

Aus der Klinik für Psychosomatik, Psychotherapie, Naturheilkunde und
Praxis für Allgemeinmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Phytotherapie bei Rückenschmerzen:
zwei Anwendungsbeobachtungen zur Evaluation der Wirk-
samkeit und Verträglichkeit von Weidenrinde und Johannisk-
raut bei Patienten mit chronisch unspezifischen Rücken-
schmerzen und depressiver Verstimmung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Heide Zielisch

aus Rostock

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. M. Bühring
 2. Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. W. Hopfenmüller
 3. Prof. Dr. med. R. Saller

Datum der Promotion: 03.09.2010

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
1.1. Chronisch unspezifische Rückenschmerzen	6
1.1.1. Definition	6
1.1.2. Epidemiologie	7
1.1.3. Pathogenese und Pathophysiologie.....	8
1.1.4. Naturheilkundliche Therapieansätze	10
1.1.5. Phytotherapie bei chronischen Rückenschmerzen	12
1.2. Weidenrinde (Cortex salicis)	14
1.2.1. Historischer Überblick	14
1.2.2. Botanik	15
1.2.3. Phytopharmakologie und Phytotherapie	16
1.3 Johanniskraut (Hypericum perforatum)	17
1.3.1. Historischer Überblick	17
1.3.2. Botanik	18
1.3.3. Phytopharmakologie und Phytotherapie	19
1.4. Fragestellung	20
2. MATERIAL UND METHODEN (GEMÄß BEOBACHTUNGSPLAN)	24
2.1. Zielsetzungen	24
2.2. Design	24
2.3. Patienten	25
2.4. Präparate	27
2.5. Zielgrößen	28
2.6. Messinstrumente	29
2.6.1. Visuelle Analogskala (VAS)	29
2.6.2. Hamilton Depression Scale (HAMD)	30
2.6.3. Funktions-Fragebogen Hannover – Rückenschmerz (FFbH-R).....	31
2.6.4. Depressivitäts – Skala (D-S)	31

2.6.5. 36-Item Short-Form-Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)	32
2.7. Ablauf der Anwendungsbeobachtungen	32
2.8. Vorzeitige Beendigung der Anwendungsbeobachtungen	34
2.9. Unerwünschte Ereignisse	34
2.10. Datenmanagement und Statistische Auswertung	37
2.10.1. Datenmanagement	37
2.10.2. Statistische Auswertung	37
2.11. Ethikkommission, Meldung an die Behörden	38
3. ERGEBNISSE	40
3.1. Auswertungskollektive	40
3.2 Demographische und anamnestische Daten	40
3.2.1 Demographische Daten	40
3.2.2 Anamnestische Daten	47
3.2.2.1 Diagnosen im Zusammenhang mit den Rückenschmerzen	47
3.2.2.2 Dauer und Verlauf der Rückenschmerzen	49
3.3 Zielgrößen	50
3.3.1 Visuelle Analogskala (VAS)	50
3.3.2 weitere Zielgrößen	53
3.3.2.1 HAMD (17) (Hamilton Depression Scale)	53
3.3.2.2 FFbH-R (Funktions-Fragebogen Hannover - Rückenschmerz)	54
3.3.2.4 SF-36 (36-Item Short-Form-Fragebogen Gesundheitszustand)	56
3.3.3 Wirksamkeit und Verträglichkeit im Patientenurteil	60
3.4 Unerwünschte Ereignisse	62
3.4.1 Unerwünschte Ereignisse am oberen Gastrointestinaltrakt	63
4. DISKUSSION	65
4.1. Bewertung und Vergleich der Ergebnisse bezüglich der Rückenschmerzsymptomatik und Rückenfunktion	65
4.1.1. Bewertung der Ergebnisse bezüglich der Rückenschmerzsymptomatik und Rückenfunktion	65
4.1.2. Vergleich der Ergebnisse mit pflanzlichen und synthetischen Analgetika ...	68

4.1.3. Vergleich der Ergebnisse mit pflanzlichen und synthetischen Antidepressiva	73
4.1.4. Vergleich der Ergebnisse mit anderen komplementärmedizinischen Verfahren	74
4.2. Bewertung und Vergleich der Ergebnisse bezüglich der depressiven Verstimmung.....	76
4.3. Demographische Daten.....	79
4.4. Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit	80
5. ZUSAMMENFASSUNG	83
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	85
7. LITERATURVERZEICHNIS	86

1. Einleitung

1.1. Chronisch unspezifische Rückenschmerzen

1.1.1. Definition

Eine einheitliche Definition für chronisch unspezifische Rückenschmerzen gibt es nicht. Laut der Leitlinie für chronisch unspezifische Rückenschmerzen der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation handelt es sich um einen weit verbreiteten Symptomkomplex mit vielen, häufig undefinierten Ursachen, der durch regional begrenzte Schmerzen und eine unterschiedlich stark ausgeprägte Funktionseinschränkung der Wirbelsäule, insbesondere der Lumbosakralregion, charakterisiert ist. Typisch ist die Neigung zu Rezidiven und bei wiederholtem Auftreten die Entwicklung einer chronischen Schmerzkrankheit.

Abzugrenzen von unspezifischen Rückenschmerzen sind Rückenschmerzen, denen eine spezifische Ursache zugrunde liegt und die meist von einer neurologischen Symptomatik begleitet werden. Hierbei handelt es sich vor allem um Bandscheibenvorfälle mit und ohne Radikulärsyndrom, Tumorerkrankungen und Metastasierungen, entzündliche Erkrankungen wie Morbus Bechterew, Missbildungen, Traumen, Spinalkanalstenose und Osteoporose.

Rückenschmerzen sind zu etwa 85% vornehmlich unspezifisch.

Weiterhin abzugrenzen sind chronische von akuten Rückenschmerzen, wobei Uneinigkeit darüber besteht, wie Chronizität zu definieren ist (RUSSO und BROSE 1998). Eine Analyse von 40 internationalen epidemiologischen und therapeutischen Studien zwischen 1998 und 2000 zeigt, dass mehr als die Hälfte Chronizität rein zeitlich definieren, wobei die Zeiträume erheblich variieren: Die Zeitspanne reicht von Rückenschmerzen, die länger als vier Wochen bis zu mehr als drei, sechs oder zwölf Monate persistieren. Andere wählen komplexere Definitionen, die auch Einschränkungen und Beeinträchtigungen durch Rückenschmerzen, Arbeitsunfähigkeit und Arztkonsultationen berücksichtigen (RASPE et al 2003).

Die Einteilung der chronisch unspezifischen Rückenschmerzen nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision – German Modification – (ICD-10-GM) ergibt folgende zugeordnete Diagnosen:

M54.- Rückenschmerzen:

- M54.2 Zervikalneuralgie (exkl. durch zervikalen Bandscheibenschaden)
- M54.4 Lumboischialgie (exkl. durch Bandscheibenschaden)
- M54.6 Schmerzen im Bereich der Brustwirbelsäule (exkl. durch Bandscheibenschaden)
- M54.8 Sonstige Rückenschmerzen
- M54.9 Rückenschmerzen, nicht näher bezeichnet

1.1.2. Epidemiologie

Rückenschmerzen weisen eine hohe Public-Health-Relevanz auf: Sie gehören zu den häufigsten gesundheitlichen Beschwerden in der Bevölkerung, besitzen eine hohe Chronifizierungsrate, gehen mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einher und verursachen hohe direkte und indirekte Kosten.

Die durch Rückenschmerzen jährlich verursachten gesamtgesellschaftlichen Kosten werden auf 16 bis 22 Milliarden Euro beziffert (SCHMIDT und KOHLMANN 2007). Internationale gesundheitsökonomische Studien zeigen, dass diese Kosten – in erster Linie im Rahmen der gesundheitlichen Versorgung sowie durch Arbeitsunfähigkeit und Produktivitätsverlust – vergleichbar sind mit den Kosten, die durch Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Herzerkrankungen oder Depression entstehen (MAETZEL und LI 2002).

Im bundesweiten telefonischen Gesundheitssurvey aus dem Jahr 2005 wurden vier verschiedene Prävalenzen von Rückenschmerzen ermittelt. Die Zwölfmonatsprävalenz chronischer Rückenschmerzen, definiert als "drei Monate und länger anhaltende Rückenschmerzen, und zwar fast täglich", betrug 16% bei Männern und 22% bei Frauen, die Lebenszeitprävalenz jeweils 24% und 30%. Über Rückenschmerzen (unabhängig von Dauer und Stärke) in den letzten zwölf Monaten wurde von 57% der Männer und 66% der Frauen berichtet, über Rückenschmerzen am Vortag von 18% der Männer und 27% der Frauen (NEUHAUSER et al 2005).

Regionale Unterschiede innerhalb Deutschlands in Bezug auf Häufigkeit und Intensität von chronischen Rückenschmerzen wurden in einer vergleichenden Gegenüberstellung von Daten des Nationalen Gesundheitssurveys Ost aus den Jahren 1991/92 und verschiedenen regionalen Studien aus Westdeutschland aus dem gleichen Zeitraum untersucht. Es fiel auf, dass Rückenschmerzen von Ostdeutschen deutlich sel-

tener als von Westdeutschen genannt wurden, obwohl alle in gleichem Maße unter allgemeinen Gesundheitsbeschwerden litten. Die ostdeutschen Befragten führten leichte Schmerzen seltener an als die westdeutschen Befragten und sie nannten in geringerem Maße Einschränkungen ihrer Funktionskapazität (BERGER et al 1996).

Assoziiert waren chronische Rückenschmerzen mit höherem Alter, weiblichem Geschlecht, einer Arthrose- oder Arthritisdiagnose, selbstberichteter Depression, einem niedrigeren Bildungsniveau, Arbeitslosigkeit, Übergewicht oder Adipositas, keinem Sport, Rauchen und Zusammenleben mit einem Partner. Die höchsten Prävalenzen hatten Frauen über 45 Jahre mit Osteoporose sowie Männer und Frauen mit einer Arthrose, Arthritis oder Depression (NEUHAUSER et al 2005).

Insbesondere für den Übergang von akuten zu chronischen Verläufen bei Rückenschmerzen spielen psychosoziale Faktoren eine wichtige Bedeutung. In Längsschnittstudien hat sich gezeigt, dass diese Einflussgrößen für die Prognose deutlich aussagekräftiger sind als somatische und biografische Faktoren (BUER und LINTON 2002). Zu dieser Schlussfolgerung kommen auch FRITZ und GEORGE (2002) nach der Auswertung der Ergebnisse zahlreicher prospektiver Studien.

Auch SCHMIDT und KOHLMANN (2007) weisen psychischen Beeinträchtigungen im Sinne von Depressivität, Distress, Somatisierung, Angst- und Vermeidungsüberzeugungen und Katastrophisieren eine größere Bedeutung für die Rekurrenz und Chronifizierung von Rückenschmerzen zu als anthropometrischen Größen wie Übergewicht und Körperlänge.

1.1.3. Pathogenese und Pathophysiologie

Chronisch unspezifische Rückenschmerzen sind ein komplexes, multikausales Phänomen, dem man im modernen Verständnis am ehesten mit dem biopsychosozialen Schmerz- und Chronifizierungsmodell Rechnung trägt. Galt der Schmerz im traditionellen Sinn als direkter Ausdruck einer organischen Schädigung, dessen Intensität dem Grad der Schädigung proportional ist (funktionelles Schmerzmodell), so wird der Schmerz jetzt als psychophysisches Gesamtereignis aufgefasst (BIRBAUMER und LARBIG 1986). An seiner Entstehung und Aufrechterhaltung sind neben somatischen auch verhaltensmäßige, kognitive und affektive Komponenten beteiligt (MELZACK und WALL 1965), denen epidemiologisch eine größere Bedeutung beigemessen wird als den somatischen Faktoren.

Neurophysiologisch werden, wie bei kaum einem anderen Schmerzbild, bei Rückenschmerzen unterschiedliche Schmerzmechanismen diskutiert. Hervorzuheben sind der pathophysiologische Nozizeptorschmerz und der neuropathische Schmerz, die von ihnen erzeugte zentrale Sensibilisierung sowie Schmerzverarbeitungsmechanismen und kortikale Lernprozesse (SCHAIBLE 2004).

Hinzu kommen komplexe Schmerzverarbeitungsmechanismen, die in verschiedenen Hirnstrukturen stattfinden.

Nach PRICE (2000) geschieht die Verarbeitung chronischer Schmerzen und die Wahrnehmung von Affekten teilweise innerhalb identischer kortikaler Areale, was bewirkt, dass der Schmerz neben der sensorisch-diskriminativen Komponente auch eine emotional-affektive Komponente aufweist. Ebenso wird dadurch eine gegenseitige Beeinflussung von Schmerz und Affekt wahrscheinlich gemacht, womit der alten Volksweisheit "Was kränkt macht krank." eine neurophysiologische Basis erteilt wird (UHLEMANN 2004).

Ein weiterer Mechanismus bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen sind häufig kortikale Lernprozesse. Gerade emotional bedeutsame Reize wie Schmerz sind besonders gute Verstärker für Lernprozesse. Im Rahmen der operanten Konditionierung wird gelernt, dass das Schmerzverhalten eine bestimmte Wirkung erzeugt, z.B. Zuwendung durch andere Menschen, Akzeptanz von Leistungsunfähigkeit oder Berentung. Durch diese assoziativen Lernprozesse kann dem Schmerz eine Funktion zukommen, die von seiner ursprünglichen Bedeutung, dem Erkennen eines noxischen Reizes, deutlich verschieden ist (SCHAIBLE 2007).

Im verhaltensmedizinischen Modell der Chronifizierung von Schmerzen wird davon ausgegangen, dass in den meisten Fällen somatische Faktoren am Anfang der Kausalkette stehen und dass diese jedoch aufgrund der multiplen Beeinflussung durch psychosoziale Faktoren zunehmend an Bedeutung verlieren. Es besteht keine kausale Beziehung mehr zwischen dem Ausmaß der Gewebeschädigung und den Schmerzzuständen (CHAPMAN und GAVRIN 1999, KENDALL 1999).

Nach der Theorie des Angst-Vermeidungs-Konzeptes wird eine weitere Reizung der schmerzenden Region durch körperliche Aktivität und Belastung vermieden. Diese Verhaltensänderung, die primär den Heilungsprozess fördert, scheint im Prozess der Chronifizierung eine aktive Rolle einzunehmen, indem es durch die anhaltende Ru-

higstellung des Körpers zu negativen Struktur- und Funktionsveränderungen kommt, die zusätzliche Ursachen für Schmerz sein können (PFINGSTEN 2007).

Verschiedene Studien zeigen auch, dass eine deutliche ärztliche Zuwendung eher die Chronifizierung von Rückenschmerzen fördert, weshalb somatisch orientierter Aktionismus eingegrenzt und der Patient stattdessen eher zu Selbstkompetenz und zu Eigenaktivitäten angeregt und angeleitet werden sollte (KLENERMANN et al 1995, PFINGSTEN 2003).

1.1.4. Naturheilkundliche Therapieansätze

Ausgehend vom biopsychosozialen Schmerz- und Chronifizierungsmodell werden nach GREITEMANN et al (2006) zur Behandlung von chronisch unspezifischen Rückenschmerzen seit einigen Jahren multimodale Therapieprogramme durchgeführt. Erklärtes Ziel ist nicht Erreichen von „Schmerzfreiheit“ sondern eine Verbesserung der Schmerzbewältigung, wobei die medizinische Behandlung unterschiedliche ärztliche Therapiemaßnahmen umfasst (DREINHÖFER et al 2007).

Naturheilkundliche bzw. physikalische Therapien benutzen seit jeher einen multimodalen Ansatz und stellen einen integralen Bestandteil in der Rückenschmerztherapie dar.

In der **Hydro-/Balneotherapie** werden vielfach Verfahren eingesetzt, die zu einer Erwärmung und damit reflektorischen Muskellockerung und Abbau von schmerzhafter Verspannung führen sollen. Kutane Hyperämie bewirken Maßnahmen mit Moorbädern, Heupackungen, Schwefel- und CO₂-Bädern sowie Bädern mit durchblutungsfördernden Pflanzenzusätzen. Solebäder wirken durch den verstärkten Auftrieb muskulär entspannend. Über thermische Effekte entfalten auch die Elektro- und Ultraschalltherapie ihre Wirkung, wobei hier auch tiefer gelegene Strukturen erreicht werden können.

Durch **Massagen** können Verspannungen gelöst werden, muskuläre Durchblutung und Stoffwechsel werden angeregt. Die Verfahren der **Manuellen Medizin** sollen Fehlstellungen im Bereich der Wirbelsäule ausgleichen und die normale Gelenkfunktion wieder herstellen. Der allgemeinen Kräftigung der Rückenmuskulatur, auch im Sinne von Prävention, dienen unterschiedliche bewegungstherapeutische Maßnahmen, insbesondere Rückenschulprogramme.

Im Rahmen der **Ordnungstherapie** stehen Entspannungsübungen wie progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, Yoga und Atemtherapie im Vordergrund. Ferner sollten Aspekte wie „Stress“ und „Schlaf“ die notwendige Beachtung finden, um die Muskelspannung tagsüber und im Schlaf zu reduzieren. Eine französische Studie hat herausgefunden, dass der Schlaf von chronischen Rückenschmerzpatienten signifikant mehr beeinträchtigt war als der der gesunden Vergleichsgruppe, wobei nicht unterschieden werden konnte, ob die Schlafstörungen Ursache oder Folge der Rückenschmerzen waren (MARTY et al 2008).

Es kann auch eine Psychotherapie sinnvoll sein, um die psychosomatischen Wechselwirkungen von „Haltung“, „Belastung“, „Nackenschlägen“, Rentenwunsch usw. herauszuarbeiten, die gerade bei der Chronifizierung von Rückenschmerzen eine bedeutsame Rolle spielen können.

In der **Ernährungstherapie** spiegelt sich, wie auch in Aspekten der Ordnungstherapie, am ehesten der Ansatz zur Förderung von Selbstkompetenz und Eigeninitiative des Patienten wider.

Bei übergewichtigen Rückenschmerzpatienten ist das Ziel eine Gewichtsnormalisierung, was durchaus mit einer initialen Fastenkur angestrebt werden kann. Eine Ernährungsumstellung im Sinne einer weitgehend arachidonsäurefreien und möglichst omega-3-fettsäurereichen Ernährung kann zu einer Dämpfung der allgemeine Entzündungsbereitschaft des Organismus führen und bei chronischen Rückenbeschwerden das Therapiekonzept ergänzen.

Die Ergebnisse der wissenschaftlichen Begleitung des Modellvorhabens der Ersatzkassen bezüglich der Wirksamkeit und Therapiesicherheit der **Akupunktur** bei Schmerzen der Lendenwirbelsäule und Arthroseschmerzen zeigen, dass auch die Patienten mit chronischen LWS-Schmerzen deutlich und für die Dauer von mindestens sechs Monaten von der Behandlung mit Akupunktur im Vergleich zu einer Nichtbehandlung profitieren. Da hierbei der Patient die Nichtbehandlung „kennt“, kann man jedoch nicht von einem „Plazebo-Vergleich“ ausgehen. Die Unterschiede zwischen einer Schein-Akupunktur und einer gezielten Akupunktur sind dabei geringer und wecken Zweifel an der Notwendigkeit einer gezielten Akupunktur (WITT et al 2006, MELCHART et al 2006).

Die Autoren eines japanischen Reviews über neun klinische Studien zu Akupunktur bei chronischen Rückenschmerzen kommen zu dem Schluss, dass die Beweislage

für die bessere Wirksamkeit von Akupunktur gegenüber Plazebo begrenzt ist (ITOH und KITAKOJI 2007).

Eine vielgenutzte Therapieform, durchaus in Kombination mit anderen Therapiemaßnahmen, ist die **Phytotherapie**.

1.1.5. Phytotherapie bei chronischen Rückenschmerzen

Phytotherapeutika kommen schon seit langem in der Rückenschmerztherapie zum Einsatz. Als natürliche Vielstoffgemische bestehen sie zumeist aus mehreren wirksamkeitsmitbestimmenden Inhaltsstoffen, woraus ein Synergismus in der Wirksamkeit bei gleichzeitig risikoarmem Profil resultiert.

Phytotherapeutika werden sowohl in der innerlichen (Weidenrinde, Teufelskralle, Brennnesselblätter und Weihrauch) als auch der äußerlichen Anwendung (Capsicum und durchblutungsfördernde ätherische Öle) genutzt. Als Wirkmechanismen werden dabei beispielsweise Effekte verschiedener Inhaltsstoffe (z. B. Harpagoside, Boswelliasäuren) auf die Lipoxygenase und Cyclooxygenase diskutiert. Salicin-Verbindungen etwa aus der Weidenrinde wirken analgetisch, ergänzt durch Flavonoide.

Nachfolgend seien exemplarisch die wichtigsten Heilpflanzen zur inneren Anwendung bei chronisch unspezifischen Rückenschmerzen kurz beschrieben. Die Weidenrinde wird ebenso wie das pflanzliche Antidepressivum Johanniskraut aufgrund ihrer Relevanz für diese Arbeit in einem jeweils eigenen Kapitel abgehandelt.

Teufelskralle – Harpagophytum procumbens

Derzeit gelten als wirksamkeitsrelevante Substanzen Harpagoside, die auch im menschlichen Blut die 5-Lipoxygenase und die Cyclooxygenase hemmen; es werden aber weitere Wirkmechanismen vermutet.

GAGNIER et al (2006) kommen in einem Review über zehn randomisierte Doppelblindstudien zu dem Schluss, dass die Beweislage für Teufelskrallenwurzelextrakte bezüglich ihrer Überlegenheit gegenüber Placebo bei chronischen Rückenschmerzen plausibel ist.

Ein Review über 19 plazebokontrollierten Doppelblindstudien mit standardisierten Harpagophytum-Präparaten bei rheumatischen Schmerzen unterstützt die Vermu-

tung, dass Harpagophytum im Vergleich zu den schlechter verträglichen chemisch definierten Antirheumatika eine Alternative darstellen könnte (ERNST und CHRUBASIK 2000).

Brennnessel – *Urtica dioica*

Brennnesselblätter sind neben Indikationen in Zusammenhang mit ihrer nierenanregenden Wirkung zusätzlich monographiert „zur unterstützenden Behandlung rheumatischer Beschwerden“, wobei die vorsichtige Formulierung die schlechte Evidenz und nur sehr indirekte Plausibilität zum Zeitpunkt der Monographieerstellung im Jahr 1984 widerspiegelt. Erst seitdem mit der Kaffeoylöpfelsäure und deren Estern lipoxygenasehemmende Wirkstoffe gefunden wurden, hat das Interesse der Rheumatologie an der Brennnessel deutlich zugenommen (OBERTREIS et al 1996).

Es liegen eine Reihe von klinischen Studien mit günstigen Ergebnissen bei Osteoarthritis vor, wie die Autoren eines Reviews feststellen (SETTY und SIGAL 2005).

Weihrauch – *Boswellia serrata*

Weihrauch wird in der Ayurvedischen Medizin bei rheumatischen Beschwerden eingesetzt. Eine pharmakologische Untersuchung ergab eine Lipoxygenasehemmung, die auf die Gruppe der Boswelliasäuren zurückgeführt werden konnte. Die systemische Verfügbarkeit der Boswelliasäuren wird jedoch angezweifelt (AMMON et al 1993).

Weiterhin reichten die vorgelegten klinischen Studien zur Wirksamkeit bei rheumatischen Beschwerden der Kommission E nicht für eine positive Bewertung aus, sodass entsprechende Arzneimittel in Deutschland nicht zugelassen sind.

Inzwischen sind weitere kontrollierte Studien vorgelegt worden, die für eine symptomlindernde Wirkung bei rheumatischen Beschwerden sprechen. Noch wirksamer scheint Weihrauch bei entzündlichen Darmerkrankungen zu sein (AMMON 2006). In einer randomisierten, doppelblinden, mit Mesalazin verumkontrollierten achtwöchigen klinischen Studie an 102 Patienten mit aktivem Morbus Crohn erwies sich Weihrauch der Therapie mit Mesalazin als nicht unterlegen und bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Verträglichkeit im Sinne einer Nutzen-Risiko-Bewertung günstiger als Mesalazin (GERHARDT et al 2001).

1.2. Weidenrinde (*Cortex salicis*)

1.2.1. Historischer Überblick

Bereits im Altertum stellten Weidengewächse (Salicaceae) wirtschaftlich bedeutende Pflanzen dar, deren medizinische Verwendung seit ebenso langer Zeit bekannt ist.

So ist überliefert, dass Weiden im alten Ägypten zur Regierungszeit von Tutmosis I. (1518 bis 1510 v. Chr.) nicht nur zur Herstellung von Flechtwerk und Kränzen, sondern auch zur Nutzung als Arzneien angepflanzt wurden. Der folgende Therapievor-schlag findet sich aus jener Zeit: “Dann sollst du ihm Kühlmittel bereiten, um die Hitze aus der Öffnung der Wunde herauszuziehen: Blätter der Weide und Blätter vom qsntj [bisher nicht gedeutet]” (HAHN und HAHN 2006).

Der griechische Arzt Dioskurides (1. Jh. n. Chr.) schreibt, dass Früchte, Blätter und Rinde der Weide eine adstringierende Kraft hätten, die wir heute vor allem auf ihren Gehalt an Salicinderivaten und Gerbstoffen zurückführen. In der mittelalterlichen Klostermedizin wurde Weidenrinde als Mittel gegen Fieber und Schmerz eingesetzt, womit schon damals die beiden wichtigsten heute noch gebräuchlichen Anwendungsgebiete bekannt waren (MAYER und UEHLEKE 2002).

Grünende Weiden finden sich auf vielen Marienbildern, z.B. “Madonna mit Kind” von Hans Burgkmair (1509, Germ. Nat. Mus., Nürnberg), was auf die Bedeutung der Weide als Symbol Marias, der Mutter Christi, zurückzuführen ist. Die Weide auf dem Gemälde “Der büßende Hieronymus” von Albrecht Dürer (1471 – 1528) kann hingegen als Symbol der Keuschheit gewertet werden, basierend auf Naturvorstellungen und medizinischen Überlegungen der Antike. Man nahm an, dass Weiden ihre Samen in unreifem Zustand abwerfen, was zu dem Glauben führte, dass sie sinnliche Begierden im Menschen abtöten könnten. Dieses Symbol findet sich auch bei Konrad von Megenberg im >Buch der Natur< wieder: “Wer die Blüten [der Weide] im Getränk zu sich nimmt, der wird unfruchtbar.” (HAHN und HAHN 2006).

Im Jahr 1830 gelang es dem französischen Pharmazeuten Leroux, aus der Weidenrinde Salicin zu isolieren, und 6 Jahre später dem deutschen Chemiker Löwing, die Substanz zu synthetisieren, was den Anbruch der Ära der synthetisch hergestellten Salicylate markiert (FURLLENMEIER 1981).

Das Wort Salix für Weide leitet sich wahrscheinlich vom indogermanischen sal, schmutzig-grau, ab, was sich möglicherweise auf die graue Rinde vieler Arten, vielleicht auch auf die matt-grauweißen Blätter einiger Spezies, bezieht.

Außerhalb unseres Kulturkreises gelten Weiden im Buddhismus als Symbol für Sanftmut. In China hingegen vergleicht man die schlanken biegsamen Weidenzweige gern mit den Taillen junger Mädchen, weshalb diese beliebten Bäume oft in Liebesgeschichten auftauchen (HAHN und HAHN 2006).

1.2.2. Botanik

Die Familie der Salicaceae (Weidengewächse) umfasst zwei Gattungen: Populus (Pappeln) und Salix (Weiden) mit ungefähr 400 Arten, von denen etwa 360 auf die Weiden und 40 auf die Pappeln entfallen.

