

# Vom Ösophagus zum Kolon

## Wirkmechanismen von STW 5 bei dyspeptischem Sodbrennen und beim Reizdarmsyndrom

Der vorliegende Artikel zeigt pharmakologische Forschungsergebnisse, die in Zusammenarbeit von zwei ägyptischen Universitäten mit der Steigerwald Arzneimittelwerke GmbH, Darmstadt, entstanden sind. Diese befassen sich mit dem Wirkmechanismus der Arzneipflanzen-Extrakt-Kombination STW 5 beim dyspeptischen Sodbrennen und beim Reizdarmsyndrom.

Heba Abdel-Aziz, Walaa Wadie,  
Dalal M. Abdalla, Olaf Kelber,  
Dieter Weiser, Mohamed T. Khayyal

### Einleitung

Funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen können, vom Ösophagus bis zum Kolon, alle Regionen des Magen-Darm-Traktes betreffen. Häufig beschränken sich die Beschwerden jedoch nicht auf eine Region. So gehört zu den wichtigsten Symptomen des Reizmagens (funktionelle Dyspepsie) das dyspeptische Sodbrennen (1), und auch mit dem Reizdarm (Colon irritabile) können häufig Symptome im Bereich des Magens und des Ösophagus verbunden sein. Das pflanzliche Arzneimittel STW 5, eine Kombination des Frischpflanzenextraktes aus *Iberis amara* mit den Extrakten aus acht weiteren Heilpflanzen (Abbildung 1), ist, wie zahlreiche klinische Studien gezeigt haben (1–5), sowohl beim Reizmagens als auch beim Reizdarmsyndrom wirksam und auch, als einziges Arzneimit-

tel, für beide Anwendungsgebiete zugelassen<sup>1</sup>. Dies ist wegen der häufigen Überlappung beider Krankheitsbilder ein Vorteil für die Therapie.

Eine neue Subgruppenanalyse der mit STW 5 bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie durchgeführten klinischen Studien machte jetzt deutlich, dass das Arzneimittel auch das Symptom dyspeptisches Sodbrennen signifikant bessert (6). Auch die Wirkung von STW 5 beim Reizdarmsyndrom wurde in einer Metaanalyse zu pflanzlichen Arzneimitteln bestätigt, in der die Cochrane Collaboration die hohe Qualität der klinischen Daten zu dem Präparat hervorhob (7).

Daher stellte sich jetzt die Frage nach den an der Wirkung von STW 5 bei dyspeptischem Sodbrennen und beim Reizdarmsyndrom beteiligten Wirkmechanismen. Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, dass die Wirkung von STW 5 bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen im Sinne einer an der Vielzahl der beteiligten pathophysiologischen Ursachen angreifenden Multi-Target-Wirkung zu verstehen ist. So ist beim Reizmagensyndrom seine regionspezifische Wirkung auf die Motilität des Magens und Darms von Bedeutung, wie zunächst in vitro belegt (8) und dann auch in einer klinisch-pharmakologischen Studie bestätigt wurde (9).

Da bekannt ist, dass zu den Ursachen des dyspeptischen Sodbrennens und denen des Reizdarms auch subakute, entzündliche Veränderungen gehören (10, 11), sollte nun untersucht werden, ob die aus In-vitro-Studien bekannte antiinflammatorische Wirkung von STW 5 (12) auch hier eine Rolle spielt.

### Dyspeptisches Sodbrennen

Säurebedingte Symptome wie dyspeptisches Sodbrennen sowie andere im Bereich des Ösophagus lokalisierte Symptome wie epigastrische Schmerzen und retrosternale Missempfindungen spielen bei der funktionellen Dyspepsie eine wichtige Rolle. Häufig gehen sie auf eine



Abbildung 1: STW 5 ist ein Kombinationspräparat, das sich aus den Extrakten von Schöllkraut, Süßholzwurzel, Mariendistelfrüchten, Pfefferminzblättern, Iberis amara, Melissenblättern, Kümmelfrüchten, Kamillenblüten und Angelikawurzel zusammensetzt (von links nach rechts und von oben nach unten).

