

Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Brennnesselpflanzen sowie mit Nahrungsergänzungsmitteln oder Arzneimitteln auf der Basis von Brennnesselbestandteilen

1.) Möglicher Wirkmechanismus, wirksame Substanzen, vorhandene Präparate

Anwendung der Brennnessel

Brennnesseln (*Urtica*) bilden eine Pflanzengattung mit 30-70 Unterarten. In Deutschland am meisten verbreitet sind die Große (*Urtica dioica*) und die Kleine Brennnessel (*Urtica urens*) sowie die Röhricht-Brennnessel (*Urtica kioviensis*).

Brennnesseln werden seit Jahrhunderten als Nahrung (z.B. in Salaten und Suppen), als Tee und als Tiernahrung verwendet (Übersicht in [10]). Blätter, Stängel und Wurzeln werden in der Volksmedizin zur Wundbehandlung, als Diuretika, zur Behandlung von Gelenkschmerzen, als Anthelmintika und bei Atemwegserkrankungen benutzt (Übersicht in [12]). In Deutschland werden Brennnesselpräparate mit der Bezeichnung „Lebensmittel“ oder „Nahrungsergänzungsmittel“ angeboten. Sie enthalten die Blätter der Pflanze als Tee, Blätter oder Wurzeln in pulverisierter Form als Kapseln, oder Wurzelextrakte in Kapselform. Brennnessel-Hautöl (Brennnesselsaft und Olivenöl im Verhältnis 1:2) wird als Massageöl vertrieben. Die Anbieter dieser Produkte sprechen keine Empfehlungen für die Anwendung bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises aus, dafür finden sich allgemeine Hinweise wie „Verwendung in der Naturheilkunde“.

Für Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises werden in Deutschland mehrere Präparate mit Brennnesselblätter-Trockenextrakt als pflanzliche rezeptfreie, apothekenpflichtige Arzneimittel angeboten (Quelle: Gelbe Liste Pharmindex, www.gelbe-liste.de):

- Rheuma Hek forte 600mg® Filmtabletten und Rheuma Hek 268mg® Hartkapseln (Brennnesselblätter Trockenextrakt (8-10 : 1) Auszugsmittel: Ethanol).
- Hox alpha® Hartkapseln (Brennnessel-Blätter-Trockenextrakt 145 mg pro Kapsel (19-33:1); Auszugsmittel: Isopropanol 95%).
- Natu-lind 600mg® überzogene Tabletten (Brennnesselblätter-Trockenextrakt 600 mg pro 1 Tablette (5-10:1); Auszugsmittel: Ethanol)

Die Indikation für diese Präparate lautet: „Zur unterstützenden Behandlung rheumatischer Beschwerden“ (Fachinformation für Rheuma Hek forte von November 2020¹, für Hox alpha von Oktober 2022², Beipackzettel von Natu-lind Stand März 2014³).

Zusätzlich findet sich ein Präparat „Nurreiner Heilpflanzensaft Brennnessel®“ als Presssaft von *U. dioica* und *U. urens* (1:0,55-0,82). Im Beipackzettel heißt es unter „Anwendungsgebiete: ... Besserung von leichten Gelenkschmerzen. Das Arzneimittel ist ein traditionelles Arzneimittel, das ausschließlich auf Grund langjähriger Anwendung für das Anwendungsgebiet registriert ist.“⁴

Chemische und pharmakologische Zusammensetzung:

Für den Brenn-Effekt (lat. urere: brennen) der Brennnessel sind die Brennhaare der Pflanze auf der Blattoberseite und den Stängeln verantwortlich [12]. Diese bringen Substanzen wie Ameisensäure, Azetylcholin, Histamin und Serotonin in die Haut ein [10].

¹ <https://www.strathmann.de/pdf/GI/GI-08-Rheuma-Hek-forte-01-2022.pdf>

² <https://imedikament.de/hox-alpha/fachinformation>

³ <https://www.apotheken-umschau.de/medikamente/beipackzettel/natulind-600-mg-ueberzogene-tabletten-2680743.html>

⁴ <https://api.gebrauchs.info/2a3f2083016859d77d879148d212ba9fi>

Der Proteingehalt der Pflanze ist hoch. Getrocknete, pulverisierte Blätter haben einen Roh-Proteingehalt von 33,8%, dazu kommen 9,1% Rohfasern, 3,6% Fett und 37,4% Kohlehydrate [1]. Brennnesselblätter und -wurzeln enthalten zahlreiche Phytochemikalien wie Flavonoide, Phenolsäuren, Carotinoide, organische Säuren und Fettsäuren (Übersicht in [10, 12]). In den Wurzeln wurden zudem steroidähnliche Phytosterole nachgewiesen [8]. Die Zusammensetzung dieser Substanzen in der Pflanze unterscheidet sich zwischen einzelnen Pflanzenteilen und variiert mit dem Standort [20]. Zudem ist sie jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen [12].