Es handelt sich ausschließlich um zweihäusige baum- oder strauchförmige Arten mit wechselständig angeordneten und stets ungeteilten Blättern und Nebenblättern.

Gemeinsames Merkmal der Weiden sind die einfachen, meist schmallanzettlichen oder eiförmigen Blätter. Die Blüten stehen in Kötzchen und erscheinen im zeitigen Frühjahr meist vor den Laubblättern. Die Vermehrung erfolgt zum einen durch Fremdbestäubung von Insekten, zum anderen zeigen alle Weiden ein starkes Ausschlagvermögen der Wurzelschösslinge. Weiterhin kann es zu Windbestäubung kommen, weshalb es bei den Weidenarten zahlreiche Bastardierungen gibt, denn Pollen verschiedener Arten können auf ebenso unterschiedlichen weiblichen Pflanzen zur Fruchtbildung führen (ENNET und REUTER 2004).

Weiden sind in Eurasien und teilweise auch in Nordamerika heimisch und meist an feuchten Standorten anzutreffen, da sie oft hohe Grundwasserspiegel vertragen. Somit gehören sie zu den wichtigsten Gehölzen der Auwälder und Ufervegetation, die ökologisch für eine Waldregeneration und Flussauenrenaturierung bedeutsam sind (FURLENMEIER 1981).

Als Drogenlieferanten dienen unter anderem die Knackweide (*Salix fragilis*), die Korbweide (*Salix viminalis*) und die Silberweide (*Salix alba*). Wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe sind neben dem Salicin, das als Prodrug vorliegt, verschiedene Polyphenole. Ihr Gehalt ist in der Rinde (*Cortex salicis*) und hier im Februar, März und April am höchsten. Deshalb wird in dieser Zeit die Rinde von kräftigen 2- bis

3jährigen Zweigen ringförmig und längs eingeschnitten, abgezogen und bei Temperaturen bis 60 °C getrocknet (ENNET und REUTER 2004).

1.2.3. Phytopharmakologie und Phytotherapie

Weidenrindenextrakte weisen im Gegensatz zu chemischen Antirheumatika, die nur über eine Hemmung der Cyclooxygenase wirken, aufgrund ihrer Vielzahl von wirksamkeitsmitbestimmenden Inhaltsstoffen ein breiteres Wirkspektrum bei deutlich geringerem Ausmaß an unerwünschten Wirkungen auf (CHRUBASIK 2004).

Das Salicin, dem der Hauptteil der Wirkungen zugesprochen wird, liegt zunächst als pharmakologisch unwirksames Glykosidgemisch vor. Diese natürliche Prodrugverbindung passiert unverändert den Magen. Die Metabolisierung zur, therapeutisch durch Hemmung der Cyclooxygenase wirksamen, Salicylsäure erfolgt in der Leber. Dort wird die Bildung der Entzündungsprostaglandine E1 und E2 deutlich vermindert, die Thromboxan B2-Synthese wird allerdings nur schwach und reversibel gehemmt. Für die irreversible Hemmung der Thromboxan B2-Synthese wäre die mobile Acetylgruppe verantwortlich, wie sie in der Acetylsalicylsäure vorliegt (SCHILCHER und KAMMERER 2003). Damit wird bei Weidenrindenextrakten bzw. Salicin eine ulzerogene Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt nicht erwartet, allerdings können sie auch nicht als Thrombozytenaggregationsinhibitoren zur Kardioprotektion eingesetzt werden.

In einer Studie an 51 Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen wurde festgestellt, dass die tägliche Einnahme eines Weidenrindenextraktes mit 240 mg Salicin die Thrombozytenaggregation wesentlich weniger beeinflusst als 100 mg ASS täglich (KRIVOY et al 2001).

Pharmakologische Untersuchungen zeigen für Weidenrindenextrakte, neben der Verminderung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenase, eine Hemmung der Leukotriensynthese und der Zytokinfreisetzung und zusätzlich eine antioxidative Wirkung (CHRUBASIK und POLLACK 2002). Die Hemmung der Lipoyxygenase und die antioxidative Wirkung wird den Flavonoiden zugeschrieben (MÄRZ und KEMPER 2002, CHRUBASIK 2004).

Der Vorteil eines Vielstoffgemisches wie der Weidenrinde besteht darin, dass weder eine vollständige Blockade noch eine maximale Stimulierung biochemischer Prozesse stattfindet, woraus eine breitere Wirksamkeit und gute Verträglichkeit resultiert

und dem Organismus noch Spielraum gelassen wird, über die eigenen Regulationsmechanismen das pathologische Geschehen zu modifizieren. Deshalb käme bei chronischen Schmerzzuständen eine Basistherapie mit Weidenrindenextrakt in Frage, die, wenn es hierunter zu Schmerzen kommt, bedarfsweise mit geeigneten NSAR ergänzt werden kann (SALLER 2005).

Indikationen nach Kommission E sind die Behandlung fieberhafter Erkrankungen, rheumatischer Beschwerden und Kopfschmerzen. Die European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) gibt als Indikationen Fieber, symptomatische Behandlung leichter Rheumabeschwerden und Schmerzlinderung inklusive leichter Kopfschmerzen an. Es sind, bis auf allergische Reaktionen im Einzelfall, keine spezifischen unerwünschten Wirkungen von Weidenrindenextrakten beschrieben (CHRUBASIK und POLLACK 2002).

1.3 Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

1.3.1. Historischer Überblick

Auch Johanniskraut wird schon seit der Antike als Heilpflanze beschrieben. Dioskuri- des (1 Jh. n. Chr.) unterschied vier Johanniskrautarten, die bei Blasenbeschwerden, Fieber, Ischias und Brandwunden verwendet werden sollten.

Wegen ihrer strahlenförmigen Blütenstände galt die Pflanze seit alters als Symbol für Licht und Helligkeit, man hielt sie für eng mit den positiven Kräften des Himmels verbunden. Im >Lorscher Arzneibuch<, dem ältesten erhaltenen Werk der Klosterheil- kunde findet sich dann auch als Indikation die Melancholie (MAYER und UEHLEKE 2002).

Da im Mittelalter psychische Auffälligkeiten nicht als Krankheiten gesehen, sondern mit dem Teufel, Hexerei oder Besessenheit in Verbindung gebracht wurden, erhielt das Heilmittel den Namen: "fuga daemonum", was soviel wie Teufelsflucht oder Dä- monenflucht heißt. Am Übergang zur Neuzeit wurde die Pflanze auch als Requisite der Exorzisten zur Teufelsaustreibung verwendet. Wegen der Heilwirkung des Jo- hanniskrauts schrieb man ihm übernatürliche magische Kräfte zu. Aus dieser Zeit stammt auch die Legende, dass der Teufel so zornig über die Wirkung des Krauts

gewesen sei, dass er vor Wut kleine Löcher in die Blätter der Pflanze gestochen habe (CZYGAN 1993).

Die Bezeichnung "Hypericum perforatum" leitet sich vermutlich vom griechischen "hyper = über" und "eikon = Bild, Vorstellung" ab, womit gemeint wäre, dass die Heilkraft der Pflanze über alle Vorstellung gehe. Das lateinische "perforatum" heisst "durchlöchert", womit die von Öldrüsen durchsetzten Blätter gemeint sind. Die deutschen Namen "Johanniskraut", "Blutkraut" und "Hartheu" weisen auf das Aufblühen der Pflanze um den 24. Juni, dem Johannistag, den roten Saft der gequetschten gelben Blüten und die harten, schlechtes Heu ergebenden Stengel hin (FURLENMEIER 1981).

1.3.2. Botanik

Das Johanniskraut ist ein gelb blühendes, bis etwa 60 cm hohes Kraut aus der Familie der Teestrauchgewächse (Hypericaceae). Von den weltweit über 400 bekannten Arten kommen in Mitteleuropa etwa zehn vor, wobei das heilkräftige Gemeine oder Tüpfeljohanniskraut (*Hypericum perforatum*) bei uns am häufigsten ist.

Die Pflanze treibt im Frühjahr aus einem verzweigten Wurzelstock aufrechte, zweikantige, markige und verzweigte Stengel. Die gegenständigen Blätter sind oval-länglich, ganzrandig und von Ölbehältern im Mesophyll durchscheinend punktiert. Die Blüten stehen in endständigen rispenartigen Blütenständen. Die fünf gelben Blütenblätter zeigen zahlreiche dunkle Punkte oder Striche. Blütezeit ist von Juni bis September (ENNET und REUTER 2004).

Das Johanniskraut ist in Europa, Westasien und Nordafrika heimisch. Die Pflanze wächst an Waldsäumen, Bahndämmen, Wegrändern, in Gebüsch, Eichenwäldern und auf trockenen Grasflächen.

1.3.3. Phytopharmakologie und Phytotherapie

Als wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe gelten vor allem Hypericine, daneben Flavonoide, Biflavonoide, Gerbstoffe und kleine Mengen an Xanthonen sowie neuerdings Hyperforin.

Als Wirkmechanismen werden aufgrund experimenteller Studien derzeit diskutiert: eine Vermehrung der Neurotransmittermenge, eine Hemmung des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase durch den Gesamtextrakt, eine Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase vom Serotonintyp, eine Modulation der Zytokinexpression, hormonale Effekte wie die Verminderung des Cortisolanstiegs bei Stress, eine Beeinflussung von Rezeptorbindungen im ZNS, eine Beeinflussung des Serotonin-Melaninstoffwechsels und eine Hemmung der präsynaptischen Serotonin- Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahme (SCHILCHER und KAMMERER 2003).

Die Monographie, die von der Kommission E im Jahr 1984 publiziert worden ist, nennt als Anwendungsgebiet für Johanniskrautpräparate: „Psychovegetative Störungen, depressive Verstimmungszustände, Angst und/oder nervöse Unruhe“. Nach heutigem Stand des Wissens muss Johanniskraut eindeutig als Antidepressivum klassifiziert werden. Für die Gebrauchsinformation der Patienten wird in Deutschland die Formulierung „leichte bis mittelschwere vorübergehende depressive Störung“ verwendet (SCHULZ und HÄNSEL 2004).

Als mögliche unerwünschte Wirkung, verursacht durch die Hypericine, gilt die Photosensibilisierung. Allerdings ist die Zahl der Meldedefälle von Hautreaktionen bei therapeutischen Dosierungen am Menschen mit einem Fall pro 300000 Behandelten gering (SCHULZ 2001, SCHULZ 2006).

Ein höheres Risiko besteht hingegen bezüglich Interaktionen mit diversen Medikamenten, die über das Cytochrom P450 Isoenzyme metabolisiert und das Transportprotein P-Glykoprotein transportiert werden, da Johanniskraut eine Induktion dieser Systeme und damit einen schnelleren Abbau bewirken kann (SCHULZ 2006).

Dabei wurden in Einzelfällen Wechselwirkungen im Sinne einer Abschwächung der therapeutischen Wirksamkeit mit folgenden ebenfalls über das Cytochrom P450 metabolisierten Wirkstoffen genannt: Antikoagulantien vom Cumarin-Typ (z. B. Phenprocoumon, Warfarin), Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Sirolimus), Digoxin, Indinavir, Amitryptilin, Nortryptilin und Theophyllin. Bei gleichzeitiger Einnahme niedrig dosierter oraler Kontrazeptiva sind in Einzelfällen Zwischenblutungen aufgetreten.

Für das Ausmaß der Induktion des Cytochrom P450, Isoenzym 3A (CYP 3A) scheint die Menge des Hyperforins ausschlaggebender zu sein als die des Hypericins (MÜLLER et al 2006). Für die Interaktion von Johanniskraut mit Digoxin sowie mit Cyclosporin sehen zwei weitere Studien einen Zusammenhang zwischen der Dosis des Hyperforins und dem Ausmaß der Abschwächung der Wirksamkeit dieser Mittel (MAI et al 2004, MÜLLER et al 2004).

1.4. Fragestellung

Chronisch unspezifische Rückenschmerzen weisen eine hohe Public-Health-Relevanz auf, da sie zu den häufigsten gesundheitlichen Beschwerden in der Bevölkerung gehören, mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen und hohe gesamtgesellschaftliche Kosten verursachen (SCHMIDT und KOHLMANN 2007).

Psychosoziale Aspekte und insbesondere das Vorhandensein von depressiver Verstimmung stellen neben anderen einen wichtigen Faktor in der Entstehung und Chronifizierung von Rückenschmerzen dar (NEUHAUSER et al 2005). Verschiedene epidemiologische Studien haben eine Assoziierung von chronischen Rückenschmerzen mit Depressionen beschrieben; ja sogar eine wechselseitige Verbindung zwischen Depression und Rückenschmerzen im Sinne von Prädisponierung für Rückenschmerzen durch eine vorbestehende Depression als auch ein begünstigtes Auftreten von Depressionen bei Rückenschmerzen herausgearbeitet (PINCUS et al 2002). Auf neurophysiologischer Ebene wird eine gegenseitige Beeinflussung von Schmerz und Affekt durch Verarbeitung beider in teilweise identischen kortikalen Arealen als wahrscheinlich angesehen (PRICE 2000).

Ausgehend vom biopsychosozialen Entstehungs- und Chronifizierungsmodell werden seit einigen Jahren multimodale Therapieprogramme durchgeführt, wobei naturheilkundliche Therapien, insbesondere die Phytotherapie, seit jeher integraler Bestandteil in der Rückenschmerztherapie sind (GREITEMANN et al 2006).

In der Phytotherapie sind Weidenrindenextrakte langjährig bekannte und bewährte Phytoanalgetika und –antiphlogistika, die als Vielstoffgemische durch ihre Zusammensetzung aus Salicin und zusätzlichen Komponenten wie Polyphenole ein risikoarmes Profil aufweisen. Dies ist vor allem wegen der durch die Chronizität bedingten Langzeittherapien von Rückenschmerzen bedeutsam, wenn man bedenkt, dass kon-

ventionelle Alternativen wie NSAR mit zum Teil erheblichen kardiovaskulären und gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen oder nur zusammen mit kostenintensiven gastroprotektiven Substanzen eingenommen werden können.

Vor diesem Hintergrund gewinnt die Erforschung und Anwendung von naturheilkundlichen Ansätzen als Therapie chronisch unspezifischer Rückenschmerzen immer mehr an Bedeutung.

Innerhalb dieses komplexen Themenfeldes schenken wir dabei mehreren Fragen unsere besondere Aufmerksamkeit. Zum einen galt unser Interesse der Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines zugelassenen Weidenrindenextraktes bei Patienten mit chronisch unspezifischen Rückenschmerzen unter möglichst praxisnahen Bedingungen.

Darüber hinaus wollten wir die Häufigkeit der Assoziierung von chronisch unspezifischen Rückenschmerzen mit depressiver Verstimmung erfassen.

Darauf aufbauend interessierte uns, ob es Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne depressive Verstimmung im Ansprechen auf das Weidenrindenpräparat in Bezug auf die Schmerzsymptomatik und die Rückenfunktion gibt.

Des Weiteren wollten wir herausfinden, ob und inwieweit Rückenschmerzpatienten mit einer depressiven Verstimmung als zusätzliche Erkrankung neben der Weidenrindentherapie von einer additiven Behandlung mit dem bewährten pflanzlichen Antidepressivum Johanniskraut bezüglich ihrer Schmerzsymptomatik profitieren. Bislang konnten wir nur in Studien umgesetzte Strategien erkennen, die jeweils nur eine Erkrankung zum Ziel hatten. In der Praxis dürfte aber gerade die parallele oder sequentielle Behandlung beider Erkrankungen von großer Bedeutung sein.

Außerdem interessierte uns, ob diese Kombinationstherapie im Gesamtkollektiv sowie im Kollektiv der nichtdepressiven Rückenschmerzpatienten der Monotherapie mit dem Phytoanalgetikum Weidenrinde überlegen ist. Die Kombinationstherapie aus einem pflanzlichen Analgetikum und einem pflanzlichen Antidepressivum ist bislang noch nicht systematisch untersucht worden, wohingegen der Einsatz von synthetischen Antidepressiva in der Therapie chronisch unspezifischer Rückenschmerzen etabliert und evaluiert ist (STAIGER et al 2003).

Im Übrigen wollten wir die Wirksamkeit von Weidenrinde und Johanniskraut bezüglich der Rückenschmerzsymptomatik miteinander vergleichen.

Nicht zuletzt interessierte uns auch die antidepressive Wirksamkeit und Verträglichkeit des Johanniskrautpräparats bei diesen Patienten sowie die Wirkung des Phytoanalgetikums Weidenrinde bezüglich der depressiven Symptomatik im Zusammenhang mit einer Reduktion der Rückenschmerzen.

Um all diesen Fragen präzise nachgehen zu können, erachteten wir eine möglichst hohe Fallzahl sowie eine möglichst lange Beobachtungszeit unter praxisnahen Umständen für wichtig. Diese Bedingungen ließen sich am ehesten im Rahmen der Behandlung unserer Patienten in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde realisieren. Grenzen gesetzt waren uns durch den organisatorischen und finanziellen Aufwand einer klinischen Arzneimittelstudie. Wir legten uns deshalb auf den Studientyp einer Anwendungsbeobachtung mit einem Gesamtkollektiv von mindestens 120 Patienten und einem Beobachtungszeitraum von drei Monaten fest.

Gemäß den Autoren des STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) – Statements, die sich durch die Erstellung von Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien auszeichnen, können AWB für vielfältige Zwecke eingesetzt werden und dabei auch Studien hauptsächlich explorativer Natur, die darauf ausgerichtet sind, interessante Hypothesen aufzustellen, einschließen (ELM et al 2008).

Die Durchführung einer AWB erlaubte uns allerdings nicht die Prüfung der Frage, ob eine Kombinationstherapie aus Weidenrinde und Johanniskraut der Weidenrindenmonotherapie im Gesamtkollektiv der Rückenschmerzpatienten überlegen ist, da die verabreichten Präparate in einer AWB nur innerhalb ihres Anwendungsgebiets eingesetzt werden dürfen (WEGENER 2007). Somit konnte Johanniskraut im Rahmen einer AWB nicht Rückenschmerzpatienten ohne depressive Verstimmung verabreicht werden.

Die Kombinationstherapie aus Phytoanalgetikum und pflanzlichem Antidepressivum im Rahmen einer AWB war jedoch bei den Rückenschmerzpatienten mit depressiver Verstimmung möglich. Um die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie mit der der Monotherapien vergleichen zu können, bot sich, wie es in der Praxis üblich ist, eine Zeitversetzung dieser Therapien an, um die Wirkungen und ggfs. Nebenwirkungen der einzelnen Arzneimittel besser abschätzen zu können. Deshalb planten wir eine Kombinationstherapie aus Johanniskraut und Weidenrinde für sechs Wochen nach

zunächst sechs Wochen Monotherapie mit entweder Johanniskraut oder Weidenrinde.

Der Beginn der Therapie beider Erkrankungen mit nur einem der beiden Präparate wurde dadurch ermöglicht, dass gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinien bei leicht- bis mittelgradigen depressiven Episoden im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung und auch bei chronisch unspezifischen Rückenschmerzen nach Ausschluss spezifischer Ursachen unter engmaschiger Kontrolle zunächst von einer krankheitsspezifischen Behandlung abgesehen werden kann.

2. Material und Methoden (gemäß Beobachtungsplan)

2.1. Zielsetzungen

- Erfassen der Häufigkeit einer Assoziation von chronisch unspezifischen Rückenschmerzen mit depressiver Verstimmung
- Evaluation der Wirksamkeit einer Weidenrindenmonotherapie bezüglich der Rückenschmerzen bei Patienten mit und ohne depressive Verstimmung
- Evaluation der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus einem Weidenrinden- und einem Johanniskrautpräparat bezüglich der Rückenschmerzen bei Patienten mit depressiver Verstimmung
- Vergleich der initialen Weidenrinden- und Johanniskrautmonotherapien in diesem Patientenkollektiv
- Evaluation der antidepressiven Wirksamkeit des Johanniskraut- und Weidenrindenpräparats
- subjektive Wirksamkeitseinschätzung der Patienten; subjektive und objektive Verträglichkeitseinschätzung beider Präparate

2.2. Design

Aufgrund der komplexen Fragestellung entschieden wir uns für die Durchführung von zwei Anwendungsbeobachtungen.

Nach Screening der Patienten mit chronisch unspezifischen Rückenschmerzen auf eine depressive Verstimmung, wurden diese der entsprechenden AWB zugeordnet: Rückenschmerzpatienten mit depressiver Verstimmung der AWB 1 und Rückenschmerzpatienten ohne depressive Verstimmung der AWB 2.

AWB 1:

Zweiarmig und mit zeitversetzter Kombinationsbehandlung: Die Patienten im **Arm 1** der AWB 1 erhielten zunächst nur das Weidenrindenextrakt für sechs Wochen und dann **zusätzlich** das Johanniskrautextrakt für weitere sechs Wochen. Die Patienten des **Arm 2** der AWB 1 bekamen umgekehrt zunächst nur das Johanniskrautextrakt

und anschließend für weitere sechs Wochen **zusätzlich** das Weidenrindenextrakt. Um die AWB methodologisch aufzuwerten, wurde die Reihenfolge der stufenweise einsetzenden Kombinationstherapie randomisiert und die behandelnde Ärztin bis zur Zwischenuntersuchung geblindet.

AWB 2:

Einarmig: Die Patienten erhielten **nur** das Weidenrindenpräparat über einen Beobachtungszeitraum von zwölf Wochen.



Abb 1: Zeitlicher Ablauf der AWB mit Weidenrinde und Johanniskraut

2.3. Patienten

Eingeschlossen werden sollten insgesamt mindestens 120 weibliche und männliche Patienten, die die Hochschulambulanz der Abteilung für Naturheilkunde, Charité - Campus Benjamin Franklin im Immanuel-Krankenhaus wegen chronischer Rückenschmerzen aufsuchten. Der Zeitraum der AWB betrug für jeden einzelnen Patienten zwölf Wochen. Um saisonale Schwankungen der Beschwerdesymptomatik als Fehlerquelle in der Auswertung zu minimieren, wurde der Zeitraum der gesamten AWB auf ein Jahr (von Sommer 2006 bis Sommer 2007) festgelegt.

Obwohl für AWB nicht zwingend erforderlich, bietet sich die Erstellung von Ein- und Ausschlusskriterien zur Definition des zu beobachtenden Patientenkollektivs an, ohne dass dabei der nicht-intervenierende Charakter einer AWB verletzt würde (KRAFT et al 1997).

Wir entschieden uns für folgende Einschlusskriterien:

1. Frauen und Männer ≥ 18 und ≤ 70 Jahre
2. Seit mindestens sechs Monaten bestehende chronische oder chronisch rezidivierende Rückenschmerzen
3. Rückenschmerzintensität der letzten sieben Tage bestimmt mit der VAS mindestens 40 mm (VAS-Skala von 0 – 100 mm)
4. nur für AWB 1: Vorliegen einer depressiven Beschwerdesymptomatik (Summenscore der ersten 17-Item-Version der HAMD 10-17 Punkte)

Folgende Kriterien schlossen eine Aufnahme in die AWB aus:

1. Gesicherte spezifische Ursache des Rückenschmerzes wie z. B. Bandscheibenvorfall mit oder ohne Radikulärsyndrom, Tumorerkrankung/Metastasierung, entzündliche Wirbelsäulenerkrankung/Morbus Bechterew/Diszitis, Missbildungen, Spinalkanalstenose, Osteoporose
2. Einnahme von mehr als 500 mg Diclofenac oder Äquivalentdosis eines anderen NSAR pro Woche
3. Neubeginn oder Absetzen einer medikamentösen Behandlung der Rückenschmerzen oder Depression innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der AWB
4. Beginn einer Psychotherapie vor weniger als sechs Monaten
5. Beginn oder Absetzen einer Behandlung der Rückenschmerzen durch physikalische Therapie und/oder Akupunktur vor weniger als einem Monat
6. Klinisch relevante Erkrankungen (z.B. der Leber, Niere, Herz/Kreislauf, Atemtrakt, zerebrovaskulär, metabolisch) oder progressive Erkrankungen (z.B. Malignome, hämatologische Erkrankungen) sowie Hinweise auf das Vorliegen einer Fibromyalgie, die den Verlauf der AWB beeinflussen konnten
7. Relevante psychiatrische Diagnosen wie z.B. Schizophrenie, schwere Depression (Summenscore der ersten 17 Items der HAMD >17), Psychosen, Hypochondrie und relevante psychosomatische Erkrankungen
8. Gleichzeitig oder nicht weniger als vier Wochen zurückliegende Teilnahme an Arzneimittelstudien
9. Schwangerschaft und Stillzeit
10. Regelmäßige Einnahme von Weidenrinden- und/oder Johanniskrautzubereitungen (jede Dosis)

11. Bekannte Überempfindlichkeit auf Weidenrindenextrakt (nur für AWB 1: oder Johanniskraut)
12. Einnahme von Medikamenten, bei denen klinisch relevante Wechselwirkungen mit dem Weidenrindenextrakt wie z.B. Antikoagulantien, Kortikoide, blutzuckersenkende Mittel (nur für AWB 1: oder mit dem Johanniskrautextrakt wie z.B. Antikoagulanzen, Immunsuppressiva, Digoxin, Proteaseinhibitoren in der Anti-HIV-Behandlung, Theophyllin, niedrigdosierte Kontrazeptiva) bekannt sind oder vermutet werden.
13. Einnahme von chemisch definierten Antidepressiva
14. nur für AWB 1: bekannte Photosensibilisierung

2.4. Präparate

Als Weidenrindenpräparat kam das apothekenpflichtige Mittel Proaktiv® der Firma Steigerwald zum Einsatz. Bei Proaktiv® handelt es sich um Hartkapseln à 480 mg Weidenrinden-Trockenextrakt. Es zeichnet sich durch einen hohen Salicingehalt (120 mg/Kapsel) und einen hohen Gesamtpolyphenolgehalt aus. Das Droge-Extrakt-Verhältnis beträgt 16-23:1. Da die Wirkstoffe der Weidenrinde besonders gut wasserlöslich sind, dient bei Proaktiv Wasser als Auszugsmittel. Proaktiv® wird innerlich bei rheumatischen Beschwerden eingesetzt. Das Anwendungsgebiet und die Verträglichkeit von Weidenrindenpräparaten sind durch mehrere Studien gut belegt. (WEGENER 2009).

Die Wirksamkeit von Salicinen wird erst nach Hydrolyse und Resorption im Dünndarm sowie anschließender Oxidation in Blut bzw. Leber zur pharmakologisch wirksamen Salicylsäure erreicht. Die Resorption aus einem pflanzlichen Fertigarzneimittel führt zu einer maximalen Plasmakonzentration an Salicylsäure nach zwei bis drei Stunden. Bei wiederholter Einnahme nach vier Stunden wurde ein deutlich erhöhter Blutspiegel nachgewiesen, der nach einer dritten Applikation nicht weiter anstieg (FACHINFORMATION PROAKTIV® 2006).

In den AWB wurden die Originalpackungen (N3 à 100 Stück) von Proaktiv® (Hartkapseln) verwendet. Jeweils eine Kapsel sollte morgens und abends mit reichlich Flüssigkeit oral eingenommen werden.

Als Johanniskrautpräparat verwendeten wir das apothekenpflichtige Johanniskraut-extrakt Laif® 900 der Firma Steigerwald. Es enthält 900 mg Trockenextrakt Johan-niskraut bei einem Droge-Extrakt-Verhältnis von 3-6:1. Als Auszugsmittel dient 80 Vol.-% Ethanol. Seit Anfang der 80er Jahre wurde die klinische Wirksamkeit und Un-bedenklichkeit von Johanniskrautextrakt-Präparaten in zahlreichen klinischen Stu-dien überprüft. Mittlerweile ist die therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Johanniskrautextrakten allgemein sehr gut belegt (CLEMENT et al 2006, LINDE et al 2005, LINDE und KNÜPPEL 2005).

