

http://samento.com.ec/sciencelib/articles/toaf_randomized.pdf

**Erich Mur, Frank hartig, Günther Eibl en Michael Schirmer;
Randomized Double Blind Trial of an Extract from the
Tentacyclic Alkaloid-Chemotype of Uncaria tomentosa for the
Treatment of Rheumatoid Arthritis.
J Rheumatol 2002;29:678-81**

Samenvatting

Doel

Om de veiligheid en effectiviteit te evalueren van een plantenextract van het pentacyclische chemotype van *Uncaria tomentosa* (UT) bij patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA).

Methoden

Veertig patiënten die sulfasalazine of hydrochloroquine behandeling ondergingen werden opgenomen in een gerandomiseerde 2 fasen studie van 52 weken. Tijdens de eerste fase (24 weken, dubbelblind, placebo gecontroleerd), werden de patiënten behandeld met een UT-extract of placebo. In de tweede fase (28 weken) kregen alle patiënten het plantenextract.

Resultaten

Vierentwintig weken behandeling met het UT-extract resulteerde in een vermindering van het aantal pijnlijke gewrichten vergeleken met placebo (met 53,2% vs. 24,1%; $p=0,044$). Patiënten die het UT-extract slechts gedurende de tweede fase kregen ervoeren een vermindering in het aantal pijnlijke ($p=0,003$) en gezwollen gewrichten ($p=0,007$) en de Ritchie Index ($p=0,004$) vergeleken met de waarden na 24 weken placebo. Er werden slechts minder belangrijke [bij]werkingen waargenomen.

Conclusie

Deze kleine inleidende studie laat relatieve veiligheid en matig nut zien voor de gevoelige gewricht telling van een zeer gezuiverd extract van het pentacyclische chemotype van UT bij patiënten met actieve RA die sulfasalazine of hydroxychloroquine gebruikten.

Key Indexing Terms

rheumatoid arthritis
Clinical trial
Uncaria tomentosa
complementary medicine

Volledige artikel

Uncaria tomentosa (Willd.) DC. is een reusachtige klimplant van de Rubiaceae familie, Cinchonoidae subfamilie, die groeit in het regenwoud van Peru. Vanwege haar gebogen doornen, is deze klimplant, tezamen met 16 andere verschillende

plantesoorten, ook genoemd 'uña de gato' in het Spaans en 'cat's claw' in het Engels. Wetenschappelijke en commerciële belangstelling in *Uncaria tomentosa* (UT) werd gewekt door verslagen van wonderbaarlijke genezingen van ziekten zoals artritis, kanker, astma, maagzweren, ontsteking van de urinewegen, abcessen en stoornissen van wondgenezing.

Pogingen om potentieel therapeutische componenten uit deze plant te extraheren leidde tot de ontdekking van 2 chemotypen van UT met een verschillend patroon van tetracyclische (TOA) of pentacyclische oxindole alkaloiden (POA). (1) Quinovic acid glycosides, sterolen, epicatechine en andere veel voorkomende bestanddelen werden aangetroffen in beide chemotypen. De POA's bleken immuunmodulerende effecten te hebben. Behalve verhoging van de fagocytose, zoals beschreven voor andere aan planten ontleende immuunmodulatoren, (2) werd aangetoond dat POA's de proliferatie van zeer geactiveerde lymfocyten inhibeerde en tegelijk de proliferatie van rustende of zwak geactiveerde lymfocyten stimuleerde. Deze effecten werden antagonistische geïnhibeerd door TOA's. (3)

Van UT afgeleide preparaten worden reeds gebruikt als complementaire medicatie, zonder, echter, voldoende klinisch bewijs of veiligheid en effectiviteit. We startten een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie om de effecten te evalueren van een goed gekenmerkt en gestandaardiseerd TOA-vrij UT-extract bij patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) behandeld met sulfasalazine of hydroxychloroquine.

Materialen en methoden

Patiënten

Veertig patiënten in de leeftijd van 20 jaar of meer die voldeden aan de American College of Rheumatology criteria voor RA met Steinbrocker functional class II of III werden opgenomen in de studie. De ziekte werd als actief beschouwd wanneer aan 3 van de volgende 4 criteria werd voldaan: ≥ 6 pijnlijke gewrichten, ≥ 3 gezwollen gewrichten, ochtendstijfheid > 30 min., bloedbezinkingssnelheid (BSE) > 25 mm/uur, of C-reactive protein (CRP) $> 20,0$ mg/l. Alle patiënten waren behandeld met sulfasalazine of hydroxychloroquine gedurende een periode van tenminste 6 maanden; in de 6 weken voorafgaande aan de opname in de studie, moesten de patiënten stabiele doses van deze geneesmiddelen gebruiken. Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en prednisolon tot 10 mg/dag of haar equivalent waren toegestaan.