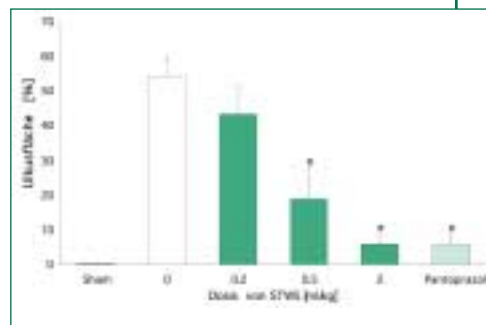


Abbildung 2: Orale Vorbehandlung mit STW 5 reduzierte die Fläche der entzündeten Ösophagusmukosa signifikant und dosisabhängig in einem In-vivo-Modell einer Reflux-Ösophagitis. Der Säurere Sekretionshemmer Pantoprazol wurde in einer Dosis von 5 mg/kg als Referenzsubstanz angewendet. Sham = Kontrolle ohne Reflux.

durch chronische subklinische Entzündung verursachte Überempfindlichkeit der Ösophagusschleimhaut gegen den physiologischen Säurereflux zurück. Eine Wirkung bei dyspeptischem Sodbrennen und anderen säurebedingten Symptomen ist für STW 5 durch die vorliegenden klinischen Studien belegt (6).

Ob die entzündungshemmende Wirkung des Präparates an dieser Wirkung

1 Anmerkung der Redaktion: Zugelassene Indikationen in der Schweiz: bei funktionellen Magen-Darm-Beschwerden (Reizmagens und Reizdarm), Verdauungsbeschwerden, Völlegefühl, Blähungen und Aufstossen

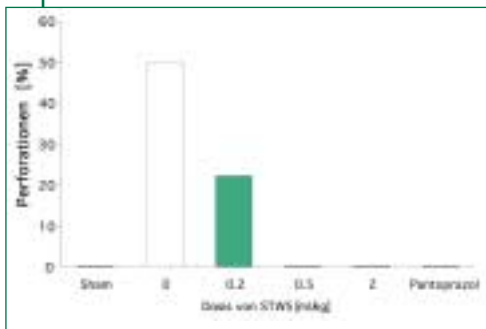


Abbildung 3: STW 5 verhinderte das Auftreten von Ulkuserforationen in der Ösophagasmukosa signifikant und dosisabhängig in einem In-vivo-Modell einer Reflux-Ösophagitis. Pantoprazol wurde in einer Dosis von 5 mg/kg als Referenzsubstanz angewendet. Sham = Kontrolle ohne Reflux.

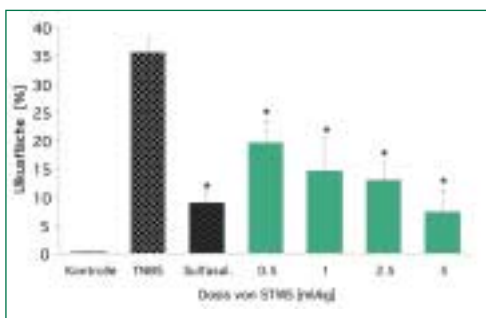


Abbildung 4: Orale Vorbehandlung mit STW 5 verringerte die nach Auslösung einer Kolitis durch TNBS entzündlich veränderte Fläche des Kolons signifikant und dosisabhängig. Die Wirkung war dabei vergleichbar mit einer Standardtherapie mit Sulfasalazin (300 mg/kg).

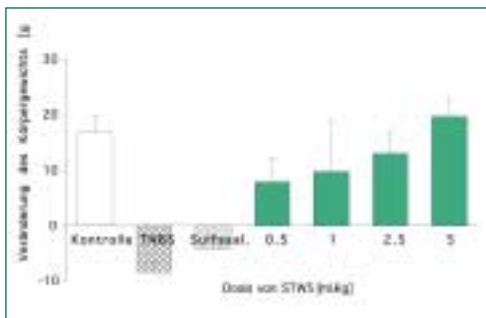


Abbildung 5: STW 5 normalisierte die durch die TNBS-induzierte Entzündung verursachte Gewichtsabnahme der Tiere und war damit nicht nur der Negativkontrolle (TNBS), sondern auch der Standardtherapie mit Sulfasalazin überlegen.

zündete Fläche signifikant und dosisabhängig (Abbildung 2). Ausserdem verhinderte sie in den meisten Fällen das Auftreten von Ulkuserforationen (Abbildung 3).

