

Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit *Tripterygium wilfordii*



Tripterygium wilfordii Glykoside (oft als TWG oder TG abgekürzt) sind pharmazeutische Präparate, die aus der Pflanze *Tripterygium wilfordii* gewonnen werden. Die Herstellung dieses Präparats erfolgt durch Extraktion und Reinigung spezifischer glykosidischer Verbindungen, hauptsächlich unter Einsatz der Säulenchromatographie. Ziel dieser Verfahren ist die Anreicherung bestimmter Wirkstoffe wie Triptolid und Celastrol bei gleichzeitiger Reduktion der Konzentration toxischer saurer Verbindungen. Allerdings enthalten *Tripterygium wilfordii* Glykoside immer noch eine Mischung aus aktiven und toxischen Verbindungen [1] [2] [3] [4]. In der Folge wurden sämtliche Studien, in denen *Tripterygium glykoside* verabreicht wurden, aus der Analyse eliminiert. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, in denen *Tripterygium wilfordii* als Extrakt der ganzen Dreiflügelfrucht-Pflanze und nicht als Gemisch aus verschiedenen pflanzlichen Substanzen appliziert wurde.

Zusätzlich wurden alle Doppelungen der Studien unter Berücksichtigung der oben genannten Schlagworte ausgeschlossen. Schließlich wurden in die Analyse 13 Studien integriert.

1.) Möglicher Wirkmechanismus, wirksame Substanzen, vorhandene Präparate

Tripterygium wilfordii, eine Heilpflanze, die in der traditionellen chinesischen Medizin Anwendung findet, hat Aufmerksamkeit als potenzielle Therapieoption bei der rheumatoiden Arthritis (RA) erfahren. Der MMI Pharmidex listet unter dem Stichwort „*Tripterygium*“ ein einziges Präparat als Vollextrakt auf, welches als nicht- apothekenpflichtiges Nahrungsergänzungsmittel deklariert wird.

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

In mehreren systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurde ihre Wirksamkeit in der Behandlung der RA dokumentiert, insbesondere im Vergleich zu konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) wie Methotrexat oder Sulfasalazin [5] [6] [7]. Die Auswertungen ergaben konsistent, dass *Tripterygium wilfordii* – sowohl als Monotherapie als auch in Kombination – zu signifikanten Verbesserungen klinischer Parameter wie Anzahl geschwollener oder schmerzhafter Gelenke, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) führen kann [8] [9]. Hinsichtlich der ACR20-Ansprechrates ist insbesondere die dokumentierte Überlegenheit gegenüber Sulfasalazin auffällig [6]. In einer weiteren Arbeit wurde die Verbesserung der Forcierten Vitalkapazität bei Patienten mit einer systemischen Sklerose und Lungenbeteiligung unter der Therapie mit *Tripterygium wilfordii* beschrieben [10]. Es konnten keine klinischen Studien, randomisiert-kontrollierte klinische Studien und Metaanalysen zu den anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen identifiziert werden.

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

Pharmakologisch aktive Bestandteile von *Tripterygium wilfordii* könnten potentiell additiv zu csDMARD-Therapie bei der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass Präparate von *Tripterygium wilfordii*-Glycosiden zum Teil in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfolgreich getestet sind, aber diese Präparate in Deutschland nicht zugelassen und nicht erhältlich sind.

4.) Mögliche Nebenwirkungen und Limitationen

Die Publikation von Lv et al. und Zhou et al. zeigt auf, dass bei 46,4–48 % der behandelten RA-Patienten eine Nebenwirkung beobachtet wurde (Lv et al. ARD, Zhou et al. ART). Als Nebenwirkung werden im Detail Leberfunktionsstörung mit einem Leberfermentanstieg (9.6-11.5%), abdominelle Beschwerden (29.0%) mit Übelkeit (13-22%), Erbrechen (15%), Durchfall (25%), Dyspsie (22%), abdominelle Schmerzen (18%), Infektionen der oberen Atemwege (1.9-18%), Menstruationsstörungen (5.0-12.5%) und Hautausschlag (12%) beschrieben [11] [12] [13] [8].

