

Ein Referat von Irmela Wagner

Pharmazeutisches Institut · Pharmazeutische Biologie
72076 Tübingen

Weidenrindenextrakt – ein pflanzliches Schmerzmittel

› · · | *Es gibt wohl wenige Arzneipflanzen, die über eine so lange Tradition der Anwendung verfügen wie die Weidenrinde. Bereits Hippokrates beschrieb die arzneiliche Verwendung verschiedener Weidenarten, und der Bericht von Reverend Edward Stone 1763 zum Einsatz von Weidenrinde bei fiebrigen Erkrankungen fand in der medizinischen Welt große Beachtung. Dennoch begann erst in jüngster Zeit die Untersuchung der Weidenrinde auf der Grundlage moderner klinischer Forschung. Auch für Phytotherapeutika ist es wichtig, dass ihre Wirksamkeit in randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien unter Beweis gestellt wird und nicht allein mit „Tradition“ und „natürlichen Heilweisen“ begründet wird.*



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Die Droge und ihre Inhaltsstoffe

Weidenrinde (*Salicis cortex*) besteht aus der im Frühjahr gesammelten getrockneten Rinde junger Zweige verschiedener Weidenarten. Für die Droge verwendet werden nach dem Deutschen Arzneibuch alle Weiden, deren Rinde mindestens 1% Salicin enthält, z.B. *Salix purpurea* oder *Salix daphnoides*. Salicin ist der bekannteste Inhaltsstoff der Weidenrinde und ist an Glucose gebundener Salicylalkohol (Abbildung 2). Neben den glucosidischen Salicylderivaten enthält die Weidenrinde als weitere Inhaltsstoffgruppen Flavonoide und Gerbstoffe.

Die Kommission E des früheren Bundesgesundheitsamtes (heute: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) hat in den Jahren 1984 bis 1994 eine systematische Bewertung pflanzlicher Arzneimittel aufgrund des vorliegenden Datenmaterials vorgenommen. Für Weidenrinde liegt eine positive Monographie für die Behandlung von „fiebrigen Erkrankungen, rheumatischen Beschwerden und

Kopfschmerzen“ vor [4]. Die Monographie lässt offen, wie die Ausgangsdroge extrahiert werden soll. Dementsprechend gibt es auf dem deutschen Markt verschiedene Weidenrindenzubereitungen, die mit Wasser oder mit Alkohol ausgezogen wurden. Die Kommission E empfiehlt Dosierungen von 60 – 120 mg Salicin pro Tag; die Dosierungsempfehlungen der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) reichen bis 240 mg Salicin pro Tag [3]. In klinischen Studien wurden Dosierungen über 240 mg Salicin pro Tag bislang nicht untersucht, obwohl eine weitere Wirkungssteigerung bei höheren Dosierungen durchaus denkbar wäre.

Klinische Studien

Zur klinischen Anwendung von Weidenrinde liegen neben mehreren Erfahrungsberichten und einer randomisierten, kontrollierten Studie mit einem nicht-standardisierten pflanzlichen Kombinationspräparat [6] drei neuere klinische Studien mit auf Salicin stan-

Weidenrindenextrakt

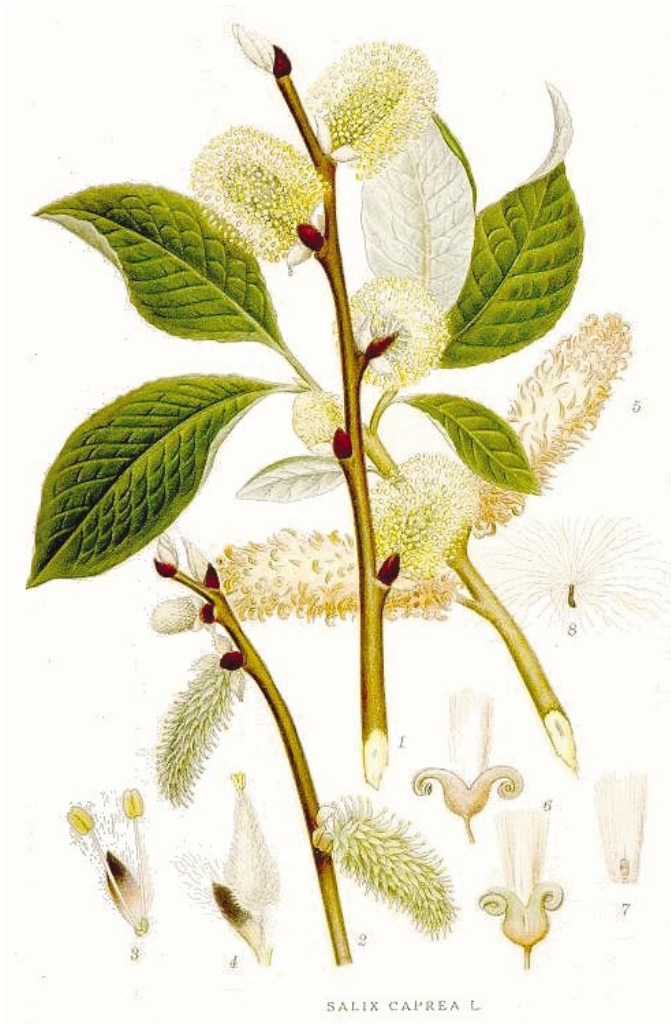
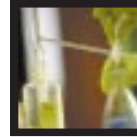