Effekte in vitro und in Tiermodellen

In-vitro Experimenten haben mögliche anti-entzündliche Effekte von wässrigen oder ethanolischen Extrakten von *U. dioica* untersucht (Übersicht in [12]). Dabei wurden zellkultur-abhängige Zytokin-Assays [6, 13], Assays zur COX-1-Hemmung [11], Tiermodelle (Oedeminduktion an Rattenpfoten) [9] und ein experimentelles Modell der multiplen Sklerose [18] verwendet. Eine in-vitro-Studie an verschiedenen Zellkulturen zeigte die Hemmung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF-KappaB durch den Brennnesselblätter-Trockenextrakt IDS23 [25]. In mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) inhibierte IDS23 die Produktion von IL-2 und Gamma-Interferon nach Phythämagglutinin-Stimulation in vitro [16].

Die Behandlung von Ratten mit Kollagen-induzierter Arthritis mit einem oralen Phytopräparat, welches auch Brennnessel enthielt, führte zu einer leichten klinischen Besserung, aber nicht zu einer Veränderung des histologischen Bildes der Arthritis [14].

Assays zur COX-1-Induktion zeigten deutliche Varianzen zwischen Pflanzenextrakten aus unterschiedlichen Regionen [11]. Die Unterschiede konnten zum Teil durch den variablen Gehalt an Phenolsäuren und Hydroxyfettsäuren in den Proben erklärt werden, ein Hinweis darauf, welchen der zahlreichen Inhaltsstoffe potentiell anti-inflammatorische Effekte zuzuschreiben wären [11]. Ein dominierender phenolischer Bestandteil von *U. dioica* ist Caffeyol-Malinsäure [21], welcher von einigen Autoren als wesentliche anti-oxidative [5] und anti-inflammatorische [19] Substanz von Brennnesselpräparaten angesehen wird.

2.) Überblick über die wissenschaftliche Evidenz zur klinischen Wirksamkeit in der Literatur

Ergebnisse einer Pub-Med-Recherche:

Eine Pub-Med-Suche nach wissenschaftlichen Beiträgen zum Stichwort „*Urtica dioica*“ lieferte (Stand 12.7.2024) 856 Literaturstellen, zum Stichwort „stinging nettle“ 935 Referenzen. Davon sind 38 klinische Studien. Diese betreffen überwiegend nicht-rheumatologische Indikationen wie Prostatahyperplasie und Symptome im unteren Harntrakt (lower urinary tract symptoms), Diabetes und Hypertonie, sowie gynäkologische Anwendungen (Menopause-Symptome, Milchproduktion, Wundheilung nach Episiotomie). Die Mehrzahl der Studien verwendet Brennnesselkomponenten in Mischpräparaten mit anderen Phytotherapeutika wie *Rosa canina* (Hundsrose)[15]. Studien zu Diabetes und Prostatahyperplasie wurden sowohl mit Mischpräparaten [7, 17] als auch reinen Brennnesselzubereitungen [2, 3] durchgeführt. Es fanden sich 7 systematische Reviews zu *Urtica dioica*, davon waren 6 der Rolle dieser Pflanzenpräparate bei Diabetes und anderen nicht-rheumatologischen Problemen gewidmet.

Anwendung von frischen Brennnesselblättern bei Gelenkschmerzen

In der Naturheilkunde und Volksmedizin wurden frische Pflanzen direkt auf die Haut über schmerzenden Gelenken appliziert. Randall et al. führten strukturierte Interviews mit 18 Patienten mit überwiegend degenerativen Gelenkerkrankungen durch. Diese wurden über Zeitungsannoncen und Radiosendungen rekrutiert [23]. Möglicherweise wurden so vor allem Personen rekrutiert, die gute Erfahrungen mit der Pflanze gemacht hatten. Die Betroffenen hatten frische Brennnesselblätter für Sekunden bis wenige Minuten direkt auf die schmerzenden Stellen aufgetragen. Über eine Schmerzlinderung berichteten 17 von ihnen, die in einem Zeitraum zwischen 10 Minuten und weniger als 24 Stunden einsetzte und bei den meisten Anwendern auch bei wiederholter Applikation auftrat. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht angegeben, 14 von 18 berichteten über ein „nicht unangenehmes Wärmegefühl“ [23]. In einer randomisierten Cross-Over-Studie der gleichen Wissenschaftler drückten 17 Patienten mit Rhizarthrose frische Brennnesselblätter oder Placebo einmal täglich für 30 Sekunden auf das Daumensattelgelenk. Als Placebo dienten Blätter der Weißen Taubnessel (*Lamium album*)[24]. Nach einer Woche war eine kleine, aber statistisch signifikante Abnahme von Schmerzen auf einer visuellen Analogskala zu

