



Komplex-Arzneimittel Traumeel® S (Tr14) verbessert die Entzündungsauflösung

Paul M. Jordan und Oliver Werz

Zusammenfassung: Das Abklingen einer Entzündung wurde bislang durch das Verschwinden von Entzündungsbotenstoffen erklärt, mit NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) wurde deren Produktion unterdrückt. Jüngste Studien zeigen jedoch, dass der Entzündungsrückgang ein aktiv gesteuerter Prozess ist, an dem spezialisierte pro-resolvierende Mediatoren (SPMs) beteiligt sind. Ihre Bildung wird durch das Komplex-Arzneimittel Tr14 (Traumeel® S) gefördert.

Entzündungsauflösung ist ein aktiv gesteuerter Prozess

Nahezu alle Verletzungen und Gewebeschäden sind mit Entzündungen verbunden, die als Teil des Heilungsprozesses helfen, geschädigtes Gewebe zu reparieren und die Homöostase wiederherzustellen. Eine unzureichende Entzündungsauflösung (resolution) erhöht das Risiko für die Entwicklung einer persistierenden, „stillen“ Entzündung (silent inflammation), die zu chronischen Schmerzen, bleibenden Gewebeschäden und Fibrosierungen führen kann [1]. Eine gezielte Förderung der Entzündungsauflösung kann diese Risiken verringern, Schmerzen lindern und die Heilung verbessern.

Lange Zeit nahm man an, dass die von Arachidonsäure abgeleiteten Entzündungsmediatoren (Eikosanoide wie Thromboxane, Prostaglandine und Leukotriene) entscheidend für die Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses seien. Diese Vorstellung prägte auch die pharmakologische Intervention, basierend auf der Annahme, dass Entzündungen enden, wenn der Auslöser wegfällt oder keine Mediatoren mehr produziert werden. In der Klinik traten jedoch trotz Medikation anhaltende Entzündungen auf, die mit diesem Modell schwer zu erklären waren. Infolgedessen nahm die Grundlagenforschung den gesamten Entzündungsprozess und dessen pharmakologische Modulation näher unter die Lupe. So entdeckten Wissenschaftler, dass zum Beispiel Glucocorticoide, die immunsupprimierend wirken, jedoch auch die Wundheilung stören, oder NSAIDs wie Coxibe ein erhöhtes Risiko für arterielle Ischämien haben. Weiterhin fand man heraus, dass die Entzündungsauflösung kein passiver Vorgang ist, bei dem lediglich keine Entzündungsmediatoren mehr gebildet werden, sondern ein aktiver gesteuerter

Prozess unter Beteiligung spezialisierter Zellen und spezieller, auflösungsfördernder Mediatoren [1].

Das Multikomponenten-Arzneimittel Tr14 (Traumeel® S) hat einen positiven Effekt auf Erkrankungen, denen ein Entzündungsgeschehen zugrunde liegt. Neben Beobachtungsstudien zeigten auch randomisierte klinische Studien, die im Vergleich mit NSAIDs oder Placebo durchgeführt wurden, die grundsätzliche Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Tr14 [2, 3]. Vor dem Hintergrund der jüngsten Erkenntnisse zur Auflösung des Entzündungsprozesses wurden nun weitere präklinische Untersuchungen durchgeführt, um zu verstehen, ob und gegebenenfalls wie Tr14 die Inflammationsresolution auf zellulärer und molekularer Ebene beeinflusst [3].

Bildung spezialisierter pro-resolvierender Mediatoren als neues Target

In frühen Stadien der Entzündung werden vor allem pro-entzündliche Zytokine generiert, die die Bildung von Makrophagen des M1-Phänotyps anregen, welche an der Produktion pro-inflammatorischer Lipidmediatoren (LMs) beteiligt sind (**Abb. 1**). Die pro-inflammatorischen LMs umfassen Leukotriene (LTs) und Prostaglandine (PGs), die aus Arachidonsäure (AA) durch die initiale Wirkung der Schlüsselenzyme 5-Lipoxygenase (5-LOX) bzw. den Cyclooxygenasen (COX-1 und -2) gebildet werden. NSAIDs blockieren die Biosynthese der PGs und unterdrücken dadurch die wichtigsten Entzündungszeichen. Während der Auflösungsphase kommt es dann zu einer Veränderung der Makrophagen: Pro-inflammatorische M1-Makrophagen ändern ihren Phänotyp und werden zu resolutionsfördernden M2-Makrophagen, die zugleich sogenannte spezialisierte