Abbildung 1: *Salix caprea* - Salweide

standardisierten Weidenrindenextrakten bei den Indikationen Rückenschmerzen und Arthrose vor [2, 7, 9].

Weidenrinde und Rückenschmerzen

1991 untersuchten Schaffner et al. [7] ein standardisiertes Weidenrindenpräparat (Kombinationspräparat mit Passionsblumenkraut) in einer placebokontrollierten Pilotstudie an 20 Patienten mit nicht-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen der Wirbelsäule. Sie fanden eine analgetische Wirksamkeit des Prüfpräparates, die jedoch wahrscheinlich aufgrund der geringen Patientenzahlen keine statistische Signifikanz erreichte.

In einer randomisierten, dreiarmligen Doppelblindstudie prüften Chrubasik et al. [2] die analgetische Wirksamkeit eines Weidenrindenextraktes in zwei verschiedenen Dosierungen (entsprechend 120 bzw. 240 mg Salicin pro Tag) gegen Placebo bei 210 Patienten mit akuten Exazerbationen chroni-



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

FORTSETZUNG AUF SEITE 12

Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____

Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer

Fax: 0211-81-13847

Tel. 0211-81-12532

Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

PD Dr. C. Passreiter

Fax: 0211-81-11923

Tel. 0211-81-14172

Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold

Fax: 0341-4123007

Tel. 0341-4229745

Email: cleopold@uni-leipzig.de

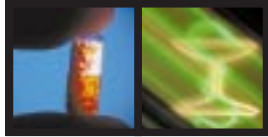
Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda

Fax: 0211-81-14781

Tel: 0211-81-12518

Email: kojda@uni-duesseldorf.de



>> FORTSETZUNG VON SEITE 11

scher Rückenschmerzen. Hauptzielkriterium war die Anzahl der schmerzfreien Patienten in der vierten Behandlungswoche. Die Anzahl der schmerzfreien Patienten betrug 4 (6%) in der Placebogruppe und 15 (21%) bzw. 27 (39%) in der niedrig dosierten bzw. höher dosierten Weidenrindengruppe. Die Behandlung mit Weidenrinde war der Placebobehandlung statistisch signifikant überlegen.

Weidenrinde und Arthrose

Die Arthrose ist die häufigste Erkrankung des rheumatischen Formenkreises und ist durch eine Degeneration des Gelenkknorpels und sekundäre Knochenveränderungen gekennzeichnet. Röntgenologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass mehr als 80% der über 65-Jährigen an Arthrose leiden. Betroffene Patienten leiden unter Gelenkschmerzen und einer zunehmenden Bewegungseinschränkung. Die häufigsten Formen der Arthrose sind Arthrose des Kniegelenks (Gonarthrose) und des Hüftgelenks (Coxarthrose).

Die medikamentöse Therapie der Arthrose kann zur Zeit nur eine Symptomlinderung bewirken. Am häufigsten werden Analgetika (z.B. Paracetamol) und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR; v.a. Diclofenac) eingesetzt. Arzneimittel, die den fortschreitenden Knorpelabbau und Gelenkverschleiß hemmen und damit ursächlich in die Entstehung der Arthrose eingreifen, gibt es noch nicht bzw. nur mit umstrittenem Wirksamkeitsnachweis. Zum Einsatz kommen sog. Chondroprotektiva, z.B. Glucosaminsulfat oder intraartikuläre Hyaluronsäure.