verzeichnen. Die gleichen Autoren führten eine randomisierte kontrollierte Studie zur äußeren Anwendung von *U. dioica* bei schmerzhafter Gonarthrose durch, an der 42 Patienten teilnahmen [22]. Als Kontrolle dienten Blätter von *Urtica galeopsifolia*, einer Unterart ohne Brennhaare. Die Intervention bestand aus dem Aufdrücken frischer Blätter für insgesamt 6x 10 Sekunden für 7 Tage. Die Studie stellte keine signifikanten Unterschiede in den Outcome-Parametern (WOMAC-Schmerz-Score, Visuelle Analogskalen, Globale Patienteneinschätzung) zwischen beiden Gruppen fest [22].

Anwendung von Arzneimitteln auf der Basis von Brennesselextrakten für rheumatologische Indikationen

Der Inhaltsstoff von in Deutschland erhältlichen Brennesselpräparaten (IDS23) wurde *in vitro* [25] und *in vivo* untersucht: Eine Untersuchung an Gesunden zeigte keine Auswirkungen einer Einnahme dieser Substanz auf die Spiegel inflammatorischer Zytokine (die alle unterhalb der Nachweisgrenze lagen) [27]. Nach 7 und 21 Tagen Einnahme wurde eine verminderte Freisetzung von TNF-alpha und IL-1 beta aus LPS-stimulierten PBMC der Probanden gemessen sowie eine vermehrte Freisetzung von IL-6 ohne LPS-Stimulation [27]. *In vitro* ließ sich auch eine Hemmung der Synthese von Leucotrien B4 durch das Präparat messen. Die Ergebnisse lassen keine sicheren Rückschlüsse auf eine anti-arthritische Wirkung *in vivo* bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu. Für eine klinische Wirksamkeit der bezeichneten Arzneimittel gibt es keine veröffentlichten Untersuchungen. Ein Artikel im Deutschen Ärzteblatt von 1999 [26] verweist auf eine Anwendungsbeobachtung mit 8955 Patienten. Eine wissenschaftliche Publikation existiert dazu jedoch nicht.

Das Committee on Herbal Medicine Products (HMPC) der European Medicines Agency (EMA) veröffentlichte am 14.1.2010 einen „Assessement report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., folium“⁵. In dem Bericht werden 5 Anwendungsbeobachtungen (AWB) zu IDS23 aufgeführt, darunter die o.g. AWB an 8955 Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Arthrose. Die anderen AWB waren deutlich kleiner und hatten Patienten mit „entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen“ bzw. „verschiedenen, meist degenerativen rheumatischen Erkrankungen“ eingeschlossen. Keine dieser Untersuchungen liegt in wissenschaftlich publizierter Form vor⁶.

In der Schlussfolgerung heißt es dort unter „Assessor’s overall conclusions“⁷: “The traditional use of nettle leaf in minor articular pain is supported by pharmacological data, as IDS 23 hinders the building of cytokines IL-1 β and TNF- α ,... so the use of the nettle leaf extract might be useful.... Results of clinical studies in this therapeutic area are not sufficient to attribute an indication under well-established use. Nevertheless, the results support the plausibility of the traditional use in minor articular pain.”

3.) Mögliche Anwendungen in der Rheumatologie inclusive zu erwartender positiver Effekte

Die direkte Anwendung von frischen Brennesselblättern zur Therapie von Gelenkschmerzen kann in Einzelfällen als hilfreich empfunden werden. Von einer Anwendung sollte aber aufgrund der dürftigen Datenlage, der Kompliziertheit der Anwendung und der schlechten Steuerbarkeit zugunsten besser definierter pharmakologischer Therapieansätze abgeraten werden.

Präparate auf der Basis von Brennesselblätter-Trockenextrakt werden von den Herstellern „zur unterstützenden Behandlung rheumatischer Beschwerden“ empfohlen. Dieses Label erlaubt keine klare Einordnung der Präparate in ein rheumatologisches Behandlungskonzept.