Als wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe gelten vor allem Hypericine, Hyperfo-rin und Flavonoide. In Rezeptor- bzw. Transmittermodellen hemmte Johanniskraut-extrakt in vitro die Wiederaufnahme der monoaminergen Neurotransmitter Noradre-nalin, Dopamin und Serotonin in präsynaptische Neuronen. Das führte zu einer Er-höhung der Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt und an der postsynapti-schen Membran aufgrund der verlängerten Verweildauer der Transmitter im synapti-schen Spalt. Hierauf beruht der antidepressive Effekt (FACHINFORMATION LAIF® 900, 2006).

In der AWB wurden die Originalpackungen (N3 à 100 Stück) von Laif® 900 (Tablet-ten) verwendet. Jeweils eine Tablette Laif®900 sollte nach dem Frühstück unzerkaut mit Flüssigkeit oral eingenommen werden.

2.5. Zielgrößen

Um möglichst präzise Antworten auf die von uns verfolgten Zielsetzungen erhalten zu können, entschieden wir uns für die Festlegung folgender Zielgrößen unter Ver-wendung weiter unten beschriebener Messinstrumente:

wichtigste Zielgröße:

- 1. Veränderung der aktuellen Rückenschmerzen in ihrer Intensität, ermittelt durch die **VAS** (Visuelle Analogskala):
 - 1.1 unter der Weidenrinden- und Johanniskrautmonotherapie:
für AWB 2 (nur Weidenrinde): nach sechs und nach zwölf Wochen Therapie
für beide Arme der AWB 1: nach jeweils sechs Wochen Therapiezeit
 - 1.2 nur für AWB 1: unter der Kombinationstherapie aus beiden Präparaten:
nach zwölf Wochen Therapiezeit

weitere Zielgrößen:

- 2. nur für AWB 1: Vergleich der Weidenrinden- und Johanniskrautmonotherapien miteinander nach sechs Wochen Therapiezeit
- 3. nur für AWB 1: Veränderung der depressiven Stimmungslage unter den jeweiligen Einzelpräparaten und der Kombinationsbehandlung; ermittelt durch die **HAMD (17)** (Hamilton Depression Scale)
- 4. Veränderung der durch die Rückenschmerzen bedingten körperlichen Funktionseinschränkung, ermittelt durch den **FFbH-R** (Funktions-Fragebogen Hannover–Rückenschmerz)
- 5. nur für AWB 1: Veränderung der depressiven Stimmungslage, ermittelt durch die **D-S** (Depressivitäts-Skala)
- 6. Veränderung der Lebensqualität, ermittelt durch den **SF-36** (36-Item Short-Form-Fragebogen zum Gesundheitszustand)
- 7. Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Präparate im Patientenurteil
- 8. aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE)

2.6. Messinstrumente

2.6.1. Visuelle Analogskala (VAS)

Eines der meistgenutzten und validierten Verfahren zur Einschätzung der Schmerzintensität bei Rückenschmerzen ist das Selbstbeurteilungsverfahren Visuelle Analogskala (VAS) (OSTELO und DE VET 2005). Bei der VAS handelt es sich um eine 100 mm lange Linie, deren Endpunkte extreme Zustände darstellen. Die Skala reicht von „Kein Schmerz“ bis „Stärkster vorstellbarer Schmerz“. Der Patient gibt auf dieser Linie entweder seine aktuellen Schmerzen, seine durchschnittlichen Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden oder seine durchschnittlichen Schmerzen innerhalb der letzten sieben Tage an. Auf der Rückseite liest man dann einen dazugehörigen Wert von Null (entspricht keinem Schmerz) bis Hundert Millimeter (entspricht stärkstem vorstellbarem Schmerz) ab. In unseren AWB fragten wir die **aktuelle** Intensität der Rückenschmerzen mittels VAS ab. Durch die hohe Zahl an Antwortkategorien (bei einer millimetergeführten 100 mm langen VAS-Skala können 101 Level erhoben werden), ist die VAS sensitiver gegenüber Veränderungen der Schmerzintensität als

Verfahren mit einer geringeren Anzahl von Antwortkategorien (VON KORFF et al 2000). Nach OSTELO und DE VET (2005) besteht eine hohe Evidenz bezüglich der Validität. Ebenso ist die Reliabilität der VAS nachgewiesen worden (CARLSSON 1983). Die VAS ist ein einfach zu handhabendes Verfahren von kurzer Bearbeitungsdauer. Sie muss dem Patienten jedoch vorher sorgfältig erklärt werden, um mögliche Fehlerquellen zu minimieren.

2.6.2. Hamilton Depression Scale (HAMD)

Es handelt sich um das am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Die ursprüngliche Skala bestand aus 17 Items (HAMILTON 1960). Später wurde sie auf 21 Symptome (BAUMANN 1976) erweitert. Die einzelnen Items werden jeweils auf mehrstufigen Kategorieskalen beurteilt, die sich auf die Intensität der Symptomatik beziehen. Als Bezugsrahmen gelten die letzten Tage bzw. eine Woche vor dem Patienteninterview. Nur die ersten 17 Items (17-Item-Version) werden zu einem den Schweregrad repräsentierenden Skalenwert zusammengefasst. Mit den vier zusätzlichen Variablen kann der Typ der Depression charakterisiert werden.

Reliabilität: Nach den umfassenden Zusammenstellungen von HEDLUND und VIEHWEG (1979) liegt die Interrater-Reliabilität im Bereich von $r = .52$ bis $.98$. Die Schätzungen der inneren Konsistenz bewegen sich zwischen $.52$ und $.95$. Die entsprechenden Konsistenzkoeffizienten (Cronbach's Alpha) liegen in der Untersuchung von BAUMANN (1976) zwischen $.73$ und $.88$ bei der 17-Item-Version.

Validität: Zwischen der HAMD und dem Beck Depressions-Inventar (BDI) wurden Korrelationen zwischen $r = .16$ bis $.82$ beobachtet. Korrelationen zwischen der HAMD und der Zung'schen Self Rating Depression Scale (SDS) lagen im Bereich von $.22$ und $.95$. Die Korrelation mit Globalbeurteilungen unterschiedlicher Form betrug $r = .70$ bis $.95$ (HEDLUND und VIEHWEG 1979).

Bearbeitungsdauer: Das Interview mit dem Patienten sollte etwa 30 Minuten betragen. Dabei ist darauf zu achten, dass die Informationen nicht durch direktes Abfragen der Items gesammelt werden.

2.6.3. Funktions-Fragebogen Hannover – Rückenschmerz (FFbH-R)

Der FFbH-R dient der Messung der Funktionskapazität bei Alltagstätigkeiten, wenn diese durch eine Behinderung bei Komplexbewegungen, insbesondere durch Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule, beeinträchtigt ist. Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen. Er enthält 12 Fragen, die Tätigkeiten aus dem täglichen Leben abfragen. Es ist eine 3-stufige Antwortskala mit den Alternativen „Ja“, „Ja, aber mit Mühe“ und „Nein oder nur mit fremder Hilfe“ vorgegeben.

Reliabilität: Die Reliabilität bzw. Homogenität des FFbH-R ist sehr zufriedenstellend. Die mittlere Item-Interkorrelation beträgt 0,5, die Test-Retest-Korrelation bei Messwiederholung nach ca. 1 Woche ist größer als 0,75, der Reliabilitätskoeffizient Cronbach`s Alpha erreicht Werte im Bereich von 0,90 (KOHLMANN und RASPE 1994).

Validität: Zur Frage der kriterienbezogenen (Konvergenz-)Validität zeigen Untersuchungen, dass die Korrelation des FFbH-R mit externen Vergleichsgrößen bei methodisch verwandten Messinstrumenten (Health Assessment Questionnaire, Roland-Morris-Skala, MOPO-Skalen, Pain Disability Index) im allgemeinen Werte von mindestens 0,75 erreicht. Die Korrelation mit Fremdbeurteilungen der Funktionskapazität durch den Arzt liegt im Bereich von 0,60 bis 0,7, die Zusammenhänge mit einfachen klinischen Parametern (u. a. Finger-Boden-Abstand, Schober) sind erwartungsgemäß deutlich geringer ausgeprägt (KOHLMANN und RASPE 1994, ROESE et al 1996).

Bearbeitungsdauer: Etwa drei bis fünf Minuten.

2.6.4. Depressivitäts – Skala (D-S)

Die Depressivitäts-Skala D-S stellt eine Selbstbeurteilungsskala dar. Mit dem Verfahren werden emotionale Beeinträchtigungen ängstlich-depressiver Qualität erfasst (HENTSCHEL et al 1976). Die Depressivitäts-Skala beinhaltet 16 Items, welche mittels einer Skala entsprechend der Intensität der Beschwerden vom Patienten beurteilt werden. Erfasst wird die depressive Symptomatik als depressive, ängstliche oder auch reizbare (dysphorische) Verstimmung. Veränderungen in den Ergebnissen der Skalen zeigen subjektive Veränderungen bezüglich der Verfassung der Patienten.

Reliabilität: Die Paralleltest-Reliabilität liegt zwischen $r = .85$ und $r = .91$.

Validität: Es liegen Untersuchungen zur inhaltlichen und kriterienbezogenen Validität vor.

Bearbeitungsdauer: Bei Gesunden zwei bis zehn Minuten, bei Patienten je nach Art und Ausmaß ihrer Störung bis zu 15 oder 20 Minuten.

2.6.5. 36-Item Short-Form-Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten (WARE und SHERBOURNE 1992). Er umfasst acht Dimensionen, die sich konzeptionell in die Bereiche "körperliche Gesundheit" und "psychische Gesundheit" einordnen lassen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Die Auswertung erfolgt mit den Statistikprogrammen SAS oder SPSS.

Reliabilität: Die interne Konsistenz (Cronbach`s Alpha) der Subskalen liegt zwischen $\alpha = .57$ und $\alpha = .94$

Validität: Es werden die Studien zur konvergenten, diskriminanten Validität und Sensitivität des Verfahrens angeführt.

Bearbeitungsdauer: Etwa zehn Minuten.

2.7. Ablauf der AWB

Einschlussuntersuchung:

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme in eine der AWB wurden in der Baselineuntersuchung anhand der Anamnese und der körperlichen Untersuchung überprüft. Die behandelnde Ärztin füllte nach ausführlichem Interview die Hamilton Depression Scale (HAMD) aus. Bei Vorliegen eines Summenscore der ersten 17 Items der HAMD zwischen 10-17 Punkten (leichte bis mittelgradige depressive Verstimmung) wurde der Patient in die AWB 1, bei einem Summenscore der HAMD < 10 Punkte in die AWB 2 eingeschlossen.

Der Patient wurde über Ziel und Ablauf der AWB aufgeklärt und um sein schriftliches Einverständnis gebeten. Dann erfolgte die Bestimmung der momentanen Ausprä-

gung des Rückenschmerzes mittels der Visuellen Analogskala (VAS) durch den Patienten. Anschließend erhielt er eine Unterweisung bezüglich der Bearbeitung der Fragebögen. Er füllte selbstständig den Funktionsfragebogen Hannover-Rückenschmerz (FFbH-R), die Depressivitäts-Skala (D-S) sowie den 36-Item Short-Form-Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) aus.

Die Patienten der AWB 1 erhielten nach Randomisierung entweder das Johanniskraut- oder das Weidenrindenextrakt für die ersten sechs Wochen der AWB durch eine medizinischen Hilfskraft ausgehändigt. Die Patienten der AWB 2 bekamen das Weidenrindenextrakt für die ersten sechs Wochen.

Telefonische Kontrollen nach einer und nach drei Wochen:

Der Patient wurde von der behandelnden Ärztin telefonisch nach Zustand, Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen gefragt.

Zwischenuntersuchung nach sechs Wochen:

Der Patient wurde von der behandelnden Ärztin nach Zustand, Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen gefragt sowie orientierend körperlich untersucht. Die Ärztin füllte die HAMD(17) nach dem Patienteninterview aus. Der Patient bestimmte die momentane Ausprägung des Rückenschmerzes mittels VAS und füllte die Fragebögen FFbH-R, D-S und SF-36 aus. Er erhielt dann die Kombinationstherapie, bestehend aus dem Weidenrinden- und dem Johanniskrautextrakt, für die verbleibenden sechs Wochen (AWB 1) bzw. nur das Weidenrindenextrakt für die verbleibenden sechs Wochen (AWB 2) ausgehändigt.

Telefonische Kontrolle nach neun Wochen:

Der Patient wurde von der behandelnden Ärztin telefonisch nach Zustand, Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen gefragt.

Abschlussuntersuchung nach zwölf Wochen:

Der Patient wurde von der behandelnden Ärztin nach Zustand, Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen gefragt sowie orientierend körperlich untersucht. Die Ärztin füllte die HAMD(17) nach dem Patienteninterview aus. Der Patient schätzte anhand eines Fragebogens die Wirksamkeit und Verträglichkeit der angewandten

Medikation ein. Er bestimmte die momentane Ausprägung des Rückenschmerzes mittels VAS und füllte die Fragebögen FFbH-R, D-S und SF-36 aus.

2.8. Vorzeitige Beendigung der AWB

Abbruch bei einem Patienten:

Jeder Patient konnte ohne Angabe von Gründen jederzeit aus der AWB ausscheiden, was dann eine zeitnahe Durchführung der Abschlussuntersuchung erforderlich machte.

Mögliche Gründe für den Ausstieg eines Patienten konnten sein:

- Auftreten unerwünschter Ereignisse, sofern die behandelnde Ärztin oder der Patient den Abbruch wünschten oder für nötig befanden
- Erkrankung, die eine unerlaubte und unter die Ausschlusskriterien fallende Begleittherapie/-medikation erforderte
- nachträgliche Feststellung, dass Auswertungskriterien nicht erfüllt worden waren
- nachträgliche Feststellung von Kriterien, die zum Ausschluss von der Auswertung führten
- mangelnde Compliance des Patienten
- schwerwiegender Verstoß gegen den Beobachtungsplan
- jede Situation, in der nach Meinung der behandelnden Ärztin eine Fortsetzung der AWB den Interessen des Patienten zuwiderlief.

2.9. Unerwünschte Ereignisse

Definition von unerwünschten Ereignissen (UE):

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) umfasst alle nicht erwünschten, durch Noxen, pathologische Vorgänge und Unfälle hervorgerufenen Veränderungen des gesundheitlichen Zustandes des Patienten während der laufenden Untersuchung (einschließlich Laborwertveränderungen und allergischer Reaktionen). Diese sind unabhängig von einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Einnahme der verwendeten Präparate.

Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE):

Schwerwiegend sind unerwünschte Ereignisse (SUE), wenn sie:

- den Tod zur Folge haben
- lebensbedrohlich sind
- einen bleibenden oder signifikanten Schaden oder eine Behinderung zur Folge haben
- die Einweisung ins Krankenhaus erfordern oder die stationäre Verweildauer verlängern
- eine angeborene Fehlbildung/konnatalen Defekt darstellen.

Definition von nichtschwerwiegenden unerwünschten Ereignissen:

Alle UE, die nicht der vorgenannten Definition eines SUE entsprechen, werden als „nicht schwerwiegend“ klassifiziert.

Evaluierung unerwünschter Ereignisse:

Die behandelnde Ärztin war verpflichtet, jeden Patienten der AWB hinsichtlich des Auftretens von UE zu befragen und ggf. zu untersuchen.

Die Beschreibung eines UE schloß die Zeit des Auftretens, die Persistenz, die Gefährlichkeit, die Intensität, die Prognose und die Beziehung des UE zur verabreichten Medikation ein.

Die **Intensität** des UE wurde durch die behandelnde Ärztin anhand der folgenden Klassifikation eingeschätzt:

Leicht: Das UE ist tolerierbar und stellt für den Patienten kein Problem dar.

Routineaktivitäten des Patienten werden dadurch nicht beeinflusst.

Mittel: Durch das UE wird Routineaktivität beeinträchtigt.

Schwer: Dem Patienten ist es unmöglich, Routineaktivität durchzuführen.

Die Bewertung der Intensität eines UE war streng von der Beurteilung, ob ein schwerwiegendes UE (SUE) vorlag, zu trennen. Ein „stark“ ausgeprägtes UE mußte nicht „schwerwiegend“ sein.

Kausalität: Die behandelnde Ärztin nutzte folgende Definitionen, um einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines UE und der Behandlung zu bewerten:

Kein Zusammenhang: Diese Kategorie wird bei UE angewandt, die klar und ohne Zweifel durch externe Gründe bedingt sind.

Unwahrscheinlich: Das UE ist in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung aufgetreten und entspricht auch keinen zu erwartenden Reaktionen auf die Behandlung. Bei wiederholter Behandlung lässt sich dieser Effekt nicht reproduzieren. Wahrscheinlich könnte es durch den klinischen Status des Patienten, durch die Umweltbedingungen oder toxische Noxen bzw. durch ein anderes Therapieregime, dem der Patient unterliegt, erklärt werden.

Möglich: Das UE erscheint in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung oder der zu erwartenden Wirkung derselben. Es könnte aber auch durch den klinischen Status des Patienten, durch die Umwelt oder toxische Noxen bzw. durch ein anderes Therapieregime, welchem der Patient unterliegt, begründet sein.

Wahrscheinlich: Das UE erscheint in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung oder der zu erwartenden Wirkung derselben. Es ist nicht begründbar mit dem klinischen Status des Patienten, mit der Umwelt oder toxischen Noxen bzw. einem anderen Therapieregime, dem der Patient unterliegt. Das UE verschwindet oder wird abgeschwächt durch ein Absetzen der Behandlung.

Nicht einschätzbar: Es sind zu wenig Daten vorhanden, um das UE in eine der oben genannten Kategorien einzustufen. Es bestehen begründete Zweifel zwischen dem Vorhandensein eines UE und ihrer regelrechten Beschreibung durch den Patienten.

Dokumentation:

Alle auftretenden UE, unabhängig von kausalen Zusammenhängen, sowie jegliche notwendige Behandlungsmaßnahmen wurden von der behandelnden Ärztin dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte anhand der oben beschriebenen Klassifikation in die entsprechenden Formblätter des Beobachtungsbogens des jeweiligen Patienten. Gleichzeitig wurden die Patienten angehalten, bei Befindlichkeitsstörungen die behandelnde Ärztin zu kontaktieren.

Alle SUE mußten darüber hinaus innerhalb von 24 Stunden durch die behandelnde Ärztin an den Leiter der AWB gemeldet werden:

Vorsichts- und Notfallmaßnahmen:

Beim Auftreten von medizinischen Notfällen war die behandelnde Ärztin für eine adäquate Einleitung von entsprechenden Therapiemaßnahmen verantwortlich. Der Patient wurde zu Beginn der AWB schriftlich informiert, unter welchen Telefonnummern die behandelnde Ärztin und der Projektleiter während des gesamten Zeitraums der AWB erreichbar waren.

2.10. Datenmanagement und Statistische Auswertung

2.10.1. Datenmanagement

Nach Überprüfung der Beobachtungsbögen und Durchführung erforderlicher Korrekturen und Ergänzungen wurden die Daten von externen Personen in eine entsprechend programmierte Datenbank eingegeben. Es wurden Plausibilitätskontrollen durchgeführt und die erkannten Unstimmigkeiten und/oder Missing data, wenn möglich, von der behandelnden Ärztin korrigiert.

Danach wurde die Datenbank geschlossen und in Form von Access-Datasets für die Auswertung freigegeben.

2.10.2. Statistische Auswertung

Auf Grund des gewählten Studientyps einer AWB stand die explorative Statistik bei der Auswertung im Vordergrund. Die erhobenen Daten wurden im Zeitverlauf untersucht und mittels statistischer Kennwerte deskriptiv beschrieben. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl gültiger Werte beschrieben und kategoriale Daten mittels absoluter und prozentualer Häufigkeit dargestellt.

Die Aufstellung und Überprüfung einer Hypothese ist in AWB grundsätzlich nicht vorgesehen und wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt (Wegener 2007).

Durch die randomisierte Reihenfolge der zeitversetzten Kombinationsbehandlung wurde in AWB 1 ein Gruppenvergleich ermöglicht. Wir legten prospektiv fest, dass wir als besonders innovatives Element dieser Arbeit auf Gruppenunterschied (Weidenrinde versus Johanniskraut in AWB 1) der Veränderungen der aktuellen VAS

nach sechs Wochen mittels Mann-Whitney-U-Test zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05 testen würden. Um den Charakter des Studientyps AWB nicht zu verfälschen, verzichteten wir auf eine weitere konfirmatorische Analyse und beschränkten uns auf eine abschätzende Wertung der übrigen deskriptiv beschriebenen Ergebnisse.

Die Auswertung erfolgte zunächst für alle eingeschlossenen Patienten als Intention-To-Treat (ITT-) Analyse. Wegen der Dropout-Rate entschlossen wir uns zur Untersuchung eines Per Protocol- (PP-) Subkollektivs für alle Parameter, die im gesamten Verlauf der AWB beurteilt wurden. Für den oben erwähnten Gruppenvergleich erweiterten wir das PP-Kollektiv der AWB 1 um alle Patienten, die einschließlich bis zur sechsten Woche an der AWB teilnahmen, um so viele Daten wie möglich auswerten zu können. Dieses Kollektiv wurde PP_{erweitert} genannt.

Die Patienten erhielten zur internen Identifizierung bei Einschluss eine fortlaufende dreistellige Patientenummer: bei Zuordnung zur AWB 1 beginnend mit „1“ und bei Zuordnung zur AWB 2 beginnend mit „0“.

Die Randomisierung in der AWB 1 basierte auf einer Randomliste, die zuvor als Blockrandomisierung eigens für diese AWB erstellt wurde.

Alle auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) wurden einzeln beschrieben.

2.11. Ethikkommission, Meldung an die Behörden

Das Votum der für Arzneimittelprüfungen zuständigen Ethikkommission musste nicht eingeholt werden, da es sich um AWB zweier bereits auf dem Markt befindlicher und zugelassener Phytopharmaka handelte. Lediglich die Reihenfolge einer stufenweise einsetzenden Kombinationstherapie wurde randomisiert. Eine zeitversetzte Kombinationsbehandlung ist medizinisch sinnvoll und üblich, um sowohl Effekte als auch unerwünschte Ereignisse besser dem verantwortlichen Medikament zuordnen zu können. Vor- oder Nachteile der Reihenfolge einer Kombinationsbehandlung von Patienten mit chronisch unspezifischen Rückenschmerzen und depressiver Verstimmung mit Weidenrinden- und Johanniskrautextrakt sind nicht bekannt und liegen im Belieben der ärztlichen Therapieplanung.

Die Vorlage bei der für Nicht-Arzneimittelstudien zuständigen Ethikkommission der Charité, Campus Benjamin Franklin ergab keine ethischen Bedenken gegen die Studie als solches. Allerdings wurde der Status als AWB in Frage gestellt, da eine Randomisierung auf das Vorliegen einer Klinischen Arzneimittelstudie hinweisen würde. Da es sich jedoch nicht um eine randomisierte Zuweisung zu verschiedenen Behandlungsarmen handelt, sondern nur zur Reihenfolge der zeitversetzten Kombinationsbehandlung sollte dazu das BfArM befragt werden.

Die Durchführung der AWB ist am 21. Mai 2007 gemäß § 67 Abs. 6 AMG dem BfArM als zuständige Bundesoberbehörde angezeigt worden. Vom BfArM kam kein Einwand gegen die Einstufung als AWB.

3. Ergebnisse

3.1. Auswertungskollektive

In beide AWB wurden insgesamt 121 Patienten eingeschlossen.

Bei 41,3% (50 Patienten) bestand zusätzlich zu den chronisch unspezifischen Rückenschmerzen eine depressive Verstimmung. Diese Patienten wurden der AWB 1 mit der zeitversetzten Kombinationsbehandlung mit Johanniskraut und Weidenrinde zugeordnet.

Die anderen 58,7% (71 Patienten), bei denen keine depressive Verstimmung bestand, nahmen an der AWB 2 nur mit Weidenrinde teil.

Insgesamt brachen 23,1% (28) Patienten, davon 22,0% (11) Patienten die AWB 1 und 23,9% (17) Patienten die AWB 2, vorzeitig ab. Somit beendeten 76,9% (93) die AWB protokollgemäß, davon 78,0% (39) Patienten die AWB 1 und 76,0% (54) die AWB 2.

Es brachen 9,1% (11) der Patienten die AWB wegen eines unerwünschten Ereignisses ab (8,5% (6) AWB 2 und 10,0% (5) AWB 1). Bei 5,8% (7) aller Dropouts wurde ein Kausalzusammenhang zwischen dem UE und den eingesetzten Präparaten für möglich erachtet (5,6% in AWB 2 und 6,0% in AWB 1).

Eine genauere Aufschlüsselung der UE findet sich in Abschnitt 3.4 Unerwünschte Ereignisse.

3.2 Demographische und anamnestische Daten

3.2.1 Demographische Daten

Anthropometrische Daten

In der ITT-Gruppe (n = 121) waren 70,2% (85) der Patienten weiblich, davon in AWB 1 mit depressiver Verstimmung zu 84,0% (42) und in AWB 2 ohne depressive Verstimmung zu 60,6% (43).

Variable Geschlecht in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	männlich	36 (29,8%)	8 (16%)	28 (39,4%)
	weiblich	85 (70,2%)	42 (84%)	43 (60,6%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	männlich	29 (30,4%)	6 (15,4%)	23 (40,7%)
	weiblich	64 (69,6%)	33 (84,6%)	31 (59,3%)

Tab. 1: anthropometr. Daten: Geschlecht absolut/prozentual

Das mittlere Alter aller Patienten lag bei ca. 53 Jahren. Auffällig ist lediglich bei einem Vergleich des Range über alle Gruppen, dass die Minimalwerte in allen PP-Gruppen höher sind als die der entsprechenden ITT-Gruppen.

Variable Alter in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	MW ± SD	53,4±11,3	53,4±11,6	53,4±11,2
	min/max	23/70	28/70	23/70
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	MW ± SD	53,7±10,8	54,7±10,4	52,9±11,1
	min/max	31/70	31/70	31/70

Tab. 2: anthropometr. Daten: Alter Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum

Im Mittel waren die Patienten 170 cm groß und wogen ca. 73,5 kg. Mit einem mittleren BMI von rund 25 kg/m² befanden sich die Patienten durchschnittlich im oberen Normbereich an der Grenze zu leichtem Übergewicht, wobei einzelne Patienten auch stark übergewichtig waren.

Größe, Gewicht, BMI in den Auswertungskollektiven					
Kollektiv	Variable		gesamt	AWB 1	AWB 2
			n = 121	n = 50	n = 71
ITT	Größe (cm)	MW ± SD	170±11,1	168±11,1	172±11,4
		min/max	154/197	154/197	156/196
	Gewicht (kg)	MW ± SD	73,5±13,7	70,0±12,1	75,9±14,3
		min/max	45/116	45/100	51/116
	BMI	MW ± SD	25,3±3,8	24,8±3,9	25,7±3,7
		min/max	18,3/37,2	18,3/36,7	18,4/37,2
PP	Größe in cm	MW ± SD	170±11,1	168±11,1	172±11,4
		min/max	154/197	154/197	156/196
	Gewicht in kg	MW ± SD	74,2±14,3	70,5±12,7	76,8±14,9
		min/max	45/116	45/100	51/116
	BMI	MW ± SD	25,5±3,9	25,0±4,0	25,9±3,7
		min/max	18,3/37,2	18,3/36,7	18,4/37,2

Tab. 3: anthropometr. Daten: Größe, Gewicht, BMI. Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum

Weitere sozio-demographische Daten

Bei den Angaben zur Beschäftigung ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Kollektiven mit (AWB 1) und ohne (AWB 2) depressive Verstimmung.