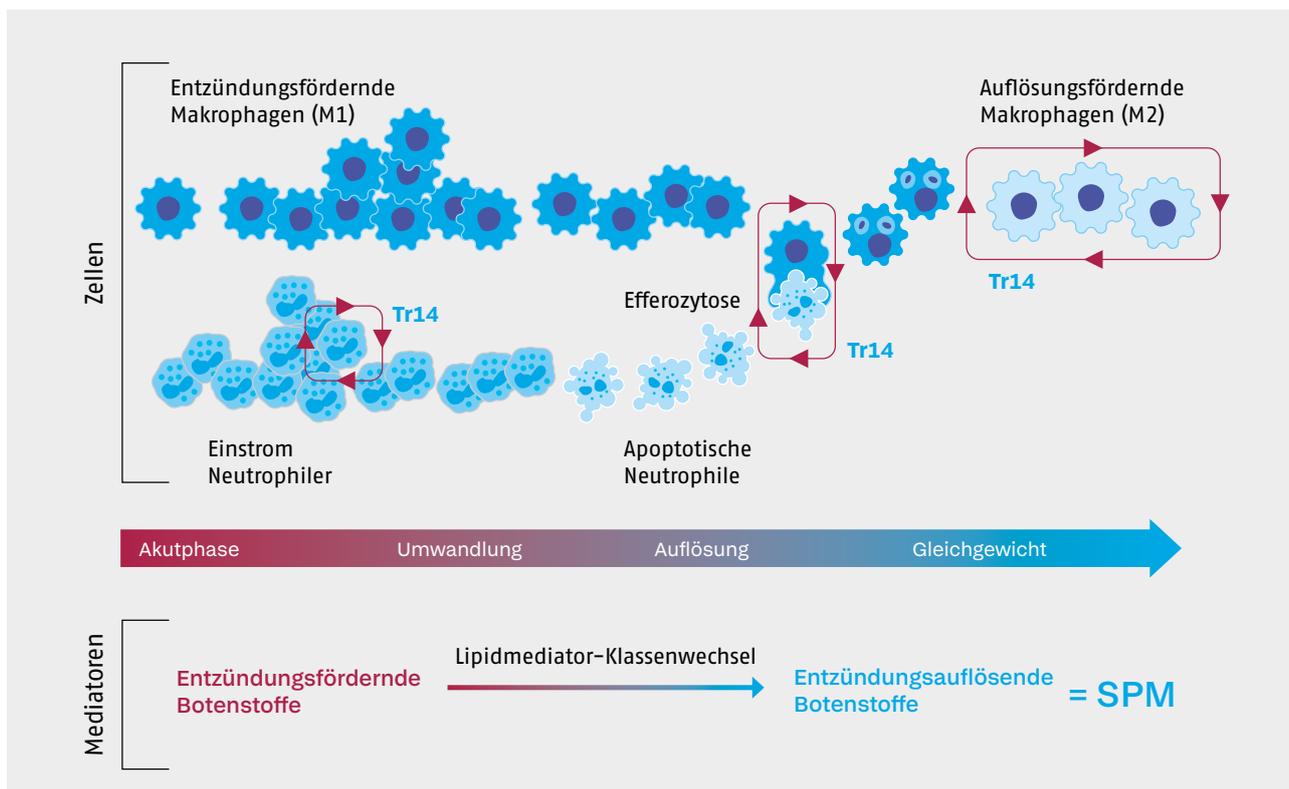


Abb. 1. Schematische Darstellung einiger Schlüsselemente des Entzündungsprozesses: In frühen Entzündungsstadien dominieren entzündungsfördernde Botenstoffe, neutrophile Granulozyten und M1-Makrophagen. Im Verlauf kommt es zur Phagozytose der Neutrophilen durch Makrophagen (Efferozytose) sowie dem Dominieren von auflösungsfördernden M2-Makrophagen. Auf Ebene der Mediatoren findet der Lipidmediator-Klassenwechsel statt, so dass in späteren Phasen wiederum spezialisierte pro-resolvierende Mediatoren (SPMs) dominieren [©Heel].