4.) Mögliche Nebenwirkungen und Limitationen

Die Gefahr von relevanten Nebenwirkungen durch orale Brennesselpräparate wird als gering eingeschätzt. Berichte über derartige Komplikationen finden sich in der Literatur nicht. Das allergene Potential von Brennesselpollen ist sehr gering [28]. Bei Anwendung frischer Brennesselblätter auf die Haut kommt es zu einer Kontaktdermatitis, die bei empfindlichen Personen zu anhaltenden Schmerzen, Hautirritationen und möglichen Schockreaktionen führen kann [4].

In den Fachinformationen von Rheuma-Hek, Hox alpha und Natu-lind wird die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen, Brennesselpresssaft nicht für Personen unter 18 Jahre.

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-urtica-dioica-l-urtica-urens-l-folium_en.pdf, abgerufen am 12.6.2024

⁶ Ebenda S. 23 ff

⁷ Ebenda S. 29

Die Fachinformationen von Hox Alpha⁸ und Rheuma-Hek⁹ enthalten Warnhinweise zu Wechselwirkungen mit Antidiabetika und Vitamin-K-Antagonisten. Als Nebenwirkungen werden dort angegeben: Gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (z. B. als Pruritus, Exanthem, Urticaria) sowie Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Durchfall und Erbrechen) und vermehrter Harndrang. Sehr selten Anstieg des Blutzuckers bei Patienten mit Diabetes mellitus, der nach Absetzen des Arzneimittels wieder zurückging. Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und Magen-Darm-Beschwerden werden auch für Natu-lind¹⁰ und Brennesselpresssaft¹¹ angegeben, ohne Angabe der Häufigkeit.

Prinzipiell besteht das Problem, dass es durch die Behandlung mit Brennesselpräparaten zur Verzögerung einer wirksamen und indizierten Therapie einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung kommen kann.

5.) Abschließende Empfehlung der Kommission

Die wissenschaftliche Evidenz reicht nicht aus, um die Verschreibung und Anwendung von Brennesselpräparaten für Patienten mit Symptomen aufgrund eines definierten entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildes zu empfehlen.

Die Effekte von Bestandteilen aus Brennesselextrakten auf Entzündungsmediatoren in vitro erlauben keine Rückschlüsse darauf, dass entzündungshemmende Bestandteile der Pflanze in vivo wirksam werden. Systematische kontrollierte klinische Studien an Fallkollektiven mit klar umrissenen rheumatologischen Krankheitsbildern sind nicht vorhanden.

Besteht aus rheumatologischer Sicht keine Indikation für eine neue oder intensiviertere antirheumatische Therapie, aber ein dringender Behandlungswunsch auf Seiten des Patienten, muss von einer vom Patienten initiierten Behandlung mit den im Handel befindlichen Brennesselpräparaten nicht abgeraten werden.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Adhikari BM, Bajracharya A, Shrestha AK (2016) Comparison of nutritional properties of Stinging nettle (*Urtica dioica*) flour with wheat and barley flours. *Food Sci Nutr* 4:119-124
2. Akbar Karami A, Sheikhsoleimani M, Reza Memarzadeh M et al. (2020) *Urtica Dioica* Root Extract on Clinical and Biochemical Parameters in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia, Randomized Controlled Trial. *Pak J Biol Sci* 23:1338-1344
3. Amiri Behzadi A, Kalalian-Moghaddam H, Ahmadi AH (2016) Effects of *Urtica dioica* supplementation on blood lipids, hepatic enzymes and nitric oxide levels in type 2 diabetic patients: A double blind, randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomed* 6:686-695
4. Anderson BE, Miller CJ, Adams DR (2003) Stinging nettle dermatitis. *Am J Contact Dermat* 14:44-46
5. Bonetti G, Tedeschi P, Meca G et al. (2016) In vitro bioaccessibility, transepithelial transport and antioxidant activity of *Urtica dioica* L. phenolic compounds in nettle based food products. *Food Funct* 7:4222-4230
6. Carvalho AR, Costa G, Figueirinha A et al. (2017) *Urtica* spp.: Phenolic composition, safety, antioxidant and anti-inflammatory activities. *Food Res Int* 99:485-494
7. Chatterji S, Fogel D (2018) Study of the effect of the herbal composition SR2004 on hemoglobin A1c, fasting blood glucose, and lipids in patients with type 2 diabetes mellitus. *Integr Med Res* 7:248-256
8. Chaurasia N, Wichtl M (1987) Flavonol Glycosides from *Urtica dioica*. *Planta Med* 53:432-434
9. Dar SA, Ganai FA, Yousuf AR et al. (2013) Pharmacological and toxicological evaluation of *Urtica dioica*. *Pharm Biol* 51:170-180
10. Devkota HP, Paudel KR, Khanal S et al. (2022) Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.): Nutritional Composition, Bioactive Compounds, and Food Functional Properties. *Molecules* 27

