

# **Weidenrinde:**

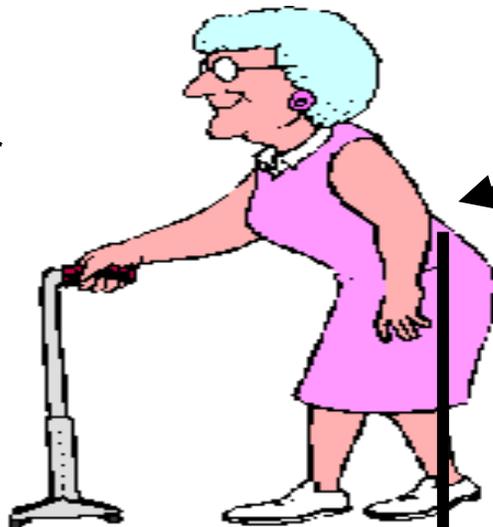
## **Neue Erkenntnisse aus Pharmakologie und Klinik**

Prof. Dr. med. Jürgen Metz  
Institut für Anatomie und Zellbiologie,  
Universität Heidelberg

1. Ursache von Gelenkschmerzen und ihre Behandlung
2. Weidenrinde: Salicin ist nicht alles
4. Neue Erkenntnisse aus der Pharmakologie zur Weidenrinde
5. Neue Erkenntnisse aus der Klinik zur Weidenrinde
6. Weidenrindenextrakt als Alternative zu NSAR

# Ursache von Rückenschmerzen sind sehr häufig Veränderungen der Wirbelgelenke

z. B. Osteoarthrose der  
Wirbelsäule  
(Bandscheiben und  
Facettengelenke)



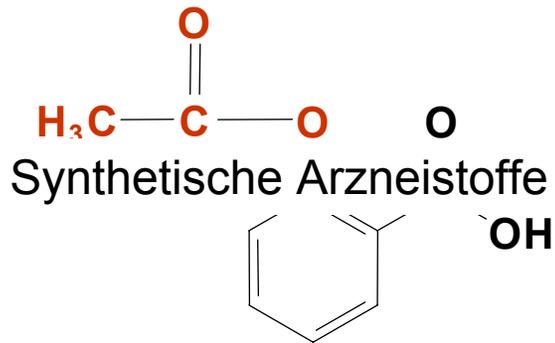
z. B. Lumbalgie: die  
häufigste Muskel-  
Skelett-Erkrankung

Entzündungsprozesse  
im periartikulären Gewebe unter Beteiligung von  
Immunzellen, wie Monozyten / Makrophagen



Reizung von Schmerzfasern

# Therapie von Gelenkschmerzen: Entzündungs- und Schmerzhemmung



Acetylsalicylsäure

Nichtsteroidale Antirheumatika  
(NSAR) z. B. Diclofenac, Coxibe

Steroidale Antirheumatika



Pflanzliche Arzneimittel

Weidenrinde

Getrocknete Rinde  
junger Zweige, oder  
getrocknete, junge  
Zweige des  
laufenden Jahres  
(mind. 1,5 %  
Gesamtsalicin)



# Weidenrinde: Von der Tradition zur Innovation

- Antike: Therapie mit Weidenrinde bekannt (z.B. Hippokrates)
- 1763: Weidenrinde bei fiebrigen Erkrankungen und Malaria
- 1831: Salicin als Wirkstoff der Weidenrinde erkannt
- 1897: Chemische Synthese von Acetylsalicylsäure (Hoffmann)
- 1984: Kommission E: "Weidenrinde" positiv monographiert:  
Behandlung von fieberhaften Erkrankungen,  
rheumatischen Beschwerden und Kopfschmerzen
- 1997/2003: ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy):  
„Salicis Cortex“ positiv monographiert  
Behandlung von Rückenschmerzen; symptomatische Behandlung  
von milden osteoarthritischen und rheumatischen Beschwerden
- 1997 - heute:
- Klinische Studien, Anwendungsbeobachtungen bestätigen die Wirksamkeit.
  - Pharmakologische Studien geben Aufschluss über die Wirkstoffe:

**Weidenrinde ist mehr als Salicin**

# Weidenrinden - Extrakte



*Salix purpurea* L.