Patiënten met coëxisterende hematologische, renale, hepatische, cardiovasculaire, neurologisch of psychologische ziekten werden uitgesloten. Chronische infectie of een manifestatie van neoplasma in de medische anamnese werden beschouwd als redenen voor uitsluiting. Patiënten met een

geschiedenis van alcohol of drugsmisbruik en diegenen met een bekend slechte 'compliance' [het opvolgen van de therapie] werden uitgesloten. In de 4 weken voor en tijdens de loop van de studie werd de patiënten niet toegestaan om intra-articulaire, intramusculaire steroïde injecties te krijgen of in het bindweefsel. Zwangere vrouwen en zogende moeders werden niet in de studie opgenomen. De studie werd goedgekeurd door de plaatselijke ethiekcommissie en geschreven geïnformeerde toestemming werd verkregen van alle patiënten.

Studie ontwerp

De studie werd uitgevoerd in 2 fasen aan de Reumatologische Poliklinische unit van het Universiteitsziekenhuis van Innsbruck. In de eerste fase van 24 weken, was de studie ontworpen om gerandomiseerd, dubbelblind en placebo gecontroleerd te zijn. Gedurende deze periode kregen de patiënten 3 keer daags één capsule van het plantextract of een placebo terwijl ze doorgingen met hun antireumatische therapie. In de tweede fase kregen alle patiënten het plantextract.

Klinische bepaling werd altijd verricht door dezelfde onderzoeker (EM) aan het begin van de studie en bij 4, 8, 16, 24, 36 en 52 weken erna. Het aantal gezwollen (van 66) en pijnlijke gewrichten (van 68) en de Ritchie Index (6) werden bepaald, en de patiënten werd gevraagd om de pijn en ziekteactiviteit te beoordelen met een visuele analoge schaal (VAS). De ochtendstijfheid werd gemeten op een 5-staps schaal (0= geen ochtendstijfheid, 1= <30 min, 2= 30-60 min., 3= 1-2 uur, 4= 2-4 uur, 5= >4 uur). Bij de aanvang van de studie, met 24 weken erna, en op het eind van de studie werd de functionele capaciteit van de patiënten bepaald met de Health Assessment Questionnaire (HAQ). (7) De veiligheid werd gecontroleerd door lichamelijk onderzoek, bloeddruk, polsfrequentie en lichaamstemperatuur en lichaamsgewicht metingen. Laboratoriumstudies bestonden uit BSE, CRP, reumafactor (RF), antinucleaire antilichamen, volledige bloedtelling en lever- en niervariabelen.

Studiemedicatie

Krallendorn(R) capsules (Immodal Pharmaka GmbH, Volders, Tyrol, oostenrijk bevatten 20 mg van een waterig zuur-geëxtraheerd droog extract van Radix Uncariae tomentosae (Willd.) DC. mod. pent., met 14,7 mg/g POA en geen TOA. Lactose 130 mg met ascorbinezuur 200 mg per capsule werden gebruikt als vulstof. Met uitzondering van het actieve ingrediënt had de placebo dezelfde ingrediënten.

Statistische analyse

Een 'intent-to-treat' analyse werd verricht. Beschrijvende statistiek bestond uit gemiddelde (mean) waarden met standaarddeviaties. Voor vergelijking van afhankelijke

variabelen op verschillende tijdstippen werden de nonparametrische Wilcoxon- en de Friedmantest gebruikt; de Mann-Whitneytest werd toegepast voor vergelijking tussen het UT-extrakt en de placebogroep. Een p-waarde $< 0,05$ werd beschouwd als significant. Statistische berekeningen werden verricht met SPSS versie 9.0.

RESULTATEN

Demografische gegevens

Kenmerken van de patiënten worden gepresenteerd in Tabel 1. Er was geen statistisch verschil tussen de 2 groepen met betrekking tot geslacht, ziekteduur, medicatie, inname van corticosteroïden en klinische en laboratoriumwaarden met uitzondering van CRP (hogere waarden in de placebogroep).

