves of northern Salicaceae species. *Phytochemistry* 25: 663-667
- Julkunen-Tiitto R (1989) Phenolic constituents of Salix: A chemotaxonomic survey of further Finnish species. *Phytochemistry* 28: 2115-2125
- Julkunen-Tiitto R, Meier B (1992) The enzymatic decomposition of salicin and its derivatives obtained from Salicaceae species. *J Nat Prod* 55: 1204-1212
- Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA (2002) Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 324: 1287-1288
- Kolodziej H (1990) Oligomeric flavan-3-ols from medicinal willow bark. *Phytochemistry* 29: 955-960
- Kommission E (1984) Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln: Monographie Salicis cortex (Weidenrinde). *Deutsche Apotheker Zeitung* 124: 2639
- Kommission E (1987) Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln: Monographie Urticae herba (Brennesselkraut) Urticae folium (Brennesselblätter). *Deutsche Apotheker Zeitung* 127: 978

- Kommission E (1989) Aufbereitungsmonographien für Arzneimittel der phytotherapeutischen Therapierichtung: Monographie Harpagophyti radix (Südafrikanische Teufelskrallenwurzel). *Deutsche Apotheker Zeitung* 129: 502-503
- Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G (2001) Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Med* 67: 209-212
- Leblan D, Chantre P, Fournie B (2000) Harpagophytum procumbens in the treatment of knee and hip osteoarthritis. Four-month results of a prospective, multicenter, double-blind trial versus diacerhein. *Joint Bone Spine* 67: 462-467
- Leslie G (1978) A pharmacometric evaluation of nine Bio-Strath herbal remedies. *Medita* 10: 31-47
- Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A et al. (2002) 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* 18: 49-58
- Little C, Parsons T, and Logan S (2003) Herbal therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 3, Oxford: Update Software
- Long L, Soeken K, Ernst E (2001) Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 40: 779-793
- Lüdtke R (2003) Biometrischer Bericht: Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes im Vergleich zu Diclofenac und Placebo in der Behandlung von Cox- und Gonarthrosen. Rainer Lüdtke, Karl und Veronica Carstens-Stiftung, 45276 Essen
- Luepke NP (1985) Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential. *Food Chem Toxicol* 23: 287-291
- Maclagan T (1876) The treatment of acute rheumatism by salicin. *Lancet* 1: 342-343
- Makarowski W, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP (2002) 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* 10: 290-296
- Mankin HJ, Brandt KD (1997) Pathogenesis of Osteoarthritis. In: *Textbook of Rheumatology*, Hrsg.: Kelley W, Harris E, Ruddy S, Sledge C. WB Saunders Company, Philadelphia. S. 1369-1382
- März RW, Kemper F (2002) Weidenrindenextrakt - Wirkungen und Wirksamkeit. Erkenntnisstand zu Pharmakologie, Toxikologie und Klinik. *Wien Med Wochenschr* 152: 354-359
- Mayer RA, Mayer M (1949) Biologische Salicyltherapie mit Cortex Salicis (Weidenrinde). *Pharmazie* 4: 77-81
- McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT (2000) Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 283: 1469-1475

- McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS (2001) Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 30: 11-18
- Meier B, Meier-Liebi M (1998) Salix. In: *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis - Folgeband 3 Drogen L - Z*, Hrsg.: Blaschek W, Hänsel R, Keller K, Reichling J, Rimpler H, Schneider G. Springer Verlag, Heidelberg. S. 469-496
- Meier, B. (1988) Analytik, chromatographisches Verhalten und potentielle Wirksamkeit der Inhaltsstoffe salicylathaltiger Arzneipflanzen Mitteleuropas. Habilitationsschrift, ETH Zürich
- Meier B, Lehmann D, Sticher O, Bettschart A (1985a) Identifikation und Bestimmung von je acht Phenolglykosiden in *Salix purpurea* und *Salix daphnoides* mit moderner HPLC. *Pharm Acta Helv* 60: 269-275
- Meier B, Liebi M (1990) Salicinhaltige pflanzliche Arzneimittel. *Zeitschrift für Phytotherapie* 11: 50-58
- Meier B, Sticher O, Bettschart A (1985b) Weidenrinden-Qualität. *Deutsche Apotheker Zeitung* 125: 341-347
- Mills SY, Jacoby RK, Chacksfield M, Willoughby M (1996) Effect of a proprietary herbal medicine on the relief of chronic arthritic pain: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 35: 874-878
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ (2001) Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 286: 954-959
- Novartis Pharma (2002) Fachinformation Voltaren. In: *Fachinfo-CD*, Editio Cantor, Aulendorf. S. 1-5
- Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM (1995) Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 38: 1134-1141
- Pearl I, Darling S (1971) The structures of salicortin and tremulacin. *Phytochemistry* 10: 3161-3166
- Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW et al. (2000) EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 59: 936-944
- Pentz R, Busse HG, König R, Siegers C-P (1989) Bioverfügbarkeit von Salicylsäure und Coffein aus einem phytoanalgetischen Kombinationspräparat. *Zeitschrift für Phytotherapie* 10: 92-96
- Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C (2002) Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 162: 292-298
- Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF (2000) Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 27: 1020-1027
- Potthast H, Mircioiu I, Bastian B, Möller H (2001) Biopharmazeutische Charakterisierung von Diclofenac-Präparaten. *Pharmazeutische Zeitung* 146: 3951-3955

- Ratiopharm (2002) Fachinformation Diclofenac-ratiopharm. In: *Fachinfo CD*, Editio Cantor, Aulendorf. S. 1-9
- Schaffner W (1997) Weidenrinde - Ein Antirheumatikum der modernen Phytotherapie? In: *Rheumatherapie mit Phytopharmaka*, Hrsg.: Chrubasik S, Wink M. Hippokrates, Stuttgart. S. 125-127
- Scheidel B, Blume H, Walter K, Stanislaus F, Babej-Dolle RM (1994) Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von magensaftresistent überzogenen Diclofenac-Zubereitungen 2. Mitteilung: Bioverfügbarkeitsstudie nach Einmalgabe einer multiple-unit-Formulierung im Vergleich zu einer single-unit-Formulierung unter Berücksichtigung des Einflusses der Einnahme einer Mahlzeit. *Arzneimittelforschung* 44: 544-550
- Scheidel B, Blume H, Walter K, von Nieciecki A, Babej-Dolle RM (1993) Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von magensaftresistent überzogenen Diclofenac-Zubereitungen 1. Mitteilung: Bioverfügbarkeitsstudie nach Einmalgabe einer multiple-unit-Formulierung im Vergleich zu einer single-unit-Formulierung. *Arzneimittelforschung* 43: 1211-1215
- Schmid B, Kötter I, Heide L (2001) Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract. *Eur J Clin Pharmacol* 57: 387-391
- Schmid B, Lüdtke R, Selbmann HK, Kötter I, Tschirdewahn B, Schaffner W et al. (2000) Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Arthrose-Patienten: Randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. *Z Rheumatol* 59: 314-320
- Shao, Y. (1991) Phytochemischer Atlas der Schweizer Weiden. Dissertation, ETH Zürich
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 284: 1247-1255
- Solomon L (1997) Clinical Features of Osteoarthritis. In: *Textbook of Rheumatology*, Hrsg.: Kelley W, Harris E, Ruddy S, Sledge C. W.B. Saunders Company, Philadelphia. S. 1383-1393
- Statistisches Bundesamt, Robert Koch-Institut (1998) Gesundheitsbericht für Deutschland 1998. <http://www.gbe-bund.de>
- Steinegger E, Hövel H (1972) Analytische und biologische Untersuchungen an Salicaceen-Wirkstoffen, insbesondere an Salicin - II. Biologische Untersuchungen. *Pharm Acta Helv* 47: 222-234
- Stone E (1763) An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Philosophical Transactions* 53: 195-200
- Strand V, Hochberg MC (2002) The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 47: 349-355
- Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W et al. (1996) Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrose Index. *Z Rheumatol* 55: 40-49
- Sulzbacher I (2000) Arthrose - Histologie und pathogenetische Ansätze. *Radiologe* 40: 1126-1133

