

## Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Rosmarin sowie mit Nahrungsergänzungsmitteln oder Arzneimitteln auf der Basis von Rosmarin-Bestandteilen



### 1.) Möglicher Wirkmechanismus, wirksame Substanzen, vorhandene Präparate

Der Rosmarin (*Salvia rosmarinus*; Synonym *Rosmarinus officinalis*) ist eine Art der Gattung *Salvia* und ein immergrüner Halbstrauch aus der Familie der Lippenblüter (Lamiaceae). Der Name Rosmarin bzw. Rosmarinus kommt vom lateinischen *ros marinus* und bedeutet „Tau (*ros*) des Meeres (*marinus*)“, also „Meertau“. Als Begründung wird oft angeführt, dass Rosmarinsträucher an den Küsten des Mittelmeeres wachsen und sich nachts der Tau in ihren Blüten sammelt. Eine ältere Deutung der Herkunft des Namens ging auf den griechischen Begriff *rhops myrinos* (balsamischer Strauch) zurück [1].

Aufgrund der möglichen entzündungshemmenden Wirkungen von Rosmarin sind Präparate mit Rosmarin zur Behandlung rheumatischer Erkrankung zu diskutieren [11].

In Deutschland sind etwa 300 Präparate mit Rosmarin gelistet, jedoch sind die meisten nicht als Arzneimittel genannt. Als pflanzliche rezeptfreie, apothekenpflichtige Arzneimittel werden mehrere Rosmarin-Präparate angeboten (Quelle: Gelbe Liste Pharmindex [2]), wie z. B.:

- Rosmarin Diamant Natur Kaps. 400 mg, PZN: 07031541 (Diamant Natur B.V);
- Rosmarin Salbe 10 %, PZN 03141480 (Weleda);
- Rosmarin Öleum Aeth. 10 %, PZN 02088803 (Wala Heilmittel);
- Rosmarinus officinalis Tropfen, LM 1 Dilution, PZN 13680396 (Aracana Dr. Sewerin).

Allerdings gibt es keine vorhandenen Produktfachinformationen/Beipackzettel zu den Rosmarinpräparaten. Darüber hinaus sind die genauen Indikationen zur Anwendung solcher Rosmarinpräparate nicht klar [3].

### Chemische und pharmakologische Zusammensetzung

Rosmarin enthält zwischen 1 % bis 2,5 % ätherische Öle, zusammen mit verschiedenen Terpenverbindungen (Cineol,  $\alpha$ -Pinen, Ursolsäure, Borneol, Campher, Camphen, Verbenon, Isobornylacetat, Carnosol, Oleanolsäure, Betulin, Betulinsäure, Carnosolsäure, Rosmanol,  $\alpha$ -Terpineol), des weiteren 8 % Gerbstoffe (hauptsächlich Rosmarinsäure), Flavonoide, Glycolsäure, Kaffeesäure, Bitterstoffe und Saponine etc, wobei sich einzelne Wirkstoffkonzentrationen in den Blättern und Stängeln deutlich unterscheiden [4].

### Effekte in vitro und in Tiermodellen

Ein Review aus dem Jahr 2022 analysierte Daten zur potenziellen entzündungshemmenden Wirkung von *Rosmarinus officinalis* in in-vivo Modellen an Ratten oder Mäusen. Dazu wurde eine Suche in den Datenbanken PubMed, Scopus und Web of Science durchgeführt. Rosmarin wurde häufiger als ganze Pflanze verwendet, und die Extraktionsmethoden waren Mazeration und Hydrodestillation. Die häufigsten Verabreichungswege waren Sondenernährung, intraperitoneale Verabreichung (IP) oder orale Verabreichung mit einer vom Verabreichungsweg abhängigen Dosierung. Eine signifikante antiinflammatorische Wirkung durch die Hemmung der Neutrophilenaktivität und die Modulation der NF- $\kappa$ B-Aktivität wurde bei einer Dosis von 60 mg/kg Carnosolsäure und einer Dosis von 10 mg/kg Rosmarinsäure jeweils über die IP sowie bei einer Dosis von 400 mg/kg *Rosmarinus officinalis* Gesamtextrakt über eine Sonde gezeigt [5].

Carnosolsäure (CA), Carnosol und Rosmanol sind wichtige Diterpene der Rosmarinpflanze (*Rosmarinus officinalis*). Sie besitzen eine phenolische Struktureinheit und sind in der Lage, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entweder durch direkte Abfangreaktion oder indirekt durch die Induktion antioxidativ wirksamer Substanzen zu entfernen. Ihre vielfältigen biologischen Wirkungen in den untersuchten Tiermodellen beruhen auf der Modulation verschiedener Signalwege der Entzündung, darunter NF- $\kappa$ B, STAT3 und NLRP3. Dadurch verhindern sie die Expression von proinflammatorischen

Zytokinen (z. B. TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6), Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und Prostaglandinen [6, 10]. In vitro weist Rosmanol stärkere antioxidative Eigenschaften auf als Carnosol [10].