Eine kritische Hinterfragung der klinischen Ergebnisse der genannten Studien ist angebracht. Die Mehrzahl der Studien basierte auf vergleichsweise weichen Endpunkten, allen voran die ACR20-Ansprechrates [7] [5, 8], welche lediglich eine 20-prozentige Verbesserung von klinischen Parametern und Entzündungsmarkern beschreibt und somit als schwacher Endpunkt zu betrachten ist. Robustere Endpunkte wie ACR50, ACR70 oder eine vollständige Remission (z. B. definiert durch DAS28 < 2,6) wurden nur in Einzelfällen berichtet oder nicht primär berücksichtigt [9]. Auch bildgebende Verfahren zur Bewertung der radiologischen Progression wurden lediglich in einer Langzeitstudie erfasst, was die Übertragbarkeit auf die klinische Praxis einschränkt.

Ein weiterer Kritikpunkt ist das Fehlen von Vergleichsstudien mit modernen Therapien, insbesondere den biologischen DMARDs (bDMARDs) sowie den targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs). Es besteht demnach Unklarheit darüber, ob das Präparat diesen Vergleichssubstanzen gegenüber eine gleichwertige oder überlegene Wirksamkeit aufweist.

5.) Abschließende Empfehlung der Kommission

Tripterygium wilfordii könnte ein therapeutisches Potenzial bei der RA aufweisen, jedoch werden die vorhandenen Studien durch methodische Einschränkungen – wie die Fokussierung auf schwache Endpunkte und das Fehlen von Vergleichen mit modernen Therapieoptionen – in seiner Aussagekraft begrenzt. Ein zugelassenes Präparat mit definiertem Wirkstoffgehalt ist in Deutschland nicht vorhanden. Bei der Verwendung von *Tripterygium wilfordii* können unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere Leberfunktionsstörungen und abdominelle Beschwerden, auftreten. Von einer Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel mit dem Ziel einer Linderung muskuloskelettaler Symptome wird abgeraten.

6.) Literaturverzeichnis

1. Fang W, Peng F, Yi T, Zhang C, Wan C, Xu H, Lam CW, Yang X: **Biological activity and safety of Tripterygium extract prepared by sodium carbonate extraction.** *Molecules* 2012, **17**(9):11113-11123.
2. Du X, Nyagblordzro M, An L, Gao X, Du L, Wang Y, Ondieki G, Kikete S, He X: **Pharmacokinetic and Toxicological Characteristics of Tripterygium Glycosides and Their Derivatives.** *Curr Drug Metab* 2018, **19**(7):605-627.
3. Wu W, Cheng R, Boucetta H, Xu L, Pan JR, Song M, Lu YT, Hang TJ: **Differences in Multicomponent Pharmacokinetics, Tissue Distribution, and Excretion of Tripterygium Glycosides Tablets in Normal and Adriamycin-Induced Nephrotic Syndrome Rat Models and Correlations With Efficacy and Hepatotoxicity.** *Front Pharmacol* 2022, **13**:910923.
4. Qian Q, Gao Y, Xun G, Wang X, Ge J, Zhang H, Mou F, Su S, Wang Q: **Synchronous Investigation of the Mechanism and Substance Basis of Tripterygium Glycosides Tablets on**

Anti-rheumatoid Arthritis and Hepatotoxicity. *Appl Biochem Biotechnol* 2022, **194**(11):5333-5352.