In einer von der Universität Tübingen organisierten klinischen Studie wurde Weidenrindenextrakt erstmals bei Arthrosepatienten geprüft. Schmid et al. [9] untersuchten die analgetische Wirksamkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Patienten mit Cox- und Gonarthrose in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie. Stationäre Patienten einer Rheumaklinik in Bad Buchau erhielten über 2 Wochen entweder Weidenrindenextrakt entsprechend 240 mg Salicin pro Tag oder Placebo. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde mit dem WOMAC-Arthroseindex gemessen, einem für Cox- und Gonarthrosen häufig verwendeten und validierten Messinstrument. Der WOMAC ist ein Fragebogen, der vom Patienten selber ausgefüllt wird und in dem der Patient Auskunft über seine Schmerzen, seine Gelenksteifigkeit und seine körperliche Funktionsfähigkeit gibt. Als Hauptzielkriterium wurde für diese Studie a priori die Veränderung des WOMAC-Schmerzindex festgelegt. Die WOMAC-Teilscores zu Gelenksteifigkeit und körperlicher Funktionsfähigkeit wurden als Nebenzielkriterien ausgewertet. Als weitere Neben-

zielkriterien dienten das abschließende Gesamturteil des Patienten und des Arztes über den Therapieerfolg.

78 Patienten (39 Weidenrindenextrakt, 39 Placebo) nahmen an der Studie teil. Patienten in der Weidenrindengruppe erfuhren während der zweiwöchigen Behandlungsphase eine statistisch signifikant stärkere Schmerzverringering als Patienten in der Placebogruppe. Der WOMAC-Schmerzscore verringerte sich gegenüber dem Ausgangswert um 14% in der Verumgruppe, verglichen mit einem Anstieg von 2% in der

Placebogruppe. Bei den WOMAC-Teilscores zu Gelenksteifigkeit und körperlicher Funktionsfähigkeit ließ sich eine Tendenz zugunsten des Weidenrindenextraktes feststellen, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Besonders deutlich zeigte sich die Wirksamkeit im abschließenden Gesamturteil, d.h. in der zu Studierendestellten Frage, wie sehr sich die Arthrose im Studienverlauf verbessert oder verschlechtert habe. Dieses Gesamturteil gaben Ärzte und Patienten unabhängig voneinander ab. Abbildung 3 zeigt, dass sowohl Patienten als auch

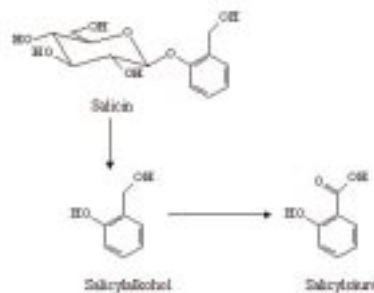


Abbildung 2:
Metabolisierung von Salicin

Ärzte eine deutliche Überlegenheit der Weidenrindenbehandlung im Vergleich zur Placebobehandlung feststellen konnten. Natürlich waren sowohl die Ärzte als auch die Patienten hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

Das Weidenrindenpräparat wurde von den Patienten gut vertragen. Es wurden insgesamt sogar mehr Nebenwirkungen unter Placebo (n=28) als unter Verum (n=17) berichtet.

Folgestudien

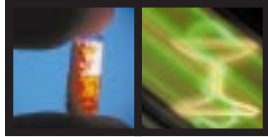
Arthrose

Zur Zeit läuft an der Universitätsklinik in Tübingen eine dreiarmlige Studie bei ambulanten Arthrosepatienten, die die Wirksamkeit des Weidenrindenextraktes im Vergleich zu Diclofenac und Placebo untersuchen soll. Die Studie soll Aufschluss darüber geben, ob die in der vorangegangenen Studie gezeigte analgetische Wirksamkeit auch bei ambulanten Patienten nachzuweisen ist und wie sich die Wirkstärke im Vergleich zu Diclofenac verhält. Auch wird sich zeigen, ob die im Vergleich zur zweiwöchigen Studie verlängerte Therapiedauer von sechs Wochen mit einer weiteren Wirkungssteigerung verbunden ist.