- Swoboda B (2001) Aspekte der epidemiologischen Arthroseforschung. *Orthopäde* 30: 834-840
- Temple R, Ellenberg SS (2000) Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 133: 455-463
- Thieme H (1964) Isolierung eines neuen Phenolglucosids aus *Salix purpurea* L. *Die Pharmazie* 19: 725
- Towheed T, Anastassiades T, Shea B, Houpt J, Welch V, and Hochberg M (2003) Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 3, Oxford: Update Software
- USP 25 (2002) Diclofenac sodium delayed release tablets. In: *The United States Pharmacopeia*, Hrsg.: United States Pharmacopeial Convention I. National Publishing, Philadelphia, PA. S. 554-555
- Van Gelderen ME, Olling M, Barends DM, Meulenbelt J, Salomons P, Rauws AG (1994) The bioavailability of diclofenac from enteric coated products in healthy volunteers with normal and artificially decreased gastric acidity. *Biopharm Drug Dispos* 15: 775-788
- Wagner, I (2003a) Pharmakologische und klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes. Dissertation, Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- Wagner I, Greim C, Laufer S, Heide L, Gleiter CH (2003b) Influence of willow bark extract on cyclooxygenase activity and on tumor necrosis factor alpha or interleukin 1 beta release in vitro and ex vivo. *Clin Pharmacol Ther* 73: 272-274
- Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30: 473-483
- Weyers W (1992) Phytotherapie in der Behandlung extraartikulärer Rheumaerkrankungen. *Therapiewoche Schweiz* 8: 832-839
- Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO et al. (1993) Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 36: 1196-1206
- Witte S, Lasek R, Victor N (2002) Wirksamkeit von Ademetionin und Oxaceprol für die Behandlung von Arthrosen - eine Metaanalyse. *Orthopäde* 31: 1058-1065
- Witter, J (2000) Celebrex Capsules (Celecoxib). Medical Officer Review. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf
- Wolfe F, Zhao S, Lane N (2000) Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 43: 378-385
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 340: 1888-1899
- World Medical Association (2000) World Medical Association declaration of Helsinki - ethical principles for medical research involving human subjects. Edinburgh

Wright JM, Perry TL, Bassett KL, Chambers GK (2001) Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 286: 2398-2400

Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P (2000) 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* 160: 2947-2954

7 Datenanhang

Tabelle 31: Randomisierungsliste und Patientenpopulationen

Random- Nummer	Therapie	Prüfzentrum	Art der Arthrose	ATP- Population	Studienabbruch
100	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
101	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
102	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
103	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
104	Diclofenac	Tübingen	Gon	nein	nein
106	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
107	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
108	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
109	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
110	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
111	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
112	Weidenrinde	Tübingen	Cox	ja	nein
113	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
114	Diclofenac	Tübingen	Cox	nein	nein
115	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
116	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
117	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
118	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
119	Placebo	Tübingen	Gon	ja	ja
120	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
121	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
122	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
123	Placebo	Tübingen	Cox	nein	nein
124	Weidenrinde	Tübingen	Gon	nein	nein
125	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
126	Placebo	Tübingen	Gon	ja	ja
127	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
128	Diclofenac	Tübingen	Cox	nein	nein
129	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
130	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
131	Placebo	Tübingen	Cox	ja	nein
132	Placebo	Tübingen	Cox	ja	ja
133	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
134	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
135	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	ja
136	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
137	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
138	Placebo	Tübingen	Gon	nein	ja
139	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
140	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
141	Weidenrinde	Tübingen	Gon	nein	nein
142	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
143	Weidenrinde	Tübingen	Cox	ja	nein
144	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
145	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
146	Weidenrinde	Tübingen	Gon	nein	nein
147	Placebo	Tübingen	Cox	ja	nein
148	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
149	Placebo	Tübingen	Gon	ja	ja
150	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
151	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
152	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	ja
153	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
154	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
155	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	ja
156	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
157	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
158	Placebo	Tübingen	Cox	nein	nein
159	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
160	Weidenrinde	Tübingen	Cox	ja	nein
161	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
162	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein

Tabelle wird fortgesetzt

Random- Nummer	Therapie	Prüfzentrum	Art der Arthrose	ATP- Population	Studienabbruch
163	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
164	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
165	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
166	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	ja
167	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
168	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
169	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
170	Placebo	Tübingen	Cox	ja	nein
171	Placebo	Tübingen	Gon	nein	nein
172	Placebo	Tübingen	Gon	nein	ja
173	Placebo	Tübingen	Cox	ja	nein
174	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
175	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
176	Weidenrinde	Tübingen	Gon	nein	nein
177	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
178	Placebo	Tübingen	Gon	nein	ja
179	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
180	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	ja
181	Weidenrinde	Tübingen	Cox	ja	nein
182	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
183	Weidenrinde	Tübingen	Cox	ja	nein
184	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
185	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
186	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
187	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
188	Placebo	Tübingen	Cox	ja	nein
189	Placebo	Tübingen	Cox	ja	nein
190	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
191	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
192	Placebo	Tübingen	Gon	ja	ja
193	Diclofenac	Tübingen	Cox	ja	nein
194	Placebo	Tübingen	Cox	ja	nein
195	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
196	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	ja
197	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	ja
198	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
199	Placebo	Tübingen	Gon	nein	ja
200	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
201	Placebo	Tübingen	Cox	ja	ja
202	Placebo	Tübingen	Gon	nein	nein
203	Weidenrinde	Tübingen	Cox	ja	nein
204	Placebo	Tübingen	Cox	ja	nein
205	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	ja
206	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
207	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
208	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
209	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
210	Placebo	Tübingen	Gon	ja	nein
211	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
212	Weidenrinde	Tübingen	Cox	ja	nein
213	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
214	Weidenrinde	Tübingen	Gon	ja	nein
215	Diclofenac	Tübingen	Gon	ja	nein
280	Weidenrinde	Filderklinik	Gon	ja	nein
281	Diclofenac	Filderklinik	Gon	nein	nein
282	Placebo	Filderklinik	Cox	ja	nein
283	Placebo	Filderklinik	Cox	ja	nein
284	Weidenrinde	Filderklinik	Cox	ja	ja
285	Diclofenac	Filderklinik	Gon	ja	nein
286	Weidenrinde	Filderklinik	Gon	ja	nein
287	Diclofenac	Filderklinik	Cox	nein	nein
288	Placebo	Filderklinik	Gon	ja	nein
289	Weidenrinde	Filderklinik	Gon	ja	nein
290	Diclofenac	Filderklinik	Cox	ja	ja
291	Placebo	Filderklinik	Gon	ja	ja

WOMAC-Schmerzscores**Tabelle 32: WOMAC-Schmerzscores (Absolutwerte in cm) über den Verlauf der Studie (ITT-Population)**

Zeitpunkt	Therapie	WOMAC-Schmerzscore					
		Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Tag (-4)	Weidenrinde	43	4,4	1,5	4,3	0,3	7,9
	Diclofenac	43	4,7	1,6	4,7	1,8	8,7
	Placebo	41	4,8	1,9	4,3	2,0	9,5
Tag 0	Weidenrinde	43	4,8	1,2	4,5	3,0	7,9
	Diclofenac	43	4,9	1,4	4,4	2,1	9,0
	Placebo	41	5,0	1,7	4,7	3,0	8,4
Tag 14	Weidenrinde	43	4,2	2,1	3,9	0,9	8,5
	Diclofenac	43	2,6	1,9	1,9	0,3	6,9
	Placebo	41	4,4	2,4	4,1	0,2	9,0
Tag 28	Weidenrinde	43	3,9	1,9	3,9	0,5	8,5
	Diclofenac	43	2,6	1,9	1,9	0,2	6,4
	Placebo	41	4,5	2,6	4,0	0,3	9,0
Tag 42	Weidenrinde	43	4,1	2,2	4,4	0,2	8,5
	Diclofenac	43	2,6	2,1	1,9	0,2	7,8
	Placebo	41	4,5	2,7	3,9	0,2	9,0

Tabelle 33: Veränderung der WOMAC-Schmerzscores [in cm] zu Tag 0 (Baseline) (ITT-Population)

Zeitpunkt	Therapie	Veränderungen des Schmerzscore zu Tag 0					
		Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Tag 14	Weidenrinde	43	-0,7	1,9	-0,3	-5,3	3,7
	Diclofenac	43	-2,3	1,8	-2,4	-6,8	0,6
	Placebo	41	-0,7	1,8	-0,7	-4,6	3,7
Tag 28	Weidenrinde	43	-0,9	1,9	-0,8	-5,4	3,7
	Diclofenac	43	-2,3	1,8	-2,6	-7,0	0,8
	Placebo	41	-0,5	2,3	-0,3	-5,1	4,4
Tag 42	Weidenrinde	43	-0,8	2,1	-0,6	-6,2	3,7
	Diclofenac	43	-2,3	2,0	-2,2	-6,6	2,5
	Placebo	41	-0,5	2,3	-0,6	-5,6	4,4

WOMAC-Schmerzscores – Einzelwerte**Tabelle 34: Einzelwerte des WOMAC-Schmerzscores in [cm]; ITT-Population**