Variable aktuelle Beschäftigung in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
		n = 121	n = 50	n = 71
ITT	Berentet	35 (28,9%)	15 (30%)	20 (28,2%)
	Teilzeit	21 (17,4%)	8 (16%)	13 (18,3%)
	StudentIn	4 (3,3%)	2 (4%)	2 (2,8%)
	Vollzeit	53 (43,8%)	21 (42%)	32 (45,1%)
	arbeitslos	6 (5%)	3 (6%)	3 (4,2%)
	Hausfrau/-mann	2 (1,7%)	1 (2%)	1 (1,4%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	Berentet	27 (29%)	13 (33,4%)	14 (25,9%)
	Teilzeit	14 (15,1%)	6 (15,4%)	8 (14,8%)
	StudentIn	2 (2,2%)	1 (2,6%)	1 (1,9%)
	Vollzeit	45 (48,4%)	16 (41%)	29 (53,7%)
	arbeitslos	4 (4,3%)	2 (5,1%)	2 (3,7%)
Hausfrau/-mann	1 (1,1%)	1 (2,6%)	0	

Tab. 4: derzeitige Beschäftigung: absolut/prozentual

Beim Familienstand zeigen sich keine Unterschiede zwischen den beiden AWB.

Variable Familienstand in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	verheiratet/Lebenspartner	75 (62%)	32 (64%)	43 (60,1%)
	geschieden	23 (19%)	8 (16%)	15 (21,1%)
	verwitwet	6 (5%)	2 (4%)	4 (5,6%)
	ledig	15 (12,4%)	8 (16%)	7 (9,9%)
	k. A.	2 (1,7%)	0	2 (2,8%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	verheiratet/Lebenspartner	61 (65,6%)	25 (64,1%)	36 (66,7%)
	geschieden	16 (17,2%)	5 (12,8%)	11 (20,4%)
	verwitwet	3 (3,2%)	2 (5,1%)	1 (1,9%)
	ledig	12 (12,9%)	7 (17,9%)	5 (9,3%)
	k. A.	1 (1,1%)	0	1 (1,1%)

Tab. 5: Familienstand: absolut/prozentual

Über drei Viertel der Patienten hat Kinder, in der AWB 2 sind es sogar noch mehr.

Variable Kinder in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	Kinder	97 (80,2%)	38 (76,0%)	59 (83,1%)
	keine Kinder	24 (19,8%)	12 (24,0%)	12 (16,9%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	Kinder	76 (81,7%)	29 (74,4%)	47 (87%)
	keine Kinder	17 (18,3%)	10 (25,6%)	7 (13%)

Tab. 6: Situation bezüglich der Kinder: absolut/prozentual

Fast die Hälfte der Patienten mit depressiver Verstimmung haben gegenüber einem Drittel der Patienten ohne depressive Verstimmung einen akademischen Abschluss (Hochschul-/Fachhochschulabschluss AWB 1: 46,0% versus AWB 2: 29,6%). Es fällt ein vergleichsweise hoher Anteil von nicht gemachten Angaben in dieser Rubrik auf.

Variable höchster Bildungsabschluß in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	Hochschulabschluss	25 (20,7%)	13 (26,0%)	12 (16,9%)
	Fachhochschulabschluss	19 (15,7%)	10 (20,0%)	9 (12,7%)
	Ausbildung an einer Fach-, Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie	15 (12,4%)	5 (10,0%)	10 (14,1%)
	beruflich-schulische Ausbildung	21 (17,4%)	6 (12,0%)	15 (21,1%)
	beruflich-betriebliche Ausbildung	14 (11,6%)	5 (10,0%)	9 (12,7%)
	Abitur	4 (3,3%)	1 (2,0%)	3 (4,2%)
	Realschule	6 (5%)	2 (4,0%)	4 (5,6%)
	Hauptschule	3 (2,5%)	1 (2,0%)	2 (2,8%)
	k. A.	14 (11,6%)	7 (14,0%)	7 (9,9%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	Hochschulabschluss	18 (19,4%)	8 (20,5%)	10 (18,5%)
	Fachhochschulabschluss	16 (17,2%)	9 (23,1%)	7 (13%)
	Ausbildung an einer Fach-, Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fach-akademie	11 (11,8%)	3 (7,7%)	8 (14,8%)
	beruflich-schulische Ausbildung	15 (16,1%)	5 (12,8%)	10 (18,5%)
	beruflich-betriebliche Ausbildung	13 (14%)	5 (12,8%)	8 (14,8%)
	Abitur	3 (3,2%)	1 (2,6%)	2 (3,7%)
	Realschule	5 (5,4%)	2 (5,1%)	3 (5,6%)
	Hauptschule	3 (3,2%)	1 (2,6%)	2 (3,7%)
k. A.	9 (9,7%)	5 (12,8%)	4 (7,4%)	

Tab 7: höchster erreichter Bildungsabschluss: absolut/prozentual

Der höhere Akademikeranteil bei den Patienten mit depressiver Verstimmung spiegelt sich nicht in höheren Einkommen nieder; eher ist der Anteil der sozial Schwachen mit 16,0% in AWB 1 deutlich höher als mit 8,5% bei den Patienten ohne depressive Verstimmung in AWB 2. Es fällt auch hier ein vergleichsweise hoher Anteil von nicht gemachten Angaben auf.

Variable Haushaltsnettoeinkommen in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	<1000 €	14 (11,6%)	8 (16,0%)	6 (8,5%)
	1000 bis < 2250 €	52 (43%)	22 (44,0%)	30 (42,3%)
	2250 bis < 3500 €	24 (19,8%)	8 (16,0%)	16 (22,5%)
	3500 bis < 5500 €	10 (8,3%)	3 (6,0%)	7 (9,9%)
	> 5500 €	3 (2,5%)	1 (2,0%)	2 (2,8%)
	k. A.	18 (14,9%)	8 (16,0%)	10 (14,1%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	<1000 €	10 (10,8%)	6 (15,4%)	4 (7,4%)
	1000 bis < 2250 €	38 (40,9%)	17 (43,6%)	21 (38,9%)
	2250 bis < 3500 €	21 (22,6%)	7 (18%)	14 (26%)
	3500 bis < 5500 €	9 (9,7%)	3 (7,7%)	6 (11,1%)
	> 5500 €	2 (2,2%)	0	2 (3,7%)
	k. A.	13 (14%)	6 (15,4%)	7 (13%)

Tab. 8: Haushaltseinkommen Netto: absolut/prozentual

In beiden Kollektiven überwiegen die kleinen Haushalte mit ein oder zwei Personen. Bei den Patienten der AWB 1 lebt sogar mehr als ein Viertel in Singlehaushalten.

Variable Haushaltsgröße in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	1 Person	26 (21,5%)	13 (26,0%)	13 (18,3%)
	2 Personen	49 (40,5%)	19 (38,0%)	30 (42,3%)
	3 Personen	19 (15,7%)	5 (10,0%)	14 (19,7%)
	4 Personen	13 (10,7%)	5 (10,0%)	8 (11,3%)
	> 4 Personen	3 (2,5%)	1 (2,0%)	2 (2,8%)
	k. A.	11 (9,1%)	7 (14,0%)	4 (5,6%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	1 Person	18 (19,4%)	10 (25,6%)	8 (14,8%)
	2 Personen	42 (45,2%)	17 (43,6%)	25 (46,3%)
	3 Personen	14(15,1%)	3 (7,7%)	11 (20,4%)
	4 Personen	12 (12,9%)	4 (10,3%)	8 (14,8%)
	> 4 Personen	2 (2,2%)	1 (2,6%)	1 (1,9%)
	k. A.	5 (5,4%)	4 (10,3%)	1 (1,9%)

Tab. 9: Haushaltsgröße: absolut/prozentual

Der moderate Alkoholkonsum unterscheidet sich nicht zwischen den beiden AWB.

Variable Alkoholkonsum in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	nie	12 (9,9%)	5 (10,0%)	7 (9,9%)
	gelegentlich	76 (62,8%)	32 (64,0%)	44 (62,0%)
	regelmäßig (>1x/Wo)	33 (27,3%)	13 (26,0%)	20 (28,1%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	nie	9 (9,7%)	4 (10,3%)	5 (9,3%)
	gelegentlich	59 (63,4%)	25 (64,1%)	34 (63%)
	regelmäßig (>1x/Wo)	25 (26,9%)	10 (25,7%)	15 (27,8%)

Tab. 10: Alkoholkonsum: absolut/prozentual

Die Gruppe der Nichtraucher macht in beiden AWB über die Hälfte aus, wobei ihr Anteil in AWB 1 noch höher ist. Etwa ein Viertel der Patienten gaben an zu rauchen, in AWB 1 etwas mehr als in AWB 2. Der Anteil der ehemaligen Raucher ist in AWB 2 hingegen etwas höher als in AWB 1.

Variable Nikotinkonsum in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	Nichtraucher	70 (57,9%)	31 (62,0%)	39 (54,9%)
	ehemalige Raucher (seit mindestens 1 Jahr nicht geraucht)	16 (13,2%)	5 (10,0%)	11 (15,5%)
	Raucher	32 (26,4%)	14 (28,0%)	18 (25,4%)
	k. A.	3 (2,5%)	0	3 (4,2%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	Nichtraucher	54 (58,1%)	24 (61,5%)	30 (55,6%)
	ehemalige Raucher (seit mindestens 1 Jahr nicht geraucht)	16 (17,2%)	5 (12,8%)	11 (20,4%)
	Raucher	22 (23,7%)	10 (25,6%)	12 (22,2%)
	k. A.	1 (1,1%)	0	1 (1,9%)

Tab. 11: Nikotinkonsum: absolut/prozentual

Es zeigt sich ein deutliches Stadt-Land-Gefälle: Die Patienten mit depressiver Verstimmung kommen häufiger aus dem Umland (Brandenburg) als aus der Stadt Berlin, während die Stadt Potsdam zwischen beiden liegt.

Variable Wohnort in den Auswertungskollektiven				
Kollektiv		gesamt	AWB 1	AWB 2
ITT		n = 121	n = 50	n = 71
	Berlin (Stadt)	51 (42,1%)	17 (34,0%)	34 (47,9%)
	Brandenburg (Land)	41 (33,9%)	20 (40,0%)	21 (29,6%)
	Potsdam (Stadt)	17 (14%)	7 (14,0%)	10 (14,1%)
	anderes	4 (3,3%)	2 (4,0%)	2 (2,8%)
	k. A.	8 (6,6%)	4 (8,0%)	4 (5,6%)
PP		n = 93	n = 39	n = 54
	Berlin (Stadt)	37 (39,8%)	13 (33,3%)	24 (44,4%)
	Brandenburg (Land)	36 (38,7%)	18 (46,2%)	18 (33,3%)
	Potsdam (Stadt)	12 (12,9%)	3 (7,7%)	9 (16,7%)
	anderes	4 (4,3%)	2 (5,1%)	2 (3,7%)
	k. A.	4 (4,3%)	3 (7,7%)	1 (1,9%)

Tab 12: derzeitiger Wohnort: absolut/prozentual

3.2.2 Anamnestische Daten

3.2.2.1 Diagnosen im Zusammenhang mit den Rückenschmerzen

Am häufigsten wurde von den Patienten mit etwa fünfzig Prozent die Angabe „degenerative Veränderungen der WS“ gemacht; in AWB 2 spielten sogar bei mehr als der Hälfte der Patienten Degenerationen eine Rolle im Zusammenhang mit den Rückenschmerzen. Nicht näher bezeichnete Schmerzsyndrome bilden mit gut einem Viertel (in AWB 1 fast einem Drittel) die nächsthäufig genannte Diagnosegruppe. Fehlhaltungen und weitere Diagnosen scheinen in der Gesamtschau nur von untergeordneter Bedeutung für die chronische Rückenschmerzsymptomatik zu sein.

Diagnose ¹	n (abs/proz)	AWB 1	AWB 2
gesamt (Mehrfachnennungen möglich)	141 (100%)	55 (100%)	86 (100%)
degenerative Veränderungen der Wirbelsäule	69 (48,9%)	23 (41,8%)	46 (53,5%)
Schmerzsyndrom der WS ohne nähere Angaben	38 (27,0%)	17 (30,9%)	21 (24,4%)
Skoliose, Hyperlordose, Kyphose	13 (9,2%)	4 (7,3%)	9 (10,5%)
M. Scheuermann in der Anamnese	3 (2,1%)	1 (1,8%)	2 (2,3%)
(Lumbo-)ischialgie	3 (2,1%)	2 (3,6%)	1 (1,2%)
Pseudoradikuärsyndrom	3 (2,1%)	2 (3,6%)	1 (1,2%)
keine Diagnose	3 (2,1%)	2 (3,6%)	1 (1,2%)
(Pseudo-)spondylolisthesis	2 (1,4%)	1 (1,8%)	1 (1,2%)
muskuläre Verspannung	2 (1,4%)	1 (1,8%)	1 (1,2%)
Blockierung in der Wirbelsäule	2 (1,4%)	1 (1,8%)	1 (1,2%)
Wirbelsäulen-Trauma in der Anamnese ohne pathologisches Residuum	2 (1,4%)	0	2 (2,3%)
Hypermobilität	1 (0,7%)	1 (1,8%)	0

Tab. 13: genannte Diagnosen bezgl. Rückenschmerzen im ITT-Kollektiv: absolut/prozentual

Diagnose ²	n (abs/proz)	AWB 1	AWB 2
gesamt (Mehrfachnennungen möglich)	113(100%)	46 (100%)	67 (100%)
degenerative Veränderungen der Wirbelsäule	56 (49,6%)	20 (43,5%)	36 (53,7%)
Schmerzsyndrom der WS ohne nähere Angaben	28 (24,8%)	12 (26,1%)	16 (23,9%)
Skoliose, Hyperlordose, Kyphose	10 (8,8%)	3 (6,5%)	7 (10,4%)
M. Scheuermann in der Anamnese	2 (1,8%)	1 (2,2%)	1 (1,5%)
(Lumbo-)ischialgie	3 (2,7%)	2 (4,3%)	1 (1,5%)
Pseudoradikuärsyndrom	3 (2,7%)	2 (4,3%)	1 (1,5%)
keine Diagnose	3 (2,7%)	2 (4,3%)	1 (1,5%)
(Pseudo-)spondylolisthesis	2 (1,8%)	1 (2,2%)	1 (1,5%)
muskuläre Verspannung	2 (1,8%)	1 (2,2%)	1 (1,5%)
Blockierung in der Wirbelsäule	2 (1,8%)	1 (2,2%)	1 (1,5%)
Wirbelsäulen-Trauma in der Anamnese ohne pathologisches Residuum	1 (0,9%)	0	1 (1,5%)
Hypermobilität	1 (0,9%)	1 (2,2%)	0

Tab 14: genannte Diagnosen bezgl. Rückenschmerzen im PP-Kollektiv: absolut/prozentual

¹ Die Angaben beruhen auf Patientenmitteilungen

² Die Angaben beruhen auf Patientenmitteilungen

3.2.2.2 Dauer und Verlauf der Rückenschmerzen

Dauer der Rückenschmerzen

Im Mittel bestanden die Rückenschmerzen bei allen Patienten seit 17 Jahren. Als längster Zeitraum wurden 48 Jahre angegeben und als kürzester ein Jahr.

Bei den Patienten mit zusätzlicher depressiver Verstimmung (AWB 1) bestanden die Rückenschmerzen im Schnitt seit 19,2 Jahren, bei den Patienten ohne depressive Verstimmung (AWB 2) seit 16,8 Jahren.

Dauer der Rückenschmerzen	AWB 1 (n=50)	AWB 2 (n=71)	gesamt (n=121)
0 bis <= 5 Jahre	5 (10,0 %)	10 (14,1 %)	15 (12,4 %)
> 5 bis <= 10 Jahre	8 (16,0 %)	17 (23,9 %)	25 (20,6 %)
> 10 Jahre	37 (74,0 %)	44 (62,0 %)	81 (67,0 %)

Tab 15: Dauer der Rückenschmerzen im ITT-Kollektiv: absolut/prozentual

Dauer der Rückenschmerzen	AWB 1 (n=39)	AWB 2 (n=54)	gesamt (n=93)
0 bis <= 5 Jahre	4 (10,3 %)	11 (20,4 %)	15 (16,1 %)
> 5 bis <= 10 Jahre	5 (12,8 %)	10 (18,5 %)	15 (16,1 %)
> 10 Jahre	30 (76,9 %)	33 (61,1 %)	63 (67,8 %)

Tab 16: Dauer der Rückenschmerzen im PP-Kollektiv

Verlauf der Rückenschmerzen

Bei allen Patienten überwiegt deutlich ein intermittierender Verlauf der Schmerzsymptomatik, wobei ihr Anteil bei den Patienten mit depressiver Verstimmung mit 90% noch höher ist als bei den Patienten ohne depressive Verstimmung.

Schmerzverlauf	AWB 1 (n=50)	AWB 2 (n=71)
konstant	5 (10,0%)	17 (23,9%)
intermittierend	45 (90,0%)	54 (76,1%)

Tab 17 :Schmerzverlauf im ITT-Kollektiv: absolut/prozentual

Schmerzverlauf	AWB 1 (n=39)	AWB 2 (n=54)
konstant	4 (10,3%)	11 (20,4%)
intermittierend	35 (89,7%)	43 (79,6%)

Tab 18 :Schmerzverlauf im PP-Kollektiv: absolut/prozentual

3.3 Zielgrößen

3.3.1 Visuelle Analogskala (VAS)

Bei allen Patienten ist eine deutliche Senkung der Rückenschmerzintensität, ermittelt durch die aktuelle VAS (Visuelle Analogskala) zu erkennen.

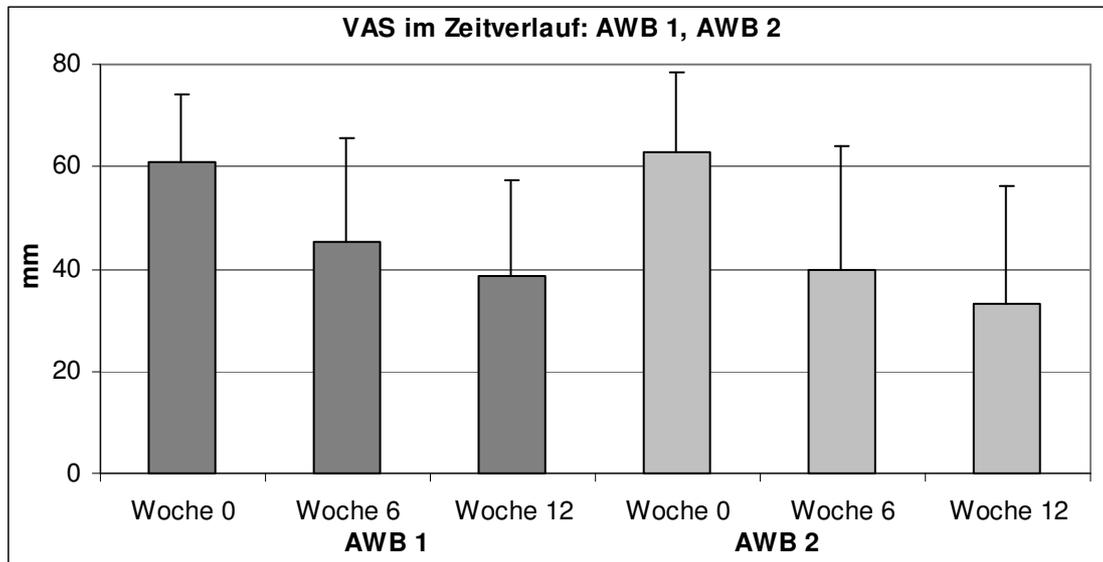


Abb. 2: VAS (aktueller Rückenschmerz) (PP-Kollektiv) AWB 1 (n=39) und AWB 2 (n=54); Mittelwert, Standardabweichung

Im Kollektiv der nicht depressiv verstimmtten Patienten (AWB 2) zeigte sich nach **sechs Wochen** eine Senkung der aktuellen VAS um 36,2% bzw. 22,8 mm und nach **zwölf Wochen** Weidenrindenmonotherapie eine Senkung um 47,1% bzw. 29,6 mm. Die Patienten mit depressiver Verstimmung (AWB 1) zeigten demgegenüber trotz Kombinationstherapie nach zwölf Wochen eine insgesamt etwas geringere Senkung der aktuellen VAS um 37% bzw. 23 mm.

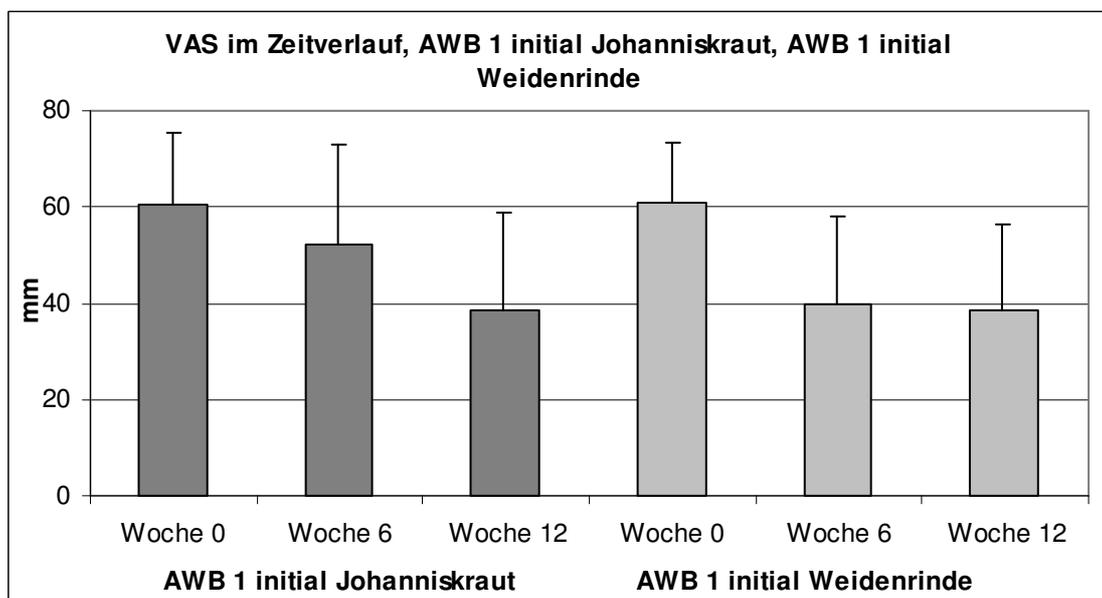


Abb. 3: VAS (aktueller Rückenschmerz) (PP-Kollektiv) AWB 1 initial Johanniskraut (n=18) und initial Weidenrinde (n=21); Mittelwert, Standardabweichung

Bei den Patienten der AWB 1, die von Anfang an Johanniskraut erhielten, betrug die Senkung nach zwölf Wochen Therapie 36,4% bzw. 22 mm, bei denjenigen, die von Anfang an Weidenrinde erhielten, betrug sie fast gleiche 36,9% bzw. 22,6 mm.

Im Zeitverlauf zeigt sich, dass in der AWB 1 in der ersten Behandlungsphase nach den ersten sechs Wochen unter Weidenrinde eine stärkere Senkung (34,8% bzw. 21,2 mm) der VAS als unter Johanniskraut (13,5% bzw. 8,2 mm) resultiert. Diese Senkung unter Weidenrinde ist bei den Patienten ohne depressive Verstimmung in der AWB 2 (36,2% bzw. 22,8 mm; s.o.) gleichermaßen zu beobachten und setzt sich bei ihnen in der zweiten Behandlungsphase nur leicht abgemildert fort.

In der Weidenrindengruppe der AWB 1 flacht sich der weitere Verlauf trotz zusätzlicher Johanniskrautbehandlung (3,5% bzw. 1,3 mm) in der zweiten Phase deutlich ab. Hingegen zeigt die geringere Senkung der VAS unter initial Johanniskraut in der ersten Behandlungsphase im weiteren Verlauf unter zusätzlich Weidenrinde (26% bzw. 13,3 mm) eine stärkere Senkung als in der ersten Phase. Dies führt dazu, dass beide stufenweisen Kombinationstherapien der AWB 1 zu einem sehr ähnlichen Endergebnis (38 % bzw. 23 mm und 36 % bzw. 22 mm; s.o.) führen.

Gruppenunterschied (AWB 1: Weidenrinde versus Johanneskraut):

Die Senkung der VAS in der AWB 1 ist bei denen, die in der ersten Therapiephase das Weidenrindenpräparat genommen haben, nach sechs Wochen Therapie signifikant stärker als bei der Gruppe, die mit dem Johanniskrautpräparat begonnen hat. ($p < 0,037$ - Mann Whitney U –Test: zweiseitig, Signifikanzniveau 0,05).

Mann – Whitney – U-Test für PP_{erw} ³

1,00 = Johanniskraut 2,00 = Weidenrinde

	VAR00002	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00001	1,00	20	25,00	500,00
	2,00	21	17,19	361,00
	Total	41		

Tab. 19: Ranks

³ PP_{erw} : $PP_{erweitert}$ ist das Patientenkollektiv ($n = 41$), das die erste Behandlungsphase von sechs Wochen der AWB 1 protokollgemäß abgeschlossen hat.

	VAR00001
Mann-Whitney U	130,000
Wilcoxon W	361,000
Z	-2,091
Asymp. Sig. (2-tailed)	,037

Tab. 20: Test Statistiken

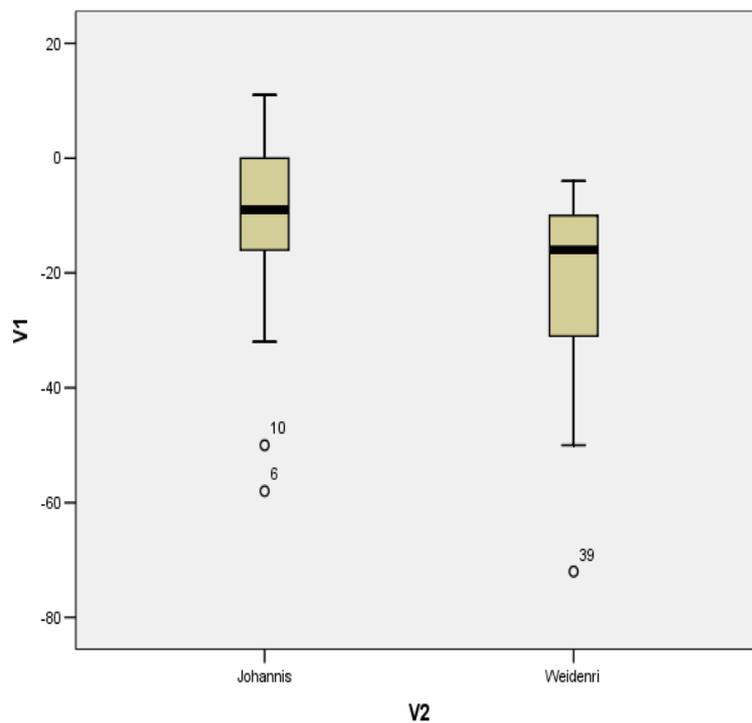


Abb 4: Boxplots für VAS-Differenzen in AWB 1: Gruppenvergleich im PP_{erw}-Kollektiv Balken in Box: Median, Box: zwei Quartile, Fehlerbalken: ± 1.5 Standardabweichung des Mittelwertes, Kreise: Ausreißer

3.3.2 weitere Zielgrößen

3.3.2.1 HAMD (17) (Hamilton Depression Scale)

Im HAMD (17) zeigen sich erwartungsgemäß deutlich unterschiedliche Ausgangswerte zwischen AWB 1 und AWB 2. Im Zeitverlauf profitierten auch die nicht-depressiven Patienten der AWB 2 leicht von der Einnahme von Weidenrinde.