## Reizdarm

Die Wirksamkeit von STW 5 beim Reizdarm, als einer der häufigsten Erkrankungen des Verdauungstraktes, ist klinisch belegt. Man nimmt an, dass auch bei diesem multifaktoriellen Krankheitsbild unter anderem geringgradige chronische Entzündungen eine nicht unerhebliche Rolle spielen (14).

Eine mögliche Wirkung des Präparats auf die entzündlichen Ursachen der funktionellen Darmerkrankungen wurde daher im Modell einer Dickdarmentzündung (entzündliche Kolitis) untersucht. Bei Ratten (n = 6–12/Gruppe) wurde TNBS (Trinitrobenzol-Sulfonsäure) in das Kolon appliziert und die entstandene entzündete Fläche nach vier Tagen planimetrisch vermessen (15). Orale Vorbehandlung mit STW 5 (0,5–5,0 ml/kg KG), beginnend sieben Tage vor der Entzündungsinduktion, führte zu einer signifikanten, dosisabhängigen Abnahme der entzündeten Fläche, vergleichbar mit 300 mg/kg Sulfasalazin (Abbildung 4), sowie einer Normalisierung der unter TNBS-Behandlung entstandenen Gewichtsabnahme der Ratten (Abbildung 5).

Auch die erhöhten Gewebe- und Serumspiegel von Entzündungsmarkern wie dem Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), dem für die Einwanderung von Entzündungszellen ins Gewebe verantwortlichen interzellulären Adhäsionsmolekül ICAM-1 und von Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) sowie die Gewebespiegel von Myeloperoxidase und reduziertem Glutathion wurden gesenkt, was auf eine an allen wichtigen Mechanismen einer Darmentzündung angreifende Wirkung der oralen Vorbehandlung mit STW 5 schliessen lässt. Hierbei erwies sich STW 5 als der Standardtherapie mit Sulfasalazin, die als Positivkontrolle diente, gleichwertig oder sogar überlegen, wobei zu betonen ist, dass beide Präparate in Dosen eingesetzt wurden, die in Relation zur therapeutischen Dosierung beim Menschen vergleichbar waren. STW 5 kann also an den möglichen entzündlichen Ursachen eines Reizdarms angreifen, was zu seiner therapeutischen Wirkung beitragen dürfte.

## Schlussfolgerungen

Die Daten aus dem Modell einer Reflux-Ösophagitis lassen darauf schliessen, dass STW 5 die Schleimhaut des Ösophagus vor dem Angriff der aufsteigenden Magensäure schützt. Dieser Wirkmechanismus ergänzt weitere, aus früheren pharmakologischen Untersuchungen bekannte Wirkungen, die für die Wirksamkeit von STW 5 bei dyspeptischem Sodbrennen verantwortlich sein können. Dazu gehören seine entspannende Wirkung auf den Corpus und Fundus des Magens, die zusammen mit seiner prokinetischen Wirkung auf das Antrum (8, 9) zu einem verringerten Magendruck führen dürfte. So dürfte STW 5 dem Aufsteigen von Säure in den Ösophagus entgegenwirken, das eine der wichtigsten Ursachen von Sodbrennen ist. Dieser Effekt dürfte durch die tonisierende Wirkung von STW 5 auf den unteren Ösophagussphinkter ergänzt werden (16), der den Ösophagus gegen den Magen abschliesst und so das Aufsteigen von Säure verhindert. Zudem wirkt STW 5 laut pharmakologischen Untersuchungen einer erhöhten Säuresekretion im Magen entgegen, was ebenfalls zum Schutz des Ösophagus vor Säure beitragen dürfte (17). Die Wirkung von STW 5 gegen dyspeptisches Sodbrennen kann also unter Einbezug der neuen Daten im Sinne einer Multi-Target-Therapie erklärt werden (Abbildung 6).