5. Wang HL, Jiang Q, Feng XH, Zhang HD, Ge L, Luo CG, Gong X, Li B: **Tripterygium wilfordii Hook F versus conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs as monotherapy for rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis.** *BMC Complement Altern Med* 2016, **16**:215.
6. Luo Y, Hou X, Xi A, Luo M, Wang K, Xu Z: **Tripterygium wilfordii Hook F combination therapy with methotrexate for rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis.** *J Ethnopharmacol* 2023, **307**:116211.
7. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S: **Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis.** *Cochrane Database Syst Rev* 2011(2):Cd002948.
8. Zhou YZ, Zhao LD, Chen H, Zhang Y, Wang DF, Huang LF, Lv QW, Liu B, Li Z, Wei W *et al*: **Comparison of the impact of Tripterygium wilfordii Hook F and Methotrexate treatment on radiological progression in active rheumatoid arthritis: 2-year follow up of a randomized, non-blinded, controlled study.** *Arthritis Res Ther* 2018, **20**(1):70.
9. Tao X, Younger J, Fan FZ, Wang B, Lipsky PE: **Benefit of an extract of Tripterygium Wilfordii Hook F in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled study.** *Arthritis Rheum* 2002, **46**(7):1735-1743.
10. Yang L, Wang Q, Hou Y, Zhao J, Li M, Xu D, Zeng X: **The Chinese herb Tripterygium wilfordii Hook F for the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from a Chinese EUSTAR Center.** *Clin Rheumatol* 2020, **39**(3):813-821.
11. Goldbach-Mansky R, Wilson M, Fleischmann R, Olsen N, Silverfield J, Kempf P, Kivitz A, Sherrer Y, Pucino F, Csako G *et al*: **Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F versus sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: a randomized trial.** *Ann Intern Med* 2009, **151**(4):229-240, w249-251.
12. Jiang M, Zha Q, Zhang C, Lu C, Yan X, Zhu W, Liu W, Tu S, Hou L, Wang C *et al*: **Predicting and verifying outcome of Tripterygium wilfordii Hook F. based therapy in rheumatoid arthritis: from open to double-blinded randomized trial.** *Sci Rep* 2015, **5**:9700.
13. Lv QW, Zhang W, Shi Q, Zheng WJ, Li X, Chen H, Wu QJ, Jiang WL, Li HB, Gong L *et al*: **Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial.** *Ann Rheum Dis* 2015, **74**(6):1078-1086.
14. Wang X, Zu Y, Huang L, Yu J, Zhao H, Wen C, Chen Z, Xu Z: **Treatment of rheumatoid arthritis with combination of methotrexate and Tripterygium wilfordii: A meta-analysis.** *Life Sci* 2017, **171**:45-50.
15. Cameron M, Gagnier JJ, Little CV, Parsons TJ, Blümle A, Chrubasik S: **Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Part 2: Rheumatoid arthritis.** *Phytother Res* 2009, **23**(12):1647-1662.
16. Cibere J, Deng Z, Lin Y, Ou R, He Y, Wang Z, Thorne A, Lehman AJ, Tsang IK, Esdaile JM: **A randomized double blind, placebo controlled trial of topical Tripterygium wilfordii in rheumatoid arthritis: reanalysis using logistic regression analysis.** *J Rheumatol* 2003, **30**(3):465-467.

Anhang

Anhang 1:

Beurteilung der Studienlage - Design der Pubmed-Recherche

Es erfolgte die Durchführung einer pubmed-Recherche (Schlagwörter siehe Tabelle). Für die Schlagwörter "tripterygium wilfordii rheumatic or tripterygium wilfordii arthritis" und "tripterygium wilfordii and connective tissue disease" wurden initial 521 Suchergebnisse gefunden. Die Suche wurde auf die Begriffe "Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Randomized Controlled Trial" und "Language Englisch" eingeschränkt.

Schlagwörter	Gefundene Referenz in pubmed
tripterygium wilfordii rheumatic or tripterygium wilfordii arthritis	n = 30
tripterygium wilfordii and vasculitis rheumatic	n = 0
tripterygium wilfordii and connective tissue disease	n = 28
tripterygium wilfordii rheumatoid arthritis	n = 30
tripterygium wilfordii and psoriatic arthritis	n = 0
tripterygium wilfordii and spondyloarthritis	n = 0
tripterygium wilfordii and systemic sclerosis	n = 1
tripterygium wilfordii and sharp syndrome	n = 0
tripterygium wilfordii and lupus	n = 0
tripterygium wilfordii and giant cell arteriitis	n = 0
tripterygium wilfordii and temporalis arteriitis	n = 0
tripterygium wilfordii and panarteriitis nodosa	n = 0
tripterygium wilfordii and granulomatosis with polyangiitis	n = 0
tripterygium wilfordii and microscopic polyangiitis	n = 0
tripterygium wilfordii and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	n = 0
tripterygium wilfordii and morbus bechet	n = 0

Anhang 2:

Übersicht über die ausgewerteten Publikationen

Publikation	Kollektiv	Ergebnisse
Wang HL et al. [5]	● Systematischer Review und Metaanalyse ● Identifikation von 22 relevanten Studien	● Tripterygium wilfordii zeigt eine Überlegenheit gegenüber Sulfasalazin in Bezug auf die ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprache ● Tripterygium wilfordii zeigt eine Überlegenheit hinsichtlich Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Tacrolimus, Minocyclin und Plazebo in Bezug auf eine ACR20-Ansprache
Luo et al. [6]	● Metaanalyse ● Studien: n = 14	● Die Kombination von Tripterygium wilfordii mit Methotrexat zeigt eine höhere Wirksamkeitsrate (RR = 1,15, 95% CI: 1,10, 1,21), Teilremissionsrate (RR = 1,27, 95% CI: 1,15, 1,40) und Remissionsrate (RR = 1,31, 95% CI: 1,11, 1,55) im Vergleich zu Methotrexat-Monotherapie ● Tripterygium wilfordii zeigt eine Verbesserung der klinischen Symptome (Abnahme der Anzahl der schmerzhaften Gelenke) als auch der laborchemischen Parameter (C-reaktives Protein, Interleukin-6, Interleukin-1,