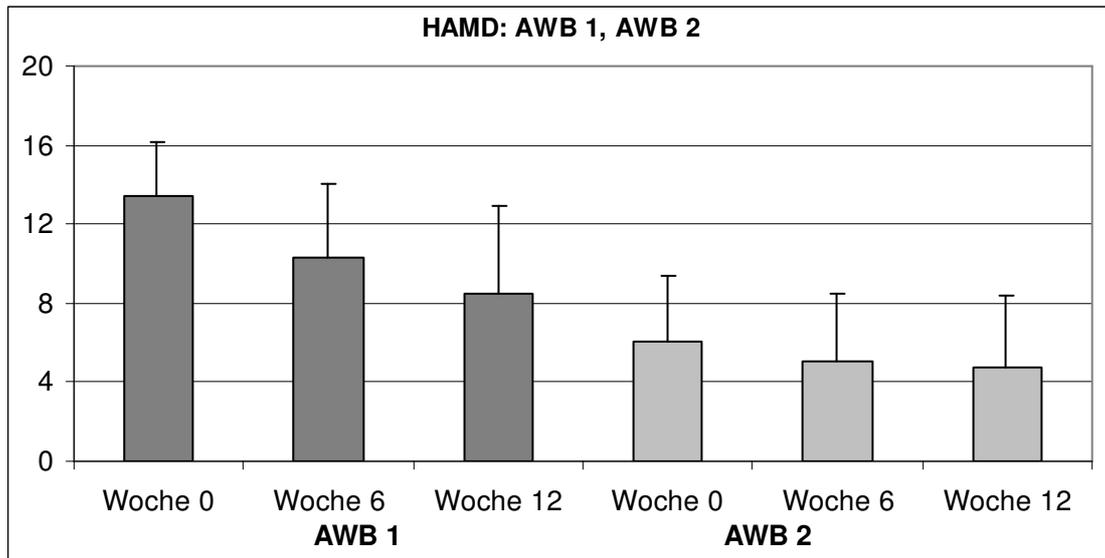


Abb. 5: HAMD (17) (PP-Kollektiv) AWB 1 (n=39), AWB 2 (n=54); Mittelwert, Standardabweichung

Die Senkung des HAMD (17) ist bei den Patienten der AWB 1 unter beiden zwölfwöchigen Kombinationstherapien vergleichbar: diejenigen, die Johanniskraut von Anfang an erhielten, zeigten eine Senkung der Mittelwerte um 34%, diejenigen, die Johanniskraut erst zusätzlich nach initial Weidenrinde erhalten haben, zeigten eine Senkung um 39,3%.

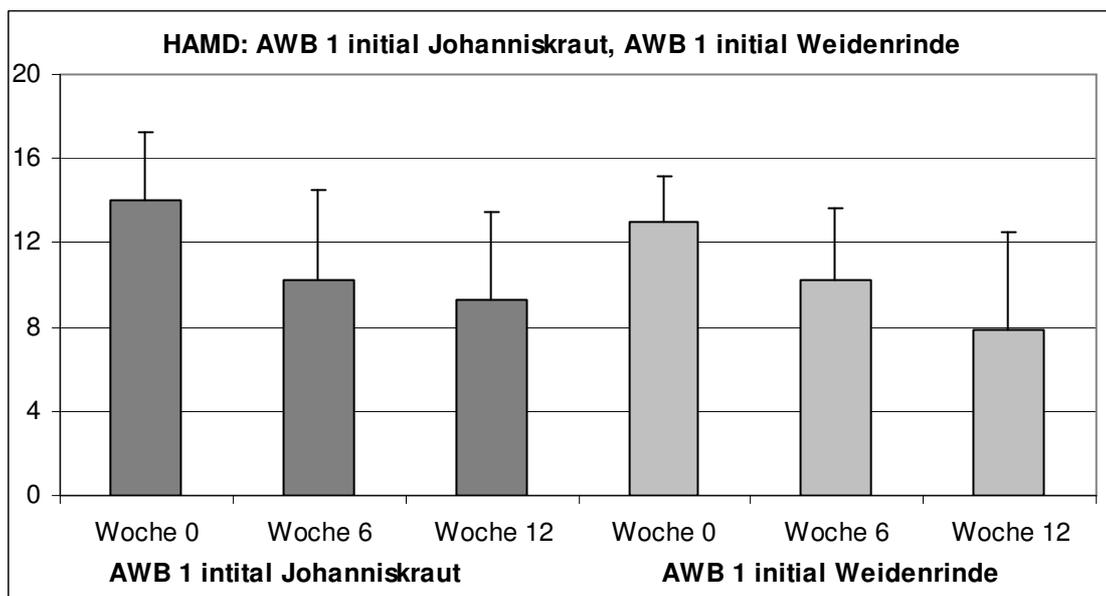


Abb. 6: HAMD (17) (PP-Kollektiv) AWB 1 initial Johanniskraut (n=18), AWB 1 initial Weidenrinde (n=21); Mittelwert, Standardabweichung

Im Zeitverlauf zeigen sich weitgehend deckungsgleiche Verläufe. Auch mit Weidenrinde initial wird der HAMD (17) im Verlauf fast genauso gut gesenkt wie unter Johanniskraut, welches initial eine etwas größere Senkung des HAMD (17) zeigt. Dafür ist der Verlauf der initialen Johanniskrautgruppe in der zweiten Behandlungsphase unter zusätzlich Weidenrinde etwas geringer.

3.3.2.2 FFbH-R (Funktions-Fragebogen Hannover - Rückenschmerz)

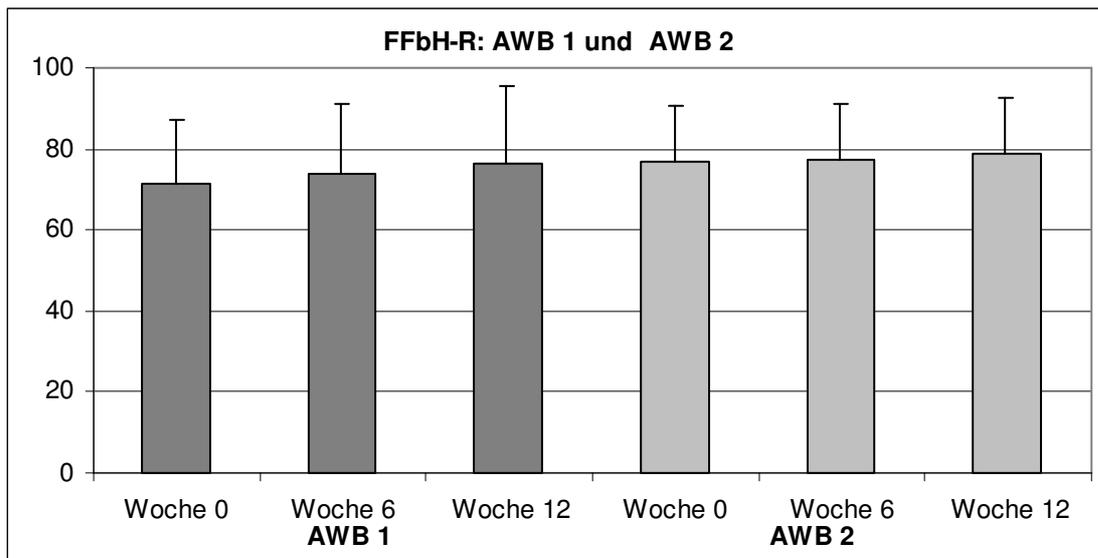


Abb 7: FFbH-R (PP-Kollektiv) AWB 1 (n=39) und AWB 2 (n=54); Mittelwert, Standardabweichung

Der Funktionsfragebogen zeigt nach zwölfwöchiger Therapie in beiden AWB eine leichte Verbesserung der Werte bei insgesamt guten Ausgangswerten. Die initialen Werte sind in der AWB 2 etwas besser als in der AWB 1, in AWB 1 zeigt sich eine stärkere Verbesserung als in AWB 2. In den Untergruppen der AWB 1 differieren die Ausgangswerte trotz Randomisierung deutlich.

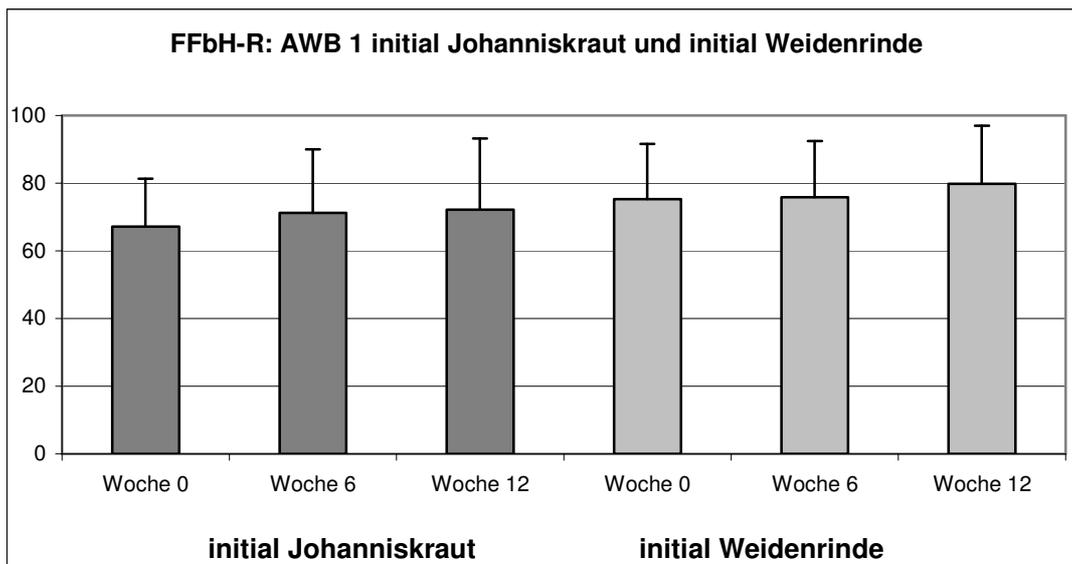


Abb. 8: FFbH-R (PP-Kollektiv) AWB 1 initial Johanniskraut (n = 18) und AWB 1 initial Weidenrinde (n = 21); Mittelwert, Standardabweichung

Im Zeitverlauf zeigt sich, dass während der Behandlungsphase mit Johanniskraut die größeren Veränderungen eintreten, während sich mit Weidenrinde nur eine schwache und verzögerte Verbesserung der Funktion zeigt.

3.3.2.3 D-S (Depressions-Skala)

Da die DS-Scores zur Zuordnung zu AWB 1 oder AWB 2 herangezogen wurden, unterscheiden sich die Baselines erwartungsgemäß deutlich. In der AWB 1 ist eine ausgeprägte Verbesserung erst nach 12 Wochen zu verzeichnen. Eine deutlich schwächere Besserung zeigt sich auch in AWB 2.

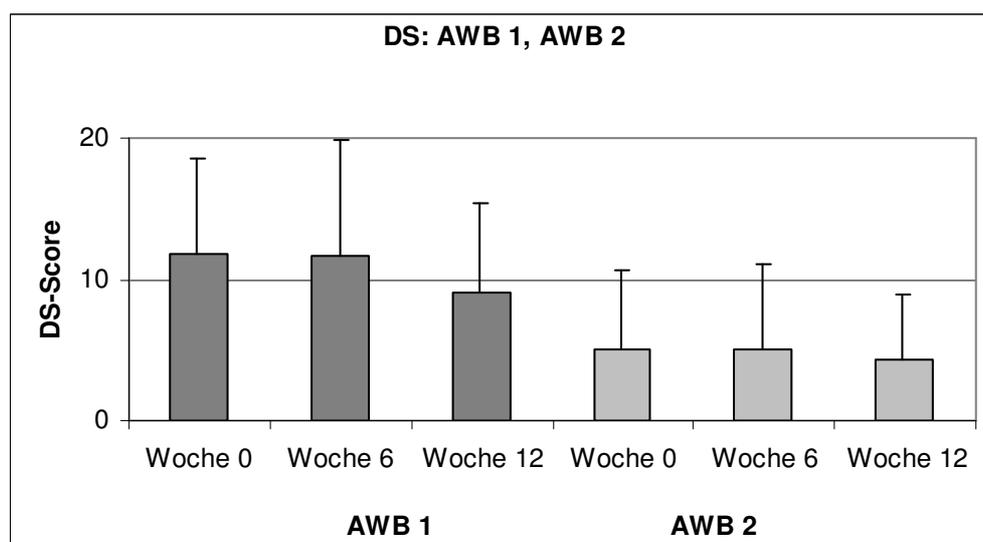


Abb. 9: D-S-Score (PP-Kollektiv) AWB 1 (n=39) und AWB 2 (n=54); Mittelwert, Standardabweichung

In der AWB 1 zeigt die Gruppe, die mit Johanniskraut begonnen hat, einen höheren Baseline-Score. Die Senkung der D-S in der initialen Johanniskrautgruppe ist über die gesamten zwölf Wochen hinweg annähernd gleichbleibend. Bei den Patienten, die in den ersten sechs Wochen Weidenrinde bekommen haben, steigt der Score zunächst sogar an, während sich in der zweiten Therapiephase unter der Hinzugabe von Johanniskraut dann ebenfalls eine deutliche Besserung zeigt.

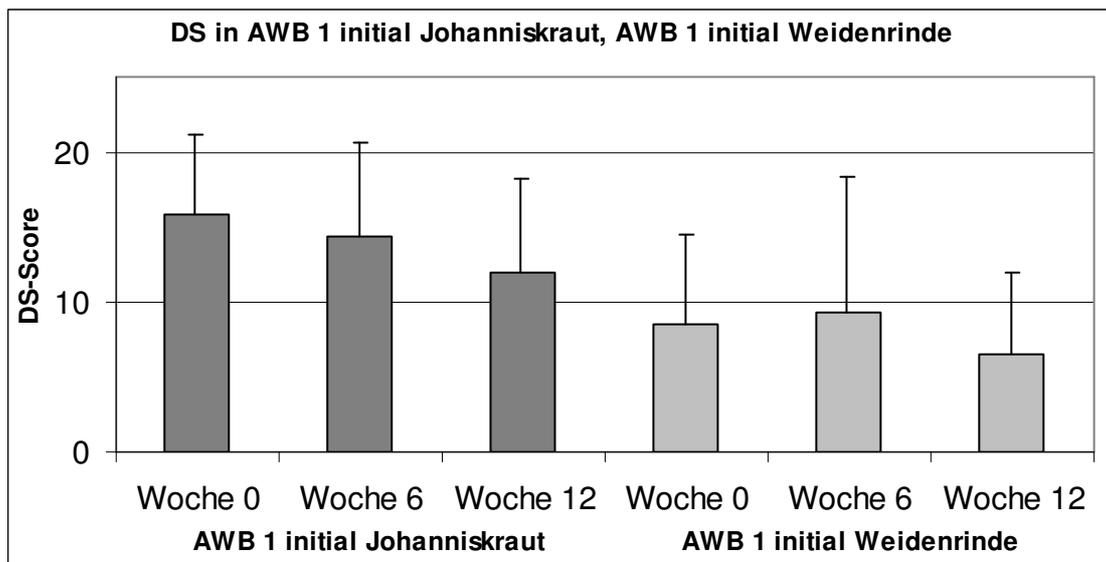


Abb. 10: DS-Score (PP-Kollektiv) AWB 1 initial Johanniskraut (n=18) und AWB 1 initial Weidenrinde (n=21); Mittelwert, Standardabweichung

3.3.2.4 SF-36 (36-Item Short-Form-Fragebogen zum Gesundheitszustand)

SF – 36: Körperliche Funktionsfähigkeit:

Die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert sich sowohl in der AWB 1 als auch in der AWB 2 leicht, wobei die Ausgangswerte bei den Patienten ohne depressive Verstimmung etwas besser sind. Die Patienten mit depressiver Verstimmung verbessern sich im Zeitraum der Kombinationstherapie zwischen sechs und zwölf Wochen deutlicher als in den ersten sechs Wochen unter der jeweiligen Monotherapie.

SF 36: Körperliche Funktionsfähigkeit						
	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
AWB 1 n= 39	22,9	±4,4	23,4	±4,8	24,9	±3,9
AWB 2 n= 54	24,6	±3,7	25,0	±3,4	25,8	±3,3
AWB 1 initial Johanniskraut n= 18	21,7	±4,1	22,8	±3,9	24,3	±4,2
AWB 1 initial Weidenrinde n= 21	24,0	±4,5	24,0	±5,4	25,5	±3,7

Tab. 21: SF-36 Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit (PP-Kollektiv), Mittelwerte, Standardabweichung

SF – 36: Körperliche Rollenfunktion:

Die körperliche Rollenfunktion verbessert sich sowohl in der AWB 1 als auch in AWB 2, wobei die Ausgangswerte bei den Patienten ohne depressive Verstimmung besser sind. Die Patienten mit depressiver Verstimmung verbessern sich stärker während der Kombinationstherapie zwischen sechs und zwölf Wochen als in den ersten sechs Wochen unter der jeweiligen Monotherapie, wo nur eine leichte Verbesserung stattfindet.

SF 36: Körperliche Rollenfunktion						
	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
AWB 1 n= 39	5,7	±1,7	5,9	±1,6	6,6	±1,4
AWB 2 n= 54	6,2	±1,9	6,5	±1,9	6,7	±1,7
AWB 1 initial Johanniskraut n= 18	5,5	±1,8	5,6	±1,6	6,2	±1,5
AWB 1 initial Weidenrinde n= 21	5,9	±1,7	6,1	±1,6	6,9	±1,3

Tab. 22: SF-36: Subskala Körperliche Rollenfunktion (PP-Kollektiv), Mittelwerte, Standardabweichung

SF – 36: Körperliche Schmerzen⁴:

Bezüglich körperlicher Schmerzen verbessern sich sowohl die Depressiven der AWB 1 als auch die Nichtdepressiven der AWB 2 leicht bei annähernd gleichen Ausgangs- und Endwerten. Diese geringgradige Verbesserung ist allgemeine in den zweiten sechs Wochen etwas stärker ausgeprägt.

SF 36: Körperliche Schmerzen						
	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
AWB 1 n= 39	6,0	±0,8	6,1	±0,8	6,3	±0,7
AWB 2 n= 54	5,8	±0,9	5,9	±0,8	6,1	±0,7
AWB 1 initial Johanniskraut n= 18	5,9	±0,7	6,2	±0,8	6,3	±0,7
AWB 1 initial Weidenrinde n= 21	6,0	±0,8	6,0	±0,9	6,2	±0,7

Tab. 23: SF-36: Subskala Körperliche Schmerzen (PP-Kollektiv), Mittelwerte, Standardabweichung

SF – 36: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung:

Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung verbessert sich in der AWB 1 kontinuierlich, in der AWB 2 nimmt sie zunächst etwas ab und verbessert sich dann ebenfalls leicht bei deutlich besseren Ausgangswerten.

⁴ ein hoher Wert zeigt ein geringes Ausmaß an körperlichen Schmerzen an.

SF 36: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung						
	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
AWB 1 n= 39	15,0	±3,3	15,6	±3,5	16,3	±3,2
AWB 2 n= 54	17,6	±3,1	17,0	±3,1	17,8	±3,1
AWB 1 initial Johanniskraut n= 18	14,3	±2,6	15,0	±3,2	16,1	±3,0
AWB 1 initial Weidenrinde n= 21	15,5	±3,7	16,0	±3,8	16,5	±3,3

Tab. 24: SF-36: Subskala Allg. Gesundheitswahrnehmung (PP-Kollektiv), Mittelwerte, Standardabweichung

SF – 36: Vitalität:

Die Vitalität verbessert sich in beiden AWB. Die Verbesserung fällt in AWB 2 bei etwas besseren Ausgangswerten schwächer aus als in AWB 1.

SF 36: Vitalität						
	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
AWB 1 n= 39	12,6	±3,5	13,6	±3,4	14,4	±3,2
AWB 2 n= 54	15,4	±3,4	16,0	±3,3	16,3	±3,6
AWB 1 initial Johanniskraut n= 18	11,6	±3,9	13,2	±2,7	13,3	±3,2
AWB 1 initial Weidenrinde n= 21	13,6	±2,8	14,0	±4,0	15,3	±3,0

Tab. 25: SF-36: Subskala Vitalität (PP-Kollektiv), Mittelwerte, Standardabweichung

SF – 36: Soziale Funktionsfähigkeit:

Die soziale Funktionsfähigkeit verbessert sich in beiden AWB geringfügig bei etwas besseren Ausgangswerten der Patienten ohne depressive Verstimmung. Die AWB 1, insbesondere die initiale Johanniskrautgruppe, profitieren am meisten.

SF 36: Soziale Funktionsfähigkeit						
	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
AWB 1 n= 39	7,2	±2,1	7,6	±1,9	8,3	±1,8
AWB 2 n= 54	8,8	±1,3	9,0	±1,5	9,0	±1,4
AWB 1 initial Johanniskraut n= 18	6,4	±1,8	7,1	±1,7	7,8	±1,8
AWB 1 initial Weidenrinde n= 21	8,0	±2,1	8,0	±2,0	8,7	±1,7

Tab. 26: SF-36: Subskala Soziale Funktionsfähigkeit (PP-Kollektiv), Mittelwerte, Standardabweichung

SF – 36: Emotionale Rollenfunktion:

Die emotionale Rollenfunktion verschlechtert sich bei den Patienten der AWB 2 bei besseren Ausgangswerten leicht. Sie verbessert sich in der AWB 1 in den ersten sechs Wochen und bleibt dann gleich. Am deutlichstens profitiert die initiale Weidenrindegruppe.

SF 36: Emotionale Rollenfunktion						
	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
AWB 1 n= 39	4,6	±1,3	5,1	±1,1	5,0	±1,2
AWB 2 n= 54	5,5	±1,1	5,5	±1,2	5,3	±1,3
AWB 1 initial Johanniskraut n= 18	4,6	±1,3	4,8	±1,2	4,8	±1,3
AWB 1 initial Weidenrinde n= 21	4,7	±1,4	5,3	±1,1	5,2	±1,1

Tab. 27: SF-36: Subskala Emotionale Rollenfunktion (PP-Kollektiv), Mittelwerte, Standardabweichung

SF – 36: Psychisches Wohlbefinden:

Das psychische Wohlbefinden verbessert sich in der AWB 1 und bleibt in der AWB 2 bei besseren Ausgangswerten der Patienten ohne depressive Verstimmung konstant. Der deutlichste Anstieg ist in der initialen Johanniskrautgruppe zu verzeichnen.

SF 36: Psychisches Wohlbefinden						
	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
AWB 1 n= 39	18,8	±4,7	19,9	±4,7	20,8	±4,5
AWB 2 n= 54	23,6	±4,1	23,9	±3,7	23,6	±4,2
AWB 1 initial Johanniskraut n= 18	17,1	±4,2	18,7	±3,3	19,4	±3,9
AWB 1 initial Weidenrinde n= 21	20,3	±4,8	21,0	±5,4	21,9	±4,8

Tab. 28: SF-36: Subskala Psychisches Wohlbefinden (PP-Kollektiv), Mittelwerte, Standardabweichung

SF – 36: Veränderung des Gesundheitszustandes

Die empfundene Veränderung des Gesundheitszustandes nimmt sowohl in der AWB 1 als auch in der AWB 2 bei annähernd gleichen Ausgangswerten etwas ab.

SF 36: Veränderung des Gesundheitszustandes						
	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
AWB 1 n= 39	3,2	±0,9	3,0	±0,8	2,6	±0,9
AWB 2 n= 54	3,2	±0,9	2,8	±0,8	2,8	±0,8
AWB 1 initial Johanniskraut n= 18	3,1	±1,0	2,8	±0,9	2,6	±0,9
AWB 1 initial Weidenrinde n= 21	3,2	±0,8	3,2	±0,6	2,6	±0,9

Tab. 29: SF-36: Subskala Veränderung des Gesundheitszustandes (PP-Kollektiv), Mittelwerte, Standardabweichung

3.3.3 Wirksamkeit und Verträglichkeit im Patientenurteil

Patientenurteil der AWB 1

Die Wirksamkeit sowohl von Weidenrinde als auch von Johanniskraut in Bezug auf die Rückenschmerzsymptomatik wurde von über 60% der Patienten der AWB 1 als gut bis sehr gut bewertet. Circa 8% der Patienten beurteilten Weidenrinde und ein Zehntel Johanniskraut als schlecht wirksam bezüglich der Rückenschmerzen.

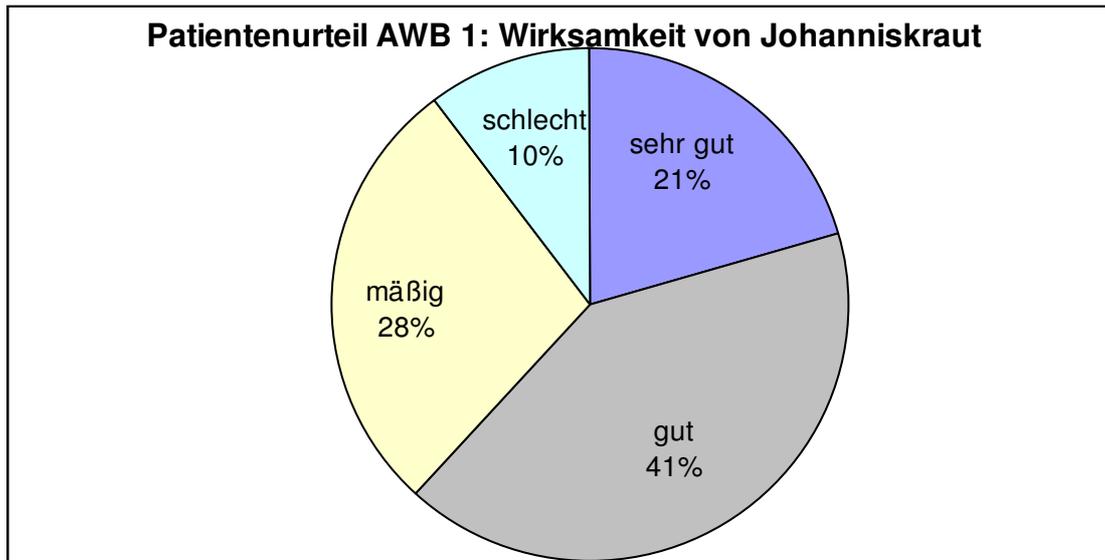


Abb. 11: Patientenurteil Einschätzung der Wirksamkeit von Johanniskraut, PP-Kollektiv, AWB 1 (n=39)

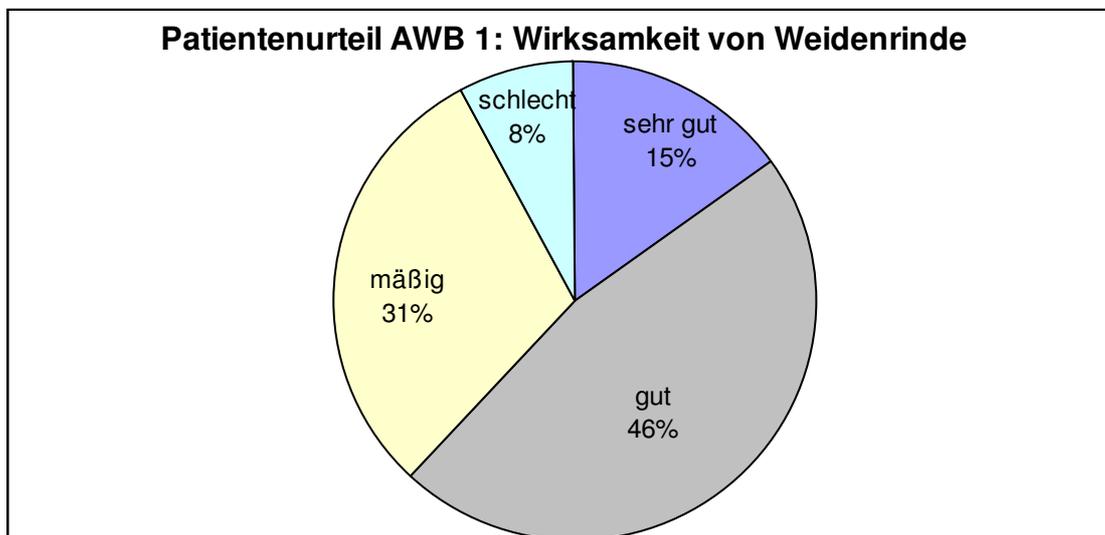


Abb. 12: Patientenurteil Einschätzung der Wirksamkeit von Weidenrinde, PP-Kollektiv, AWB 1 (n=39)

Die Verträglichkeit beider Präparate wurde von etwa 90% der Patienten der AWB 1 als gut bis sehr gut eingestuft.