Rheumatoide Arthritis

Ein weiteres Projekt auf dem Gebiet der Weidenrindenforschung ist der Einsatz von Weidenrinde bei

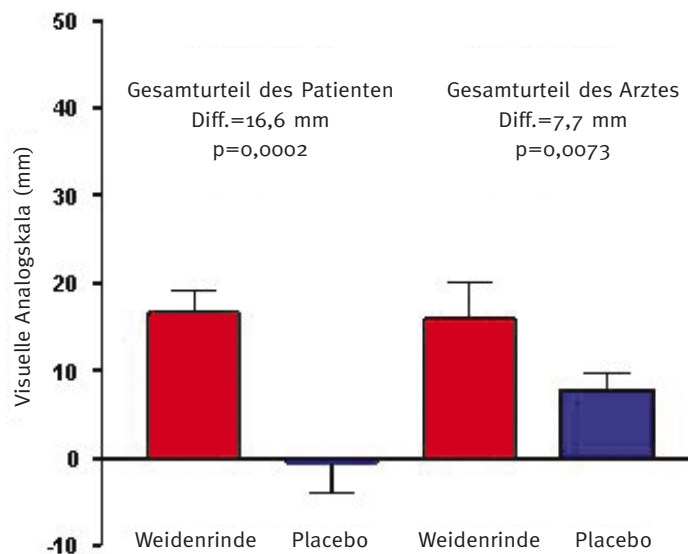




>> FORTSETZUNG VON SEITE 12

entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Mit einer Prävalenz von ca. 1% der erwachsenen Bevölkerung ist die rheumatoide Arthritis (RA), auch chronische Polyarthritits genannt, die häufigste entzündliche rheumatische Erkrankung. Die rheumatoide Arthritis ist eine chronische, entzündliche Systemerkrankung, die bevorzugt die Synovialmembran von Gelenken und Sehenscheiden betrifft, seltener auch die Haut, Blutgefäße und inneren Organe. Die entzündlichen

Beispiel des Johanniskrautextraktes. Als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe des Weidenrindenextraktes wurden bisher die Salicinderivate angesehen, da Salicin im Körper hydrolysiert und zu Salicylsäure oxidiert wird (Abbildung 2). Die Abspaltung der Glucose und die Oxidation des Alkohols zur Säure verlaufen im Körper relativ rasch, da bereits 1 – 2 Stunden nach der Einnahme maximale Salicylsäure-Blutspiegel gemessen werden. Diese entsprechen nach



Einnahme einer Weidenrindendosis mit 240 mg Salicin den Salicylsäure-Blutspiegeln, die nach Einnahme von 30 – 50 mg Acetylsalicylsäure erreicht werden [8]. Das bedeutet, dass mit diesen relativ niedrigen Salicylsäure-Blutspiegeln allein die in klinischen Studien beobachtete analgetische Wirksamkeit des Weidenrindenextraktes wahrscheinlich nicht erklärt werden kann und dass demzufolge weitere Inhaltsstoffe zur Gesamtwirkung beitragen müssen. Diskutiert werden hierbei besonders Gerbstoffe und Flavonoide.

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen unter Weidenrindentherapie

Um als Alternative zu nichtsteroidalen Antirheumatika interessant zu sein, muss ein pflanzliches Analgetikum neben der Wirksamkeit auch eine gute Verträglichkeit aufweisen. Angesichts des hohen Risikos

gastrointestinaler Nebenwirkungen unter NSAR-Therapie ist der Bedarf für magenverträglichere Schmerzmittel enorm. Davon profitieren die neuen COX-2-Hemmer Rofecoxib und Celecoxib, die aufgrund ihres selektiven Angriffs an der Cyclooxygenase 2 eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit nahe legen und mit einem riesigen Werbeaufwand in den Markt eingeführt wurden. Die klinische Anwendung zeigt jedoch, dass auch bei den selektiven COX-2-Hemmern von einer etwa einprozentigen Häufigkeit von Perforationen, Ulzerationen und Blutungen auszugehen ist [1]. Aufgrund der Ergebnisse neuer klinischer Studien kommt die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA zu dem Schluss, dass Celecoxib hinsichtlich gastrointestinaler Toxizität und globaler Verträglichkeit keine Vorteile gegenüber herkömmlichen NSAR bietet. Weidenrindenextrakte haben während der in den letzten Jahren durchgeführten klinischen Studien eine sehr gute gastrointestinale Verträglichkeit gezeigt. Die vorhandenen Daten ergeben bisher keinen Hinweis auf besondere Nebenwirkungen unter Weidenrindenbehandlung im Vergleich zu Placebo, mit Aus-

Abbildung 3: Abschließendes Gesamturteil. Veränderung des klinischen Zustandes durch die Studienmedikation. 100 mm visuelle Analogskala (+50 mm = „viel besser“, -50 mm = „viel schlechter“). Dargestellt sind Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle.

Veränderungen äußern sich in schmerzhaften Schwellungen der Gelenke (meist symmetrischer Befall) und führen zu einer fortschreitenden Gelenkerstörung, die mit Funktionsverlusten einhergeht.