Random- Nummer	Therapie	Tag 0	Tag 14	Tag 28	Tag 42
100	Weidenrinde	3,8	1,2	2,9	6,0
101	Placebo	3,5	0,2	0,3	2,1
102	Weidenrinde	3,6	0,9	0,5	0,2
103	Diclofenac	3,6	1,1	2,6	2,3
104	Diclofenac	3,9	0,9	1,4	1,3
106	Weidenrinde	3,0	1,4	0,7	1,4
107	Weidenrinde	6,9	1,6	1,5	0,7
108	Placebo	7,4	6,3	7,7	6,5
109	Diclofenac	4,1	0,8	1,4	0,4
110	Placebo	6,9	4,7	1,8	1,3
111	Diclofenac	3,1	2,2	1,7	1,7
112	Weidenrinde	3,7	3,5	4,3	1,9
113	Placebo	4,8	7,3	7,7	7,9
114	Diclofenac	3,0	1,4	1,7	1,5
115	Diclofenac	5,0	5,4	5,6	7,5
116	Weidenrinde	6,0	5,5	5,3	6,0
117	Placebo	5,2	5,0	5,6	5,6
118	Diclofenac	5,4	2,2	0,7	1,0
119	Placebo	5,2	5,3	5,6	8,2
120	Weidenrinde	6,9	6,6	6,1	5,8
121	Diclofenac	4,3	1,2	1,7	2,3
122	Weidenrinde	4,9	5,4	4,6	3,5
123	Placebo	7,6	3,0	4,6	6,4
124	Weidenrinde	3,7	2,1	6,1	4,4
125	Weidenrinde	3,7	5,6	2,7	2,2
126	Placebo	3,9	2,4	4,0	4,0
127	Diclofenac	7,2	0,4	0,2	0,6
128	Diclofenac	3,1	0,6	0,4	3,1
129	Placebo	3,1	3,2	3,4	3,9
130	Diclofenac	5,3	1,7	1,9	2,1
131	Placebo	4,3	3,5	3,5	5,3
132	Placebo	8,1	9,0	9,0	9,0
133	Weidenrinde	4,2	1,2	1,0	0,7
134	Diclofenac	3,3	2,7	0,7	0,5
135	Weidenrinde	4,1	5,0	5,0	5,0
136	Placebo	3,4	2,4	1,6	1,5
137	Diclofenac	4,9	0,3	0,6	0,4
138	Placebo	6,8	8,2	8,2	8,2
139	Diclofenac	6,3	1,8	2,2	0,8
140	Weidenrinde	6,1	6,1	7,3	7,4
141	Weidenrinde	3,4	3,9	4,3	5,0
142	Placebo	3,6	2,4	5,3	1,6
143	Weidenrinde	5,8	6,3	4,2	4,4
144	Diclofenac	6,8	4,9	5,8	6,0
145	Diclofenac	4,4	2,0	0,4	0,2
146	Weidenrinde	5,3	6,7	4,3	6,3
147	Placebo	3,9	1,1	1,5	0,8
148	Diclofenac	4,3	0,7	0,6	0,5
149	Placebo	6,3	4,4	1,6	3,6
150	Placebo	3,5	4,2	4,0	4,7
151	Weidenrinde	3,9	3,9	5,8	4,8
152	Weidenrinde	7,9	8,3	8,3	8,3
153	Diclofenac	6,5	6,3	6,0	6,3
154	Placebo	6,7	5,3	6,3	7,4
155	Weidenrinde	4,8	5,4	5,4	5,4
156	Weidenrinde	4,0	3,9	3,9	4,3
157	Diclofenac	3,3	1,8	2,9	1,6
158	Placebo	6,5	6,9	6,1	6,4
159	Diclofenac	6,8	1,1	0,7	0,7
160	Weidenrinde	6,1	5,8	3,4	1,9
161	Diclofenac	6,4	1,9	4,1	3,1
162	Diclofenac	9,0	6,9	5,9	7,8
163	Placebo	5,2	2,7	1,5	2,9

Tabelle wird fortgesetzt

Random- Nummer	Therapie	Tag 0	Tag 14	Tag 28	Tag 42
164	Weidenrinde	3,8	3,6	3,4	4,6
165	Placebo	6,8	5,2	4,3	3,9
166	Diclofenac	6,4	1,2	6,4	6,4
167	Weidenrinde	6,1	2,7	3,2	1,6
168	Diclofenac	6,5	2,4	2,8	3,9
169	Weidenrinde	4,6	5,8	4,7	4,9
170	Placebo	3,1	1,4	2,0	2,0
171	Placebo	3,0	3,1	5,6	2,7
172	Placebo	7,5	8,2	8,2	8,2
173	Placebo	4,7	3,3	3,0	1,9
174	Diclofenac	4,3	1,1	1,2	1,0
175	Weidenrinde	4,4	3,7	2,8	3,4
176	Weidenrinde	5,9	2,6	3,1	6,3
177	Diclofenac	5,8	5,8	1,3	1,5
178	Placebo	6,4	6,8	7,8	7,8
179	Placebo	3,8	3,0	2,7	2,7
180	Diclofenac	3,7	2,9	1,5	1,5
181	Weidenrinde	4,5	5,7	5,1	5,0
182	Diclofenac	4,3	1,7	2,0	2,6
183	Weidenrinde	4,5	1,8	3,7	1,9
184	Diclofenac	4,6	0,7	0,9	1,7
185	Diclofenac	4,4	4,6	3,7	3,3
186	Weidenrinde	4,5	6,9	4,1	5,2
187	Weidenrinde	4,9	3,2	3,9	4,1
188	Placebo	4,2	3,5	1,2	0,2
189	Placebo	4,3	5,5	4,0	3,6
190	Weidenrinde	3,0	2,5	2,0	2,4
191	Diclofenac	3,5	2,9	3,9	5,4
192	Placebo	4,5	8,2	8,2	8,2
193	Diclofenac	4,0	2,6	1,4	1,9
194	Placebo	3,0	2,5	2,7	1,3
195	Weidenrinde	6,3	3,8	2,0	2,3
196	Diclofenac	4,2	4,0	4,0	4,0
197	Weidenrinde	4,8	8,5	8,5	8,5
198	Diclofenac	4,0	0,5	1,0	0,6
199	Placebo	4,7	8,2	8,2	8,2
200	Weidenrinde	5,2	3,4	1,9	2,2
201	Placebo	3,8	4,1	8,2	8,2
202	Placebo	3,3	2,2	2,2	2,7
203	Weidenrinde	4,5	2,4	2,3	2,8
204	Placebo	4,3	5,0	4,5	5,1
205	Diclofenac	4,6	5,2	5,2	5,2
206	Weidenrinde	3,1	2,6	1,5	1,2
207	Diclofenac	6,8	6,2	5,8	5,2
208	Placebo	5,5	0,9	0,9	2,0
209	Weidenrinde	6,4	5,1	4,1	7,9
210	Placebo	5,5	1,6	3,8	1,4
211	Diclofenac	5,8	3,5	2,5	1,9
212	Weidenrinde	5,5	4,8	5,2	4,6
213	Diclofenac	4,4	2,9	1,8	0,8
214	Weidenrinde	6,0	7,6	5,5	6,9
215	Diclofenac	4,6	4,9	5,4	4,3
280	Weidenrinde	3,1	3,1	3,1	4,3
281	Diclofenac	2,1	1,5	1,9	1,2
282	Placebo	3,0	2,6	3,7	3,2
283	Placebo	3,0	1,9	1,1	1,4
284	Weidenrinde	6,5	2,7	2,7	2,7
285	Diclofenac	7,0	4,7	3,4	3,3
286	Weidenrinde	3,9	0,9	1,4	1,1
287	Diclofenac	4,1	1,5	4,0	3,7
288	Placebo	8,3	5,7	4,5	4,6
289	Weidenrinde	3,4	5,8	4,7	4,7
290	Diclofenac	4,0	0,5	0,5	0,5
291	Placebo	8,4	8,2	8,2	8,2

WOMAC-Steifigkeitsscores

Tabelle 35: WOMAC-Steifigkeitsscores (Absolutwerte in cm) über den Verlauf der Studie (ITT-Population)

Zeitpunkt	Therapie	WOMAC-Steifigkeitsscore					
		Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Tag (-4)	Weidenrinde	43	4,7	2,5	4,9	0,3	9,7
	Diclofenac	43	5,4	1,8	5,3	1,5	9,6
	Placebo	41	5,2	2,3	5,4	0,3	9,4
Tag 0	Weidenrinde	43	5,0	2,1	4,9	0,5	9,5
	Diclofenac	43	5,3	2,1	5,2	0,5	9,1
	Placebo	41	5,1	1,7	5,1	0,3	8,5
Tag 14	Weidenrinde	43	4,8	2,4	5,0	0,5	8,9
	Diclofenac	43	3,1	2,1	2,7	0,5	7,7
	Placebo	41	4,3	2,4	4,2	0,5	8,7
Tag 28	Weidenrinde	43	4,5	2,3	4,9	0,6	8,4
	Diclofenac	43	3,0	2,1	2,5	0,3	8,0
	Placebo	41	4,6	2,5	4,7	0,7	8,1
Tag 42	Weidenrinde	43	4,6	2,4	5,0	0,3	8,8
	Diclofenac	43	2,8	2,3	1,8	0,2	8,4
	Placebo	41	4,6	2,5	4,1	0,5	8,0