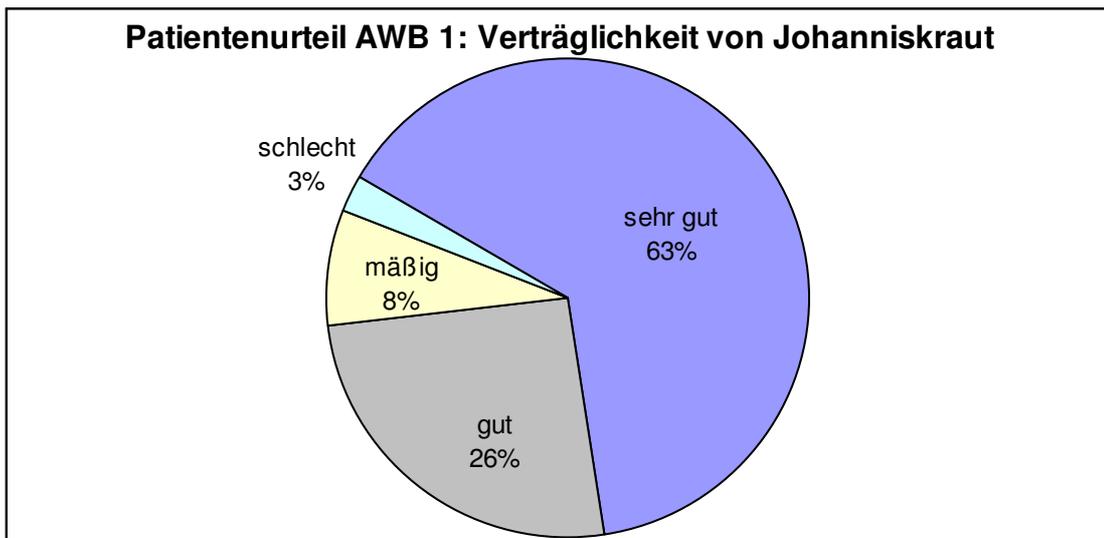


Abb. 13: Patientenurteil Einschätzung der Verträglichkeit von Johanniskraut, PP-Kollektiv, AWB 1 (n=39)

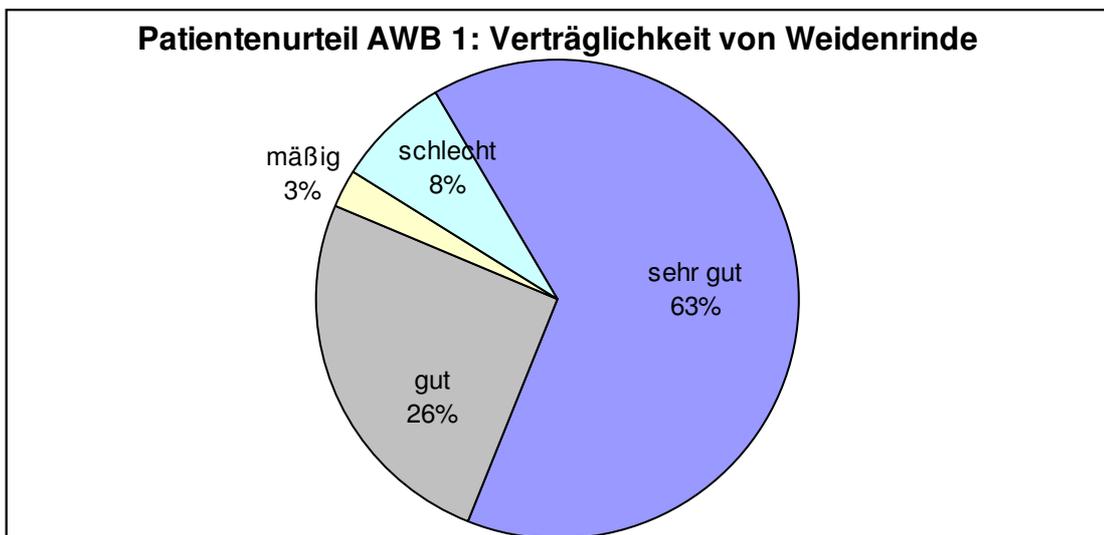


Abb. 14: Patientenurteil Einschätzung der Verträglichkeit von Weidenrinde, PP-Kollektiv, AWB 1 (n=39)

Patientenurteil der AWB 2:

Die Wirksamkeit von Weidenrinde in Bezug auf die Rückenschmerzsymptomatik wurde von über der Hälfte der Patienten der AWB 2 mit gut bis sehr gut bewertet. Ein knappes Fünftel stufte die Wirksamkeit als schlecht ein. Die Verträglichkeit des Präparats wurde von mehr als 90% als gut bis sehr gut beurteilt.

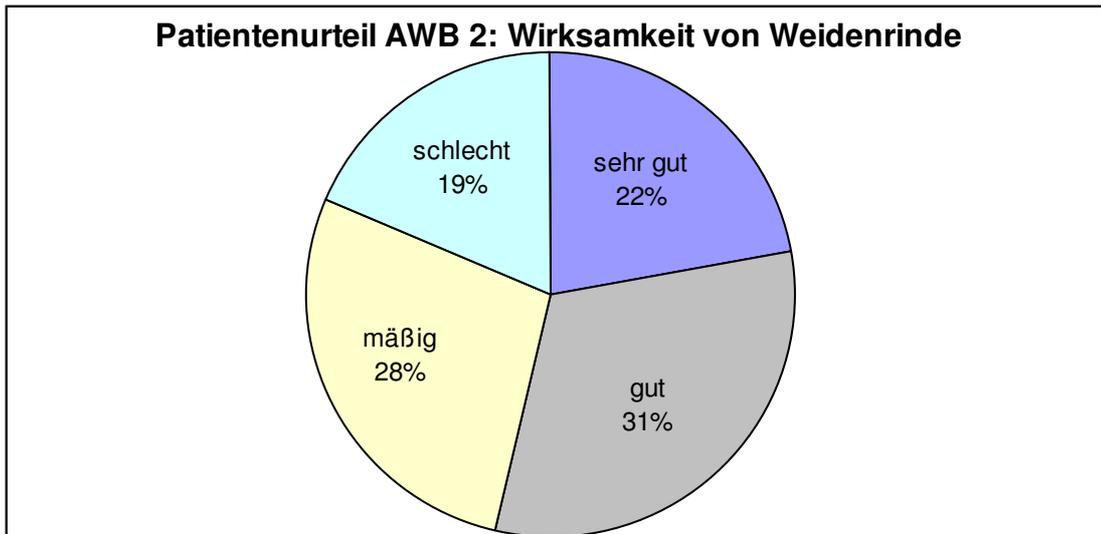


Abb. 15: Patientenurteil Einschätzung der Wirksamkeit von Weidenrinde, PP-Kollektiv, AWB 2 (n=54)

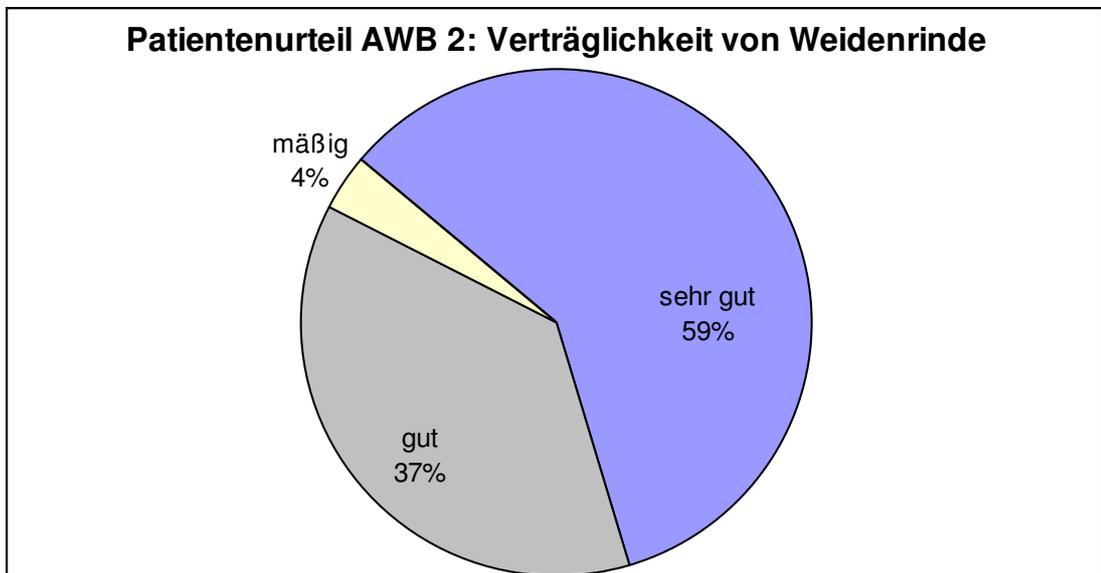


Abb. 16: Patientenurteil Einschätzung der Verträglichkeit von Weidenrinde, PP-Kollektiv, AWB 2 (n=54)

3.4 Unerwünschte Ereignisse

Mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) gaben aus dem Gesamtkollektiv von 121 ITT-Patienten 71 Patienten (58,5%) bzw. 53 (57,0%) von 93 PP-Patienten an.

Von den insgesamt 71 (PP: 53) Patienten, die über UE berichteten, gehörten 35 (PP: 26) Patienten in die AWB 1 und 36 (PP: 27) Patienten in die AWB 2.

Ein Kausalzusammenhang mit den eingesetzten Präparaten wurde bei einem Drittel der UE sowohl im ITT-Kollektiv als auch im PP-Kollektiv beider AWB für möglich oder wahrscheinlich erachtet, was dem ausgesprochen positiven Patientenurteil bezüglich

der Verträglichkeit von Weidenrinde und Johanniskraut entgegen steht (siehe Abschnitt 3.3.3).

3.4.1 Unerwünschte Ereignisse am oberen Gastrointestinaltrakt

Am häufigsten (insgesamt 21 mal in beiden AWB) traten gastrointestinale Beschwerden als UE auf, davon 14 mal unter der Einnahme von Weidenrinde, fünf mal unter der Einnahme beider Präparate und zwei mal unter Johanniskraut.

Insgesamt zehn mal bestand zum Zeitpunkt des Auftretens des UE eine Begleittherapie mit zumindest einem Medikament mit bekanntem gastrointestinalen Risikoprofil.

Aufgeteilt nach AWB 1 und AWB 2 traten in der AWB 1 zehn mal unerwünschte Ereignisse am oberen Gastrointestinaltrakt auf, in der AWB 2 elf mal.

Unerwünschtes Ereignis	Komedikation	Präparat(e) zum Zeitpunkt des UE
Magenschmerzen	HCT, Enalapril, Candesartan	Weidenrinde
Sodbrennen, Übelkeit	Lisinopril	Weidenrinde
Akute Exazerbation einer chronischen Gastritis	Fosinopril, HCT, Bisoprolol, Olmesartan , Lanzoprazol,	Weidenrinde
Magenschmerzen für 3 h	Candesartan , Perindopril, Indapamid, Nebivolol, Ezetimib , ISDN	Weidenrinde
rez. Aufstoßen mit Geschmack nach Weidenrinde, Sodbrennen für 3 d	Desogestrel (Cerazette)	Weidenrinde
Magendruck	-	Weidenrinde
Aufstoßen mit unangenehmem Geschmack	Doxazosin , Felodipin, Triamteren HCT	Weidenrinde
Magenschmerzen, Übelkeit	Doxazosin , Felodipin, Triamteren HCT	Weidenrinde
rez. Magenschmerzen, Übelkeit	L-Thyroxin	Weidenrinde
Aufstoßen mit unangenehmem Geschmack	-	Weidenrinde
Sodbrennen abends	Ibuprofen , Paracetamol	Weidenrinde & Johanniskraut
Oberbauchschmerzen	Calcimagon D3	Weidenrinde & Johanniskraut
Magendruck	Ibuprofen , Paracetamol, Jodid	Weidenrinde
rez. Magenschmerzen und Übelkeit	ASS	Weidenrinde
Magendruck	L-Thyroxin	Weidenrinde & Johanniskraut
krampfartige Magenschmerzen	-	Johanniskraut
Magenschmerzen, Sodbrennen	ASS , Ibuprofen , Ramipril	Weidenrinde & Johanniskraut
Aufstoßen mit bitterem Geschmack	Gabapentin, L-Thyroxin, Metoprolol	Weidenrinde
Sodbrennen	Clindamycin , Metronidazol	Johanniskraut
Magenschmerzen	-	Weidenrinde
Magenschmerzen	-	Weidenrinde & Johanniskraut

Tab 30: UE mit Manifestation am oberen GIT (**fett** = Begleitmedikation mit bekannten gastrointestinalen UAW)

4. Diskussion

4.1. Bewertung und Vergleich der Ergebnisse bezüglich der Rückenschmerzsymptomatik und Rückenfunktion

4.1.1. Bewertung der Ergebnisse bezüglich der Rückenschmerzsymptomatik und Rückenfunktion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass das Weidenrindenpräparat die Schmerzsymptomatik bei Patienten mit chronisch unspezifischen Rückenschmerzen gut senkte. Das trifft sowohl für die AWB der Patienten mit depressiver Verstimmung (AWB 1) als auch für die der Patienten ohne Depressionen (AWB 2) zu. Vergleichen wir bei den depressiv Verstimmt die Untergruppe der Patienten, die in der ersten Therapiephase von sechs Wochen zunächst nur Weidenrinde erhielt, mit den Nichtdepressiven der AWB 2, die über den gesamten Beobachtungszeitraum ausschließlich mit dem Weidenrindenpräparat versorgt wurden, sehen wir, dass nach einem Zeitpunkt von sechs Wochen in beiden Gruppen die Senkung der Rückenschmerzintensität, ermittelt durch die VAS, annähernd gleich ist (AWB 2: Nichtdepressive – nur Weidenrinde: 22,8 mm bzw. 36,2%; initial Weidenrindengruppe in der AWB 1: depressiv Verstimmt: 21,2 mm bzw. 34,8% gegenüber einer Senkung von 8,2 mm bzw. 13,5% in der initial Johanniskrautgruppe nach sechs Wochen).

Das lässt vermuten, dass für die analgetische Wirkung des Weidenrindenextraktes das Vorhandensein einer leicht- bis mittelgradigen Depression offenbar keine größere Rolle spielt.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Resultate des SF-36. In diesem Selbstbeurteilungsverfahren zeigt sich eine Verbesserung der körperlichen Schmerzen bei annähernd gleichen Ausgangs- und Endwerten sowohl in der AWB 1 als auch in AWB 2.

Betrachten wir in der AWB 1 die beiden einzelnen Untergruppen, also die, die in der ersten Therapiephase von sechs Wochen Weidenrinde erhielt, mit der, die in den ersten sechs Wochen Johanniskraut bekam, sehen wir, dass das Johanniskrautpräparat allein auch die Schmerzsymptomatik senkt, jedoch in einem viel geringerem

Ausmaß als Weidenrinde. Dieser Unterschied zwischen dem Weidenrindenpräparat und dem Johanniskrautextrakt in der Senkung auf der Schmerzskala (VAS) ist signifikant.

Daraus könnte man für Weidenrinde gewissermaßen einen Wirksamkeitsnachweis ableiten, wenn man davon ausgeht, dass das pflanzliche Antidepressivum Johanniskraut analgetisch nicht schlechter als Plazebo wirken sollte. Zudem spricht die relativ kleine Fallzahl von 41 Patienten⁵ für eine hohe Effektstärke von Weidenrinde.

Im Zeitverlauf zeigt sich, dass die in der ersten Behandlungsphase während der ersten sechs Wochen zunächst stärkere Senkung der Schmerzsymptomatik unter dem Weidenrindenpräparat im weiteren Verlauf bei zusätzlicher Johanniskrautbehandlung deutlich abflacht.

Hingegen zeigt sich unter initial Johanniskraut eine geringere Senkung der VAS-Werte in der ersten Behandlungsphase. In der zweiten Phase zeigt sich dann unter zusätzlich Weidenrinde eine stärkere Senkung als in der ersten Phase. Dies führt dazu, dass beide stufenweisen Kombinationstherapien zu einem sehr ähnlichen Endergebnis nach zwölf Wochen führen (Senkung der VAS um 38% bzw. 36% nach zwölf Wochen).

Interessant wäre zu untersuchen, ob sich überhaupt bei depressiv verstimmtten Rückenschmerzpatienten die zusätzliche Gabe eines pflanzlichen Antidepressivums in Kombinationstherapie der alleinigen Gabe eines Weidenrindenpräparates in Bezug auf die chronischen Rückenschmerzen als überlegen erweist oder nicht. Dies könnte in Form von einer klinischen Studie im Anschluss an diese AWB geschehen, in der eine Untergruppe der depressiv verstimmtten Patienten randomisiert über den gesamten Zeitraum nur Weidenrinde erhält und die andere Untergruppe eine Kombinationstherapie aus Weidenrinde und Johanniskraut.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang allerdings, dass unabhängig davon die subjektive Wirksamkeitseinschätzung durch die Patienten der AWB 1 für beide Präparate deutlich besser ausfällt als die der nichtdepressiven Patienten der AWB 2 für die Weidenrindenmonotherapie.

⁵ Patientenkollektiv (n = 41), das die erste Behandlungsphase von sechs Wochen der AWB 1 protokollgemäß abgeschlossen hat.

Von den Patienten der AWB 2 bewerteten 54% die Wirksamkeit des Weidenrindenpräparats mit „gut“ bzw. „sehr gut“. Hingegen bescheinigten fast 62% der Patienten der AWB 1 sowohl dem Weidenrindenextrakt als auch dem Johanniskrautpräparat eine gute bzw. sehr gute Wirksamkeit⁶ bezüglich ihrer Rückenschmerzen. Erstaunlicherweise wurden beide Mittel von den Patienten in etwa gleich positiv bewertet, obwohl das Weidenrindenpräparat die Rückenschmerzsymptomatik signifikant stärker senkte als das Johanniskrautextrakt. Somit bleibt zu vermuten, dass der stimmungsaufhellende Effekt des Johanniskrauts dieses positive Patientenurteil mit beeinflusst haben könnte.

Fraglich ist, inwieweit die Nichtverblindung der Patienten Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Patienten, die zunächst das Johanniskrautpräparat erhielten, könnten durch das Studieren der Packung und der Packungsbeilage dem Nozeboeffekt ausgesetzt gewesen und zu dem Schluss gekommen sein, dass ein Antidepressivum nichts oder allenfalls geringfügig etwas an ihrer Schmerzsymptomatik verbessere. Eine herabgesetzte Erwartungshaltung bezüglich des Johanniskrauts könnte durchaus die Ergebnisse für dieses negativ beeinflusst und damit den Unterschied zum Weidenrindenpräparat, auf dessen Packung Rückenschmerzen als Indikation ausgewiesen sind, vergrößert haben. Eine solche von vornherein für Johanniskraut zu niedrig und für Weidenrinde zu hoch beeinflusste Erwartungshaltung kann zwar nicht die positiven Ergebnisse für Weidenrinde komplett relativieren; der Wirksamkeitsnachweis für Weidenrinde sollte dadurch aber zurückhaltend interpretiert werden.

Weitere Untersuchungen zur Einordnung dieser Ergebnisse sind nötig. Um den Einfluss der Erwartungshaltung herauszufiltern, wäre es interessant zu sehen, wie die Ergebnisse bei gleich angelegtem Design, aber vertauschtem Packungsinhalt (Weidenrindenpräparat in Johanniskrautpackung und umgekehrt) ausfallen würden. Da diese Art des Vorgehens vermutlich ethisch bedenklich wäre und auch wieder eine, wenn auch dieses Mal umgekehrte, Erwartungshaltung produzieren würde, wäre die Planung einer doppelblind geführten, randomisierten klinischen Studie am sinnvollsten.

⁶ Das Johanniskrautextrakt wurde sogar von noch etwas mehr Patienten (21%) mit „sehr gut“ als das Weidenrindenextrakt (15%) mit „sehr gut“ bewertet.

Bezüglich der Rückenfunktion zeigen sich trotz Randomisierung im Selbstbeurteilungsverfahren FFbH-R erhebliche Unterschiede bei den Ausgangswerten zwischen den einzelnen Untergruppen der AWB 1. Es tritt bei beiden Untergruppen eine Verbesserung der ohnehin recht guten Ausgangswerte ein. Interessanterweise ist die Verbesserung der Rückenfunktion unter der Therapie mit dem Johanniskrautpräparat in beiden Untergruppen stärker ausgeprägt als unter dem Weidenrindenextrakt; das heißt, bei den Patienten, die mit Johanniskraut begonnen haben, in den ersten sechs Wochen unter der Johanniskraut-Monotherapie und bei den Patienten, die mit Weidenrinde begonnen haben, erst zum Zeitpunkt der Kombinationstherapie mit zusätzlicher Johanniskrautgabe. Hier liegt der Verdacht nahe, dass für die Verbesserung der leicht eingeschränkten Rückenfunktion der stärkere antidepressive Effekt des Johanniskrautpräparats einen größeren Einfluss haben könnte als der stärkere analgetische Effekt des Weidenrindenextraktes.

Die Patienten der AWB 2 zeigen unter der Weidenrindenmonotherapie eine annähernd gleichbleibende leichte Verbesserung der Rückenfunktion über den gesamten Therapiezeitraum von zwölf Wochen bei etwas günstigeren Ausgangs- und Endwerten als die Patienten der AWB 1. Offenbar scheint damit das Vorhandensein einer leicht- bis mittelgradigen Depression für eine leicht eingeschränkte Rückenfunktion eine größere Rolle als die Schmerzsymptomatik zu spielen, ebenso wie bei diesen Patienten die Rückenfunktion unter der Behandlung mit einem pflanzlichen Antidepressivum anscheinend günstiger beeinflusst wird als unter einem pflanzlichen Analgetikum. Um diese ausgemachten Tendenzen besser beurteilen zu können, wäre wieder die Planung einer nichtbeobachtenden interventionellen Studie sinnvoll.

4.1.2. Vergleich der Ergebnisse mit pflanzlichen und synthetischen Analgetika

In der Literatur finden sich Wirksamkeitsnachweise für Weidenrinde bei chronisch unspezifischen Rückenschmerzen.

Es existieren zwei randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte klinische Studien bei Patienten mit Arthrosen der großen Gelenke oder im Bereich der Wirbelsäule und eine weitere bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen mit positivem Wirksamkeitsbeleg für Weidenrinde.

Neuere Studien	Design	Zielparameter	Ergebnis
Chrubasik S et al., Am J Med 2000	D-bl RCT vs Plc 4 Wo, N=210	Arhus Index	+
Schmid B et al. Z Rheumatol 2000/ Phytother Res 2001	D-bl RCT vs Plc 2 Wo, N=78	WOMAC, VAS	+
Chrubasik S et al., Rheumatology 2001	Offen, RCT vs. COX-2- Inhib., 6 Mo, N=228	Arhus Index	=
Biegert C et al., J Rheumatol 2004	D-bl RCT vs Diclofenac vs Plc, 6 Wo, N=127	WOMAC	-

Tab 31: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Weidenrinde bei Osteoarthrose

In einer dreiarmigen, randomisierten, doppelblind kontrollierten Studie an 210 Patienten mit Kreuzschmerzen wurden Placebo oder ein Weidenrindenextrakt mit täglich 120 mg bzw. 240 mg Salicin über vier Wochen verabreicht. Als Hauptzielparameter diente der Arhus Index. Es zeigte sich ein signifikant positives Ergebnis, wobei nach vier Wochen der Anteil der schmerzfreien Patienten in der Hochdosisgruppe 27, in der Niedrigdosisgruppe 15 und in der Placebogruppe vier Patienten betrug (CHRUBASIK et al 2000). Erschwert wird die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit den von uns erzielten Resultaten allerdings durch die Verwendung unterschiedlicher Zielgrößen.

In einer offenen, randomisierten sechsmonatigen Studie aus dem Jahr 2001 an 228 Rückenschmerzpatienten wurde die Wirksamkeit eines Weidenrindenpräparates mit der des selektiven COX-2 Inhibitors Rofecoxib verglichen (CHRUBASIK et al 2001). Auch in dieser Studie wurde der Arhus Index als primärer Zielparameter verwendet, was wiederum die Vergleichbarkeit zu unseren Ergebnissen einschränkt. 114 Patienten erhielten ein Weidenrindenextrakt mit 240 mg Salicin und 114 Patienten 12,5 mg Rofecoxib täglich, wobei sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit beider Therapieregimes zeigte. Die Behandlung mit Rofecoxib war jedoch um 40 Prozent teurer als die mit dem Weidenrindenextrakt.

Die empfohlene Tagesdosis für Rofecoxib betrug zwar 12,5 mg bis 25 mg (RUSS 2004), in der Praxis hatte sich jedoch die Dosierung mit 25 mg als üblich erwiesen. Somit ist die Dosis der Verumkontrolle in dieser Studie zwar noch an der Untergrenze der empfohlenen Dosis, aber praktisch gesehen, möglicherweise zu niedrig angesetzt und dadurch in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

SCHMID et al (2000) weisen in einer zweiwöchigen randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie an 78 Patienten einer Rehabilitationsklinik mit Cox- oder Gonarthrose eine moderate analgetische Wirksamkeit eines Weidenrindenextrakts in einer Dosierung von 240 mg gegenüber einem Plazebo nach. Als Hauptzielparameter diente die Schmerzdimension des WOMAC-Arthrose-Indexes, ein Nebenzielparameter war die Visuelle Analogskala zum aktuellen Schmerz. Alle Teilnehmer erhielten eine standardisierte physikalische Begleittherapie.