pro-resolvierende Mediatoren (SPMs) produzieren. Zu den resolutionsfördernden SPMs zählen Lipoxine (LXs), Resolvine (Rvs), Maresine (MaRs) und Protektine (PDs), die neben der 5-LOX mithilfe weiterer Lipoxygenasen, nämlich der 12-/15-LOX, aus Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure gebildet werden. Diese SPMs wirken an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren auf verschiedenen Immunzellen und bewirken die adäquate Auflösung der Entzündung, zum Beispiel durch die Begrenzung einer übermäßigen Infiltration von Neutrophilen. Weiterhin reduzieren sie die Bildung pro-inflammatorischer Zytokine und stimulieren die Phagozytose bzw. Efferozytose apoptotischer Zellen. Aus pharmakologischer Sicht erscheint es daher naheliegend, die Auflösung einer Entzündung zum Beispiel durch eine gezielte Stimulation der endogenen SPM-Produktion zu fördern, wie sie bereits nach Anwendung von Naturprodukten beobachtet wurde. Eine präklinische Studie zeigte, dass Tr14 ebenfalls diese resolutionsfördernde Wirkung entfalten kann [3]. Tr14 enthält 14 pflanzliche und mineralische Inhaltsstoffe, die nach den Vorschriften der European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) gewonnen wurden. Ausgangsstoffe der 12 pflanzlichen Komponenten sind Frischpflanzen, deren Gehalt sich im Arzneimittel Tr14 auf 232 µg/ml summiert [3].

Neutrophilen-Infiltration in vivo signifikant gesenkt

Für In-vivo-Experimente wurde ein validiertes Inflammations-Maus-Modell verwendet, bei dem durch

intraperitoneale (i.p.) Gabe von Zymosan eine Peritonitis induziert wird. Die Mäuse erhielten täglich über einen Zeitraum von sechs Tagen vor (prophylaktische Gabe) bzw. vier und acht Stunden nach (therapeutische Gabe) der Zymosan-Injektion Tr14 in niedriger (1,5 ml/kg) bzw. hoher Dosierung (3 ml/kg) oder 0,9%ige Kochsalzlösung als Vergleich. Die maximale Zellinfiltration wurde vier Stunden nach der Zymosan-Injektion (i.p.) erreicht. Das Infiltrat enthielt überwiegend Neutrophile (PMNs), deren Anzahl durch die prophylaktische Gabe der niedrigeren Tr14-Dosis nach acht Stunden signifikant ($p < 0,01$) verringert wurde. In der Untersuchung verkürzte Tr14 das Resolutionsintervall R_i (= Zeitintervall zwischen dem Zeitpunkt T_{max} , bei dem die höchste PMN-Zahl gemessen wurde, und dem Zeitpunkt T_{50} , bei dem die PMN-Zahl auf die Hälfte des Maximalwerts abgesunken ist) mit der höheren Dosis um 1,3 und mit der niedrigeren Dosis um 5,9 Stunden (Abb. 2) [3]. Interessanterweise steigerte die höhere Tr14-Dosis die Anzahl der an der Efferozytose beteiligten Makrophagen nach vier Stunden signifikant ($p < 0,05$), was bei der niedrigeren Dosis sowie bei späteren Zeitpunkten nicht der Fall war (Abb. 2).

Klassenwechsel von pro-inflammatorischen zu pro-resolvierenden Lipidmediatoren

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte die therapeutische Gabe von Tr14 die Produktion von Resolvinen sowohl in der frühen (nach 24 Stunden; $p < 0,05$) als auch in der späten Auflösungsphase (nach 15 Tagen; $p < 0,01$) der Entzündung signifikant (Abb. 3). Die prophylaktische Behandlung