*Salix daphnoides* Vill.



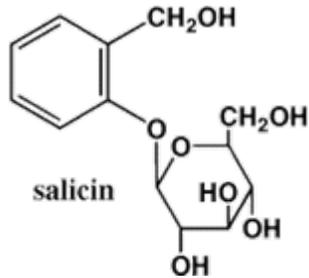
*Salix fragilis* L.

z.B. STW 33-I, Weidenrinden-Extrakt, Auszugsmittel Wasser,  
DEV 16-23:1, Gesamtsalicin 23-26% (m/m)  
1 Hartkapsel enthält: 480,00 mg entspr. 120 mg Salicin

Wässrig-ethanolischer Extrakt, Auszugsmittel Ethanol 70% (V/V),  
DEV 8-14:1, Gesamtsalicin min. 15 % (m/m)  
1 Tablette enthält: 393,24 mg entspr. 60 mg Salicin

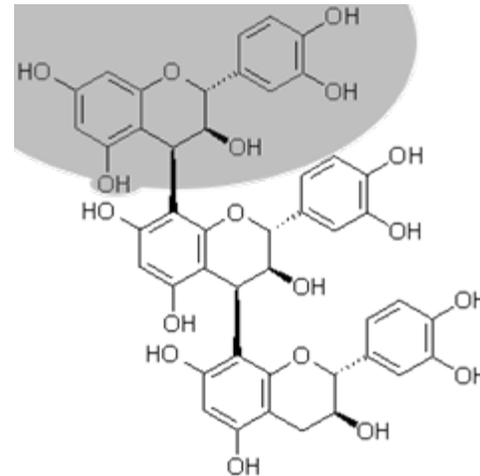
Schilcher 2003, Rote Liste 2007

# Inhaltsstoffe von Weidenrindenextrakten



## ▶ Phenolglykoside

- Salicin (0,5-2,7%)
- Salicortin (Tremulacin), Triandrin, Vimalin, Picein etc..

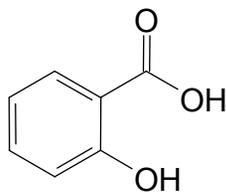


## ▶ Flavonoide ("Polyphenole")

- Flavonole: Quercetin, Luteolin etc.
- Flavanole: (+)-Catechin, Catechin-gerbstoffe (Procyanidine) etc.
- Flavanone: Naringenin etc.
- Chalkone: Naringeninglucoside, Isosalipurposid etc.

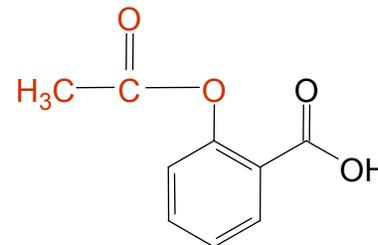
▲ Weitere Inhaltsstoffe  
z.B. Zimtsäurederivate