		Blutsenkungsgeschwindigkeit) ● Keine Zunahme der unerwünschten Ereignisse unter Tripterygium wilfordii ● Tripterygium wilfordii: Reduktion des Risikos für Infektionen als auch weniger unerwünschte Nebenwirkungen der Leber
Wang X et al. [14]	● Metaanalyse ● Kombinationstherapie von Methotrexat plus Tripterygium wilfordii ● Studienanzahl: n = 6	● Kombinationstherapie von Methotrexat plus Tripterygium wilfordii führt zu einem Anstieg der Therapie Ansprechraten (50 %) für die Reduktion der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, Dauer der Morgensteifigkeit, Abnahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP und Rheumafaktor
Cameron M et al. [7]	● Systematischer Cochrane Review	● Tripterygium wilfordii zeigt eine signifikante Verbesserung der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, der ACR20-Ansprache gegenüber Placebo ● Tripterygium wilfordii zeigt eine signifikant bessere ACR20-Ansprache, signifikante Verbesserung des HAQ gegenüber Sulfasalazin
Zhou YZ et al. [8]	● Randomisierte klinische Studie ● Methotrexat-Gruppe: n = 69	● Mittlere Änderung des modified total Sharp Score: Methotrexat $3,24 \pm 6,95$; Tripterygium wilfordii $2,70 \pm 3,70$ und Methotrexat plus Tripterygium wilfordii $3,22$

	● Tripterygium wilfordii-Gruppe: n = 69 ● Methotrexat plus Tripterygium wilfordii-Gruppe: n = 69 ● Primärer Endpunkt: Radiologischen Progression (modified total Sharp Score) ● Studiendauer: 2 Jahre	± 5,66 ● mittlere Änderung des Erosion Score: Methotrexat $1,59 \pm 4,43$; Tripterygium wilfordii $1,33 \pm 2,03$ und Methotrexat plus Tripterygium wilfordii $1,44 \pm 3,22$ ● Mittlere Änderung des Gelenkspaltweiten Score: Methotrexat $1,67 \pm 3,32$; Tripterygium wilfordii $1,31 \pm 2,41$ und Methotrexat plus Tripterygium wilfordii $1,78 \pm 3,24$ ● ACR20-Ansprache: Methotrexat 55,0 %; Tripterygium wilfordii 73,9 % und Methotrexat plus Tripterygium wilfordii 72,9 % ● DAS28-Remission: Methotrexat 17,4 %; Tripterygium wilfordii 43,5 % und Methotrexat plus Tripterygium wilfordii 34,8 % ● Vergleichbare unerwünschte Ereignisse
Goldbach-Mansky R et al. [11]	● Randomisierte klinische Studie ● Tripterygium wilfordii versus Sulfasalazin ● Sulfasalazin-Gruppe: n = 61 ● Tripterygium wilfordii-Gruppe: n = 60	● ACR20-Ansprache: Tripterygium wilfordii 65,0 % versus 32,8 % Sulfasalazin ● Therapieadhärenz: Tripterygium wilfordii 62 % und Sulfasalazin 41 %