Van 40 personen werden er 19 gerandomiseerd (willekeurig gekozen voor de placebo- en 21 voor de UT-extractgroep). Tijdens de studie viel er één patiënt van elke groep uit vanwege bijwerkingen, en één patiënt van het plantenextract trok zich terug na één maand behandeling met het UT-extract wegens ineffectiviteit van het geneesmiddel.

Klinische effectiviteit. Fase 1 (UT-extract of placebo)

Vergelijking van de 2 groepen aan het eind van de eerste fase van de studie toonde aan dat patiënten in de plantenextractgroep minder pijnlijke gewrichten hadden dan die van de placebogroep (vermindering met 53,2 vs 24,1%; $p=0,044$). Er werden geen verschillen waargenomen tussen de 2 groepen voor andere variabelen.

Bij de patiënten die het plantenextract werd gegeven was er een vermindering in het aantal gevoelige gewrichten ($p=0,001$), Ritchie Index ($p=0,002$), en de duur van ochtendstijfheid ($p=0,002$) na 24 weken vergeleken met de gewaardeerde 'baseline', terwijl bij de placebopatiënten het aantal gevoelige gewrichten, Ritchie Index, en duur van de ochtendstijfheid niet significant verminderd waren (Figuren 1 en 2). Er werden geen veranderingen gedetecteerd voor het aantal gezwollen gewrichten, patiënt beoordeling van ziekteactiviteit, subjectieve beoordeling van pijn, en de laboratoriumvariabelen behalve voor een toename in de waarde van RF bij de placebogroep ($p=0,041$).

Fase 2 (UT-extract)

Verdere inname van het UT-extrakt resulteerde in een verminderd aantal gevoelige gewrichten ($p < 0,001$), Ritchie Index ($p = 0,001$), en duur van de ochtendstijfheid ($p = 0,004$) vergeleken met de baseline waarden bij Week 0 (Figuur 1). Er werden geen veranderingen gevonden voor de andere klinische variabelen en de laboratoriumwaarden.

Bij patiënten die alleen gedurende de tweede fase het plantenextract kregen, was er een vermindering in het aantal pijnlijke gewrichten ($p = 0,003$), aantal gezwollen gewrichten

($p = 0,007$), en Ritchie Index ($p = 0,004$) vergeleken met de waarden waargenomen aan het einde van hun placebobehandeling (Figuur 2). Er was een afname in de intensiteit van pijn en ziekteactiviteit zoals beoordeeld door de patiënten en de duur van ochtendstijfheid; geen van deze veranderingen bereikte echter statistische significantie. Onder de laboratoriumwaarden was er een vermindering in de RF van 135 naar 32; ook dit, tezamen met de andere laboratoriummetingen, was niet statistisch significant.

Er was in zowel de ene als de andere groep geen verandering van de HAQ vergeleken met baselinewaarden of het einde van de eerste fase.

Veiligheid

Tijdens de eerste fase traden bijwerkingen op bij 12 patiënten van elke groep (Tabel 2). Eén patiënt die het UT-extrakt gebruikte trok zich terug van de studie ten gevolge van [owing] gastritis en één patiënt van de placebogroep wegens diarree. In de tweede fase werden 7 andere bijwerkingen gezien, waarvan geen duidelijk kon worden toegeschreven aan het gebruik van het geneesmiddel. Er werden geen belangrijke bijwerkingen gezien bij de actieve en de placebogroep.

BESPREKING

Een toenemend aantal patiënten met RA zijn sceptisch over de conventionele antireumatische medicatie. Er is beschreven dat tot 40% der reumatologiepatiënten in de loop van hun ziekte een arts of therapeut in de complementaire geneeskunde bezoekt. (8) Falen van orthodoxe geneesmiddelen om voldoende verlichting van symptomen te brengen en zorg over potentiële bijwerkingen zijn de belangrijkste redenen waarom patiënten zich tot complementaire benaderingen wenden. (9)

Veel patiënten geloven dat van planten afkomstige geneesmiddelen minder bijwerkingen hebben, maar tenminste enige effectiviteit. Aldus worden extracten van een reeks planten wijd en zijd gebruikt door patiënten met reumatische ziekten, hoewel de effectiviteit van de meerderheid van deze preparaten niet met adequaat bewijs is bewezen [substantiated]. Bovendien is er beschreven dat sommige kruidentherapieën klinisch relevante bijwerkingen hebben. Deze feiten in overweging genomen is er een vraag naar research omtrent de effectiviteit en veiligheid van dit soort complementaire geneeskunde. (10-12)

Geselecteerde planten van *Uncaria tomentosa* hebben een lange traditie bij de Ashaninka-indianen van Peru als remedie voor reumatische ziekten. (1) In vitro onthulde een UT-extrakt dat POA bevatte een immuunmodulerend effect, dat antagonistisch geïnhibeerd wordt door TOA. (3) Er werd aangetoond dat een alkaloïde-vrij extract van UT DNA-reparatie verhoogde. (13) Er is beschreven dat een ander UT-extrakt dat POA bevatte, de productie van tumor necrosis factor inhibeerde en

antioxidatieve effecten heeft. (14) Informatie omtrent de klinische effectiviteit van UT bij patiënten met reumatische ziekten is echter heel schaars.