## Keine Inhaltsstoffe der Weidenrinde



Salicylsäure

← Metabolismus

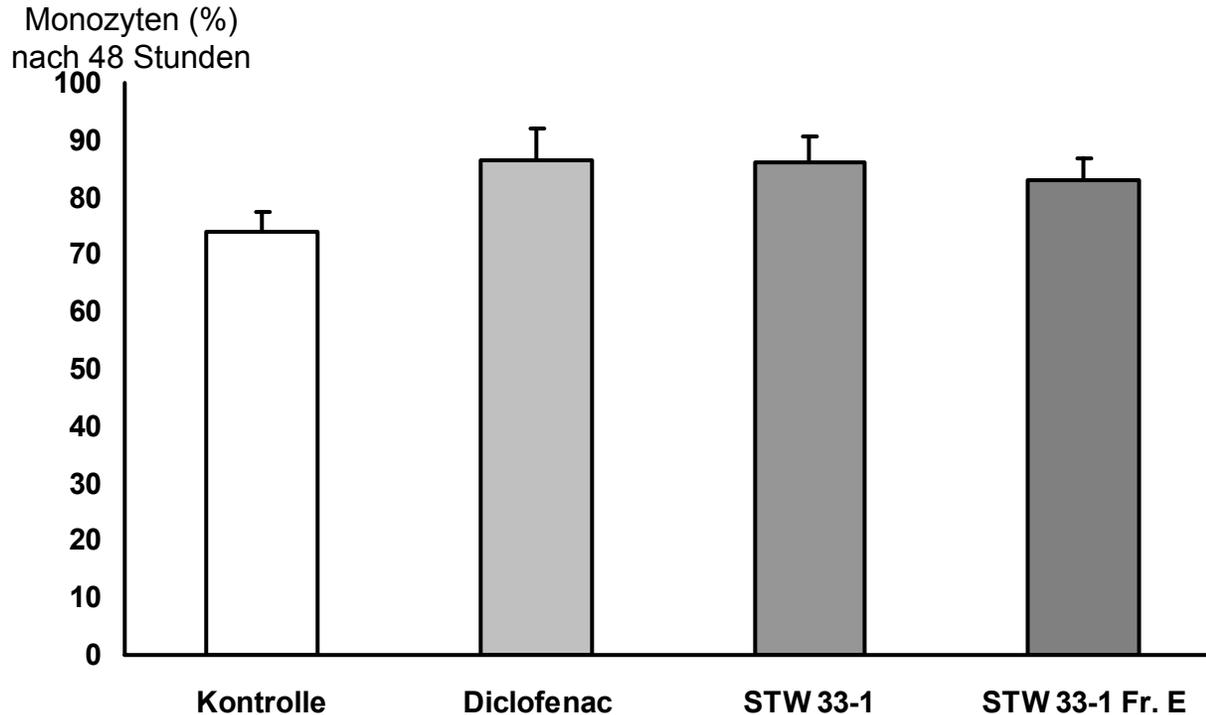


Acetylsalicylsäure (Aspirin®)

# Nicht-aktivierte (= nicht-entzündliche) humane Monozyten

## In vitro

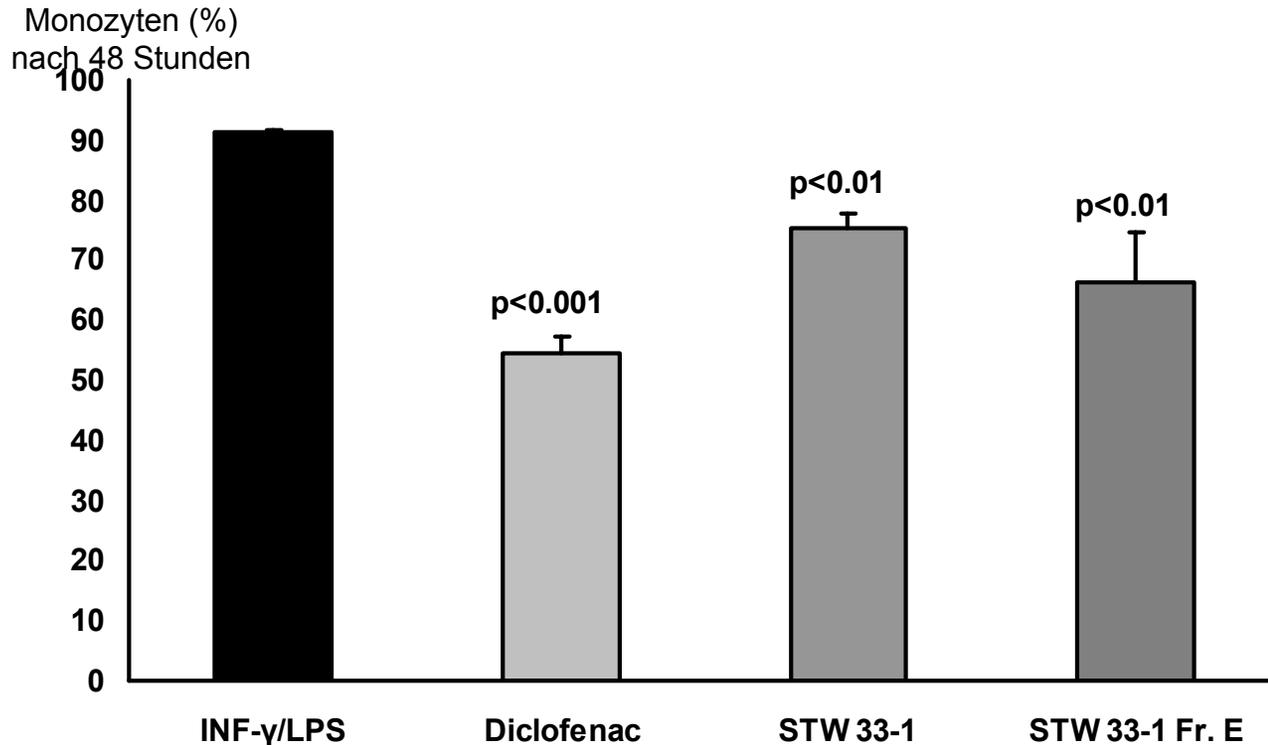
Verlängerung der Lebenszeit von nicht-aktivierten Monozyten