Die entzündungshemmende Wirkung von CA wurde in vitro an Osteoklasten und fibroblastenähnlichen Synoviozyten sowie in vivo am Modell der kollageninduzierten Arthritis der Ratte untersucht. Zu den proinflammatorischen Faktoren, die durch CA-Wirkung unterdrückt wurden, gehörten TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, Matrix Metallproteinase-3 (MMP-3) und der Rezeptoraktivator für den Nukleären Faktor  $\kappa$ B-Liganden (RANKL). Neben der Hemmung der Osteoklastogenese und der Knochenresorption wurde auch die RANKL-induzierte Aktivierung von NF- $\kappa$ B und von Proteinkinasen herunterreguliert [7].

In der Chondrosarkom-Zelllinie SW1353 und in primären menschlichen Chondrozyten hemmten CA und Carnosol IL-1 $\beta$ -induzierte katabole Enzyme wie MMP-13 und Metalloproteinase mit Thrombospondin Typ 1 Motiv 4 (ADAMTS-4). Diese Enzyme trugen zur Knorpelerosion bei, während die Expression anaboler Enzyme, einschließlich Col2A1 und Aggrecan, durch CA und Carnosol in Richtung des physiologischen Zustandes verschoben wurde [8].

In einem Kollagen-induzierten Arthritis-db/db-Mäusemodell wurde im Mikro-Computertomogramm eine Verbesserung des Knochenschwunds durch CA (30 oder 60 mg/kg, i.p. täglich für 4 Wochen) gezeigt. In vitro unterdrückte CA die durch RANKL und den Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (M-CSF)-induzierte Osteoklastogenese an Knochenmarkszellen und Osteoblasten [9].

Bei Verwendung des murinen Modells einer Typ-II-Kollagen-induzierten Arthritis wurde eine positive Auswirkung der oralen Gabe von Rosmanol und Carnosol auf den Arthritis-Index sowie den Serumspiegel von proinflammatorischen Zytokinen (IL-6, TNF- $\alpha$ ) gezeigt. Eine anti-arthritische Wirkung wurde auch durch die Blockierung der TLR4/NF- $\kappa$ B/JNK- und p38-MAPK-Signalwege im Synovialgewebe vermutet [10].

Rosmarinus officinalis als Rohextrakt hemmte die Proliferation menschlicher Lymphozyten und CD4+-T-Zellen dosisabhängig in vitro durch die Induktion von Apoptose. Der intrazelluläre Signalweg STAT3 in T-Zellen wurde durch Rosmarinus officinalis dosisabhängig unterdrückt [11].

In einer experimentellen Studie an Ratten mit Arthrose (induziert durch intraartikuläre Injektion von 2 mg Mononatriumjodacetat) wurde eine Nanoemulsion mit ätherischen Pfefferminz- und Rosmarinölen untersucht. Die Behandlungen wurden topisch in einer Dosis von 1 ml täglich verabreicht. Mithilfe von Verhaltenstests wurden die Schmerzen an den Tagen 1, 4, 7 und 14 nach der Anwendung ausgewertet. Die Anwendung einer Nanoemulsion verringerte die mechanische ( $p < 0,001$ ) und thermische Allodynie ( $p < 0,05$ ) sowie die thermische Hyperalgesie ( $p < 0,05$ ) [12].

In einem adjuvanten Arthritis-Modell bei Ratten wurde gezeigt, dass die Verabreichung von Methotrexat (0,3 mg/kg) in Kombination mit CA (100 mg/kg, p.o.) versus MTX (0,3 mg/kg) als Monotherapie über einen Zeitraum bis zu 28 Tagen die Schwellung der Hinterpfoten und die Spiegel von IL-17A und IL-9 im Plasma signifikant senkte [13]. Außerdem wurde berichtet, dass Rosmarinsäure sowohl in vivo als auch in vitro die Komplementaktivierung hemmt [14].

### **Überblick über die wissenschaftliche Evidenz zur klinischen Wirksamkeit in der Literatur**

Eine Pub-Med-Suche nach wissenschaftlichen Beiträgen zum Stichwort „Rosemary; Rosmarinus officinalis, clinical trials“ lieferte (Stand 06.03.2024) 42 Literaturstellen, zum Stichwort „carnosic acid, clinical trials“ 13 und für „carnosol, clinical trials“ 2 Referenzen. Die klinischen Studien betreffen überwiegend nicht-rheumatologische Indikationen wie Alopezie, Depression, kognitive Störungen, Alzheimer Erkrankung etc. Die Mehrzahl der klinischen Studien verwendet Rosmarin in Mischpräparaten mit anderen Phytotherapeutika wie Salbei, Melisse oder Rosa canina [12]. Zu rheumatologischen Erkrankungen oder Gelenkschmerzen sind nur wenige klinische Studien vorhanden.