Deze studie laat zien dat een TOA-vrij extract van het pentacyclische chemotype van UT, in combinatie met sulfasalazine of hydroxychloroquine, wat gunstig klinisch effect heeft op RA-ziekte. Aan het eind van de placebo gecontroleerde fase van de studie was het aantal pijnlijke gewrichten verminderd bij met UT-extract behandelde patiënten vergeleken met de placebogroep, terwijl het aantal gezwollen gewrichten, de Ritchie Index en ochtendstijfheid niet beïnvloed waren. Follow-up van patiënten die behandeld waren over een totale periode van 52 weken onthulde voortgaande klinische verbetering, met een vermindering in het aantal gevoelige gewrichten, de Ritchie Index en ochtendstijfheid vergeleken met het uitgangspunt [baseline]. Deze resultaten suggereren dat dit TOA-vrije extract van het pentacyclische chemotype van UT een klinisch relevante adjunctief therapeutisch potentiaal heeft wanneer gecombineerd met conventionele ziekte modificerende geneesmiddelen, corticosteroiden en NSAID's. De dagelijkse dosering van 60 mg van een water zuur-geëxtraheerd droog TOA-vrij extract van UT kan worden beschouwd als goed verdragen en veilig. Er waren geen duidelijk aan het UT-extract toeschrijfbare bijwerkingen en zowel het aantal en de kwaliteit van de bijwerkingen van het UT-extract waren vergelijkbaar met het placebo. Of en in welke mate variaties in de toegepaste doses leiden tot veranderingen in tolerantie en effectiviteit behoeft in grotere placebo gecontroleerde dubbelblind trials te worden onderzocht [examined].

Het TOA-vrije extract van de het pentacyclische chemotype van UT dat werd toegediend in deze studie vertegenwoordigt [represents] een gezuiverd en goed omschreven middel dat een omschreven en gestandaardiseerd gehalte aan POA bevat, terwijl bij veel andere kruidenprodukten een duidelijke specificatie van hun ingrediënten ontbreekt. In feite variëren de meeste cat's claw producten die verkrijgbaar zijn in health food stores in kwaliteit en kwantiteit van hun inhoud. (15,16) Zowel de totale alkaloïde hoeveelheid als het percentage aan pentacyclische alkaloiden variëren over een grote range in de ongedefinieerde UT-extrakten. Zelfs verschillende batches van hetzelfde product kan aanzienlijke variaties van ingrediënten vertonen. (16)

Van fytochemisch standpunt zijn plantesoorten geen homogene bronnen van grondstof. Er is variatie van bestanddelen in veel plantensoorten afhankelijk van externe factoren zoals klimaat of licht, terwijl erfelijkheid de ontwikkeling verschillende chemotypen kan veroorzaken, zoals bij UT. Uit oogpunt van deze omstandigheden zijn er hoge maatstaven [standards] van verwerking [manufacturing] en kwaliteitscontrole bij de produktie nodig om kruidenremedies te verschaffen met een

duidelijke specificatie van hun ingrediënten. Hoewel er bewijs is voor de veiligheid en effectiviteit van sommige kruidentherapieën, kan dit soort behandeling alleen worden geaccepteerd voor behandeling van reumatische ziekte wanneer het specifieke preparaat een goed omschreven en gestandaardiseerde medicatie biedt waarvan aangetoond is dat deze effectief en veilig is in adequaat gecontroleerde klinische trials.

Betreffende [concerning] TOA-vrij extract van het pentacyclische chemotype van *Uncaria tomentosa*, op basis van haar relatieve veiligheid en bescheiden [modest] nut voor de gevoelige gewricht telling vergeleken met placebo aangetoond in deze kleine inleidende studie, wordt een grotere langere placebo gecontroleerde dubbelblind trial aanbevolen.

LITERATUURVERWIJZING

Zie origineel.

=====