Die Verbesserung des klinischen Zustandes unter Verum wurde nach zwei Wochen mit 17 mm auf der VAS-Skala signifikant besser als unter Plazebo bewertet (in unserer Arbeit: 22,8 mm bzw. 21,2 mm nach sechs Wochen). Somit ist die in unserer Arbeit erreichte Verbesserung der Schmerzsituation noch deutlicher ausgeprägt als in der Arbeit von SCHMID et al, allerdings erst nach sechs Wochen (nach zwei Wochen erfolgte bei uns keine Abfrage). Ebenso ist zu bedenken, dass in unserer Arbeit der Fokus auf einer anderen Schmerzlokalisierung, nämlich der Therapie chronischer Rückenschmerzen und nicht Arthrose der großen Gelenke lag und wir, bei zwar äquivalenten Tagesdosen Salicin, ein anderes Präparat als SCHMID ET AL verwendeten. Dennoch ist eine so rasche Verbesserung um 17 mm auf der VAS-Schmerzskala in einem Zeitraum von nur zwei Wochen bei einem Phytotherapeutikum erstaunlich, da bei einem solchen, wie allgemein bekannt, mit einem insgesamt langsameren Wirkungseintritt zu rechnen ist. Das war für uns auch der Grund, nicht schon nach ein oder zwei Wochen eine erste Abfrage der VAS-Schmerzskala durchzuführen, was nun jedoch die Vergleichbarkeit zu dieser Studie einschränkt. SCHMID et al diskutieren nicht, inwieweit die besondere Rehakliniksituation der Patienten außerhalb ihres Alltages während der Studie diese Ergebnisse mitbeeinflusst haben könnte.

Einzig die Autoren einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie über sechs Wochen an 127 ambulanten Schmerzpatienten mit Cox- oder Gonarthrosen kommen zu dem Schluss, dass das verwendete Weidenrindenextrakt entsprechend 240 mg Salicin pro Tag keine relevante Wirksamkeit zeigt (BIEGERT et al 2004). Die Studie war dreiarstig mit einem Weidenrindenextraktarm (240 mg Salicin pro Tag), einem Plazeboarm und einem Verumarm (Diclofenac 100 mg pro Tag) unter Verwendung der Schmerzdimension des WOMAC-Arthrose-Indexes als primären Zielparameter geführt worden. Sowohl die Weidenrinden- als auch die Diclofenacgruppe zeigten

demnach eine Verbesserung gegenüber Plazebo, wobei jedoch nur in der Diclofenacgruppe dieser Unterschied signifikant war.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen damit offenbar im Widerspruch zu den von uns und auch von anderen Autoren erzielten Resultaten (GAGNIER et al 2007, CHRUBASIK et al 2001, CHRUBASIK et al 2000). Wie auch BIEGERT et al (2004) formulieren, sehen auch wir hier einen direkten Vergleich der Ergebnisse aufgrund der verschiedenen untersuchten Krankheitsbilder (Arthrose der großen Gelenke einerseits und chronische Rückenschmerzen andererseits) sowie der unterschiedlichen verwendeten Zielgrößen als schwierig an.

Diese Datenlage lässt GAGNIER et al (2007) in einem Review zu dem Schluss kommen, dass bei chronischen Rückenschmerzen eine moderate Evidenz für die bessere Wirksamkeit von Salicin in Tagesdosen zu 120 mg oder 240 mg gegenüber Plazebo besteht. Ebenso würde eine relative Gleichwertigkeit zu Tagesdosen von 12,5 mg Rofecoxib demonstriert. Weitere Studien, die Weidenrindenpräparate gegen Standardtherapien testen, seien nötig.

Zu beachten sind die methodischen Unterschiede im Design und die verschiedenen benutzten Messinstrumente. In den von den Autoren herangezogenen Vergleichsstudien wurde nicht die Visuelle Analogskala zur Messung der Schmerzen verwendet, sondern der seltener verwendete Arhus Index (GAGNIER et al 2007). Der Arhus Index ist ein rückenpezifisches Messinstrument, das jeweils die körperliche Beeinträchtigung, den Schmerz und das Ausmaß der Behinderung misst und in einem Gesamtscore zusammenführt (MANNICHE et al 1994).

In unserer Arbeit kamen Tagesdosen von 960 mg Weidenrindenextrakt, entsprechend 240 mg Salicin, eines darüber hinaus besonders polyphenolreichen Präparates zum Einsatz. Präklinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass die antioxidative und antiinflammatorische Wirkung mit dem Gehalt an Polyphenolen in den Weidenrindenpräparaten korreliert. Darüber hinaus sind in vitro chondroprotektive Eigenschaften herausgearbeitet worden (FIEBICH 2003). Diese Untersuchungen sind bisher nicht durch klinische Studien bestätigt worden.

Da es sich bei unserer Arbeit um beobachtende Studien handelt, haben wir keine Plazebokontrolle durchführen können. Der Schritt hin zu einer klinisch-kontrollierten Studie mit einer Plazebo- und gegebenenfalls Verumkontrolle ist bei den von uns

erzielten Ergebnissen bereits angesprochen worden. Da Rofecoxib aufgrund seines ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils im Jahr 2004 vom Markt genommen worden ist, käme als Verumkontrolle mit einem konventionellen Pharmakon nur ein anderer COX-2 Inhibitor in Frage oder aber beispielsweise ein nicht-selektives NSAR wie Diclofenac, was allerdings die Vergleichbarkeit zu der oben vorgestellten Studie von CHRUBASIK et al einschränken würde. Überlegenswert wäre ebenfalls, ob wir gegebenenfalls einen anderen Schmerzindex, beispielsweise den Arhus-Index zum besseren Vergleich mit den vorgestellten Weidenrindenstudien wählen sollten. Andererseits ist die VAS zur Bestimmung des Schmerzes international ein viel gebräuchlicheres Messinstrument als der Arhus-Index, wodurch sich die erzielten Ergebnisse besser mit denen anderer bewährter medikamentöser (wie z.B. NSAR) und nichtmedikamentöser Verfahren in der Rückenschmerztherapie vergleichen lassen.

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation wird als Teil der Therapie bei chronisch unspezifischen Rückenschmerzen die Gabe von Analgetika bzw. Antiphlogistika empfohlen (CONRADI und RIEDE 2001). Mittel der ersten Wahl in der medikamentösen Therapie sind nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin Paracetamol und bei ungenügender Wirksamkeit NSAR (BECKER et al 2003).

Dabei ist die Beweislage für die Wirksamkeit von NSAR bei chronisch unspezifischen Rückenschmerzen nach wie vor ungenügend, wie VAN TULDER et al (2007) in einem Review anhand von 51 Studien mit insgesamt 6057 Patienten, die als Schmerzzielparameter die Visuelle bzw. Numerische Analogskala verwendeten, bemerken (LYNTON und MULLER 2003).

MENS (2005) stellt fest, dass es unter den Mitteln der ersten Wahl – NSAR, Paracetamol und schwachwirksame Opioide - keinen Beweis dafür gibt, dass eines wirksamer als die anderen in der Therapie von Rückenschmerzen ist.

4.1.3. Vergleich der Ergebnisse mit pflanzlichen und synthetischen Antidepressiva

Bei mehr als 41% der Patienten konnten wir neben der Rückenschmerzsymptomatik eine leicht- bis mittelgradige depressive Verstimmung zum Einschlusszeitpunkt in die AWB diagnostizieren.

Obwohl zahlreiche epidemiologische Studien den engen Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und depressiver Verstimmung belegen (GUREJE et al 2001, LÉPINE und BRILEY 2004, KAPFHAMMER 2007) und bekannt ist, dass psychosoziale Aspekte und insbesondere das Vorhandensein von Depressionen ein wichtiger Faktor bei der Entstehung und Chronifizierung von Rückenschmerzen sind (NEUHAUSER et al 2005, BUER und LINTON 2002), waren keine offizielle Zahlen zu finden, wie viel Prozent der chronischen Rückenschmerzpatienten zusätzlich unter einer Depression leiden.

In einer Studie mit 800 Teilnehmern stellten CARROLL et al (2004) fest, dass Menschen mit Depressionen eine vier mal höhere Wahrscheinlichkeit hatten, heftige Rückenschmerzen zu entwickeln als nichtdepressive Teilnehmer, woraus sie ableiteten, dass Depressive auf Schmerzen eher mit Passivität reagierten als Nichtdepressive, was zu einer Verstärkung schon geringer Beschwerden führen würde.

Sowohl klinische Querschnitts- als auch Longitudinaluntersuchungen sprechen für eine starke Assoziierung von depressiven Störungen einerseits und somatoformen Störungen, besonders chronischen Schmerzzuständen andererseits (DE WAAL et al 2004, KATON et al 2001, SMITH et al 2005).

Zudem wird gezeigt, dass depressive Störungen der Chronifizierung von Rückenschmerzen Vorschub leisten (PINCUS et al 2002), so wie allgemein in der Verlaufsperspektive depressive und Angststörungen als Folge somatoformer Störungen zu einer Chronifizierung und Komplikation Letzterer beitragen (HENNINGSEN et al 2003, KAPFHAMMER 2007).

Depressiogene kognitive Schemata und Verhaltensmuster scheinen eine wichtige Vermittlungsrolle zu spielen und bei vorliegenden persistierenden Schmerzen zu einer Depressionskomorbidität entscheidend beizutragen (DERSH et al 2002).

Diese Erkenntnisse spiegeln sich in der Therapie chronischer Rückenschmerzen wider, in der Antidepressiva als Wirkverstärker der Analgetika diskutiert und eingesetzt

werden. Auch im WHO – Stufenschema zur Therapie chronischer Schmerzzustände sind chemische Antidepressiva seit langem ein Bestandteil.

Dennoch ist die wissenschaftliche Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von Antidepressiva in der Therapie chronischer Rückenschmerzen widersprüchlich, wie URQUHART et al (2008) in einem systematischen Review über zehn plazebo-kontrollierte Studien feststellen.

Hingegen kommen STAIGER et al (2003) in einem Review, der auf der Auswertung von 22 randomisierten und plazebokontrollierten klinischen Studien basiert, zu dem Schluss, dass tri- und tetrazyklische Antidepressiva in der Therapie chronischer Rückenschmerzen einen mäßigen Rückgang der Schmerzsymptomatik bewirken. Dieser Nutzen ist offenbar unabhängig vom Depressionsstatus. Dagegen scheinen SSRI keinen Vorteil in der Therapie chronischer Rückenschmerzen zu bringen. In Bezug auf die Verbesserung des Funktionsstatus` ist die Beweislage für Antidepressiva laut STAIGER et al (2003) widersprüchlich. Studien, die sich mit der Wirksamkeit von Johanniskraut bei Rückenschmerzen befassen, sind in diesen Reviews nicht aufgeführt.

Einzig in einer sechswöchigen multizentrischen, randomisierten und plazebo-kontrollierten Studie an 151 ambulanten Patienten zeigen VOLZ et al (2002) die Wirksamkeit von Johanniskraut 600 mg täglich bei Somatisierungsstörungen. Allerdings findet sich als Zielparame-ter kein Schmerzindex. Als primäres Zielkriterium wurde die Verbesserung des somatischen Teils der Hamilton-Angstskala (HAMA-som) erfasst, die unter anderem allgemeine muskuläre Symptome wie Rückenschmerzen enthält. Die Verbesserung auf dieser Skala war in der Verumgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe signifikant.

4.1.4. Vergleich der Ergebnisse mit anderen komplementärmedizinischen Verfahren

Rückenschmerzen sind die häufigste Indikation für die Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren (EISENBERG et al 1998), wobei die populärsten Therapieverfahren Akupunktur, Phytotherapie, Massagen und manuelle Therapien sind (ERNST 2004).

Phytotherapeutika können nicht nur mit synthetischen Mitteln, sondern auch mit diesen Therapieverfahren verglichen werden bzw. können die einzelnen Verfahren einander gegenübergestellt werden.

In einem Review über 39 randomisierte, kontrollierte Studien mit der VAS oder einer ähnlichen Schmerzskala als Zielparameter, in dem manuelle Therapie, medikamentöse Behandlung mit Analgetika und physikalische Therapie bei chronischen Rückenschmerzen miteinander verglichen wurden, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass kein Verfahren dem anderen überlegen ist (ASSEDELFT et al 2004).

Zu einer ähnlichen Einschätzung gelangen VAN TULDER et al (2006) in einem aktuelleren Review, in dem sie verschiedene medikamentöse und nichtmedikamentöse Verfahren bezüglich chronischer Rückenschmerzen vergleichen und zu der Auffassung gelangen, dass sowohl NSAR und Antidepressiva als auch Rückenschule, progressive Muskelentspannung, Physiotherapie und intensive multidisziplinäre Behandlung eine kurzzeitige Verbesserung der Schmerzsymptomatik und der Rückenfunktion bewirken; die Autoren sehen aber bei keiner der Interventionen einen Langzeiteffekt.

Ein Review über acht randomisierte klinische Studien vergleicht Massagen mit verschiedenen anderen nichtmedikamentösen Verfahren. Massagen erweisen sich danach gegenüber Akupunktur und Entspannungstherapien als überlegen und gegenüber manueller Therapie und transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) als unterlegen (FURLAN et al 2002).

Die Ergebnisse aus dem Modellvorhaben Akupunktur der Techniker Krankenkasse und anderer Krankenkassen zeigen bezüglich chronischer Lendenwirbelsäulenschmerzen zwar eine signifikante Überlegenheit der Akupunktur gegenüber der Wartelistengruppe, aber keine Überlegenheit gegenüber der Minimal- oder Scheinakupunktur (WITT et al 2006, MELCHART et al 2006).

Vergleichen wir unsere Ergebnisse mit diesen Resultaten, stellen wir fest, dass in dieser Studie mittels Akupunktur zunächst eine starke Senkung der VAS-Mittelwerte erzielt werden konnte (BRINKHAUS et al 2006). Diese Senkung ist etwas ausgeprägter als in unserer Arbeit mit Weidenrinde. Allerdings zeigt sich in den folgenden Wochen in dem Akupunktur – Modellprojekt wieder ein leichter Anstieg auf der Schmerzskala, womit ein Angleich an den unsrigen, insgesamt flacheren aber kontinuierlicheren Verlauf mit Weidenrinde sowohl in der AWB 1 als auch der AWB 2

stattfindet. Berücksichtigt werden muss das unterschiedliche Design der beiden Projekte, so dass der hier beschriebene Vergleich nicht mehr als eine Tendenz andeuten kann.

4.2. Bewertung und Vergleich der Ergebnisse bezüglich der depressiven Verstimmung

Unsere Ergebnisse zeigen in der AWB 1 eine Senkung der HAMD-Mittelwerte um 39,3% bzw. 34% unter der Kombinationstherapie von Johanniskraut und Weidenrinde, wobei die Patienten, die mit Johanniskraut begonnen haben, initial eine etwas größere Senkung zeigen als die Untergruppe, die zunächst mit Weidenrinde angefangen hatte.

Auch im Selbstbeurteilungsverfahren D-S, ist die Senkung in beiden Gruppen nach zwölfwöchiger Therapie etwa gleich, wobei sie bei den Patienten, die in den ersten sechs Wochen das Weidenrindenextrakt bekommen hatten, zunächst etwas schwächer ausgeprägt ist, als im zweiten Teil der AWB unter der Hinzugabe des Johanniskrautpräparats. In der Gruppe, die mit Johanniskraut begonnen hat, ist die Senkung über die gesamten zwölf Wochen hinweg annähernd gleichbleibend.

Der SF-36, unterstützt diese Ergebnisse ebenfalls, indem er bei den depressiven Patienten eine Verbesserung ihres psychischen Wohlbefindens aufzeigt.

In Bezug auf Depressionen ist die therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Johanniskrautextrakten mittlerweile allgemein sehr gut untersucht und belegt. In einem Review kommen CLEMENT et al (2006) zu dem Schluss, dass Johanniskraut bei Patienten mit leichten bis mittelgradigen Depressionen einen signifikanten Rückgang der Werte auf der HAMD-Skala im Vergleich zu Plazebo bewirkt. LINDE et al (2005) kommen in einer Metaanalyse von 37 doppelblind randomisierten und kontrollierten klinischen Studien zu einem ähnlichen Resultat. Sie fanden heraus, dass Johanniskraut in der Therapie von leichten bis mittelgradigen Depressionen bei Erwachsenen die Symptome ähnlich wie synthetische Standardantidepressiva und mehr als Plazebo verbessert. Patienten mit schweren Depressionen hingegen profitierten nur wenig mehr von Johanniskraut als von Plazebo. Unter Johanniskraut traten weniger unerwünschte Ereignisse als unter synthetischen Antidepressiva auf.

Unterstützt wird diese Bilanz von den Schlussfolgerungen von LINDE und KNÜPPEL (2005) aus einem großangelegten Review über 16 Anwendungsbeobachtungen mit insgesamt 34.804 Patienten. Die Autoren sehen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Johanniskrautextrakten in der alltäglichen Behandlung von leichten und mittelgradigen Depressionen.

FAVA et al (2005) kommen in einer randomisierten, doppelblinden, plazebo- und verumkontrollierten Studie mit 135 Teilnehmern sogar zu dem Schluss, dass Johanniskraut (900 mg pro Tag) signifikant besser wirkt als Fluoxetin (20 mg pro Tag) bei Patienten mit mittelgradigen Depressionen.

Für Weidenrinde hingegen ist, wie in unserer Arbeit beobachtet, eine antidepressive Wirkung, wenn auch schwächer ausgeprägt als bei Johanniskraut, in der wissenschaftlichen Literatur nicht beschrieben. Einzig WINTERHOFF (2006) beobachtete in präklinischen Untersuchungen von Weidenrindenextrakten eine antidepressive und anxiolytische Wirkqualität, die allerdings klinisch nicht untersucht worden ist.

Nicht auszuschließen ist, dass das, was wir an Weidenrinde in Bezug auf Depressionen beobachtet haben, einmal Gegenstand klinischer Forschung werden könnte.

Es besteht die Möglichkeit, dass es in der Weidenrindenuntergruppe einen direkten und einen indirekten Wirksamkeitseffekt auf die depressive Verstimmung gegeben hat.

Der direkte Effekt erklärt sich aus der Methodik des HAMD. Das Vorhandensein von muskuloskelettalen Schmerzen wird in diesem Verfahren mit bis zu zwei Punkten bewertet. Somit kann eine rein analgetische Wirkung des Präparats bereits eine Verbesserung um zwei Punkte auf der HAMD-Skala ausmachen. Darüber hinaus wäre es möglich, dass in der Weidenrindengruppe die Reduktion der Schmerzsymptomatik zumindest zum Teil auch eine Stimmungsaufhellung nach sich gezogen hat, was dann als indirekter Effekt zu bezeichnen wäre.

Mit aufzunehmen in die Überlegungen ist weiterhin der immer wieder diskutierte Plazeboeffekt von Antidepressiva. So wird in aktuellen Publikationen und von den Zulassungsbehörden die Wirksamkeit von Antidepressiva angezweifelt. Der Arzneiverordnungsreport räumt erstmals in seiner Ausgabe von 2002 ein, dass im Durch-

schnitt der absolute Unterschied der Responsrate zwischen Antidepressiva und Placebo 20% beträgt (SCHWABE und PAFFRATH 2002, GAEDKE et al 2007).

KIRSCH et al (2008) kommen in einer Metaanalyse, für die sie die Daten aus den klinischen Versuchen zur Zulassung der Wirkstoffe Fluoxetin, Venlafaxin und Paroxetin bei der US-Arzneimittelbehörde (FDA) ausgewertet haben, sogar zu dem Schluss, dass die Gruppe der SSRI keinen anderen Effekt als Placebo bei Patienten mit mittelschweren Depressionen hat. Eine Überschätzung der Wirksamkeit der Wirkstoffe ergibt sich nach TURNER et al (2008) aus der einseitigen Veröffentlichung positiver Studien und der Nichtveröffentlichung von Studien mit negativen oder fragwürdigen Ergebnissen⁷ (SCHAABER 2008).

Möglich wäre, dass in unserer Arbeit das Weidenrindenpräparat einen gewissen antidepressiven Placeboeffekt inne hatte. Nach SCHULZ (2007) sprechen erfahrungsgemäß 50 bis 70% aller Patienten mit Depressionen bei ambulanter Behandlung mit Antidepressiva auf die Therapie an. Zieht man von dieser hausärztlichen Responsrate die oben zitierte zwanzigprozentige Differenz in der Responsrate zwischen Antidepressiva und Placebo ab, so bleibt ein Zweidrittel-Rest übrig, der sich nicht vorrangig mit pharmakodynamischen Effekten erklären lässt. Somit resultiert der dominante Erfolgsanteil in der Praxis nicht aus der Pharmazie oder Pharmakologie der Wirkstoffe, sondern aus den Selbstheilungskräften bzw. deren Stimulation durch das therapeutische Umfeld.

Während der Beobachtungszeit zu dieser Arbeit bestand eine engmaschige Betreuung im Rahmen eines intensiven Ärztin-Patienten-Verhältnisses, was durchaus einen gewissen antidepressiven Effekt in beiden Untergruppen nach sich gezogen haben könnte, der sich von dem rein pharmakologischen und pharmazeutischen Effekt beider Präparate gar nicht trennen lässt.

Zu beachten ist ferner, dass es auch immer wieder selbstlimitierende Verläufe bei Depressionen gibt.

⁷ Von 74 Studien, die der FDA zu zwölf verschiedenen synthetischen Antidepressiva vorliegen, sprechen 38 für einen Nutzen der Präparate und sind, bis auf eine, alle veröffentlicht. Die restlichen 36 Studien mit negativen oder fragwürdigen Ergebnissen wurden, mit drei Ausnahmen, entweder überhaupt nicht veröffentlicht (22 Studien) oder so publiziert, dass die Medikamente in einem positiven Licht erscheinen.

4.3. Demographische Daten

In unseren Anwendungsbeobachtungen gaben 18% der Patienten an, konstant unter Rückenschmerzen zu leiden. Das ist nahezu übereinstimmend mit den Ergebnissen aus der Lübecker Rückenschmerzstudie mit 1367 Teilnehmern von KOHLMANN und RASPE (1994), in der 16% der Befragten unter persistierenden Schmerzen litten (SCHMIDT und KOHLMANN 2007).

Es zeigten sich in unserer Arbeit Unterschiede zwischen den Patienten der AWB 1 und der AWB 2 in Bezug auf die Schmerzverläufe. Die depressiv Verstimmten zeigten mit fast 90% (10% konstanter Verlauf) noch viel öfter einen intermittierenden Schmerzverlauf als die Nichtdepressiven mit 76% (24% konstanter Verlauf). Es konnte nicht ermittelt werden, inwieweit die Rückenschmerzepisoden im Zusammenhang mit depressiven Phasen standen. Da Rückenschmerzen als multifaktorielles Geschehen gesehen werden und der besondere Einfluss von psychosozialen Faktoren wie Depressionen, Ängstlichkeit und emotionale Instabilität bekannt ist (DREINHÖFER 2007), könnte durchaus eine zeitliche Übereinstimmung zwischen depressiven Phasen und Perioden von Rückenschmerzen bestehen.

Als häufigste Ursachen im Zusammenhang mit den Rückenschmerzen wurden in unserer Arbeit mit knapp 50% degenerative Veränderungen genannt, gefolgt von nicht näher benannten Schmerzsyndromen der Wirbelsäule mit fast 27%. Im orthopädischen Schrifttum wird eine Klassifikation nach Ursachen vorgenommen, wonach statische und degenerative Veränderungen in sogar 98% der Fälle als Ursache von Kreuzschmerzen im Vordergrund stehen (KRÄMER 2006).

Bezüglich des Geschlechts fiel auf, dass sowohl im Kollektiv der depressiv verstimmten als auch der nichtdepressiven Patienten die Frauen überwogen, in der AWB 1 mit 84% sogar noch deutlich mehr als in der AWB 2 mit knapp 61%. Hier wird zum einen der von HÄRTEL und VOLGER (2004) beschriebene Genderbias in der generellen Nutzung von Naturheilverfahren zum Tragen kommen. Der deutlich höhere Anteil von Frauen bei den depressiv verstimmten Rückenschmerzpatienten könnte allerdings auch dafür sprechen, dass bei depressiven Frauen eher eine Somatisierungstendenz als bei depressiven Männern besteht. SILVERSTEIN (1999) konnte in einer Analyse der epidemiologischen Daten aus dem National Comorbidity Survey aus den USA zeigen, dass der Anteil der Frauen bei den somatoformen Depressionen höher

liegt als der Anteil der Männer, wohingegen keine Geschlechtsunterschiede bei den „reinen“ Depressionsformen bestehen (KAPFHAMMER 2007).

4.4. Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit

Die Verträglichkeit beider Präparate erwies sich im Patientenurteil als ausgezeichnet.

Im Vergleich zu Weidenrindenextrakten ist das Profil, sowohl in Bezug auf die Häufigkeit als auch Schwere von unerwünschten Wirkungen, bei NSAR als ungleich ungünstiger zu bewerten.

Die Prävalenz für Dyspepsie erstreckt sich nach SINGH et al (1996) unter der Einnahme von NSAR zwischen 5 bis 50%. Wegen des Auftretens von dyspeptischen Beschwerden brechen zwischen 5 und 15% der Patienten mit einer NSAR-Dauertherapie die Behandlung innerhalb von sechs Monaten ab (WOLFE et al 1999). KÖHLER et al (1997) verzeichnen in einem Review eine Inzidenz von NSAR-induzierten gastrointestinalen Läsionen von 12 bis 30%, wobei am häufigsten Magen- und Duodenalulzera mit etwa 15% auftreten (RÖSCH et al 1998). Erschwerend kommt hinzu, dass diese Ulzera aufgrund der analgetischen Wirkung von NSAR lange asymptomatisch bleiben können. NSAR-bedingte Ulkuskomplikationen wie gastrointestinale Blutungen oder Perforationen sind nach KÖHLER et al (1997) immerhin mit einer Häufigkeit von bis zu zwei Prozent zu verzeichnen. In Deutschland werden jährlich circa 40000 Patienten wegen solcher NSAR-Komplikationen in die Kliniken eingewiesen und die Zahl der Todesfälle beträgt schätzungsweise 6000 pro Jahr (FESSLER 2006). In den USA sterben nach konservativen Schätzungen jedes Jahr 165000 Menschen durch NSAR-bedingte Komplikationen (WOLFE et al 1999).

Für die Therapie mit Weidenrindenextrakten sind keine solchen schwerwiegenden Komplikationen oder gar Todesfälle bekannt. Eine ulzerogene Wirkung ist bei Weidenrindenextrakten schon deshalb nicht zu erwarten, da das Salicin erst in Blut bzw. Leber zu Salicylsäure metabolisiert wird. Durch das Fehlen der Acetylgruppe ist unter der Einnahme von Salicinextrakten auch keine erhöhte Blutungsneigung zu erwarten (KRIVOY et al 2001). Weiterhin übt der Synergismus der einzelnen wirksamkeitsmit-

bestimmenden Inhaltsstoffe in Weidenrindenextrakten einen positiven Einfluss auf ihre Verträglichkeit aus.

Dies spiegelt sich in den Ergebnissen unserer Arbeit wider. Die Verträglichkeit des Weidenrindenpräparates wurde in der AWB 1 von mehr als 97% der Patienten mit „sehr gut“ bzw. „gut“ bewertet.

Ungefähr gleich, nämlich mit mehr als 96% „sehr gut“ bzw. „gut“, wurde das Weidenrindenextrakt von den Patienten der AWB 2 beurteilt, so dass das Vorhandensein einer Depression offenbar keinen Einfluss auf die Verträglichkeit der Weidenrinde hat.

In der Literatur sind, bis auf Allergien gegen Salicylate, keine spezifischen unerwünschten Wirkungen von Weidenrindenextrakten beschrieben. Allerdings existiert nur eine offene Studie an 228 Patienten, die über einen Zeitraum von sechs Monaten durchgeführt wurde (CHRUBASIK et al 2001). Alle anderen beschriebenen Studien mit Weidenrindenpräparaten fanden höchstens über einen Zeitraum von sechs Wochen statt. Weitere Langzeitbeobachtungen zur Evaluierung der Wirksamkeit, unerwünschter Wirkungen und der Verträglichkeit von Weidenrindenextrakten sind daher dringend geboten.