In einer offenen 8-wöchigen Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit von Meta050 (standardisierte Kombination aus reduzierten Iso-Alphasäuren aus Hopfen, Rosmarinextrakt und Oleanolsäure) bei Schmerzen anhand einer visuellen Analogskala (VAS), einer verkürzten Skala zur Messung der Arthritis (AIMS2) und des Fibromyalgie-Fragebogens untersucht. 54 Patienten mit Arthrose, rheumatoider Arthritis und Fibromyalgie erhielten 4 Wochen lang dreimal täglich 440 mg Meta050, was bei der Mehrzahl der Patienten in den folgenden 4 Wochen auf 880 mg zweimal täglich umgestellt wurde. Nach der Behandlung wurde bei den untersuchten Patienten mit Arthrose und RA unter Verwendung des VAS ( $p < 0,0001$ ) bzw. AIMS2 ( $p < 0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Rückgang der Schmerzen um 50 % bzw. 40 % beobachtet. Die Ergebnisse der Fibromyalgie-Patienten verbesserten sich nicht signifikant. Ein abnehmender Trend des CRP wurde bei den Probanden beobachtet, die initial einen erhöhten CRP-Wert aufwiesen. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Trotz der positiven

Wirksamkeit von Meta050 sollten die Ergebnisse kritisch gesehen werden (nicht kontrolliertes Studiendesign, kleines, heterogenes Patientenkollektiv, Studie durch den Hersteller des Phytopräparates gesponsert, keine weiteren Studien vom Meta050 seit 2005 bei RA bzw. Arthrose) [15].

Das Ziel einer weiteren Pilotstudie bestand darin, die Veränderung der Hauttemperatur und des Wärmeempfindens durch topisches ätherisches Rosmarinöl bei Patienten mit systemischer Sklerose und sekundärem Raynaud-Phänomen zu bestimmen. Zwölf Patienten mit progressiver systemischer Sklerose und Raynaud-Phänomen wurden in eine offene Pilotstudie aufgenommen. Jeder Patient erhielt zur Kontrolle eine Anwendung von Olivenöl auf beide Hände und 3 Stunden später eine Anwendung eines 10 %igen ätherischen Öls von *Rosmarinus officinalis* L. Die Hauttemperatur stieg sowohl nach Olivenöl als auch nach Rosmarinöl deutlich an, die Unterschiede zwischen den Ölen waren nicht signifikant. Das Wärmeempfinden nahm nach Rosmarinöl zu, nach Olivenöl jedoch nicht. Es wurden keine nachteiligen Wirkungen beobachtet [16].

Zusammenfassend liefern die vorgestellten Ergebnisse der klinischen Studien keine relevanten Argumente dafür, dass aus Rosmarin gewonnene Präparate eine mögliche Option zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen sein könnten.

### **Mögliche Nebenwirkungen und Limitationen**

Rosmarinpräparate werden grundsätzlich gut vertragen [15], sind jedoch nicht frei von Nebenwirkungen. Auch einige experimentellen Studien weisen auf potentielle Nebenwirkungen hin. So führte eine hohe Dosis Rosmarinextrakt (500 mg/kg) in einer präklinischen Studie an Ratten über eine Verringerung des Testosteronspiegels und der Spermatogenese zur Unfruchtbarkeit [17]. Carnosolsäure interagiert mit CYP3A4- und CYP2B6-Substrat und zeigte ebenfalls eine Toxizität in menschlichen Hepatozyten, wobei der EC50-Wert mit dem von Tamoxifen identisch war [18]. Daher muss die Frage nach relevanten Nebenwirkungen durch Rosmarinpräparate noch in kontrollierten klinischen Studien geklärt werden.

In populärwissenschaftlichen Beiträgen wurde folgende Warnung veröffentlicht: „Zu hohe Dosen können Rauschzustände und Krämpfe auslösen. Tagesdosen von 6 g Blätter für Teeaufgüsse, 20 Tropfen ätherisches Öl und 50 g für Bäder sollten nicht überschritten werden; Schwangeren wird generell von der Einnahme abgeraten.“ [1].

### **Mögliche Anwendungen in der Rheumatologie inclusive zu erwartender positiver Effekte**

Der Nutzen einer Anwendung von Rosmarinpräparaten als orale oder topische Therapie von rheumatischen Erkrankungen ist bisher nicht durch valide wissenschaftliche Untersuchungen belegt worden. Von einer Anwendung sollte zugunsten besser definierter pharmakologischer Therapieansätze abgeraten werden.