**Die Lebenszeit nicht-entzündlicher Monozyten wird durch Behandlung mit Diclofenac, STW 33-1 und die Fraktion E verlängert.**

# Aktivierete (= entzündliche) humane Monozyten in vitro

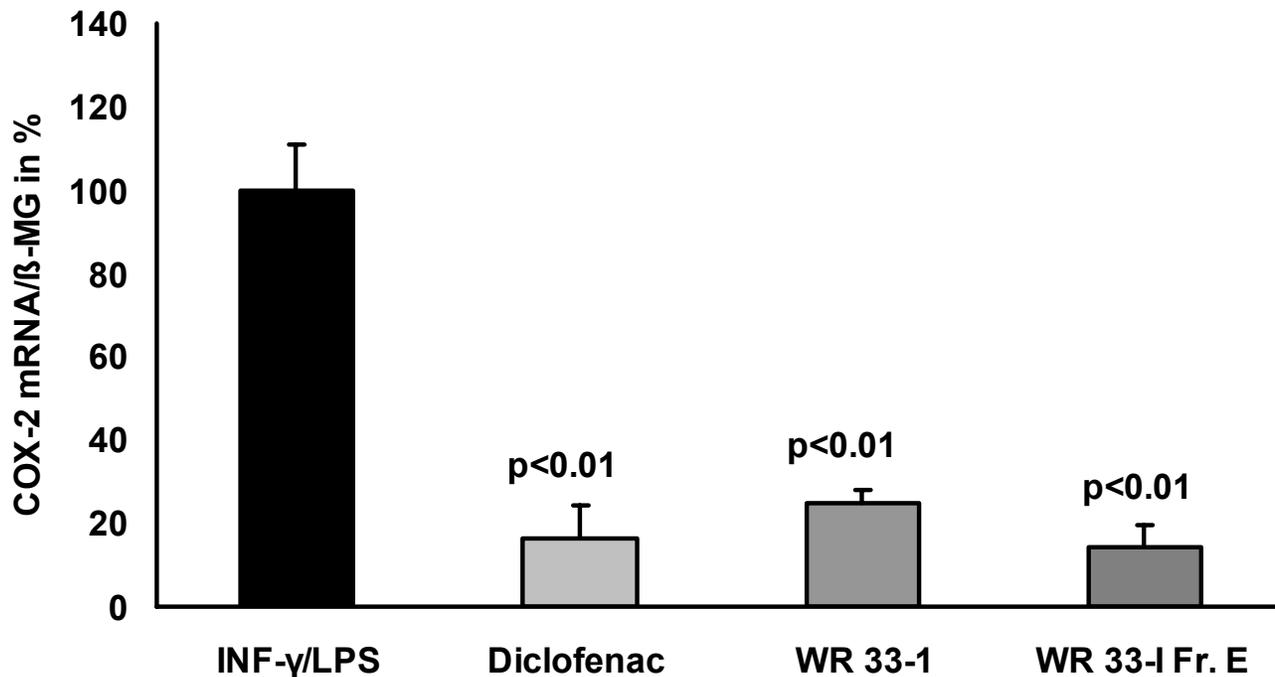
Verkürzung der Lebenszeit von entzündlichen Monozyten