Tabelle 36: Veränderung der WOMAC-Steifigkeitsscores [in cm] zu Tag 0 (Baseline) (ITT-Population)

Zeitpunkt	Therapie	Veränderungen des Steifigkeitsscores zu Tag 0					
		Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Tag 14	Weidenrinde	43	-0,2	1,6	-0,3	-4,1	2,2
	Diclofenac	43	-2,1	2,5	-2,3	-6,4	4,2
	Placebo	41	-0,7	2,1	-0,5	-4,9	4,2
Tag 28	Weidenrinde	43	-0,6	1,9	-0,3	-4,7	2,8
	Diclofenac	43	-2,3	2,3	-2,3	-6,8	3,7
	Placebo	41	-0,5	2,6	-0,4	-6,0	6,2
Tag 42	Weidenrinde	43	-0,4	2,4	-0,3	-5,5	5,9
	Diclofenac	43	-2,4	2,5	-2,6	-7,0	3,7
	Placebo	41	-0,5	2,6	-0,7	-6,7	6,1

WOMAC-Funktionsfähigkeitsscores**Tabelle 37: WOMAC-Funktionsscores (Absolutwerte in cm) über den Verlauf der Studie (ITT-Population)**

Zeitpunkt	Therapie	WOMAC-Funktionsscore					
		Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Tag (-4)	Weidenrinde	43	4,4	1,9	4,4	0,7	8,3
	Diclofenac	43	5,0	1,6	5,0	2,3	8,6
	Placebo	41	4,8	1,5	5,0	1,5	8,8
Tag 0	Weidenrinde	43	4,8	1,5	4,9	1,1	8,0
	Diclofenac	43	4,9	1,7	4,4	1,4	9,1
	Placebo	41	5,0	1,4	5,0	2,2	7,8
Tag 14	Weidenrinde	43	4,3	2,1	4,0	0,5	8,5
	Diclofenac	43	2,8	1,9	2,0	0,4	6,9
	Placebo	41	4,5	2,0	4,4	0,7	7,4
Tag 28	Weidenrinde	43	4,3	2,1	4,5	0,4	8,5
	Diclofenac	43	2,8	2,1	2,0	0,2	7,0
	Placebo	41	4,6	2,3	4,6	0,5	8,0
Tag 42	Weidenrinde	43	4,0	2,2	4,4	0,3	8,5
	Diclofenac	43	2,8	2,2	2,2	0,3	7,7
	Placebo	41	4,5	2,3	3,9	0,5	7,4

Tabelle 38: Veränderung der WOMAC-Funktionsscores [in cm] zu Tag 0 (Baseline) (ITT-Population)

Zeitpunkt	Therapie	Veränderungen des Funktionsscores zu Tag 0					
		Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Tag 14	Weidenrinde	43	-0,5	1,7	-0,3	-5,1	3,3
	Diclofenac	43	-2,1	1,7	-2,1	-6,3	0,9
	Placebo	41	-0,6	1,5	-0,5	-3,9	2,8
Tag 28	Weidenrinde	43	-0,5	1,8	-0,3	-6,0	3,8
	Diclofenac	43	-2,1	1,9	-2,2	-6,6	0,8
	Placebo	41	-0,4	2,0	-0,3	-4,2	4,2
Tag 42	Weidenrinde	43	-0,8	1,8	-0,4	-6,2	1,9
	Diclofenac	43	-2,1	1,9	-2,2	-7,3	1,0
	Placebo	41	-0,5	2,0	-0,5	-5,3	4,2

WOMAC-Gesamtscores**Tabelle 39: WOMAC-Gesamtscores (Absolutwerte in cm) über den Verlauf der Studie (ITT-Population)**

Zeitpunkt	Therapie	WOMAC-Gesamtscore					
		Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Tag (-4)	Weidenrinde	43	4,5	1,7	4,1	0,5	8,1
	Diclofenac	43	5,0	1,4	4,9	2,2	8,4
	Placebo	41	4,9	1,5	4,7	2,0	8,3
Tag 0	Weidenrinde	43	4,9	1,3	4,6	1,8	7,7
	Diclofenac	43	5,0	1,5	4,6	1,9	8,9
	Placebo	41	5,0	1,3	5,0	2,9	8,2
Tag 14	Weidenrinde	43	4,3	2,0	4,4	0,8	8,4
	Diclofenac	43	2,8	1,8	2,2	0,4	6,8
	Placebo	41	4,4	2,1	3,9	0,8	7,9
Tag 28	Weidenrinde	43	4,1	1,9	4,3	0,5	8,4
	Diclofenac	43	2,8	1,9	2,0	0,3	6,6
	Placebo	41	4,5	2,3	4,7	0,8	7,9
Tag 42	Weidenrinde	43	4,2	2,1	4,7	0,2	8,4
	Diclofenac	43	2,7	2,1	1,9	0,2	7,7
	Placebo	41	4,5	2,4	4,2	0,7	7,9

Tabelle 40: Veränderung der WOMAC-Gesamtscores [in cm] zu Tag 0 (Baseline) (ITT-Population)

Zeitpunkt	Therapie	Veränderungen des WOMAC-Gesamtscores zu Tag 0					
		Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Tag 14	Weidenrinde	43	-0,5	1,6	-0,3	-4,6	2,7
	Diclofenac	43	-2,2	1,7	-2,5	-6,5	1,1
	Placebo	41	-0,6	1,6	-0,7	-4,0	3,4
Tag 28	Weidenrinde	43	-0,7	1,6	-0,4	-5,3	3,0
	Diclofenac	43	-2,2	1,8	-2,7	-6,7	1,1
	Placebo	41	-0,5	2,1	-0,5	-4,4	4,0
Tag 42	Weidenrinde	43	-0,7	1,9	-0,7	-5,8	2,3
	Diclofenac	43	-2,3	1,9	-2,7	-6,4	1,7
	Placebo	41	-0,5	2,1	-0,5	-4,5	4,0

SF-36**Tabelle 41: Lebensqualität gemäß SF-36 am Tag 0. Normierung auf [0-100] (ITT-Population). Größere Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität.**

Subskala des SF-36	Therapie	Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Gesundheitswahrnehmung	Weidenrinde	43	56,8	16,6	57,0	15,0	97,0
	Diclofenac	43	56,0	18,8	57,0	20,0	97,0
	Placebo	41	59,8	17,8	67,0	20,0	92,0
Schmerz	Weidenrinde	43	35,7	13,6	41,0	10,0	62,0
	Diclofenac	43	34,8	12,6	32,0	10,0	74,0
	Placebo	41	34,0	13,3	32,0	0,0	62,0
Vitalität	Weidenrinde	43	53,7	20,8	50,0	10,0	85,0
	Diclofenac	43	51,5	18,7	50,0	20,0	90,0
	Placebo	41	53,9	19,4	50,0	15,0	100,0
emotionale Rollenfunktion	Weidenrinde*	42	81,7	36,2	100,0	0,0	100,0
	Diclofenac	43	72,9	39,3	100,0	0,0	100,0
	Placebo	41	69,9	42,0	100,0	0,0	100,0
körperliche Funktion	Weidenrinde	43	40,0	22,6	40,0	5,0	85,0
	Diclofenac	43	39,7	19,7	40,0	0,0	90,0
	Placebo	41	38,8	18,3	40,0	10,0	80,0
körperliche Rollenfunktion	Weidenrinde*	42	52,4	44,1	50,0	0,0	100,0
	Diclofenac	43	43,0	42,0	25,0	0,0	100,0
	Placebo	41	46,1	40,0	25,0	0,0	100,0
psychisches Wohlbefinden	Weidenrinde	43	74,3	15,7	76,0	36,0	96,0
	Diclofenac	43	72,2	17,5	76,0	36,0	96,0
	Placebo	41	70,4	21,4	76,0	4,0	100,0
soziale Funktion	Weidenrinde	43	85,5	18,7	87,5	25,0	100,0
	Diclofenac	43	80,8	20,3	87,5	25,0	100,0
	Placebo	41	79,6	24,6	87,5	25,0	100,0
körperlicher Summenscore	Weidenrinde*	42	31,4	9,1	29,5	13,5	53,1
	Diclofenac	43	30,9	7,9	30,4	15,5	51,6
	Placebo	41	31,9	8,2	32,9	11,0	51,2
psychischer Summenscore	Weidenrinde*	42	56,7	9,9	58,9	31,3	71,9
	Diclofenac	43	54,5	11,1	56,2	29,0	71,8
	Placebo	41	53,7	14,0	58,0	20,6	77,5

* Bei einem Patienten konnte der SF-36 nicht vollständig ausgewertet werden.