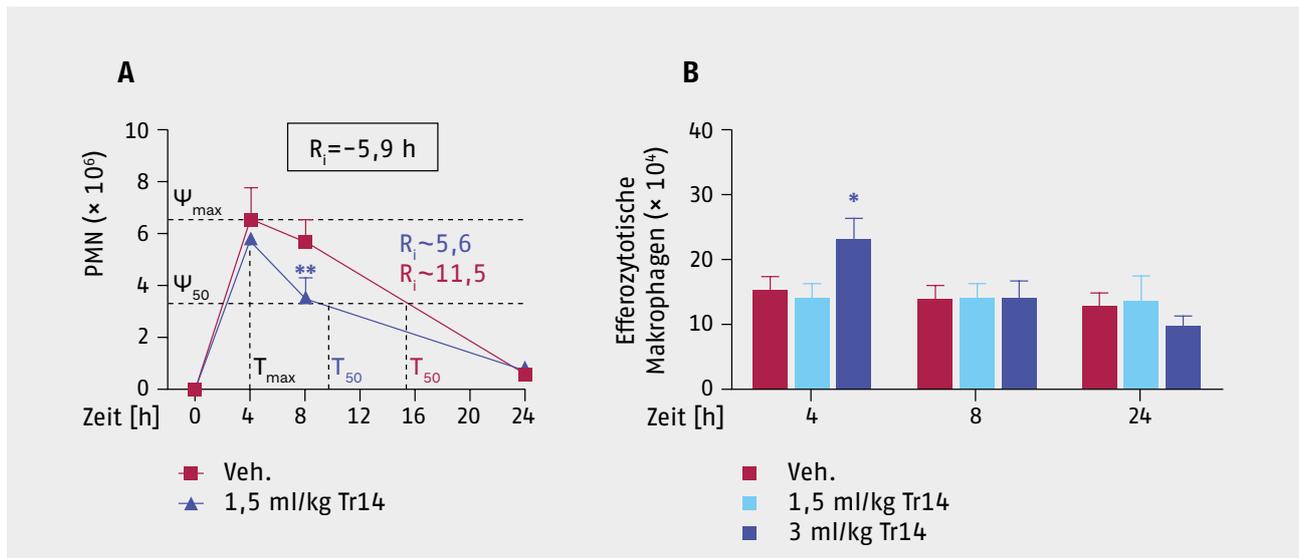


Abb. 2. Prophylaktische Gabe von Tr14 bei Zymosan-induzierter Peritonitis: (A) Verkürztes Resolutionsintervall: Darstellung der Anzahl der Neutrophilen im Exsudat in Abhängigkeit von der Zeit. Im Vergleich zu Vehikel (Veh.) senkte Tr14 (1,5 ml/kg) die Anzahl an Neutrophilen (PMN) nach 8 Stunden signifikant und verkürzte das Resolutionsintervall (R_i) der Entzündung um 5,9 Stunden. (B) Verstärkte Efferozytose: Darstellung der Anzahl der Makrophagen in Abhängigkeit von der Zeit. Im Vergleich zu Vehikel erhöhte die höhere Dosis Tr14 (3 ml/kg) die Anzahl der an der Efferozytose beteiligten Makrophagen nach 4 Stunden signifikant [3]. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

mit Tr14 hatte zwar keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtproduktion von LMs, jedoch erhöhte sie das Verhältnis von SPMs (PD1, MaR1, RvD2, RvD5 und LXA₄) gegenüber den von COX gebildeten LMs (PGE₂ und TXB₂), was darauf hindeutet, dass Tr14 einen Lipidmediator-Klassenwechsel von pro-inflammatorischen zu pro-resolvierenden LMs fördert (Abb. 4).

Tr14 verschiebt Lipidmediator-Profil während der Makrophagen-Polarisierung

In vitro wurde die Fähigkeit untersucht, ob Tr14 in der Lage ist, die Polarisation der Makrophagen zum M1- und M2-Makrophagentyp zu beeinflussen. Hierbei wurden Makrophagen mit niedriger (0,1 %) bzw. hoher (10 %) Dosierung Tr14 behandelt und 48 Stunden jeweils mit LPS/IFN- γ zu M1-Makrophagen bzw. mittels IL-4 zu M2-Makrophagen polarisiert. Diese Makrophagen wurden dann mit *Staphylococcus aureus* inkubiert und die gebildeten LMs analysiert. Hierbei wurde vor allem bei den polarisierten