Auch die hier gezeigte schützende Wirkung von STW 5 bei einer Entzündung des Kolons ergänzt bereits früher nachgewiesene Wirkmechanismen des Präparates beim Reizdarm. Beispielsweise wurde gezeigt, dass STW 5 einer verringerten Sekretionsleistung der Darmschleimhaut entgegenwirken kann, die zu den Ursachen insbesondere des Reizdarms vom Obstipationstyp gehört (18). Ausserdem wurde nachgewiesen, dass STW 5 auf die Motilität der glatten Darmmuskulatur im Sinne eines dualen Wirkprinzips wirkt, also tonisierend bei einer Hypomotilität und entspannend bei einer Hypermotilität des Darms (19). Auch eine Wirkung gegen die beim Reizdarm häufig ursächliche gastrointestinale Hypersensibilität wurde für STW 5 in früheren Untersuchungen gezeigt (20). Diese würde sonst dazu führen, dass die normalen physiologischen Abläufe im Magen-Darm-Trakt als unangenehm und schmerzhaft wahrgenommen werden. Die hier neu vorgestellten Daten ergänzen

beteiligt ist, wurde im pharmakologischen Modell einer refluxinduzierten Ösophagitis in vivo untersucht. Hierfür wurde bei Ratten (n = 6–9/Gruppe) ein Säurereflux durch Ligation des Vormagens und des Pylorus induziert und die Fläche der entzündeten Ösophagasmukosa nach vier Stunden planimetrisch gemessen (13). Eine fünf-tägige orale Vorbehandlung mit STW 5 (0,2–2,0 ml/kg KG) reduzierte die ent-

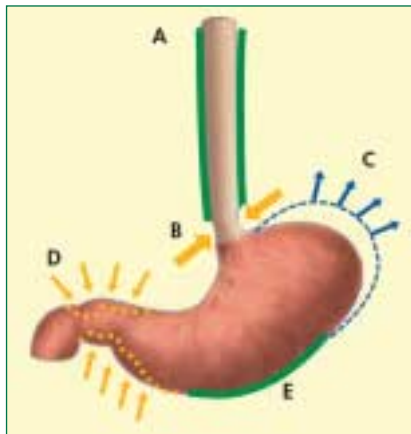


Abbildung 6: Potenzielle Wirkmechanismen von STW 5 (Iberogast®) bei dyspeptischem Sodbrennen:

- A Schutz des Ösophagus vor säureinduzierter Entzündung**  
STW 5 hemmt eine durch Säurereflux ausgelöste Ösophagitis (vorliegende Untersuchungen).
- B Tonisierende Wirkung auf den unteren Ösophagussphinkter**  
STW 5 kann so das Aufsteigen der Magensäure in den Ösophagus hemmen (16).
- C Entspannung und Erweiterung von Fundus und Korpus**  
STW 5 kann so die Anpassung des Magenspeichers an die Nahrungsaufnahme verbessern und den Magendruck verringern (8, 9).
- D Tonisierung des Antrums**  
STW 5 kann so den Weitertransport der Nahrung fördern und den Magendruck verringern, wobei die Wirkung rasch eintritt (< 10 min nach Einnahme) (8, 9).
- E Hemmung einer erhöhten Säuresekretion**  
STW 5 kann so die Einwirkung von Säure auf die Schleimhaut von Magen und Ösophagus reduzieren (17).

## Angaben zum im Artikel beschriebenen Präparat:

Markenname in der Schweiz:  
Iberogast® Tinktur

Vertrieb in der Schweiz:  
Permamed AG  
Ringstrasse 29  
4106 Therwil  
www.permamed.ch  
permamed@permamed.ch

Mittlere Tagestherapie-Kosten:  
Fr. 1.90  
(wirtschaftlichste Packung,  
normale Dosierung, PP)

Krankenkassenkategorie: SL

SL = Grundversicherung  
C = Komplementärversicherung  
H = ohne Einteilung  
N = Negativliste

zen also auch beim Reizdarm das Bild einer Multi-Target-Wirkung.