	● Tripterygium wilfordii 60 mg 3 x täglich ● Sulfasalazin 1000 mg 2 x täglich ● Primärer Endpunkt: ACR20-Ansprache ● Studiendauer: 24 Wochen	
Lv QW et al. [13]	● Multizentrische, open-label, randomisierte klinische Studie ● Methotrexat-Gruppe: n = 69 ● Tripterygium wilfordii-Gruppe: n = 69 ● Methotrexat plus Tripterygium wilfordii-Gruppe: n = 69 ● Methotrexat 12,5 mg 1 x Woche ● Tripterygium wilfordii 20 mg 3xTag ● Primärer Endpunkt: ACR50-Ansprechen ● Studiendauer: 24 Wochen	● ACR50-Ansprache: Methotrexat 46,4 %; Tripterygium wilfordii 55,1 % und Methotrexat plus Tripterygium wilfordii 76,8 % ● Mittlerer DAS28: Methotrexat $4,03 \pm 1,70$; Tripterygium wilfordii $3,57 \pm 1,74$ und Methotrexat plus Tripterygium wilfordii $3,19 \pm 1,39$ ● Mittlerer HAQ: Methotrexat $0,76 \pm 0,80$; Tripterygium wilfordii $0,58 \pm 0,74$ und Methotrexat plus Tripterygium wilfordii $0,45 \pm 0,55$
Jiang M et al. [12]	● Doppelt blinde randomisierte Studie ● Gruppe mit einer potentiell positiven Korrelation zur Therapieansprache von Tripterygium wilfordii - Methotrexat plus Sulfasalazin Gruppe: n = 52 - Tripterygium wilfordii-Gruppe: n = 52 ● Gruppe mit einer potentiell negativen Korrelation zur	ACR20-Ansprache ● Gruppe mit einer potentiell positiven Korrelation zur Therapieansprache - Methotrexat plus Sulfasalazin: 64,6 % - Tripterygium wilfordii-Gruppe: 82,6 % ● Gruppe mit einer potentiell negativen

	Therapieansprache - Methotrexat plus Sulfasalazin Gruppe: n = 52 - Tripterygium wilfordii-Gruppe: n = 62 ● Primärer Endpunkt: ACR20-Ansprechen ● Studiendauer: 24 Wochen	Korrelation zur Therapieansprache - Methotrexat plus Sulfasalazin: 85,1 % - Tripterygium wilfordii-Gruppe: 52,9 % ● Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse
Tao X et al. [9]	● Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie ● Plazebo-Gruppe: n = 12 ● Tripterygium wilfordii-Gruppe (low dose 180 mg/Tag): n = 12 ● Tripterygium wilfordii-Gruppe (high dose 360 mg/Tag): n = 12 ● Primärer Endpunkt: ACR20-Ansprechen ● Studiendauer: 20 Wochen	ACR20-Ansprache ● Plazebo-Gruppe: 0 % ● Tripterygium wilfordii-Gruppe (low dose): 40 % ● Tripterygium wilfordii-Gruppe (high dose): 80 %
Cameron et al. [15]	● Metaanalyse (Cochrane Review)	● In drei Studien wurden Produkte aus Tripterygium wilfordii (Donnergott-Rebe) mit Placebos verglichen und lieferten positive Ergebnisse, aber die Daten konnten nicht gepoolt werden, da sich die Interventionen und Maßnahmen unterschieden.
Cibere J et al. [16]	● Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	ACR20-Ansprache

	● Topische Anwendung von Tripterygium wilfordii ● Tripterygium wilfordii-Gruppe: n = 30 ● Plazebo-Gruppe: n = 30 ● Primärer Endpunkt: ACR20-Ansprechen ● Studiendauer: 6 Wochen	● Tripterygium wilfordii 58 % ● Plazebo 20 %
Tao X et al. [9]	● Open Label, Phase I Dosisfindungsstudie ● n = 13 ● Stufenweise Steigerung der Tripterygium wilfordii Dosis von Tag 0 bis Tag 48 von 30 mg bis 570 mg je Tag ● Tripterygium wilfordii stabile Dosis zwischen Tag 48 bis Tag 76 von 570 mg je Tag	● Tripterygium wilfordii Dosis bis 570 mg/Tag kann als klinisch stabile Dosis angesehen werden ● Klinischer Benefit bis zu einer Tripterygium wilfordii bis 360 mg / Tag
Yang L et al. [10]	● n = 76 ● Studiendauer: 1 Jahr ● Tripterygium wilfordii 40 – 60 mg je Tag ● Cyclophosphamid oral 100 mg je Tag ● Tripterygium wilfordii-Gruppe: n = 28 ● Cyclophosphamid-Gruppe: n = 48	● Signifikante Verbesserung der Forcierten Vitalkapazität (Tripterygium wilfordii-Gruppe: $+0.11 \pm 0.25$ Liter versus Cyclophosphamid-Gruppe: $+0.07 \pm 0.23$ Liter) und der Forcierten Vitalkapazität predict (Tripterygium wilfordii-Gruppe: $+3.83 \pm 8.58$ % versus Cyclophosphamid-Gruppe: $+3.47 \pm 7.87$ %) ● Keine signifikante Änderung der DLCO und TLC