Tabelle 42: Lebensqualität gemäß SF-36 am Tag 42. Normierung auf [0-100] (ITT-Population). Größere Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität.

Subskala des SF-36	Therapie	Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Gesundheitswahrnehmung	Weidenrinde	43	52,7	19,8	52,0	10,0	97,0
	Diclofenac	43	56,1	17,2	57,0	30,0	92,0
	Placebo	41	56,2	21,2	57,0	15,0	97,0
Schmerz	Weidenrinde	43	40,6	20,0	41,0	12,0	100,0
	Diclofenac	43	54,9	21,9	62,0	22,0	100,0
	Placebo	41	37,8	20,3	41,0	10,0	100,0
Vitalität	Weidenrinde	43	55,6	20,2	55,0	15,0	90,0
	Diclofenac	43	59,6	19,9	65,0	15,0	100,0
	Placebo	41	53,9	22,1	55,0	20,0	100,0
emotionale Rollenfunktion	Weidenrinde	43	76,7	41,5	100,0	0,0	100,0
	Diclofenac	43	73,6	40,2	100,0	0,0	100,0
	Placebo	41	65,9	45,6	100,0	0,0	100,0
körperliche Funktion	Weidenrinde	43	46,2	24,5	45,0	10,0	90,0
	Diclofenac	43	51,4	21,2	50,0	10,0	100,0
	Placebo	41	35,7	23,9	30,0	5,0	85,0
körperliche Rollenfunktion	Weidenrinde	43	47,9	45,2	50,0	0,0	100,0
	Diclofenac	43	63,4	41,3	75,0	0,0	100,0
	Placebo	41	43,3	44,0	25,0	0,0	100,0
psychisches Wohlbefinden	Weidenrinde	43	71,2	16,6	72,0	36,0	96,0
	Diclofenac	43	75,5	18,4	76,0	24,0	100,0
	Placebo	41	70,7	21,5	76,0	32,0	100,0
soziale Funktion	Weidenrinde	43	78,0	23,0	87,5	25,0	100,0
	Diclofenac	43	83,4	22,9	100,0	12,5	100,0
	Placebo	41	74,5	24,1	75,0	25,0	100,0
körperlicher Summenscore	Weidenrinde	43	33,1	10,3	29,2	16,5	59,3
	Diclofenac	43	37,7	9,2	39,7	18,8	53,2
	Placebo	41	30,7	10,3	31,4	13,6	48,5
psychischer Summenscore	Weidenrinde	43	53,7	11,6	57,0	23,1	72,3
	Diclofenac	43	53,3	12,5	58,0	22,1	73,5
	Placebo	41	53,2	12,0	56,5	32,6	70,9

Tabelle 43: Veränderung der Lebensqualität gemäß SF-36, Tag 0 zu Tag 42; Normierung auf [0-100]; (ITT-Population); Negative Zahlen bedeuten eine Verschlechterung der Lebensqualität.

Subskala des SF-36	Therapie	Anzahl	Mittelwert	Std.-abw.	Median	Min.	Max.
Gesundheitswahrnehmung	Weidenrinde	43	-4,1	15,9	-5,0	-35,0	30,0
	Diclofenac	43	0,1	15,7	0,0	-51,0	37,0
	Placebo	41	-3,7	17,4	0,0	-42,0	37,0
Schmerz	Weidenrinde	43	5,0	21,2	0,0	-40,0	88,0
	Diclofenac	43	20,1	20,8	21,0	-19,0	68,0
	Placebo	41	3,8	19,4	0,0	-30,0	68,0
Vitalität	Weidenrinde	43	1,9	12,5	0,0	-20,0	40,0
	Diclofenac	43	8,1	16,1	10,0	-45,0	35,0
	Placebo	41	0,0	16,9	0,0	-35,0	30,0
emotionale Rollenfunktion	Weidenrinde*	42	-3,2	32,8	0,0	-100,0	100,0
	Diclofenac	43	0,8	31,3	0,0	-100,0	100,0
	Placebo	41	-4,1	49,0	0,0	-100,0	100,0
körperliche Funktion	Weidenrinde	43	6,2	18,3	5,0	-30,0	70,0
	Diclofenac	43	11,7	19,9	10,0	-26,1	75,0
	Placebo	41	-3,1	24,0	0,0	-57,0	40,0
körperliche Rollenfunktion	Weidenrinde*	42	-5,8	43,4	0,0	-100,0	100,0
	Diclofenac	43	20,3	39,8	0,0	-50,0	100,0
	Placebo	41	-2,8	37,3	0,0	-100,0	100,0
psychisches Wohlbefinden	Weidenrinde	43	-3,1	10,4	-4,0	-42,4	18,0
	Diclofenac	43	3,3	16,8	1,0	-68,0	40,0
	Placebo	41	0,3	17,2	0,0	-34,8	44,0
soziale Funktion	Weidenrinde	43	-7,5	20,6	0,0	-60,0	25,0
	Diclofenac	43	2,6	19,8	0,0	-62,5	50,0
	Placebo	41	-5,1	28,3	0,0	-57,5	62,5
körperlicher Summenscore	Weidenrinde*	42	1,2	9,1	-0,0	-17,7	32,6
	Diclofenac	43	6,8	8,1	6,6	-7,9	26,7
	Placebo	41	-1,2	9,6	-2,0	-21,1	28,8
psychischer Summenscore	Weidenrinde*	42	-2,3	7,6	-1,2	-36,4	16,3
	Diclofenac	43	-1,1	10,6	-1,0	-41,8	27,2
	Placebo	41	-0,5	10,9	0,0	-22,3	21,2

* Bei 1 Patient konnte keine Veränderung Tag 0 zu Tag 42 angegeben werden, da der SF-36 Tag 0 nicht vollständig ausgewertet werden konnte.

Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 44: Unerwünschte Ereignisse in der Auswaschphase, geordnet nach Therapiegruppe (ITT-Population)