## Zusammenfassung

- Das pflanzliche Kombinationsarzneimittel STW 5 schützt die Schleimhaut des Ösophagus vor dem Angriff aufsteigender Säure. Dies wurde in vivo im pharmakologischen Modell einer Reflux-Ösophagitis gezeigt. Zusammen mit weiteren bekannten Wirkmechanismen des Präparates kann dies erklären, warum es auch bei dyspeptischem Sodbrennen wirksam ist, wie in randomisierten kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit Reizmagen (funktioneller Dyspepsie) gezeigt wurde.
- STW 5 wirkt bei oraler Gabe einer Entzündung des Kolons entgegen. Dieser im TNBS-Modell der Ratte gezeigte Wirkmechanismus dürfte an der klinisch belegten Wirkung des Präparates beim Reizdarm (Colon irritabile) beteiligt sein, zudem aber auch auf einen möglichen Nutzen des Präparates bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen hinweisen.
- Sowohl beim dyspeptischen Sodbrennen als auch beim Reizdarm wirkt STW 5 auf eine Vielzahl von beteiligten Ursachen im Sinne einer Multi-Target-Therapie. ■

Anschrift der Autoren:

**Dr. Heba Abdel-Aziz**  
(Korrespondenzadresse)  
Dept. of Pharmacology, Faculty of Pharmacy  
Sinai University  
El Arish  
Ägypten  
heba.abdelaziz@gmail.com

**Walaa Wadie**  
**Dr. Dalal M. Abdalla**  
**Prof. Dr. Mohamed T. Khayyal**  
Faculty of Pharmacy  
Cairo University  
Kairo  
Ägypten

**Dr. Olaf Kelber**  
**Dr. Dieter Weiser**  
Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH  
Darmstadt  
Deutschland

Literatur:

- Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-Analysis: Phytotherapy of functional dyspepsia with STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20: 1–9.
- Rösch W, Vinson BR, Gundermann KH, Holtmann G. Clinical efficacy and safety of STW 5 – a review. *Phytomedicine* 2006, 13, S V, 114–121
- v. Arnim U, Peitz U; Vinson B, Gundermann KJ; Malfertheiner P. STW 5, a Phytopharmakon for Patients with Functional Dyspepsia. Results of a Multicenter, Placebo-controlled double-blind Study. *Am.J.Gastroenterol* 2007, 102: 1268–1275.
- Raedsch R, Hanisch J, Bock P, Sibae A, Vinson B, Gundermann KJ. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Phytopharmakons STW 5 versus Metoclopramid oral bei funktioneller Dyspepsie unter Praxisbedingungen. *Raedsch 2007 Z Gastroenterol* 2007, 45: 1041
- Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004, 19: 271
- Madisch A, Müller M, Vinson B, Weiser D. STW 5 (Iberogast) bessert signifikant begleitende

## Dr. Heba Abdel-Aziz

1976 Geboren in Ägypten  
1996 Deutsche Reifeprüfung in Kairo  
1996–2000 Pharmaziestudium in Kairo  
2001–2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Pharmazeutische Chemie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
2004 Promotion zum Dr. rer. nat. in Pharmakologie und Toxikologie  
2004 Postdoc, Bitop AG, Witten  
2005–2006 Postdoc, Forschung und Entwicklung, Atos Pharma, SEKEM Group, Kairo  
2006–2007 Dozentin für Pharmakologie, Faculty of Pharmacy, Amman University, Amman  
Seit 2007 Dozentin für Pharmakologie, Faculty of Pharmacy, Sinai University, El-Arish, North Sinai, Ägypten