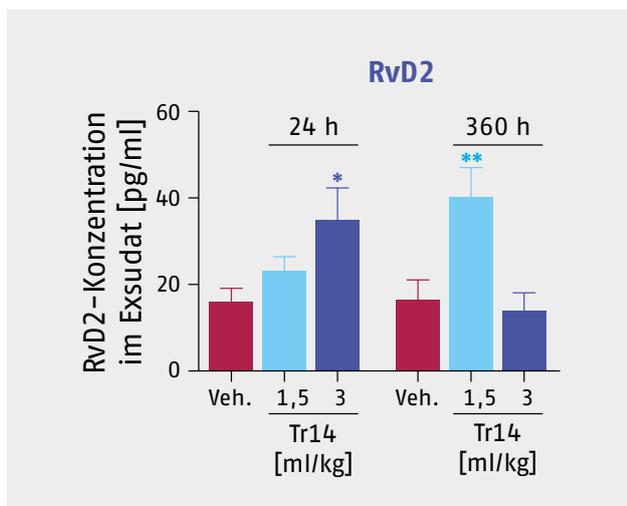


Abb. 3. Verstärkte Produktion von auflösungsfördernden Lipidmediatoren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Vehikel (Veh.) erhöhte Tr14 nach therapeutischer Gabe die Produktion von Resolvinen (hier: RvD2) sowohl in der frühen (nach 24 Stunden) als auch in der späten Auflösungsphase (nach 15 Tagen) der Entzündung signifikant (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$) [3].

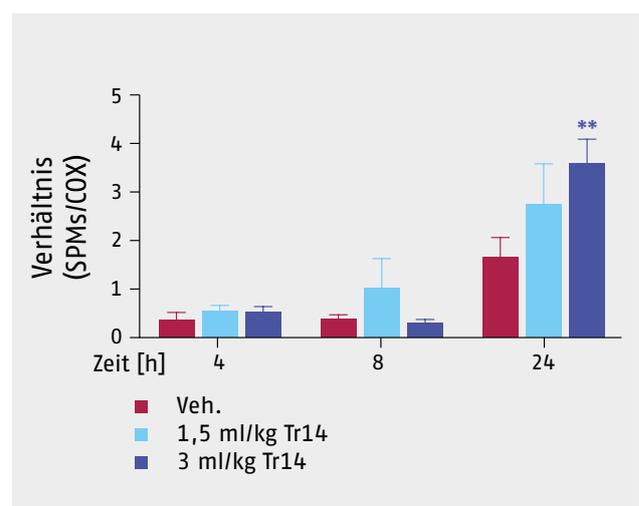


Abb. 4. Erhöhtes Verhältnis von auflösungsfördernden Lipidmediatoren im Vergleich zu COX-Produkten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Vehikel erhöhte Tr14 24 Stunden nach prophylaktischer Gabe das Verhältnis von auflösungsfördernden Mediatoren (SPMs) zu COX-assoziierten, entzündungsfördernden Mediatoren (PGE₂ und TXB₂) signifikant (** $p < 0,01$) [3].