**Die Lebenszeit aktivierter (= entzündlicher) Monozyten wird durch Behandlung mit Diclofenac, STW 33-1 und die Fraktion E signifikant verkürzt.**

# Aktivierete (= entzündliche) humane Monozyten in vitro

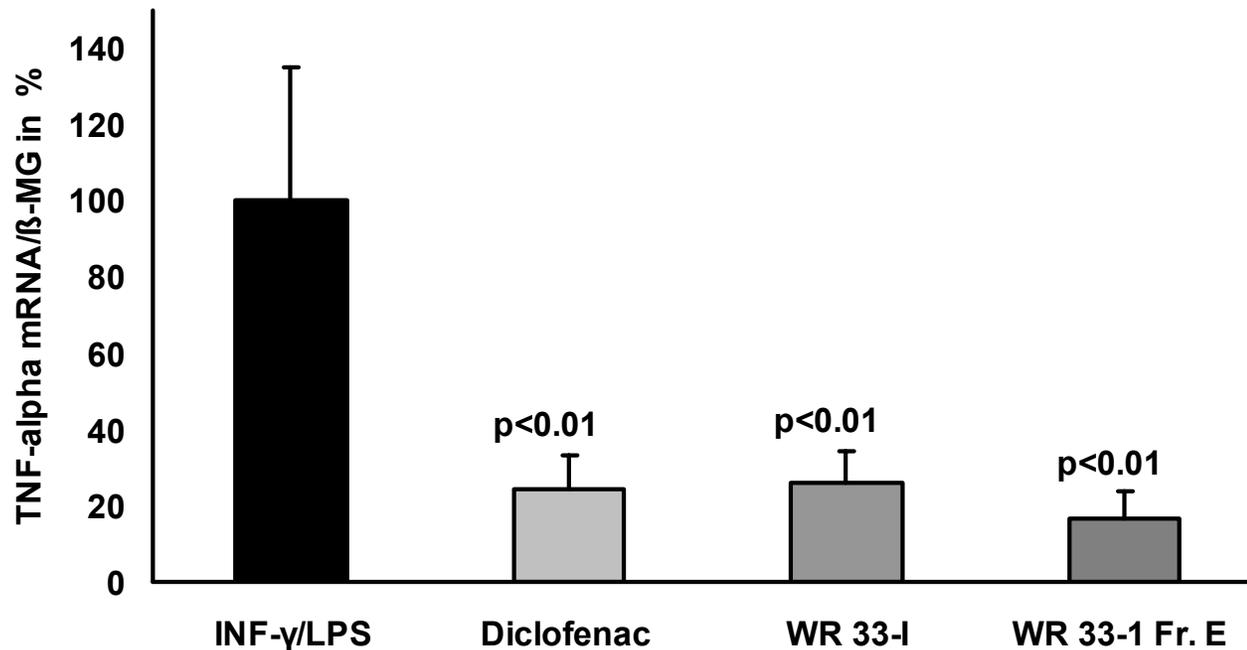
Hemmung der COX-2 mRNA Expression



Die Cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA Expression wird in entzündlichen Monozyten durch Behandlung mit Diclofenac, STW 33-1 und die Fraktion E signifikant gehemmt.