⁸ <https://imedikament.de/hox-alpha/fachinformation>

⁹ <https://www.strathmann.de/pdf/GI/GI-08-Rheuma-Hek-forte-01-2022.pdf>

¹⁰ <https://www.apotheken-umschau.de/medikamente/beipackzettel/natulind-600-mg-ueberzogene-tabletten-2680743.html>

¹¹ <https://api.gebrauchs.info/2a3f2083016859d77d879148d212ba9fi>

11. Farag MA, Weigend M, Luebert F et al. (2013) Phytochemical, phylogenetic, and anti-inflammatory evaluation of 43 *Urtica* accessions (stinging nettle) based on UPLC-Q-TOF-MS metabolomic profiles. *Phytochemistry* 96:170-183
12. Grauso L, De Falco B, Lanzotti V et al. (2020) Stinging nettle, *Urtica dioica* L.: botanical, phytochemical and pharmacological overview. *Phytochemistry Reviews* 19:1341-1377
13. Johnson TA, Sohn J, Inman WD et al. (2013) Lipophilic stinging nettle extracts possess potent anti-inflammatory activity, are not cytotoxic and may be superior to traditional tinctures for treating inflammatory disorders. *Phytomedicine* 20:143-147
14. Khalifeh MS, Hananeh W, Al-Rukibat R et al. (2008) Clinical and histopathological evaluation of MDP/collagen induced arthritis rat model (MCIA) after treatment with *Urtica dioica*, *Plantago major* and *Hypericum perforatum* L herbal mixture. *Exp Anim* 57:101-110
15. Khosravi MH, Atefi A, Mehri A et al. (2023) Therapeutic effects of *Rosa canina*, *Urtica dioica* and *Tanacetum vulgare* herbal combination in treatment of tinnitus symptoms: A double-blind randomised clinical trial. *Clin Otolaryngol* 48:151-157
16. Klingelhofer S, Obertreis B, Quast S et al. (1999) Antirheumatic effect of IDS 23, a stinging nettle leaf extract, on in vitro expression of T helper cytokines. *J Rheumatol* 26:2517-2522
17. Melo EA, Bertero EB, Rios LA et al. (2002) Evaluating the efficiency of a combination of *Pygeum africanum* and stinging nettle (*Urtica dioica*) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Int Braz J Urol* 28:418-425
18. Namazi F, Bordbar E, Bakhshaei F et al. (2022) The effect of *Urtica dioica* extract on oxidative stress, heat shock proteins, and brain histopathology in multiple sclerosis model. *Physiol Rep* 10:e15404
19. Obertreis B, Giller K, Teucher T et al. (1996) [Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid]. *Arzneimittelforschung* 46:52-56
20. Otles S, Yalcin B (2012) Phenolic compounds analysis of root, stalk, and leaves of nettle. *ScientificWorldJournal* 2012:564367
21. Pinelli P, Ieri F, Vignolini P et al. (2008) Extraction and HPLC analysis of phenolic compounds in leaves, stalks, and textile fibers of *Urtica dioica* L. *J Agric Food Chem* 56:9127-9132
22. Randall C, Dickens A, White A et al. (2008) Nettle sting for chronic knee pain: a randomised controlled pilot study. *Complement Ther Med* 16:66-72
23. Randall C, Meethan K, Randall H et al. (1999) Nettle sting of *Urtica dioica* for joint pain—an exploratory study of this complementary therapy. *Complement Ther Med* 7:126-131
24. Randall C, Randall H, Dobbs F et al. (2000) Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J R Soc Med* 93:305-309
25. Riehemann K, Behnke B, Schulze-Osthoff K (1999) Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF- κ B. *FEBS Lett* 442:89-94
26. Sass W (1999) Brennessel-Extrakt hemmt Zytokine. *Deutsches Ärzteblatt* 96:A-1792
27. Teucher T, Obertreis B, Ruttkowski T et al. (1996) [Cytokine secretion in whole blood of healthy subjects following oral administration of *Urtica dioica* L. plant extract]. *Arzneimittelforschung* 46:906-910
28. Vega-Maray AM, Fernandez-Gonzalez D, Valencia-Barrera R et al. (2006) Allergenic proteins in *Urtica dioica*, a member of the Urticaceae allergenic family. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97:343-349