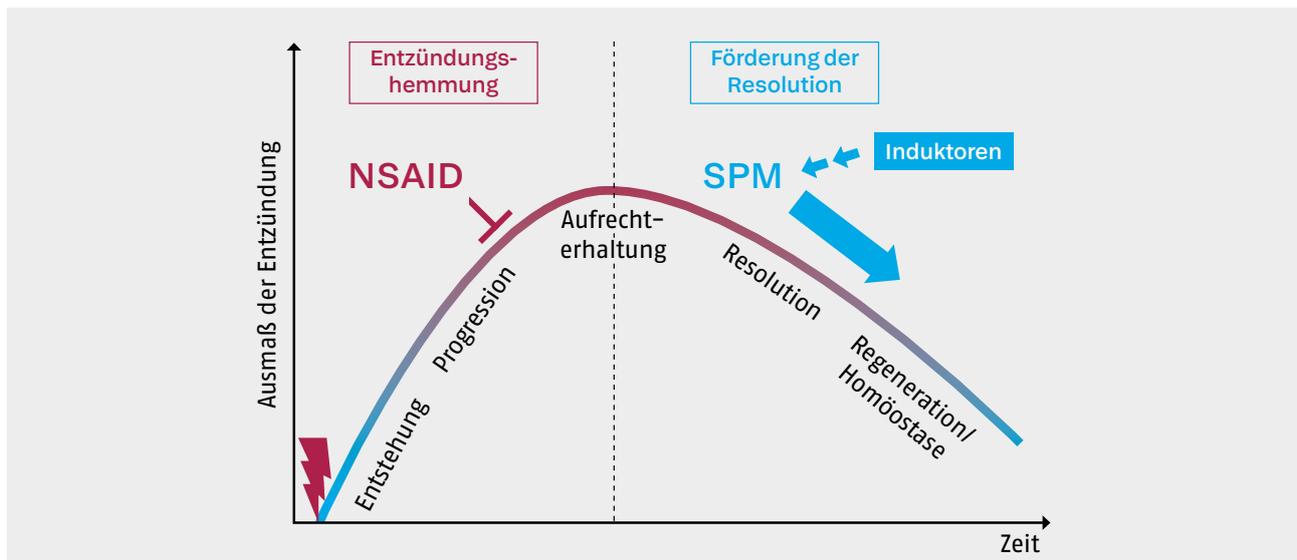


Abb. 5. Schematischer Verlauf einer muskuloskelettalen Entzündung und deren Beeinflussung durch NSAID bzw. SPM. In der Forschung dürfte neben der Entzündungshemmung zukünftig die Förderung der Resolution vermehrt im Fokus stehen. (Modifiziert nach [4])

M2-Makrophagen eine verstärkte Bildung von 15-LOX-1-vermittelten LMs, insbesondere SPMs, beobachtet. Im Vergleich dazu verringerte Tr14 den Anteil an 5-LOX-vermitteltem LTB₄ bzw. COX-vermitteltem PGE₂, was darauf hindeutet, dass Tr14 die LM-Bildung während der Polarisierung von Makrophagen in Richtung eines resolutionsfördernden LM-Profiles verschiebt [3].

Effekte auf molekularer Ebene erklären unterschiedliches (Neben-)Wirkungsprofil

Wie die Ergebnisse der Studie zeigen, fördert Tr14 die Auflösung einer Entzündung. Es konnte gezeigt werden, dass Tr14 das Resolutionsintervall verkürzt und die Efferozytosekapazität der Makrophagen erhöht. Auf Ebene der Botenstoffe zeigt sich keine Reduktion von pro-inflammatorischen Mediatoren wie PGs und LTs, sondern vielmehr eine Erhöhung von auflösungsfördernden Mediatoren wie Resolvinen, wodurch sich auch das Verhältnis von SPMs zu COX-Produkten verändert. Demnach ruft Tr14 auch nicht die für NSAIDs typischen gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen hervor, da diese im Wesentlichen aus einer COX-Inhibition resultieren. Statt die Entzündung zu hemmen, fördert Tr14 den Auflösungsprozess (Abb. 5), was sich in verkürzten Resolutionsintervallen und einer erhöhten Anzahl efferozytotischer Makrophagen widerspiegelt, die für die Beseitigung apoptotischer PMNs und zellulärer Trümmer, die zu Beginn der Entzündung produziert werden, wichtig sind. Die Ergebnisse der vorliegenden In-vitro/In-vivo-Studie liefern damit einen interessanten Beitrag zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus und unterstützen die zahlreichen klinische Berichte über die analgetische Wirkung von Tr14.

Literatur

1. Serhan CN, Sulciner ML. Resolution medicine in cancer, infection, pain and inflammation: are we on track to address the next Pandemic? *Cancer Metastasis Rev* 2023;42:13–17. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10091-5>
2. Gerdesmeyer L, Vester J et al. Topical treatment is effective and safe for acute ankle sprains: The multi-center double-blind randomized placebo-controlled TRAUMED trial. *J Clin Med* 2024;13:841. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13030841>
3. Jordan PM, van Goethem E et al. The natural combination medicine Traumeel (Tr14) improves resolution of inflammation by promoting the biosynthesis of specialized pro-resolving mediators. *Pharmaceuticals* 2021;14:1123. Doi: <https://doi.org/10.3390/ph14111123>
4. Werz O. Neue Strategien der Entzündungstherapie [“New Strategies of Inflammation Therapy.”] *Sportärztezeitung* 2023;(01). <https://sportaerztezeitung.com/rubriken/ernaehrung/13552/neue-strategien-der-entzuendungstherapie/>

Interessenskonflikt: Keine Interessenskonflikte.

Offenlegung: Publikation finanziert von Heel GmbH, Baden-Baden.

Informationen zum Manuskript

Eingereicht am: 05.11.2024

Akzeptiert am: 10.01.2025

Veröffentlicht am: 05.02.2025