## Redaktioneller Kommentar

Die Erstautorin dieses Artikels, Frau Dr. Heba Abdel-Aziz, hat die Ergebnisse des vorliegenden Artikels am Kongress Phytotherapie und Phytopharmaka 2008 in Berlin vorgetragen. Das Referat der jungen ägyptischen Wissenschaftlerin war in zweifacher Hinsicht eine freudige Überraschung. Es zeigt, dass auch in Ländern Phytotherapie auf hohem Niveau betrieben wird, in denen man es nicht per se erwarten würde. Natürlich gab es in Ägypten zur Zeit der Pharaonen schon eine hoch entwickelte Medizin, als in Europa die Pfahlbauer gerade einmal die Bronze erfunden hatten. Doch abgesehen davon ist ausserhalb der eigentlichen «Stammlande» der Phytotherapie stattfindende Phytotherapieforschung ebenso überraschend wie erfreulich! Wenn diese Forschungsergebnisse nicht von einem gesetzten, grauhaarigen Mann, sondern von einer jungen Frau, einer Dozentin für Pharmakologie an einer ägyptischen Universität, vorgetragen werden, dann ist das die zweite freudige Überraschung. Man hört hier in Europa immer wieder Meldungen über fundamentalistische Tendenzen, die in Ägypten vermehrt Einfluss gewinnen. Dr. Heba Abdel-Aziz verkörpert aber das moderne, aufgeklärte Ägypten. Alhamdulillah!

Refluxsymptome bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie. Eine Subgruppenanalyse plazebokontrollierter Studien. *Z Phytotherapie* 2008, 29: S12.

7. Liu JP, Yang M, Liu YX, Wei ML, Grimsgaard S. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome (review). *The Cochrane Library* 2006, 2.

8. Schemann M, Michel K, Hohenester B, Rühl A. Region-specific effects of STW 5 and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine* 2006, 13, S V, 90–99.

9. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A, Maddox AF, Jones KL, Schemann M, Holtmann G, Feinle-Bisset C. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol* 2007, 102: 1–8.

10. Dickmann R, Fass R. The pathophysiology of GERD. Hrsg. Granderath FA, Kamolz T, Pointner R. Gastroesophageal reflux disease. Principles of disease, diagnosis and treatment. Springer, Wien, New York, 2006: 13–23.

11. Collins SM, Piche T, Rampal P. The putative role of inflammation in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001, 49: 743–745.

12. Schempp H, Weiser D, Kelber O, Elstner EF. Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 and its components. *Phytomedicine* 2006, 13, S V, 36–44.

13. Yamato M, Nagahama K, Kotani T, Kato S, Takeuchi K. biphasic effect of prostaglandin E2 in a rat model of esophagitis mediated by EP1 receptors: Relation to pepsin secretion. *Digestion* 2005, 72: 109–118.

14. Spiller R, Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006, 22(1): 13–17.

15. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989, 96: 795–803.

16. Krüger D, Gruber L, Angay O, Zeller F, Kelber O, Schemann M. Wirkprofil von STW 5 (Iberogast) eröffnet neue Optionen zur Behandlung gastrointestinaler Erkrankungen. *Z Phytotherapie* 2008, 29: S29.

17. Khayyal MT, Seif-El-Nasr M, El-Ghazaly MA, Okpanyi SN, Kelber O, Weiser D. Mechanisms involved in the gastro-protective effect of STW 5 (Iberogast) and its components against ulcers and rebound activity. *Phytomedicine* 2006, 13, S V, 56–66.

18. Krüger D, Gruber L, Wagner S, Angay O, Hann von Weyhern CW, Zeller F, Frieling T, Kelber O, Schemann M. Wirkung und Wirkmechanismen von STW 5 (Iberogast) auf Sekretion und Motilität im humanen Kolon in vitro. *Z Gastroenterol* 2007, 45: 764.

19. Ammon HPT, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmolytic and tonic effect of STW 5 (Iberogast) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine* 2006, 13, S V, 67–74.

20. Liu CY, Müller MH, Glatzle J, Weiser D, Kelber O, Enck P, Grundy D, Kreis ME. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2004, 16, 759–764.