Therapie	Random- Nummer	Ereignis	Beginn (Tag)	Ende (Tag)	Dauer (falls < 24 h)	Intensität	Kausa- lität	Maß- nahme	Ergeb- nis	SUE	WHO- Code
Weidenrinde	155	Kopfschmerzen	-6	-5		mittel	0	0	1	0	0410
Weidenrinde	164	Schmerzen linke Schulter	-14	weiter- bestehend (komplette Studiendauer)		mittel	0	0	4	0	0200
Weidenrinde	167	Kopfschmerzen	-7	-7	6 h	leicht	0	0	1	0	0410
Weidenrinde	167	stechende Schmerzen linke Thoraxhälfte	-6	-6	2 h	leicht	0	0	1	0	1810
Weidenrinde	169	Diarrhoe	-6	-5		mittel	0	0	1	0	0600
Weidenrinde	212	Muskelkrampf im Unterschenkel	-4	-4	3 min	leicht	1	6	1	0	0200
Weidenrinde	214	Schmerzen linke Hand	-5	-5	20 h	mittel	0	0	1	0	1810
Placebo	101	Urinausscheidung erhöht	-6	-6		leicht	0	0	1	0	1300
Placebo	123	Kopfschmerzen	-4	-4		mittel	0	0	1	0	0410
Placebo	123	Diarrhoe	-3	-2		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	123	Bauchkrämpfe	-1	-1		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	123	Taubheitsgefühl rechter Daumen	-1	-1		leicht	0	0	1	0	0410
Placebo	123	Schmerzen rechte Körperhälfte	-3	-1		mittel	0	0	1	0	1810
Placebo	126	Kopfschmerzen	-6	-4		leicht	0	0	1	0	0410
Placebo	126	Übelkeit	-6	-6		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	126	Kreislaufstörungen	-5	-5		leicht	0	6	1	0	1010
Placebo	129	Kopfschmerzen	-7	-7		leicht	0	0	1	0	0410
Placebo	129	Schwindel	-7	-7		leicht	0	0	1	0	0410
Placebo	129	Völlegefühl	-7	-7		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	131	Müdigkeit	-6	-4		leicht	0	0	1	0	1810
Placebo	136	Schmerzen 2.+3. Zehe linker Fuß, leichte Schwellung	-6	-1		leicht	0	0	1	0	1810
Placebo	149	Diarrhoe	-3	-3		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	158	Sinusitis	-3	17		mittel	0	6	1	0	1100
Placebo	158	Bauchschmerzen	-3	-3		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	158	Diarrhoe	-3	-1		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	163	Unwohlsein	-7	-7	2 h	leicht	0	0	1	0	1810
Placebo	163	Bauchschmerzen	-6	-2	2 h	leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	178	Völlegefühl	-4	-3		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	178	Übelkeit	-4	-4		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	192	Schwindel	-6	10	wenige Sekunden	leicht	0	0	1	0	0410
Placebo	199	Erkältung (Husten, Schnupfen)	-2	4		leicht	0	6	1	0	1100
Diclofenac	103	Kopfschmerzen	-2	-1		mittel	0	0	1	0	0410
Diclofenac	111	Unterleibsschmerzen, Unwohlsein, Bauchschmerzen	-7	-6		leicht	0	0	1	0	0600
Diclofenac	121	Sodbrennen	-8	-2	jeweils ca. 30 min	leicht	0	0	1	0	0600
Diclofenac	134	Diarrhoe	-6	-6		leicht	0	0	1	0	0600
Diclofenac	144	Kopfschmerzen	-5	-5	4 h	leicht	0	0	1	0	0410
Diclofenac	144	Völlegefühl, Blähungen	-4	-1		leicht	0	0	1	0	0600
Diclofenac	144	verstärkte Müdigkeit	-3	-1		leicht	0	0	1	0	1810
Diclofenac	145	Übelkeit	-6	-6		leicht	0	0	1	0	0600
Diclofenac	157	Kopfschmerzen	-3	-3		leicht	0	0	1	0	0410
Diclofenac	166	Kopfschmerzen	-2	-2	6 h	leicht	0	0	1	0	0410
Diclofenac	184	häufiges Wasserlassen	-7	-6		leicht	0	0	1	0	1300
Diclofenac	185	Schmerzen i. B. der Stirn, V.a. Sinusitis	-4	14		mittel	0	6	1	0	1100
Diclofenac	196	nächtliches Schwitzen bei Hypoglykämie	-5	-4		leicht	0	0	1	0	0800
Diclofenac	196	Kopfschmerzen	-1	-1	3 h	leicht	0	0	1	0	0410
Diclofenac	205	Übelkeit	-3	-1	1 h	leicht	1	0	1	0	0600
Diclofenac	207	Übelkeit	-5	-5	4 h	leicht	1	6	1	0	0600
Diclofenac	213	Schwindel	-6	-6	5 h	leicht	1	0	1	0	0410
Diclofenac	213	häufiges Wasserlassen	-5	15		leicht	1	0	1	0	1300
Diclofenac	285	Sodbrennen	-7	-1		leicht	1	0	1	0	0600

LegendeKausalität:

Keine = 0
 Unwahrscheinlich = 1
 Möglich = 2
 Wahrscheinlich = 3
 Sicher = 4

Maßnahme:

= 0 Keine bzw. keine neuen Maßnahmen
 = 1 Änderung in der Dosis der Studienmedikation
 = 2 Unterbrechung der Verabreichung der Studienmedikation
 = 3 Absetzen der Studienmedikation aufgrund dieses UEs
 = 4 Zusätzliche nichtmedikamentöse Therapie
 Änderung / Absetzen begleit. Medikation / nichtmed. Ther.
 = 5 Zusätzliche Medikation
 = 6 Krankenhausaufenthalt
 = 7

Ergebnis:

= 0 Vollständige Heilung = 1
 = 1 Heilung mit Folgeerscheinungen = 2
 = 2 Besserung = 3
 = 3 Unverändert weiterbestehender
 = 4 Zustand = 4
 = 5 Verschlechterung = 5
 = 6 Tod aufgrund eines UEs = 6

SUE:

Nein = 0
 Ja = 1

WHO-Code:

= 0 Organklassifizierung nach der WHO-Adverse-
 = 1 Reaction-Terminology

Tabelle 45: Unerwünschte Ereignisse in der Prüfphase, geordnet nach Therapiegruppe (ITT-Population)

Therapie	Random- Nummer	Ereignis	Beginn (Tag)	Ende (Tag)	Dauer (falls < 24 h)	Intensität	Kausa- lität	Maß- nahme	Ergeb- nis	SUE	WHO- Code
Weidenrinde	112	verstärktes Schwitzen, v. a. Oberkörper, Dekolleté, insbesondere nachts	19	20		leicht	1	0	1	0	0100
Weidenrinde	116	Schwindel	16	19		leicht	2	0	1	0	0410
Weidenrinde	116	Magenschmerzen	17	22		leicht	2	0	1	0	0600
Weidenrinde	116	Unwohlsein	16	28		leicht	2	0	1	0	1810
Weidenrinde	124	Schmerzen im LWS-Bereich mit Ausstrahlung ins linke Bein (Ischiasschmerz)	28	31		mittel	1	6	1	0	1810
Weidenrinde	133	Unwohlsein	24	24		leicht	2	0	1	0	1810
Weidenrinde	133	Kopfschmerzen	28	28		leicht	2	0	1	0	0410
Weidenrinde	133	Müdigkeit	25	40		leicht	2	0	1	0	1810
Weidenrinde	133	"leichterer Stuhlgang" keine Diarrhoe	18	35		leicht	2	0	1	0	0600
Weidenrinde	140	Blähungen, Bauchkrämpfe, Diarrhoe	3	14		leicht	2	0	1	0	0600
Weidenrinde	143	Nasennebenhöhlenentzündung	27			mittel	1	6	3	0	1100
Weidenrinde	146	Kopfschmerzen	2	6	5 h	leicht	2	0	1	0	0410
Weidenrinde	146	Schmerzen im linken Oberbauch	2	4		leicht	2	0	1	0	0600
Weidenrinde	146	Erkältung (Husten, Schnupfen)	24	42		mittel	1	6	1	0	1100
Weidenrinde	151	Schweißausbrüche	22	31		leicht	0	0	1	0	0100
Weidenrinde	175	Innenmeniskusriss links (nicht: Prüfgelenk)	23			mittel	0	0	4	0	0200
Weidenrinde	176	Durchschlafstörung	1	2		leicht	2	6	1	0	0500
Weidenrinde	176	Erkältung (Husten, Schnupfen)	4	42		leicht	0	6	1	0	1100
Weidenrinde	176	Kopfschmerzen	6	10		leicht	1	6	1	0	0410
Weidenrinde	186	Sodbrennen	7	30	wenige Minuten	leicht	2	6	1	0	0600
Weidenrinde	186	Schmerzen in 3. und 4. Zeh links	7	7	6 h	mittel	1	0	1	0	1810
Weidenrinde	187	Spannungsgefühl im rechten Kniegelenk	5	5	6 h	leicht	1	0	1	0	0200
Weidenrinde	187	Schmerzen in der rechten Schulter	11	weiter- bestehend		leicht	1	0	3	0	0200
Weidenrinde	190	Kopfschmerzen	16	16	6 h	mittel	2	0	1	0	0410
Weidenrinde	190	Bronchitis	33	38		leicht	1	0	1	0	1100
Weidenrinde	197	Übelkeit	1	3		leicht	2	0	1	0	0600
Weidenrinde	206	Hämatome	28			leicht	2	0	3	0	1230
Weidenrinde	206	verstärkte Tränensekretion	36			leicht	1	0	4	0	0431
Weidenrinde	206	juckendes Hautexanthem nach Sonnenexposition	30			leicht	2	6	3	0	0100
Weidenrinde	209	Erkältung (Husten, Schnupfen)	7	12		leicht	0	0	1	0	1100
Weidenrinde	209	Müdigkeit	16	40		leicht	2	0	1	0	1810
Weidenrinde	209	Nykturie	36	40		leicht	1	0	1	0	1300
Weidenrinde	212	Muskelkrampf im Unterschenkel	11	11		leicht	1	6	1	0	0200
Weidenrinde	214	Kopfschmerzen	23	24		leicht	2	0	1	0	0410
Weidenrinde	214	Müdigkeit	23	24		leicht	2	0	1	0	1810
Weidenrinde	214	Kreislaufbeschwerden	23	24		leicht	2	0	1	0	1010
Weidenrinde	286	Schwindel	0	13		leicht	0	0	1	0	0410
Weidenrinde	286	Magenschmerzen	35	43		mittel	1	0	1	0	0600
Placebo	117	Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Diarrhoe	10	10		mittel	2	3	1	0	0600
Placebo	117	Unwohlsein	4	12		leicht	2	0	1	0	1810
Placebo	123	Bauchkrämpfe	9	9		leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	123	Kopfschmerzen	15	37		mittel	2	6	1	0	0410
Placebo	123	Diarrhoe	8	10		leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	123	Völlegefühl	9	12		leicht	2	6	1	0	0600
Placebo	123	leichte Ermüdbarkeit	11	12		leicht	2	0	1	0	1810
Placebo	123	Heiserkeit, Halsschmerzen, "Grippegefühl"	17	19		leicht	0	6	1	0	1100
Placebo	126	Kreislaufstörungen leichter Schwindel	1	5		leicht	0	6	1	0	1010
Placebo	129	Schwindel	18	18		leicht	2	0	1	0	0410
Placebo	129	Kopfschmerzen	7	7		leicht	2	0	1	0	0410
Placebo	129	Magenschmerzen	1	23		leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	129	"Venenschmerzen" beider Beine	3	4		leicht	0	0	1	0	1040
Placebo	129	häufigeres Wasserlassen	19	35		leicht	1	0	1	0	1300
Placebo	129	Juckreiz rechtes Knie	24	25		leicht	1	0	1	0	0100
Placebo	136	Übelkeit	6	7		leicht	1	0	1	0	0600
Placebo	142	geringe Blutspuren beim Schneuzen	4	31		leicht	2	0	1	0	1100
Placebo	147	Husten mit Auswurf	39	41		leicht	0	6	3	0	1100
Placebo	149	Diarrhoe	20	20		leicht	1	0	1	0	0600
Placebo	149	Nierenschmerzen	1	2	3 h	leicht	1	0	1	0	1300
Placebo	149	Krämpfe in der Kniebeuge	6	6	3 min	leicht	1	0	1	0	0200
Placebo	149	Sodbrennen	10	10	2 h	leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	149	Kopfschmerzen	18	18	8 h	mittel	2	0	1	0	0410