### **Abschließende Empfehlung der Kommission**

Die Effekte von Bestandteilen aus Rosmarin auf Entzündungsmediatoren in vitro und in vivo schließen ein mögliches therapeutisches Potenzial nicht aus. Systematische kontrollierte klinische Studien von Rosmarinpräparaten an Fallkollektiven mit klar definierten rheumatologischen Krankheitsbildern sind jedoch nicht vorhanden. Die wissenschaftliche Evidenz reicht daher nicht aus, um die Verschreibung und Anwendung von Rosmarinpräparaten für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern zu empfehlen.

### **Literatur- und Quellenverzeichnis:**

1. <https://www.gesundheit.de/ernaehrung/lebensmittel/gewuerze/rosmarin-id215242/>
2. [www.gelbe-liste.de/suche?term=rosmarinus](http://www.gelbe-liste.de/suche?term=rosmarinus)
3. [www.ifap.de](http://www.ifap.de)
4. <https://www.kraeuter-buch.de/glossar/rosmarinsaeure-248.html>
5. Gonçalves C, Fernandes D, Silva I. et al. Potential Anti-Inflammatory Effect of *Rosmarinus officinalis* in Preclinical In Vivo Models of Inflammation Molecules. 2022 18;27(3):609. doi: 10.3390/molecules27030609.
6. Habtemariam S. Anti-Inflammatory Therapeutic Mechanisms of Natural Products: Insight from Rosemary Diterpenes, Carnosic Acid and Carnosol Biomedicines. 2023 13;11(2):545. doi: 10.3390/biomedicines11020545.

7. Liu M, Zhou X, Zhou L, et al. Carnosic acid inhibits inflammation response and joint destruction on osteoclasts, fibroblast-like synoviocytes, and collagen-induced arthritis rats J Cell Physiol. 2018;233(8):6291-6303.doi: 10.1002/jcp.26517.
8. Schwager J, Richard N, Fowler A, et al. Carnosol and Related Substances Modulate Chemokine and Cytokine Production in Macrophages and Chondrocytes Molecules. 2016. 8;21(4):465.doi: 10.3390/molecules21040465.
9. Xia G, Wang X, Sun H, et al. Carnosic acid (CA) attenuates collagen-induced arthritis in db/db mice via inflammation suppression by regulating ROS-dependent p38 pathway Free Radic Biol Med. 2017;108:418-432. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.023.
10. Li L, Pan Z, Ning D, Fu Y. Rosmanol and Carnosol Synergistically Alleviate Rheumatoid Arthritis through Inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B/MAPK Pathway. Molecules 2022; 27:78
11. von Schönfeld C, Huber R, Trittler R, Kammerer B, et al. Rosemary has immunosuppressant activity mediated through the STAT3 pathway Complement Ther Med. 2018;40:165-170 doi: 10.1016/j.ctim.2018.03.004.
12. Mohammadifar M, Aarabi MH, Aghighi F. et al. Anti-osteoarthritis potential of peppermint and rosemary essential oils in a nanoemulsion form: behavioral, biochemical, and histopathological evidence BMC Complement Med Ther. 2021;9;21(1):57. doi: 10.1186/s12906-021-03236-y.
13. Chrastina, M.; Poništ, S.; Tóth, J.; Czige, S.; Pašková, L.; Vyletelová, V.; Švík, K.; Bauerová, K. Combination Therapy of Carnosic Acid and Methotrexate Effectively Suppressed the Inflammatory Markers and Oxidative Stress in Experimental Arthritis. Molecules 2022, 27, 7115.
14. Sahu A, Rawal N, Pangburn MK. Inhibition of complement by covalent attachment of rosmarinic acid to activated C3b. Biochemical Pharmacology 1999; 57; 12:1439–1446
15. Lukaczer D, Darland G, Tripp M, et al. A pilot trial evaluating Meta050, a proprietary combination of reduced iso-alpha acids, rosemary extract and oleanolic acid in patients with arthritis and fibromyalgia Phytother Res. 2005;19(10):864-9.doi: 10.1002/ptr.1709. 20
16. Vagedes J, Henes J, Deckers B, et al. Topical Rosmarinus officinalis L. in Systemic Sclerosis-Related Raynaud's Phenomenon: An Open-Label Pilot Study Complement Med Res. 2022;29(3): 242-248. doi: 10.1159/000522507.
17. Nusier MK, Bataineh HN, Daradkah HM. Adverse effects of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) on reproductive function in adult male rats. Experimental Biology and Medicine 2007;232,6: 809–813
18. Dickmann LJ, Vandenbrink BM, Lin YS. In vitro hepatotoxicity and cytochrome P450 induction and inhibition characteristics of carnosic acid, a dietary supplement with antiadipogenic properties. Drug Metabolism and Disposition. 2012; 40,7:1263–1267