In unserer Arbeit traten insgesamt 19 Mal unerwünschte gastrointestinale Ereignisse unter der Therapie mit Weidenrinde auf. Bei genauerer Betrachtung dieser Zahl ist jedoch festzustellen, dass es sich ausnahmslos um leichte Ereignisse wie temporäre Magenschmerzen oder -druck, Übelkeit, Sodbrennen oder Aufstoßen mit unangenehmem Geschmack handelte. Weiterhin fällt auf, dass bei 15 unerwünschten Ereignissen zeitgleich eine Begleittherapie bestand, wovon insgesamt elf Mal mindestens ein Medikament der Begleittherapie ein ausgewiesenes gastrointestinales Risikoprofil hatte. So bleiben in einem Zeitraum von zwölf Wochen lediglich vier Ereignisse (drei Episoden von Magenschmerz bzw. -druck und einmal Aufstoßen mit unangenehmem Geschmack) übrig, bei denen zum Zeitpunkt des gastrointestinalen Ereignisses einzig das Weidenrindenpräparat eingenommen wurde.

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes trat kein allergisches unerwünschtes Ereignis auf.

Auch die Verträglichkeit des Johanniskrautextrakts wurde von der großen Mehrheit der Patienten positiv, nämlich von über 94% mit „sehr gut“ bzw. „gut“ bewertet.

Unsere Ergebnisse der ausgezeichneten Verträglichkeit von Johanniskraut decken sich mit den Resultaten zahlreicher klinischer Studien und Übersichtsarbeiten, in denen Johanniskraut insgesamt eine gute Verträglichkeit mit insgesamt weniger unerwünschten Ereignissen zeigte als synthetische Antidepressiva (LINDE und KNÜPPEL 2004, LINDE et al 2005).

5. Zusammenfassung

Chronische Rückenschmerzen weisen eine hohe Public-Health-Relevanz auf, da sie zu den häufigsten gesundheitlichen Beschwerden in der Bevölkerung gehören, mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen und hohe gesamtgesellschaftliche Kosten verursachen.

Psychosoziale Aspekte und insbesondere das Vorhandensein von Depressionen sind neben anderen ein wichtiger Faktor in der Entstehung und Chronifizierung von Rückenschmerzen. Ausgehend vom biopsychosozialen Schmerz- und Chronifizierungsmodell werden seit einigen Jahren multimodale Therapieprogramme durchgeführt, wobei naturheilkundliche Therapien, insbesondere die Phytotherapie, seit jeher integraler Bestandteil in der Rückenschmerztherapie sind.

In dieser Arbeit wurde untersucht, wie sich das klassische Phytoanalgetikum und -antiphlogistikum Weidenrinde auf chronisch unspezifische Rückenschmerzen auswirkt. Darüber hinaus wollten wir wissen, inwieweit bei depressiven Rückenschmerzpatienten die zusätzliche Gabe des pflanzlichen Antidepressivums Johanniskraut die Schmerzsymptomatik (wichtigste Zielgröße: VAS aktueller Schmerz) und die Rückenfunktion (FFbH-R) beeinflusst.

Als weitere Zielgrößen dienten die HAMD-Skala, der SF-36 und die D-S.

Die Kombinationstherapie aus Weidenrinde und Johanniskraut ist bisher nicht wissenschaftlich untersucht worden.

Wir führten zwei Anwendungsbeobachtungen (AWB 1 und AWB 2) über jeweils zwölf Wochen mit insgesamt 121 ambulanten Patienten durch. Die Patienten, bei denen sich zusätzlich zu den Rückenschmerzen eine leicht- bis mittelgradige depressive Verstimmung diagnostizieren ließ, wurden der AWB 1 zugeordnet und erhielten in zeitversetzter, randomisierter Reihenfolge in den ersten sechs Wochen entweder Weidenrinde oder Johanniskraut und in den folgenden sechs Wochen alle eine Kombinationstherapie aus dem Weidenrinden- und dem Johanniskrautpräparat. Die Patienten ohne Depression (AWB 2) bekamen über die gesamten zwölf Wochen eine Weidenrindenmonotherapie.

In der Auswertung sahen wir bei fast der Hälfte (41%) der Rückenschmerzpatienten eine leicht- bis mittelgradige depressive Verstimmung (HAMD > 10 Punkte).

Bei ihnen hatte Weidenrinde (Senkung VAS: 35%) in einem Zeitraum von sechs Wochen die Schmerzsymptomatik signifikant ($p < 0,037$: Mann Whitney U –Test) mehr

gesenkt als Johanniskraut (Senkung VAS: 16%). Die additive Gabe des jeweils anderen Präparates nach sechs Wochen führte in beiden Untergruppen zu einem sehr ähnlichen Endergebnis (Senkung VAS: 38% bzw. 36%) nach zwölf Wochen Therapiedauer.

Nach unseren Ergebnissen übt das Vorhandensein einer depressiven Verstimmung keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Weidenrinde aus, da in der AWB 2 die Senkung der VAS nach sechs Wochen Weidenrindentherapie mit 36% annähernd gleich mit der der initial Weidenrindengruppe in der AWB 1 nach sechs Wochen (Senkung VAS: 35%) ist.

Bezüglich der Rückenfunktion sahen wir sowohl unter Weidenrinde als auch unter Johanniskraut eine Verbesserung im FFbH-R bei leicht eingeschränkter Rückenfunktion in der Ausgangslage. Diese Verbesserung war in beiden Untergruppen unter Johanniskraut stärker ausgeprägt als unter Weidenrinde, so dass möglicherweise der antidepressive Effekt des Johanniskrauts bei der Rückenfunktion eine größere Rolle spielt als der analgetische Effekt der Weidenrinde.

In der subjektiven Wirksamkeitseinschätzung der Patienten bewerteten 54% der AWB 2 Weidenrinde mit „gut“ bzw. „sehr gut“. In der AWB 1 waren es mit 62% deutlich mehr Patienten, die sowohl dem Weidenrinden- als auch dem Johanniskrautextrakt eine gute bzw. sehr gute Wirksamkeit bezüglich ihrer Rückenschmerzen bescheinigten, obwohl Weidenrinde die Schmerzsymptomatik signifikant mehr senkte als Johanniskraut. Danach scheint der antidepressive Effekt des Johanniskrauts in der subjektiven Einordnung des Schmerzes für die Patienten eine größere Rolle zu spielen als bei der eigentlichen Schmerzstärke, bei der der analgetische Effekt der Weidenrinde von größerer Bedeutung ist.

Weitere Untersuchungen in Form von kontrollierten klinischen Studien gegen Placebo und Standardtherapien und in Form von Langzeitbeobachtungen zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit sind zur Einordnung der von uns erzielten Ergebnisse nötig.

6. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb.1 Zeitlicher Ablauf der AWB mit Weidenrinde und Johanniskraut	25
Abb. 2 VAS (aktueller Rückenschmerz) in AWB 1(n = 39) und AWB 2 (n=54); Mittelwert, Standardabweichung	50
Abb. 3 VAS (aktueller Rückenschmerz) in der AWB 1 initial Johanniskraut (n = 18) und initial Weidenrinde (n=21); Mittelwert, Standardabweichung	50
Abb.4 Boxplots für VAS-Differenzen in AWB 1: Gruppenvergleich im PP _{erw} -Kollektiv Balken in Box: Median, Box: zwei Quartile, Fehlerbalken: +1.5 Standardabweichung des Mittelwertes, Kreise: Ausreißer	52
Abb.5 HAMD (17) (PP-Kollektiv) AWB 1 (n = 39), AWB 2 (n= 54), Mittelwerte, Standardabweichung	53
Abb. 6 HAMD (17) (PP-Kollektiv) AWB 1 initial Johanniskraut (n = 18), AWB 1 initial Weidenrinde (n= 21), Mittelwerte, Standardabweichung	53
Abb.7 FFbH-R in AWB 1 (n = 39) und AWB 2 (n = 54) für PP-Kollektiv; Mittelwert, Standardabweichung	54
Abb.8 FFbH-R in AWB 1 initial Johanniskraut (n = 18) und AWB 1 initial Weidenrinde (n = 21) für PP-Kollektiv; Mittelwert, Standardabweichung	55
Abb.9 D-S-Score im PP-Kollektiv AWB 1 (n = 39) und AWB 2 (n=54); Mittelwerte, Standardabweichung	55
Abb.10 DS-Score im PP-Kollektiv AWB 1 initial Johanniskraut (n = 18) und AWB 1 initial Weidenrinde (n=21); Mittelwerte, Standardabweichung	56
Abb.11 Patientenurteil Einschätzung der Wirksamkeit von Johanniskraut, PP-Kollektiv, AWB 1 (n=39)	60
Abb.12 Patientenurteil Einschätzung der Wirksamkeit von Weidenrinde, PP-Kollektiv, AWB 1 (n=39)	60
Abb.13 Patientenurteil Einschätzung der Verträglichkeit von Johanniskraut, PP-Kollektiv, AWB 1 (n=39)	61
Abb.14 Patientenurteil Einschätzung der Verträglichkeit von Weidenrinde, PP-Kollektiv, AWB 1 (n=39)	61
Abb.15 Patientenurteil Einschätzung der Wirksamkeit von Weidenrinde, PP-Kollektiv, AWB 2 (n=54)	62
Abb.16 Patientenurteil Einschätzung der Verträglichkeit von Weidenrinde, PP-Kollektiv, AWB 2 (n=54)	62

7. Literaturverzeichnis

Ammon HP, Safayhi H, Mack T, Sabieraj J (1993): Mechanism of antiinflammatory actions of curcumine and boswellic acids. *Journal of Ethnopharmacology* 38 (2-3): 113 - 9

Ammon HP (2006): Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta medica* 72 (12): 1100 - 16

Assendelft WJJ, Morton SC, Yu Emily I, Suttorp MJ, Shekelle PG (2004): Spinal manipulative therapy for low-back pain (Review). *Cochrane Database Systematic Review* (1):CD000447

Baumann U (1976): Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depression-Skala. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 222: 359 - 75

Becker A, Niebling W, Chenot JF, Kochen MM (2003): Leitlinie Kreuzschmerzen. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin im AWMF – Leitlinien – Register: 053/003

Berger-Schmitt R, Kohlmann Th, Raspe H (1996): Rückenschmerzen in Ost- und Westdeutschland. *Gesundheitswesen* 58: 519 - 24

Biegert C, Wagner I, Lüdtker R et al (2004): Efficacy and Safety of Willow Bark Extract in the Treatment of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Results of 2 Randomized Double-Blind Controlled Trials. *The Journal of Rheumatology* 31 (11): 2121 - 30

Birbaumer N, Larbig W (1986): Clinicopsychologic pain management. *Der Internist* 27 (7): 452 - 8

Brinkhaus B, Witt CM, Jena S et al (2006): Acupuncture in Patients With Chronic Low Back Pain, A Randomized Controlled Trial. *Archives of Internal Medicine* 166: 450 - 7

Buer N, Linton SJ (2002): Fear-avoidance beliefs and catastrophizing: occurrence and risk factor in back pain and ADL in the general population. *Pain* 99: 485 - 91

Carlsson AM (1983): Assessment of chronic pain. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 16 (1): 87 - 101

- Carroll LJ, Cassidy JD, Côté P (2004): Depression as a risk factor for onset of an episode of troublesome neck and low back pain. *Pain* 107 (1-2): 134 - 9
- Chapman CR, Gavrin J (1999): Suffering: The contributions of persistent pain. *Lancet* 353: 2233 - 7
- Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzatti R, Conradt C (2000): Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomised double-blind study. *American Journal of Medicine* 109: 9 – 14
- Chrubasik S, Kunzel O, Model A, Conradt C, Black A (2001): Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatology* 40: 1388 – 93
- Chrubasik S, Pollack S (2002): Schmerzbehandlung mit pflanzlichen Antirheumatika. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 152: 198 – 203
- Chrubasik S (2004): Osteoarthritis: Pharmacology and clinical indications of selected botanicals. *The Pain Clinic* 16: 1-16
- Clement K, Covertson CR, Johnson MJ, Dearing K (2006): St. John's wort and the treatment of mild to moderate depression: a systematic review. *Holistic nursing practice* 20 (4): 197 - 203
- Conradi E, Riede D (1997): Leitlinie Chronisch unspezifischer Rückenschmerz. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation im AWMF – Leitlinien – Register: 036/001
- Czygan F.C. (1993): Kulturgeschichte und Mystik des Johanniskrautes. *Zeitschrift für Phytotherapie* 14: 276 - 82
- Dersh J, Polatin DB, Gatchel RJ (2002): Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosomatic medicine* 64 (5): 773 - 86
- Dreinhöfer K, Käfer W, Reichel H (2007): Diagnose und Therapie des akuten und chronischen Rückenschmerzes – Präventionsorientierte sektorübergreifende Versorgung. *Kliniker* 36: 687 - 92

Eisenberg D, David RB, Ettner SL (1998): Trends in alternative medicine use in the United States; 1990 – 1997. JAMA 280: 1569 - 1575

Elm E von, Altman DG, Egger M et al (2008): Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien. Der Internist (6): 688 - 94

Ennet D, Reuter HD (2004): Lexikon der Heilpflanzen. Hamburg: Nikol Verlagsgesellschaft

Ernst E, Chrubasik S (2000): Phyto-anti-inflammatories. A systematic review of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Rheumatic diseases clinics of North America 26 (1): 13 - 27

Ernst E (2004): Musculoskeletal conditions and complementary/alternative medicine. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 18 (4): 539 - 56

Fachinformation Laif®900 (2006): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Firma Steigerwald

Fachinformation Proaktiv® (2006): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Firma Steigerwald

Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D et al (2005): A Double-blind, Randomized Trial of St John`s Wort, Fluoxetine and Placebo in major Depressive Disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 25 (5): 441 - 7

Fessler B (2006): Umfangreiche Befragung zum Verordnungsverhalten - Wie steht es um den Magenschutz in Deutschland? Klinikarzt 35: 649 – 54

Fiebich BL, Appel K (2003): Anti-inflammatory effects of willow bark extracts. Clinical Pharmacology and Therapeutics 73 (3): 272 – 4

Fritz JM, George SZ (2002): Identifying psychosocial variables in patients with acute work-related low back pain. Archiv für Physikalische Therapie 82: 973 - 83

Furlan AD, Brosseau L, Imamura M, Irvin E (2002): Massage for Low- back Pain: A Systematic Review within the Framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine 27 (17): 1896 – 910

- Furlenmeier (1981): Kraft der Heilpflanzen. Zürich: F P Schwitter Holding
- Gaedke F, Kraft K, Winterhoff H, Schulz V (2007): Richtungsdiskussion: Grenzen der Differenzierung pflanzlicher Extrakte. Zeitschrift für Phytotherapie 28: 137 - 9
- Gagnier JJ, van Tulder M, Berman B, Bombardier C (2007): Herbal medicine for low back pain: a Cochrane Review: Spine 32 (1): 82 – 92
- Gerhardt H, Seifert F; Buvari P, Vogelsang H, Regges R (2001): Therapy of active Crohn disease with Boswellia serrata extract H 15. Zeitschrift für Gastroenterologie 39 (1): 11 - 7
- Greitemann B, Dibbelt S, Büschel C (2006): Integriertes orthopädisch-psychosomatisches Konzept zur medizinischen Rehabilitation von Patienten mit chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates – Langfristige Effekte eines multimodalen Programmes zur Aktivierung und beruflichen Umorientierung. Zeitschrift Orthopädie und Unfallchirurgie 144: 255 - 66
- Gureje O, Simon GE, von Korff M (2001): A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. Pain 92 (1-2): 195 - 200
- Hamilton M (1960): A rating scale for depression. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 23: 56 - 62
- Härtel U, Volger E (2004): Use and acceptance of classical natural and alternative medicine in Germany--findings of a representative population-based survey. Forschende Komplementärmedizin Klassische Naturheilkunde 11 (6): 327 - 34
- Hahn G, Hahn M (2006): Weiden und Pappeln, wenig beachtet, oft übersehen, dennoch nützlich und heilsam. Erfahrungsheilkunde 55: 297 – 310
- Hedlund JL, Viehweg BW (1979): The Hamilton Rating Scale for Depression: A comprehensive review. Journal of Operational Psychiatry 10: 149 - 65
- Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H (2003): Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. Psychosomatic medicine 65 (4): 528 - 32

Hentschel U, Schubö W, von Zerssen D (1976): Attempts at a nosological classification with two standardized psychiatric rating scales. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 221 (4): 283 - 301

Itoh K, Kitakoji H (2007): Acupuncture for chronic pain in Japan: a review. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 4 (4): 431 - 8

Kapfhammer (2007): Depressive disorders. A diagnostic and therapeutic challenge also for primary care. *Der Internist* 48 (2): 173 - 86

Katon W, Sullivan M, Walker E (2001): Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Annals of internal medicine* 134: 917 - 25

Kendall NA (1999): Psychological approaches to the prevention of chronic pain: the low back paradigm. *Baillière's best practice & research. Clinical rheumatology* 13 (3): 545 - 54

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT (2008): Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *Public Library of Science Medicine* 5 (2): e45

Klenerman L, Slade P D, Stanley I M (1995): Prediction of chronicity in patients with acute attack of low back pain. *Spine* 25: 1148 – 56

Köhler L, Mau W, Zeidler H (1997): Risk of ulcer and its prophylaxis in the therapy with non-steroidal antirheumatic drugs. *Medizinische Klinik München* 92 (12): 726 - 35

Kohlmann T, Raspe H (1994): Zur Graduierung von Rückenschmerzen. *Therapeutische Umschau* 51 (6): 375 - 80

Korff M von, Jensen MP, Karoly P (2000): Assessing global pain severity by self-report in clinical and health services research. *Spine* 25: 3140 - 51

Krämer J (2006): Bandscheibenbedingte Erkrankungen. Ursache, Diagnose, Behandlung, Vorbeugung, Begutachtung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

- Kraft K, Loew D, Schneider B, Kemper F H (1997): Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 47 (8): 990 - 4
- Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G (2001): Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Medica* 67 (3): 209 - 12
- Lépine JP, Briley M (2004): The epidemiology of pain in depression. *Human Psychopharmacology* 19 (Suppl 1): S3 - 7
- Linde K, Knüppel L (2005): Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders – a systematic review. *Phytomedicine* 12: 148 - 57
- Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C (2005): St John`s wort for Depression: Meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal Of Psychiatry* 186: 99 - 107
- Lynton GF, Muller R (2003): Chronic Spinal Pain: A Randomized Clinical Trial Comparing Medication, Acupuncture and Spinal manipulation. *Spine* 28 (14): 1490 - 03
- März R W, Kemper F (2002): Weidenrindenextrakt – Wirkungen und Wirksamkeit. Erkenntnisstand zu Pharmakologie, Toxikologie und Klinik. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 152: 354 – 9
- Maetzel A, Li L (2002): The economic burden of low back pain: a review of studies published between 1996 and 2001. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 16: 23 – 30
- Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S (1994): Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain* 56: 289 – 97
- Mai I, Bauer S, Uehleke B et al (2004): Hyperforin content determines the magnitude of the St. John`s wort – cyclosporine drug interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 76 (4): 330 - 40
- Manniche C, Asmussen K, Lauritsen B, Vinterberg H, Kreiner S, Jordan A (1994): Low back rating scale: validation of a tool for assessment of low back pain. *Pain* 57: 317 - 26

Marty M, Rozenberg S, Duplan B et al (2008): Quality of sleep in patients with chronic low back pain: a case-control study. *European Spine Journal* 4: Epub ahead of print

Mayer JG, Uehleke B (2002): Die Steckbriefe der Heilpflanzen. In: *Handbuch der Klosterheilkunde*. München: Zabert Sandmann

Melchart D, Streng A, Hoppe A, Jürgens S, Weidenhammer W, Linde K (2006): Akupunktur bei chronischen Schmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* 103 (4): B160 - 8

Melzack R, Wall PD (1965): Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150 (699): 971 - 9

Mens JM (2005): The use of medication in low back pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 19 (4): 609 - 21

Müller SC, Uehleke B, Wöhling H et al (2004): Effect of St.John`s wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clinical Pharmacology and Therapy* 75 (6): 546 - 57

Müller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B et al (2006): The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *European journal of clinical pharamcology* 62 (1): 29 - 36

Neuhauser H, Ellert U, Ziese T (2005): Chronische Rückenschmerzen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland 2002 / 2003: Prävalenz und besonders betroffene Bevölkerungsgruppen. *Gesundheitswesen* 67: 685 – 93

Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H (1996): Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid. *Arzneimittelforschung* 46 (1): 52 - 6

Ostelo RWJG, Vet HCW de (2005): Clinical important outcomes in low back pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 19 (4): 593 - 607

Pfingsten M (2003): Angst – Vermeidungsüberzeugungen bei Rückenschmerzen. *Schmerz* 18: 17 – 27

Pfingsten M (2007): Chronische Rückenschmerzen: Psychologische Faktoren. *Kliniker* 36: 699 - 703

Pincus T, Burton A K, Vogel S (2002): A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity / disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine* 27: E109 – E120

Price DD (2000): Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288(5472):1769-72.

Raspe H, Huppe A, Matthis C (2003): Theorien und Modelle der Chronifizierung: Auf dem Weg zu einer erweiterten Definition chronischer Rückenschmerzen. *Schmerz* 17: 359 - 66

Rösch W; Stolte M; Blum AL; Bolten WW; Labenz J (1998): Therapie und Prävention des ASS- und NSAR-Ulkus. *Deutsches Ärzteblatt* 95(7): A-348 / B-282 / C-265

Roese I, Kohlmann T, Raspe H (1996): Measuring functional capacity in backache patients in rehabilitation: a comparison of standardized questionnaires. *Rehabilitation* 35 (2): 103 - 8

Russ A (2004): Coxibe. In: *Arzneimittelpocket*: 114-5. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag

Russo CM, Brose WG, (1998): Chronic pain. *Annual review of medicine* 49: 123 - 33

Saller R (2005): Weidenrindenextrakt – mehr als eine natürliche Alternative in der antirheumatischen Therapie? *Schweizerische Zeitschrift Ganzheitsmedizin* 17: 88 - 9

Schaaber J (2008): Und die Fakten. *Pharma-Brief – Rundbrief der BUKO Pharma-Kampagne* 2: 3

Schaible HG (2004): Rückenschmerzen. Rückenschmerzen. In: *Rückenschmerzen – leidvolle Qual, der Preis der Zivilisation? Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 11: 232 – 3

Schaible HG (2007): Pathophysiologie des Schmerzes. *Der Orthopäde* 36 (1): 8 - 16

Schilcher H, Kammerer S (2003) *Pflanzenprofile*. In: *Leitfaden Phytotherapie*. München, Jena: Urban & Fischer

Schmid B, Lüdtke R, Selbmann H-K et al (2000): Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Arthrose-Patienten: Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Zeitschrift für Rheumatologie 59: 314 - 20

Schmidt CO, Kohlmann T (2007): Rückenschmerzen in Deutschland – ein epidemiologischer Überblick. Klinikarzt 36: 680 – 4

Schulz V (2001): Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of Hypericum preparations. Phytomedicine 8: 152 - 60

Schulz V, Hänsel R (2004): Johanniskraut als Antidepressivum. In: Rationale Phytotherapie. Berlin u.a.: Springer

Schulz V (2006): Therapierisiken durch Johanniskraut? Deutsche Apotheker Zeitung 41: 4280 - 91

Schulz V (2007): Editorial. Zeitschrift für Phytotherapie 28: 55

Schwabe U, Paffrath D (2002): Arzneiverordnungs-Report 2002. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2003: 654

Setty AR, Sigal LH (2005): Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects. Seminars in Arthritis and Rheumatism 34 (6): 773 - 84

Silverstein B (1999): Gender difference in the prevalence of clinical depression: the role played by depression associated with somatic symptoms. The American journal of psychiatry 156 (3): 480 - 2

Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HAT, Fries JF (1996): Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. Archives of Internal Medicine 156: 1530 - 6

Smith RC, Gardiner JC, Lyles JS et al (2005): Exploration of DSM-IV criteria in primary care patients with medically unexplained symptoms. Psychosomatic medicine 67 (1): 123 - 9

Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD (2003): Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. Spine 28 (22): 2540 - 5

Tulder MW van, Scholten RJ, Koes BW, Deyo RA (2000): Nonsteroidal antiinflammatory drugs for low back pain. *Spine* 25 (19): 2501 - 13

Tulder MW van, Koes BW, Malmivaara A (2006): Outcome of non-invasive treatment modalities on back pain: an evidence-based review. *European Spine Journal* 15 (Suppl 1): S64 - 81

Tulder MW van, Scholten RJ, Koes BW, et al (2007): Nonsteroidal antiinflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Systematic Review* Jul 18 (2): CD00039.6

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R (2008): Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *The New England Journal of Medicine* 358(3):252-60.

Uhlemann C (2004): Rückenschmerzen – leidvolle Qual, der Preis der Zivilisation? *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 11: 231

Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, Roland M, van Tulder MW (2008): Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Systematic Review* Jan 23 (1): CD001703

Volz HP, Murck H, Kasper S, Möller HJ (2002): St John`s wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 164: 294 – 300

Waal MW de, Arnold IA, Eekhof JA, van Hemert AM (2004): Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *The British journal of psychiatry* 184: 465 - 7

Ware JE Jr, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care* 30 (6): 473 - 83

Wegener T (2007): Anwendungsbeobachtungen in der Praxis. *Komplementärmedizinische integrative Medizin* 4: 26 - 31

Wegener T (2009): Zur Studienlage von Weidenrindenextrakten. *Zeitschrift für Phytotherapie* 5: 232 - 7

Winterhoff H (2006): Sind pflanzliche Arzneimittel anders als Synthetika? Zeitschrift für Phytotherapie 27: 55

Witt CM, Brinkhaus B, Jena S, Selim D, Straub C, Willich SN (2006): Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Akupunktur. Ein Modellvorhaben mit der Techniker Krankenkasse. Deutsches Ärzteblatt 103 (4): B169 - 75

Wolfe MM, Liechtenstein DR, Singh G (1999): Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. The New England Journal of Medicine 340: 1888 - 99

8. Danksagung

Für die Überlassung des interessanten Themas danke ich meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. M. Bühring, ehem. Leiter der Abteilung für Naturheilkunde der Charité im Immanuel-Krankenhaus in Berlin-Wannsee.

Für die umfassende Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich bei dem Leiter der Abteilung für Naturheilkunde Prof. Dr. med. A. Michalsen sowie Dr. med. Dr. rer. nat. Bernhard Uehleke und Dr. med. Rainer Stange bedanken.

Dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, namentlich Herrn PD Dr. rer. nat. Dr. med. Werner Hopfenmüller möchte ich für die biometrische Beratung und Begleitung dieser Arbeit danken.

Danken möchte ich weiterhin den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Naturheilkunde und des Büros Bley, die mir bei der Durchführung und Auswertung der Anwendungsbeobachtungen hilfreich zur Seite standen; insbesondere: Claudia Heinze, Sylvia Schaper, Sabine Saalfeld, Sabine Täubert, Ernestine Kiehr, Dr. med. vet. Martina Bley und Carsten Fehr.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner lieben Familie, die mich stets unterstützt, motiviert und aufgemuntert hat: meinem Mann Tobias, meiner Mutter Helga, meiner Tochter Ida und meinem Sohn Paul.

9. Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Erklärung

„Ich, Heide Zielisch, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Phytotherapie bei Rückenschmerzen: zwei Anwendungsbeobachtungen zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Weidenrinde und Johanniskraut bei Patienten mit chronisch unspezifischen Rückenschmerzen und depressiver Verstimmung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift