

# Studienzusammenfassung

**Das natürliche Arzneimittel Traumeel (Tr14) verbessert die Entzündungsauflösung, indem es die Biosynthese von Resolvinen unterstützt.**

Jordan, P. M., van Goethem, E., Müller, A. M., Hemmer, K., Gavioli, V., Baillif, V., Burmeister, Y., Krömmelbein, N., Dubourdeau, M., Seilheimer, B., & Werz, O. (2021).

**The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators.**

*Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14 (11), 1123. <https://doi.org/10.3390/ph14111123>

## Studienhintergrund

Auf ein muskuloskelettales Trauma reagiert der Körper mit einer akuten Entzündung.<sup>1</sup> Die frühe Phase einer akuten Entzündung zeichnet sich durch die Produktion entzündungsfördernder Mediatoren (Prostaglandine oder Leukotriene) aus, welche durch klassische Schmerzmittel wie NSAR gehemmt werden können. Auf die frühe Phase der aktiven Entzündung folgt eine präzise Auflösungsphase. Dieser Prozess wird aktiv gesteuert. Er ist mit einem Wechsel von entzündungsfördernden zu entzündungsauflösenden Mediatoren (z.B. Resolvinen) verbunden.<sup>2</sup> Resolvine fördern die Gewebereparatur und -regeneration, tragen zur Wiederherstellung der Homöostase bei und unterstützen die Ausheilung der Entzündung.<sup>2,3</sup>

Das Arzneimittel Traumeel (Tr14) ist eine Kombination aus 14 pflanzlichen und mineralischen Wirkstoffen. Es wird zur Behandlung von muskuloskelettalen Traumata und der daraus folgenden akuten Entzündung eingesetzt.<sup>4-6</sup>

## Zielsetzung

In der Studie wurde untersucht, welchen Einfluss Tr14 auf die Entzündungsauflösung hat und ob es zum Abklingen einer Entzündung beitragen kann.

## Studiendesign

In zwei etablierten und standardisierten Entzündungsmodellen wurde die Wirkung von Tr14 im akuten Entzündungsgeschehen untersucht:

### Mausmodell (*in vivo*):

Randomisierte, dreiarmlige, Vehikel-kontrollierte, explorative Parallelgruppenstudie

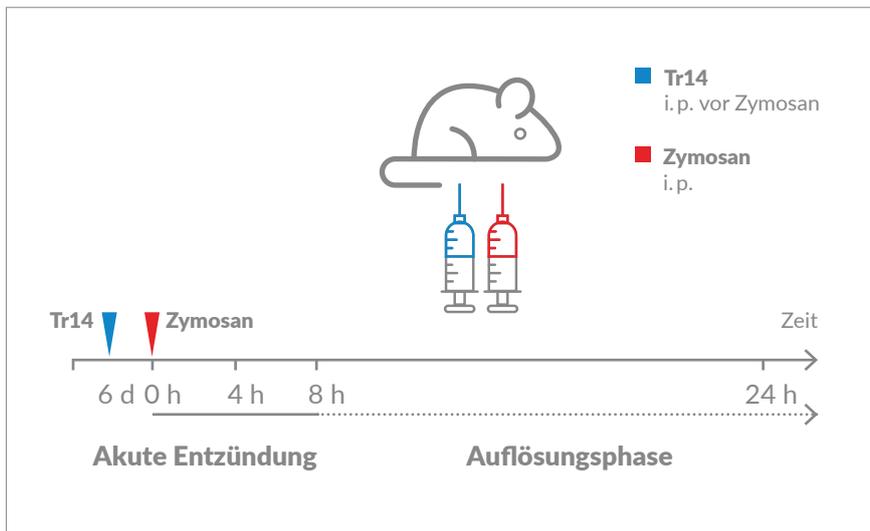
### Humanes Makrophagenmodell (*in vitro*):

Exposition von mit Tr14 behandelten Makrophagen gegenüber *Staphylococcus aureus*.

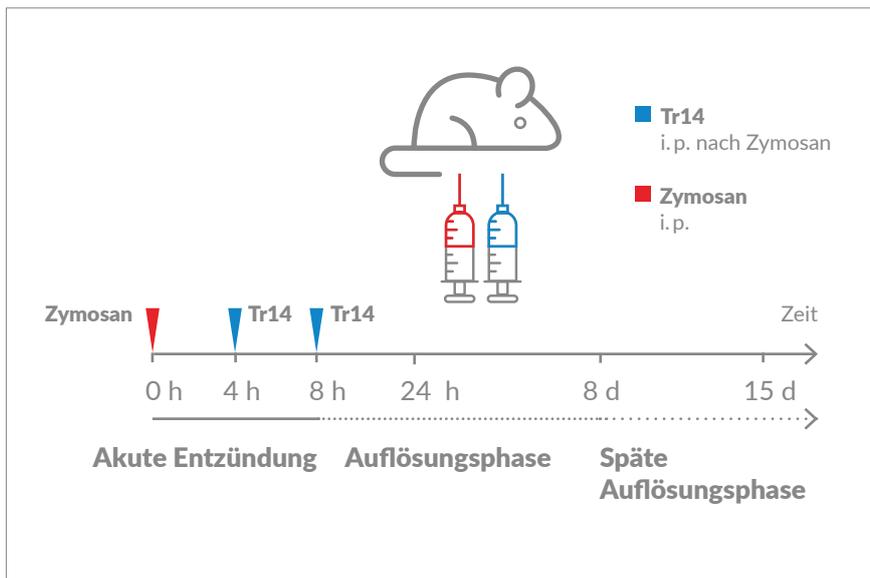
## Methoden

Mausmodell mit Zymosan-induzierter Peritonitis:

- Verabreichung von Tr14 in niedriger (1,5 ml/kg) oder hoher Dosierung (3 ml/kg) vs. Vehikel (0,9 % NaCl) täglich über einen Zeitraum von 6 d vor (Abb. 1a) oder 4 und 8 h nach Zymosan-induzierter Peritonitis (Abb. 1b). Untersuchung des Exsudats nach 4 h, 8 h und 24 h (prophylaktische Gabe) bzw. 4 h, 8 h, 24 h, 8 d und 15 d (therapeutische Gabe) (für jeden Zeitpunkt und jede Intervention n = 8).



**Abb. 1a:** Prophylaktische Gabe von Tr14 täglich an 6 Tagen vor Zymosan-induzierter Peritonitis



**Abb. 1b:** Zymosan-induzierte Peritonitis und therapeutische Gabe von Tr14

Untersuchte Parameter im Exsudat (Auswahl):

- Art und Anzahl isolierter Zellen
- Vorhandensein und Konzentration von Cytokinen, Chemokinen und Lipidmediatoren wie Resolvinen
- Anzahl und Aktivität der an der Efferozytose beteiligten Makrophagen

Humanes Makrophagenmodell:

- Applikation von Tr14 in niedriger (0,1 %) oder hoher (10 %) Dosierung vs. Vehikel (0,9 % NaCl) auf naive humane, aus Monozyten differenzierte Makrophagen (MDM) für 15 min, anschließende Polarisierung der Zellen zu M1-Makrophagen mittels LPS/IFN- $\gamma$  oder zu M2-Makrophagen mittels IL-4 (Abb. 2)
- Inkubation mit *S. aureus* über 180 min und anschließende Untersuchung des Überstands der Zellkultur

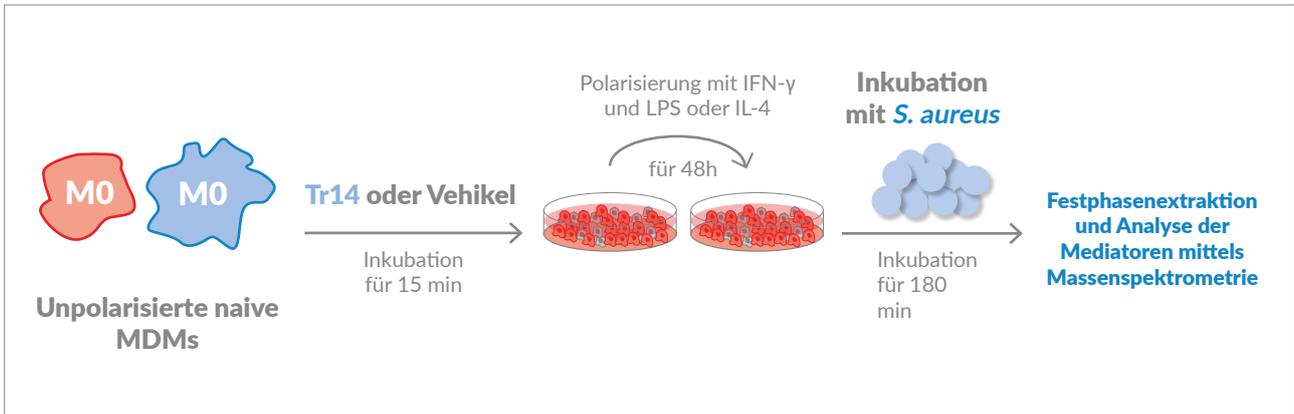


Abb. 2: Applikation von Tr14 auf naive MDMs und Inkubation mit *S. aureus*

- Untersuchte Parameter nach Inkubation mit *S. aureus*:
  - Lipidmediatoren im Überstand

## Hauptergebnisse

- **Tr14 erhöhte signifikant die Produktion von Resolvinen**, sowohl in der frühen Auflösungsphase (nach 24 h) als auch in der späten Auflösungsphase der Entzündung (nach 15 d) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Vehikel nach therapeutischer Gabe bei Zymosan-induzierter Peritonitis (Abb. 3).

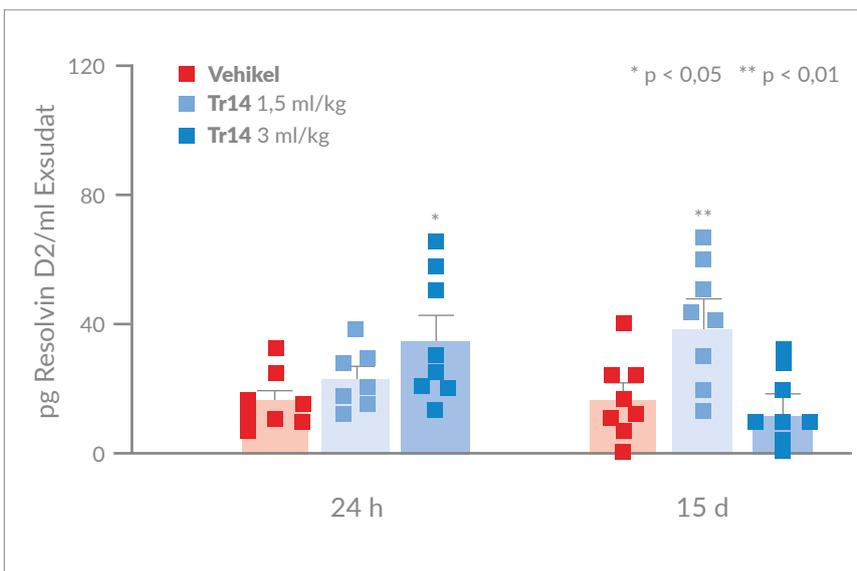
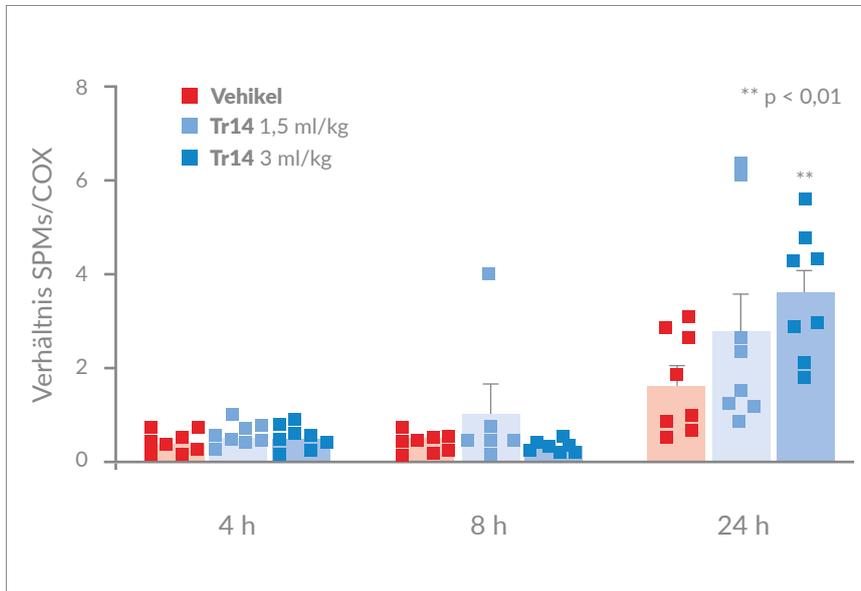


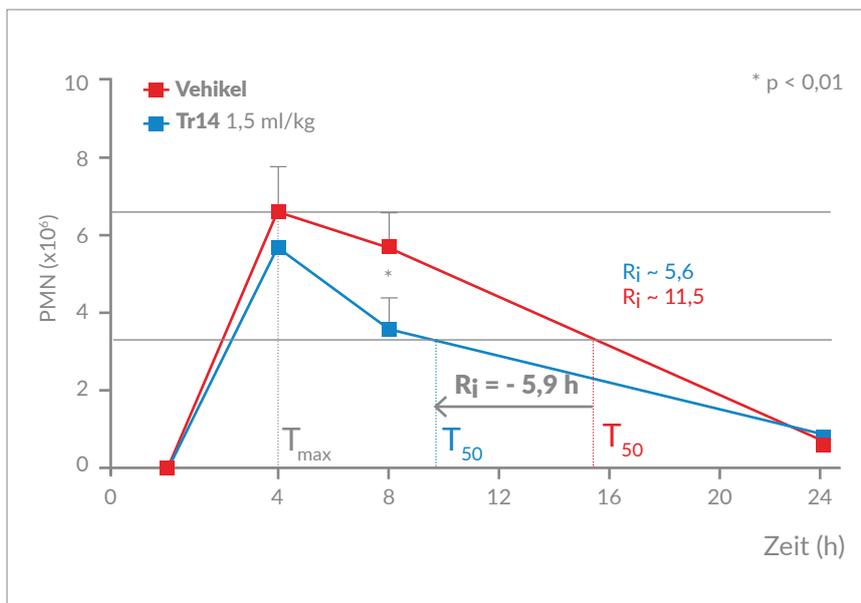
Abb. 3: Erhöhte Produktion von Resolvinen

- **Tr14 erhöhte signifikant die Produktion von auflösungsfördernden Mediatoren (SPMs), darunter Resolvine, im Verhältnis zu COX-induzierten, entzündungsfördernden Mediatoren, wie Prostaglandinen oder Thromboxanen ( $\text{PGE}_2$  und  $\text{TXB}_2$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Vehikel 24 h nach prophylaktischer Gabe bei Zymosan-induzierter Peritonitis (Abb. 4).**



**Abb. 4:** Erhöhte Level von SPMs gegenüber COX-induzierten Mediatoren

- **Tr14 senkte signifikant die Anzahl an Neutrophilen (PMN) vs. Vehikel 8 h nach prophylaktischer Gabe bei Zymosan-induzierter Peritonitis.**
- **Tr14 verkürzte das Auflösungsintervall<sup>a</sup> ( $R_i$ ) der Entzündung um 5,9 h vs. Vehikel nach prophylaktischer Gabe bei Zymosan-induzierter Peritonitis (Abb. 5).**



**Abb. 5:** Verkürztes Auflösungsintervall ( $R_i$ )

- **Tr14 erhöhte die Anzahl der an der Efferozytose<sup>b</sup> beteiligten Makrophagen signifikant nach 4 h vs. Vehikel nach prophylaktischer Gabe bei Zymosan-induzierter Peritonitis (Abb. 6a).**
- **Tr14 zeigte eine Tendenz zu einer erhöhten Efferozytosekapazität vs. Vehikel nach prophylaktischer Gabe bei Zymosan-induzierter Peritonitis (Abb. 6b).**

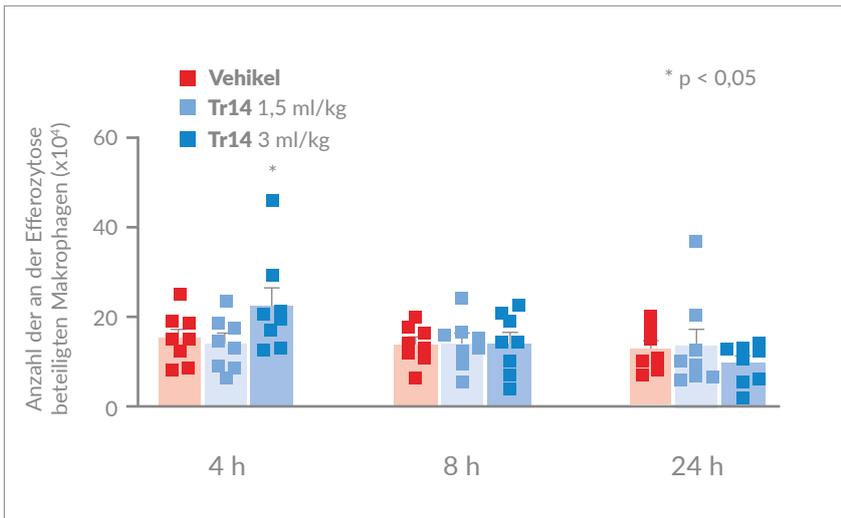


Abb. 6a: Höhere Anzahl der an der Efferozytose beteiligten Makrophagen

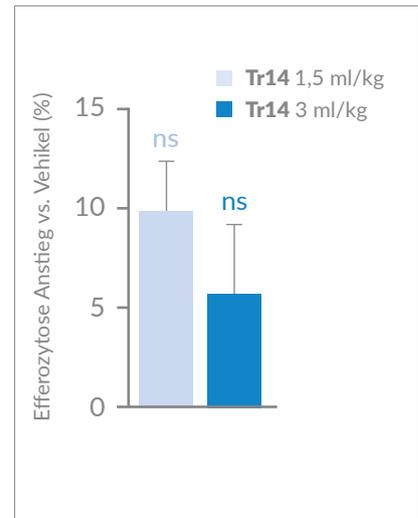


Abb. 6b: Verstärkte Efferozytose<sup>c</sup>

- **Tr14 führte auch in humanen M2-Makrophagen zu einer eher verstärkten Bildung von SPMs, darunter Resolvinen, wenn es vor der Polarisierung der MDMs appliziert wurde (Abb. 7).**

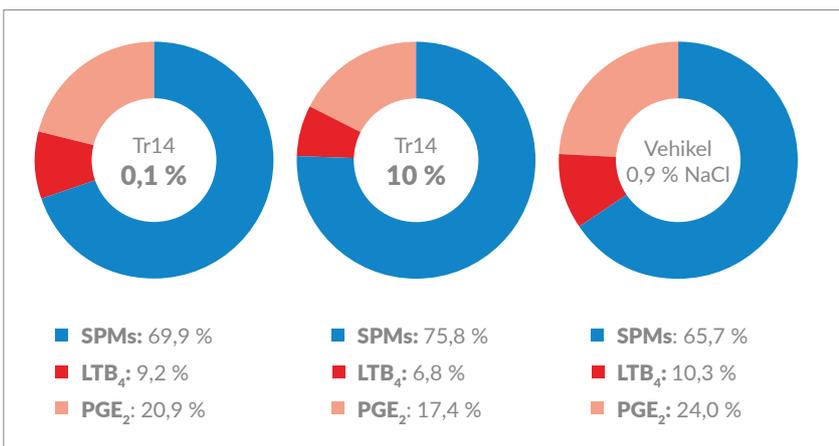


Abb. 7: Verhältnis von in M2-Makrophagen gebildeten Mediatoren PGE<sub>2</sub> (hellrot), LTB<sub>4</sub> (rot) und SPMs (blau), nach der Behandlung mit Tr14 (0,1 % und 10 %) oder Vehikel.

## Fazit

Traumeel® kann die Auflösung und Ausheilung einer Entzündung fördern, indem es

- den **Switch von entzündungsfördernden Mediatoren zu Resolvinen stimuliert.**
- das **Auflösungsintervall der Entzündung verkürzt.**
- die Anzahl der an der **Efferozytose beteiligten Makrophagen erhöht** und damit die Eliminierung von apoptotischen Neutrophilen unterstützt.

Die Studie liefert einen wertvollen Beitrag zum Verständnis der Behandlung muskuloskelettaler Verletzungen mit Traumeel®.

Bei dem vorliegenden Text handelt es sich um eine deutschsprachige Zusammenfassung der Originalarbeit. Zum Zweck der Vereinfachung wurden folgende Änderungen vorgenommen: Modifikation der Abbildungen, Erläuterung des Studienhintergrunds, Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse. Es fand keine Überprüfung durch die Autoren der Originalarbeit statt.

### Originalarbeit unter:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8623904/>

Jordan, P. M., van Goethem, E., Müller, A. M., Hemmer, K., Gavioli, V., Baillif, V., Burmeister, Y., Krömmelbein, N., Dubourdeau, M., Seilheimer, B., & Werz, O. (2021). The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(11), 1123. <https://doi.org/10.3390/ph14111123>



Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel, veröffentlicht unter den Bestimmungen und Bedingungen der Lizenz der Creative Commons Namensnennung (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### Referenzen

1. Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: New adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
2. Stockert, K. (2020). Lipidmediatoren und ihre Rolle bei Entzündungen und Allergien. In: *Allergieprävention*, 185–245. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-58140-7\\_6](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-58140-7_6)
3. Gudernatsch, V., Stefańczyk, S. A., & Mirakaj, V. (2020). Novel Resolution Mediators of Severe Systemic Inflammation. *ImmunoTargets and Therapy*, 9, 31–41. <https://doi.org/10.2147/ITT.S243238>
4. Schneider, C. (2011). Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *Int J Gen Med*, 4, 225–234. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S16709>
5. Lozada, C. J., del Rio, E., Reitberg, D. P., Smith, R. A., Kahn, C. B., & Moskowitz, R. W. (2017). A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial. *Eur J Integr Med*, 13, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2017.07.005>
6. González de Vega, C., Speed, C., Wolfarth, B., & González, J. (2013). Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract*, 67(10), 979–989. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12219>

### Abkürzungen und Fußnoten

**NSAR:** Nicht steroidale Antirheumatika; **SPM:** spezialisierte auflösungsfördernde Mediatoren (specialized pro-resolving mediators); **d:** Tage; **h:** Stunden; **min:** Minuten; **ns.:** nicht signifikant; **MDM:** aus Monozyten differenzierte Makrophagen (monocyte derived macrophages); **LPS:** Lipopolysaccharid; **IFN:** Interferon; **IL:** Interleukin; **R:** Auflösungsintervall (resolution interval); **i.p.:** intraperitoneal; **PGE<sub>2</sub>:** Prostaglandin E2; **TXB<sub>2</sub>:** Thromboxan B2, **PMN:** Polymorphkernige Neutrophile; **LTB<sub>4</sub>:** Leukotrien B4.

<sup>a</sup> Das Auflösungsintervall ist die zeitliche Differenz zwischen Maximalmenge ( $T_{max}$ ) und 50 %iger Reduktion ( $T_{50}$ ) der PMNs.

<sup>b</sup> Efferozytose bezeichnet die Phagozytose apoptotischer Zellen durch Makrophagen.

<sup>c</sup> Messung der Fluoreszenzintensität von Makrophagen 4 h nach der Efferozytose fluoreszenzmarkierter PMNs; prozentualer Anstieg