In einer randomisierten placebokontrollierten Pilotstudie soll nun bei 90 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht werden, ob Weidenrinde einen Beitrag in der Therapie der RA leisten kann. Auch diese Studie wird am Tübinger Uniklinikum in Kooperation mit dem Pharmazeutischen Institut durchgeführt.

Weidenrinde – mehr als nur Salicylsäure?

Pflanzenextrakte stellen Vielstoffgemische dar, und Wissenschaftler sind immer bestrebt, die beobachtete Wirksamkeit einzelnen Inhaltsstoffen zuzuordnen. Natürlich ermöglicht die Kenntnis wirksamkeitsbestimmender Inhaltsstoffe auch deren Anreicherung durch bestimmte Extraktionsverfahren oder gar deren Einsatz als Reinstoffpräparat. Wie schwierig die Ermittlung wirksamer Komponenten ist, sehen wir am



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Weidenrindenextrakt

nahme von wenigen allergischen Reaktionen: Zwei Studien [2, 9] berichten über je einen Patienten, bei dem unter Weidenrindenextrakt eine allergische Reaktion (Exanthem, Pruritus) auftrat. Bei beiden Patienten wurde die Behandlung mit Weidenrindenextrakt abgesetzt und die Ausschläge gingen schnell und vollständig zurück.

Durch die chemische Verwandtschaft des Salicins zur Acetylsalicylsäure wird im Zusammenhang mit einer Weidenrindentherapie häufig die Frage nach einer möglichen Hemmung der Thrombozytenaggregation gestellt. Zu dieser Fragestellung gibt es bislang nur eine Untersuchung, die keine klinisch relevante Beeinflussung der Thrombozytenaggregation nachweisen konnte [5].

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Fazit und Ausblick

Die Ergebnisse der jüngsten klinischen Studien deuten darauf hin, dass Weidenrindenpräparate eine sinnvolle Schmerztherapie für Patienten mit Rückenschmerzen oder Arthrose darstellen können. An diesen Erkrankungen leiden vor allem ältere Menschen, und gerade diese sind durch gastrointestinale Unverträglichkeiten einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika besonders betroffen. Es wäre also wünschenswert, Patienten zu den NSAR auch eine pflanzliche Alternative mit weniger Nebenwirkungen anbieten zu können. Hinzu kommt, dass der Wunsch vieler Patienten, mit pflanzlichen Arzneimitteln therapiert zu werden, in den vergangenen Jahren stetig zugenommen hat und vor allem bei chronisch Erkrankten besonders ausgeprägt ist.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass die vorhandenen klinischen Studien noch keine abschließende Beurteilung der Weidenrindentherapie ermöglichen und dass eine schlüssige pharmakologische Erklärung des Wirkmechanismus noch aussteht. Zur Zeit wird an der Weidenrinde intensiv geforscht, und sowohl klinische Studien als auch pharmakologi-

sche Untersuchungen sind im Gange. Damit könnte die Weidenrinde zu dem werden, was für jedes Arzneimittel, ob synthetisch oder pflanzlich, angestrebt werden sollte: Ein chemisch und pharmakologisch erforschtes Arzneimittel, dessen Anwendung auf klinischer Evidenz basiert.

Literatur

1. arznei-telegramm (8/2000).
2. Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R, Conrad C (2000) Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *Am J Med* **109**(1):9-14.
3. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). *Salicis cortex - Willow bark*. In: ESCOP monographs; Fascicule 4. Exeter; 1997.
4. Kommission E (1984) *Salicis Cortex (Weidenrinde)*. *Bundesanzeiger* **228**.
5. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G (2000) Effect of salicis cortex on human platelet aggregation. *Planta Medica*, **in press**.
6. Mills SY, Jacoby RK, Chacksfield M, Willoughby M (1996) Effect of a proprietary herbal medicine on the relief of chronic arthritic pain: a double-blind study. *Br J Rheumatol* **35**(9):874-8.
7. Schaffner W. Weidenrinde - Ein Antirheumatikum der modernen Phytotherapie? In: Chrubasik S, Wink M, editors. *Rheumatherapie mit Phytopharmaka*. Stuttgart: Hippokrates; 1997. p. 125-127.
8. Schmid B, Kötter I, Heide L (2000) Pharmacokinetic studies on a standardized willow bark extract after oral application in humans. Submitted .
9. Schmid B, Lüdtke R, Selbmann H-K, Kötter I, Tschirdewahn B, Schaffner W, Heide L (2000) Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Arthrosepatienten: Randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. *Z Rheumatol* **59**:314-20.