Tabelle wird fortgesetzt

Therapie	Random- Nummer	Ereignis	Beginn (Tag)	Ende (Tag)	Dauer (falls < 24 h)	Intensität	Kausa- lität	Maß- nahme	Ergeb- nis	SUE	WHO- Code
Placebo	158	Magenschmerzen	2	32	3h	leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	163	Bauchschmerzen	13	13	6 h	leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	163	Kopfschmerzen	38	38	7 h	leicht	2	0	1	0	0410
Placebo	171	Kopfschmerzen	1	1	6 h	mittel	2	0	1	0	0410
Placebo	171	Unwohlsein	1	4		leicht	2	0	1	0	1810
Placebo	171	Migräne	33	33		leicht	1	6	1	0	0410
Placebo	178	Übelkeit	0	0	6 h	leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	178	Kopfschmerzen	0	0	6h	mittel	1	6	1	0	0410
Placebo	178	Muskelverkrampfung rechte Hand	19	20		mittel	1	0	1	0	0200
Placebo	179	Bauchschmerzen	10		4 h	leicht	1	0	1	0	0600
Placebo	179	Kopfschmerzen	10	12		leicht	1	0	1	0	0410
Placebo	188	Kopfschmerzen	15	15	4 h	leicht	2	0	1	0	0410
Placebo	188	Müdigkeit	15	15	4 h	leicht	2	0	1	0	1810
Placebo	188	Magendruckgefühl	16	35		leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	188	Erkältung	31	41		leicht	1	6	1	0	1100
Placebo	189	Benommenheit	17	17	1 h	leicht	2	0	1	0	0410
Placebo	189	Kopfschmerzen	19	19	4 h	leicht	2	0	1	0	0410
Placebo	192	Schwellung linkes Knie	3	weiter- bestehend		mittel	0	4	3	0	0200
Placebo	202	Kopfschmerzen	1	22		leicht	1	6	1	0	0410
Placebo	208	Diarrhoe	2	3		leicht	1	0	1	0	0600
Placebo	208	Übelkeit	4	34		leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	210	Gastroenteritis	13	13	12 h	leicht	0	6	1	0	0600
Placebo	283	Magenkrämpfe	1	1		leicht	2	0	1	0	0600
Placebo	283	Juckendes Exanthem	15	weiter- bestehend		leicht	0	0	4	0	0100
Placebo	283	Blähungen	38	40		leicht	0	0	1	0	0600
Placebo	283	Kopfschmerzen	14	30		leicht	0	0	1	0	0410
Placebo	283	Schwindel	14	21		leicht	0	0	1	0	0410
Placebo	283	Diarrhoe	18	25		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	103	häufigeres Wasserlassen	5	7		leicht	1	0	1	0	1300
Diclofenac	103	geschwollene Finger (Spannungsgefühl)	1	3		leicht	1	0	1	0	1810
Diclofenac	103	geschwollene Füße (Spannungsgefühl)	1	6		leicht	1	0	1	0	1810
Diclofenac	103	Übelkeit	37	37		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	109	juckendes Exanthem am linken Unterschenkel	8	weiter- bestehend		leicht	2	6	3	0	0100
Diclofenac	114	Hämatom linkes Augenlid	3	10		leicht	2	0	1	0	1230
Diclofenac	114	Muskelschmerzen im Oberschenkel	14	36		leicht	1	0	1	0	0200
Diclofenac	114	Bauchschmerzen	20	20		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	115	leichte Übelkeit	2	42		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	115	pelzige Zunge (leicht)	2	42		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	115	Völlegefühl	8	42		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	115	Kreislaufbeschwerden, Schwindel	15	28		leicht	2	0	1	0	1010
Diclofenac	115	Augenflimmern	28	28		leicht	2	0	1	0	0431
Diclofenac	115	Schlafstörungen	35	35		leicht	2	0	1	0	0500
Diclofenac	118	Hautexanthem	10	19		leicht	2	0	1	0	0100
Diclofenac	121	Sodbrennen	18	21		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	121	Benommenheit	1	28		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	121	Kopfschmerzen	3	36		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	121	Nervosität	16	16		leicht	2	0	1	0	0500
Diclofenac	121	Blähungen	30	34		mittel	2	0	1	0	0600
Diclofenac	121	Fieber	31	32		mittel	2	0	1	0	1810
Diclofenac	121	Gliederschmerzen									
Diclofenac	127	Magenschmerzen	23	25		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	128	Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen in rechtem Oberbauch, "Gallen- beschwerden"	40	40	10 h	mittel	2	6	1	0	0600
Diclofenac	130	Schwindel	4	41		mittel	2	0	1	0	0410
Diclofenac	130	Kopfschmerzen	37	41		mittel	2	0	1	0	0410
Diclofenac	130	Müdigkeit	37	41		mittel	2	0	1	0	1810
Diclofenac	130	verstärktes Schwitzen	37	41		mittel	2	0	1	0	0100
Diclofenac	137	Übelkeit, Magenschmerzen	11	34	ca. 2 h	leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	144	Müdigkeit	0	17		leicht	2	0	1	0	1810
Diclofenac	144	Blähungen	0	13		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	144	Kopfschmerzen	22	39		leicht	1	0	1	0	0410
Diclofenac	144	Magenbeschwerden (Schmerzen + Völlegefühl)	18	19		mittel	2	0	1	0	0600
Diclofenac	144	Erbrechen	18	18		mittel	2	0	1	0	0600
Diclofenac	144	Sodbrennen	21	41		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	144	Obstipation	26	42		leicht	2	6	1	0	0600
Diclofenac	145	Übelkeit	23		6 h	leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	145	Diarrhoe	2	22		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	145	Blähungen	15	22		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	145	Völlegefühl	16	16		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	145	Bauchkrämpfe	19	22		leicht	2	0	1	0	0600

Tabelle wird fortgesetzt

Therapie	Random-Nummer	Ereignis	Beginn (Tag)	Ende (Tag)	Dauer (falls < 24 h)	Intensität	Kausalität	Maßnahme	Ergebnis	SUE	WHO-Code
Diclofenac	145	Schwindel	20	22		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	145	Sodbrennen	36	36	1 h	leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	148	Magenschmerzen	3	40		leicht	2	6	1	0	0600
Diclofenac	159	Müdigkeit	21	21	10 h	leicht	2	0	1	0	1810
Diclofenac	161	Obstipation	2	6		mittel	2	0	1	0	0600
Diclofenac	166	Kribbeln in den Füßen	0	0	3 h	leicht	1	0	1	0	0410
Diclofenac	166	Übelkeit	6	11	3-4 h	leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	168	Sodbrennen	2	5		mittel	2	6	1	0	0600
Diclofenac	168	Schmerzen in rechter Leiste	27	34		leicht	1	0	1	0	1810
Diclofenac	174	Verstärkte Mundtrockenheit (nachts)	8	8		leicht	1	0	1	0	0600
Diclofenac	177	Schwindelgefühl	19	25		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	180	Belastungsdyspnoe	3	weiterbestehend		mittel	2	0	4	0	1100
Diclofenac	180	Sodbrennen	2	19		leicht	2	6	1	0	0600
Diclofenac	180	Hb-Nachweis im Urin (Hausarzt)	23			2	0			0	1300
Diclofenac	180	Hb-Nachweis im Stuhl (Hausarzt)	23			2	0			0	0600
Diclofenac	180	stat. Krankenhausaufenthalt wg. V.a. tiefe Beinvenenthrombose	34	(Abbruch am Tag 22)			1	7	4	1	1040
Diclofenac	180	stat. Krankenhausaufenthalt wg. V.a. Gastritis	34	(Abbruch am Tag 22)			3	7	4	1	0600
Diclofenac	182	Augenflimmern	7	7		leicht	2	0	1	0	0431
Diclofenac	182	Benommenheit	7	41		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	182	Unwohlsein im Magenbereich	28	41	12 h	leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	184	Blutdruck morgens leicht erhöht	4	42		leicht	2	0	1	0	1010
Diclofenac	184	leichte Benommenheit (morgens)	11	13		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	184	leichte Kopfschmerzen (morgens)	6	6		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	185	Magenschmerzen	10	10	6 h	leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	185	trockene Nasenschleimhaut	21	weiterbestehend		leicht	1	6	3	0	1100
Diclofenac	193	erhöhte Stuhlfrequenz	1	26		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	193	Bauchschmerzen	1	26		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	193	nächtl. Wadenkrämpfe	32	41	2 min	leicht	1	0	1	0	0200
Diclofenac	193	Erkältung	39	weiterbestehend		mittel	1	0	3	0	1100
Diclofenac	196	Ohrenscherzen	2	2	6 h	leicht	1	0	1	0	0410
Diclofenac	196	Kopfschmerzen	8	8	3 min	leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	196	Schwindelgefühl									
Diclofenac	196	Verschwommensehen									
Diclofenac	198	Magenprobleme	8	13		mittel	3	1	1	0	0600
Diclofenac	207	Übelkeit	2	5		leicht	2	0	1	0	0600
Diclofenac	207	Unterschenkelödeme	2	42		leicht	2	0	1	0	1810
Diclofenac	207	Armödeme	2	11		leicht	2	0	1	0	1810
Diclofenac	207	arterielle Hypertonie	16	24		leicht	2	6	1	0	1010
Diclofenac	207	Kopfschmerzen	19	28		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	207	Schwindel	1	1		leicht	2	0	1	0	0410
Diclofenac	213	Schwellung rechte Hand	20	26		leicht	1	0	1	0	1810
Diclofenac	213	Beinkrämpfe	24	34		leicht	1	0	1	0	0200
Diclofenac	281	Vergesslichkeit	19	weiterbestehend		leicht	0	0	4	0	0500
Diclofenac	281	Müdigkeit	23	weiterbestehend		leicht	0	0	4	0	1810
Diclofenac	281	Potenzstörungen, Erektionstörung	14	weiterbestehend		schwer	0	0	4	0	0500
Diclofenac	290	Wechsel von Diarrhoe und Obstipation	2	weiterbestehend		mittel	3	3	4	0	0600

Legende

Kausalität:

Keine
Unwahrscheinlich
Möglich
Wahrscheinlich
Sicher

= 0
= 1
= 2
= 3
= 4

Maßnahme:

Keine bzw. keine neuen Maßnahmen
Änderung in der Dosis der Studienmedikation
Unterbrechung der Verabreichung der Studienmedikation
Absetzen der Studienmedikation aufgrund dieses UEs
Zusätzliche nichtmedikamentöse Therapie
Änderung / Absetzen begleit. Medikation / nichtmed. Ther.
Zusätzliche Medikation
Krankenhausaufenthalt

= 0
= 1
= 2
= 3
= 4
= 5
= 6
= 7

Ergebnis:

Vollständige Heilung
Heilung mit Folgeerscheinungen
Besserung
Unverändert weiterbestehender
Zustand
Verschlechterung
Tod aufgrund eines UEs

= 1
= 2
= 3
= 4
= 5
= 6

SUE:

Nein
Ja

= 0
= 1

WHO-Code:

Organklassifizierung nach der WHO-Adverse-
Reaction-Terminology

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Lutz Heide für die Überlassung des interessanten Themas und seine hervorragende Unterstützung in allen Phasen der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Christoph Gleiter danke ich für die Übernahme des Koreferates und seine wissenschaftliche Beratung bei der Entwicklung des Studienprotokolls.

Bei Herrn Dr. Shu-Ming Li bedanke ich mich für seine Unterstützung bei der Durchführung der analytischen Arbeiten.

Herrn Dr. Bernd Kammerer und Herrn Rainer Kahlich (Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen) danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Durchführung der HPLC-MS-Untersuchungen.

Ferner danke ich folgenden Personen, die an der Durchführung der klinischen Studie maßgeblich beteiligt waren: der Leiterin der klinischen Prüfung Frau Dr. Ina Kötter, dem Biometriker Herrn Dipl.-Stat. Rainer Lüttke, den Prüfärzten Frau Claudia Lohmüller, Tübingen, Frau Dr. Michaela Geiger, Herrn Markus Müller und Herrn Hartmut Rapp, Filderstadt, Frau Silvia Koch und Frau Sylke Schlenzog und ihren Mitarbeitern für die Durchführung der Laboruntersuchungen, sowie Herrn PD Dr. Ilhan Günaydin und Herrn Dr. Bernhard Schmid für die wissenschaftliche Beratung. Den Ärzten Herrn Dr. N. Becker, Herrn Prof. Dr. A. Bernau, Frau Dr. U. Braun, Herrn Dr. U. Heldmaier, Herrn Dr. J. Hauser, Herrn Dr. M. Kühn, Herrn Dr. S. Korn, Herrn Dr. W. Lingg, Herrn R. Rechenbach, Herrn Dr. Ch. Stern, Herrn Dr. K. Weyer-Storz danke ich für das Vorscreening von Patienten.

Bei der Firma Robugen, Esslingen, insbesondere bei Herrn Dr. B. Hempel, bedanke ich mich für wichtige Anregungen bei der Entwicklung des Studienprotokolls, die Herstellung der Studienmedikation, die Durchführung der Randomisierung und die stets konstruktive Zusammenarbeit.

Frau Dr. Irmela Wagner und Frau Dr. Katja Taxis danke ich für ihre unermüdliche Unterstützung und die konstruktiven Diskussionen während all den Jahren. Weiterhin danke ich ihnen, sowie Frau Elisabeth Schmutz für das Gegenlesen von Teilen dieser Arbeit. Bei Herrn Thomas Luft bedanke ich mich für seinen Einsatz bei computertechnischen Problemen. Herzlichen Dank an Frau Lörcher für ihre tatkräftige Unterstützung in sämtlichen verwaltungstechnischen Angelegenheiten und ihre aufmunternden Gespräche, an Frau Bauer für ihre kulinarischen Genüsse und ihr Organisationstalent in Bezug auf Laborausstattung.

Bei allen ehemaligen und jetzigen Kolleginnen und Kollegen bedanke ich mich für die freundschaftliche Atmosphäre im Labor und die vielen gemeinsamen Unternehmungen: Agnes, Alessandra, Andreas, Anja, Anne, Axel, Christine, Daniela, Dirk, Elisabeth, Emmanuel, Florence, Gabriele, Hui, Inge, Irmela, Karin, Katja, Lucy, Manuel, Marion, Herrn Dr. Mechler, Robert, Shu-Ming, Susanne, Thomas, Herrn Trefzer, Ute, Yvonne und Zhao.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter und meiner Schwester, die mich auch über diese Arbeit hinaus immer rückhaltlos unterstützt haben.

Akademische Lehrer

Ich danke meinen akademischen Lehrerinnen und Lehrern:

Herrn Prof. Dr. H.P.T. Ammon

Herrn Prof. Dr. K. Botzenhart

Frau Prof. Dr. G. Drews

Herrn Prof. Dr. G. Gauglitz

Herrn Prof. Dr. K.-H. Gaukler

Herrn PD Dr. P. Grabmayr

Herrn Prof. Dr. M. Hanack

Herrn Prof. Dr. L. Heide

Herrn Prof. Dr. K.-A. Kovar

Herrn Prof. Dr. U. Nagel

Herrn PD Dr. H. Pommer

Herrn Prof. Dr. E. Reinhard

Herrn Prof. Dr. H.J. Roth

Herrn PD Dr. H. Safayhi

Herrn Prof. Dr. P.C. Schmidt

Herrn Prof. Dr. J.E. Schultz

Herrn Prof. Dr. J. Strähle

Herrn Prof. Dr. M. Wahl

Herrn Prof. Dr. A. Wankmüller