# Aktivierete (= entzündliche) humane Monozyten in vitro

## Hemmung der TNF- $\alpha$ mRNA Expression

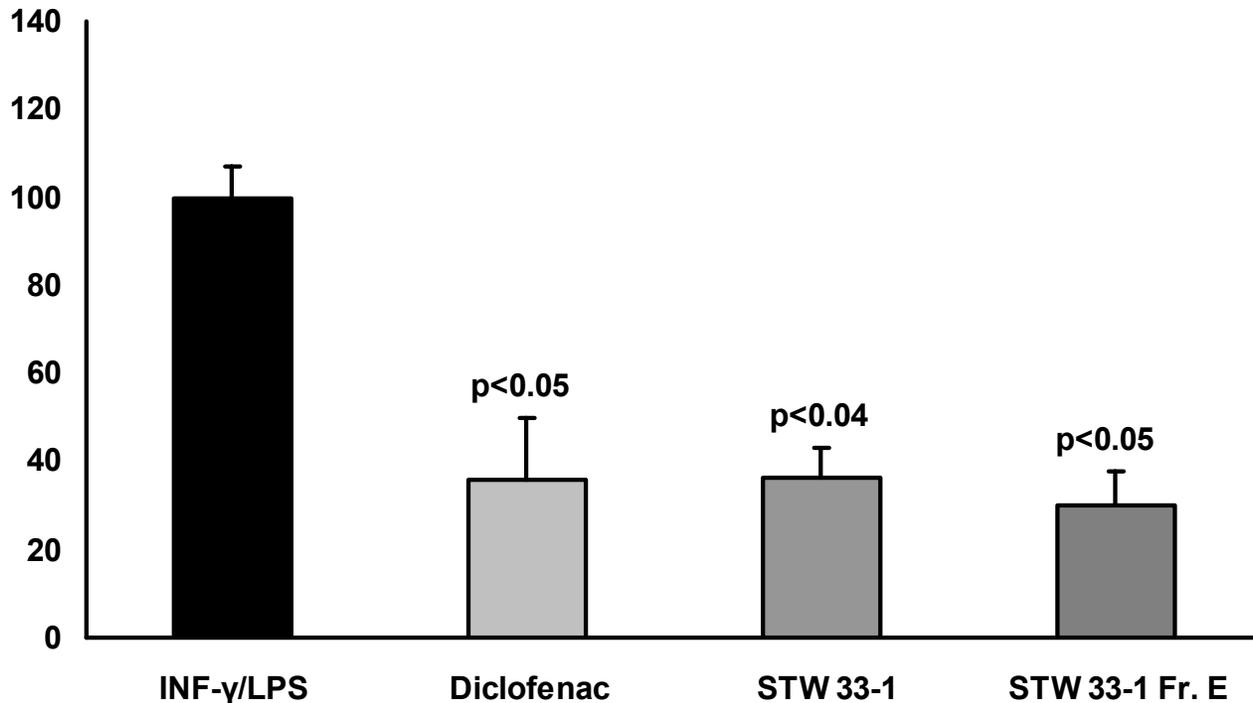


Die Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-a) mRNA Expression wird in entzündlichen Monozyten durch Diclofenac, STW 33-1 und die Fraktion E signifikant gehemmt.

# Aktiviert (= entzündliche) humane Monozyten in vitro

## Hemmung der TNF- $\alpha$ Proteinexpression

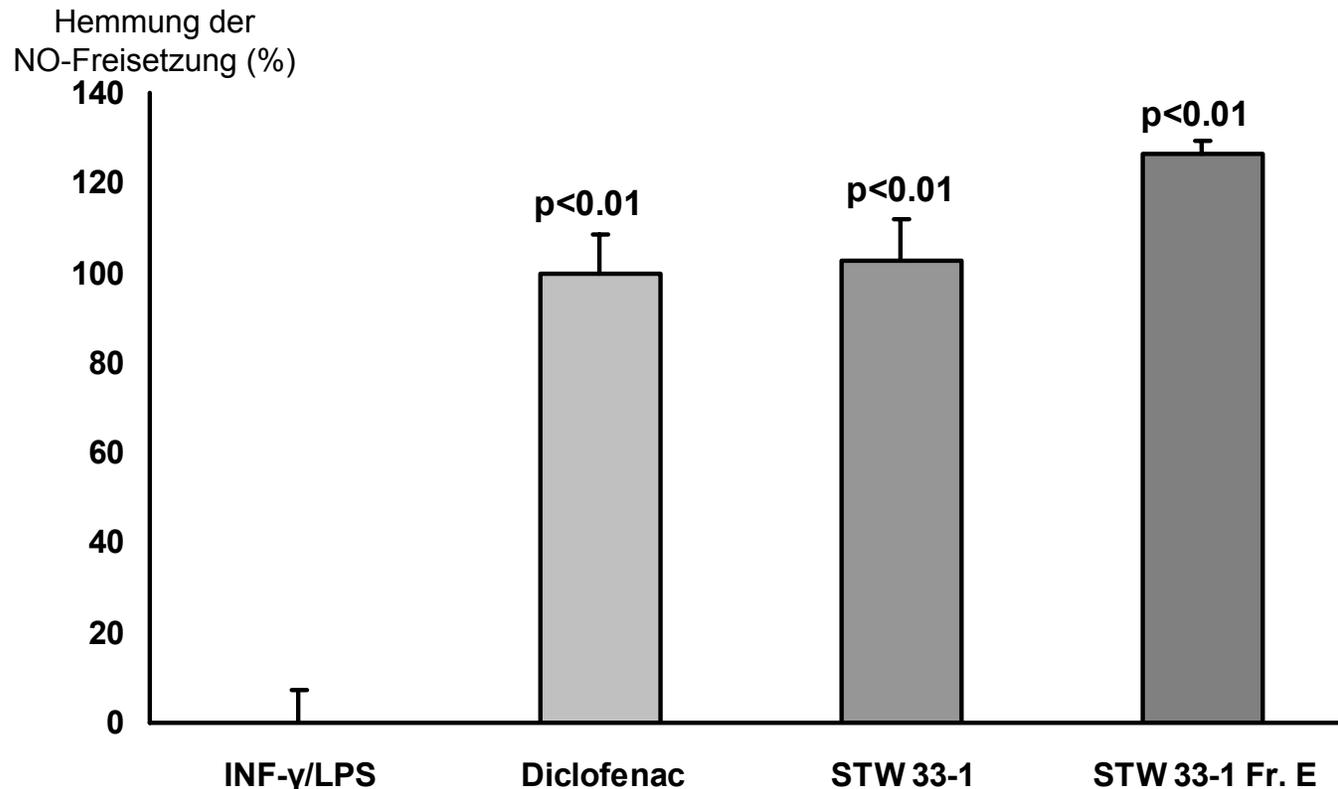
Intrazelluläre  
TNF- $\alpha$  Proteinexpression



**Die Proteinexpression von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) wird in entzündlichen Monozyten durch Diclofenac, STW 33-1 und die Fraktion signifikant E gehemmt.**

# Aktiviert (= entzündliche) humane Monozyten in vitro

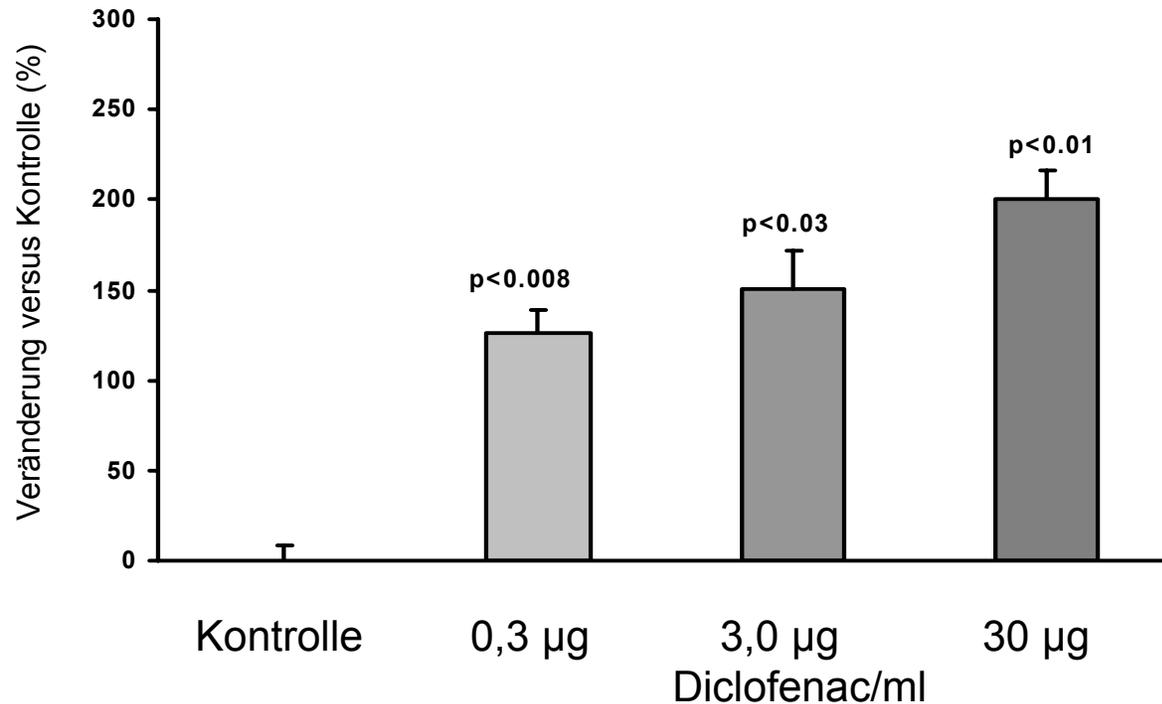
## Hemmung der Stickstoffmonoxid-Freisetzung



**Die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus entzündlichen Monozyten wird durch Diclofenac, STW 33-I und die Fraktion E signifikant gehemmt.**

# HT-29 Kolonkarzinomzellen in vitro

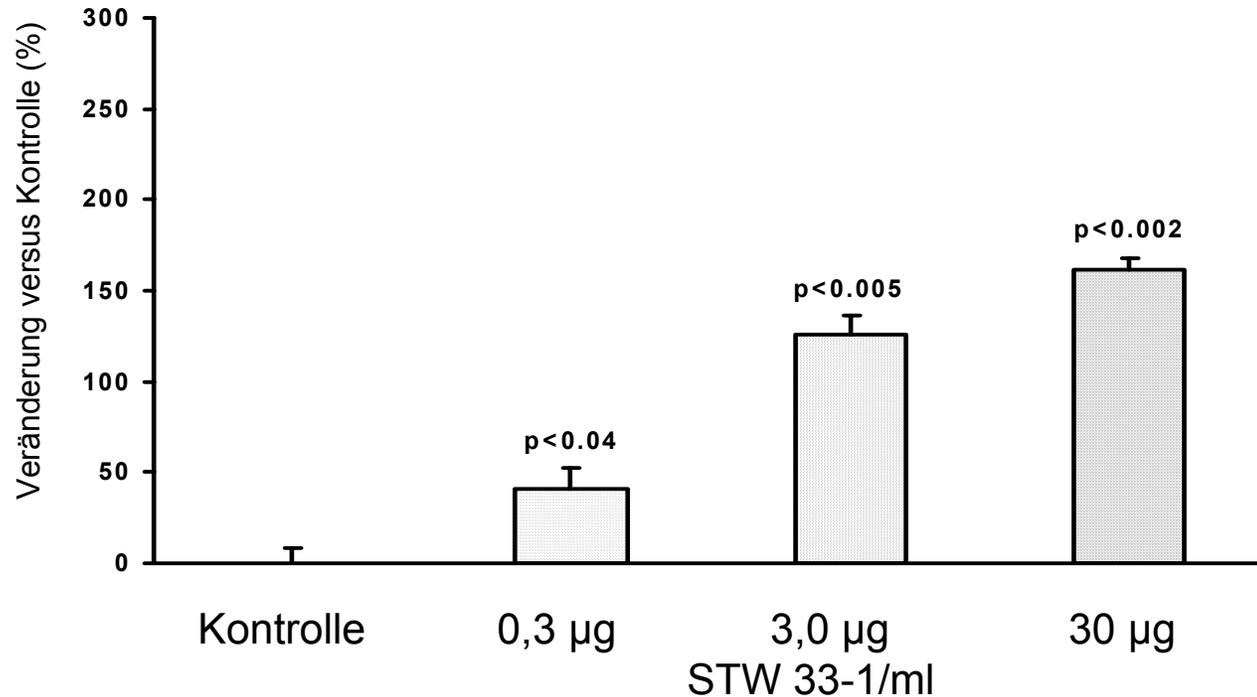
Erhöhung der zellulären Absterberate von Krebszellen



**Die zelluläre Absterberate (Apoptose) von HT-29 Kolonkarzinomzellen wird durch Behandlung mit Diclofenac dosisabhängig erhöht**

# HT-29 Kolonkarzinomzellen in vitro

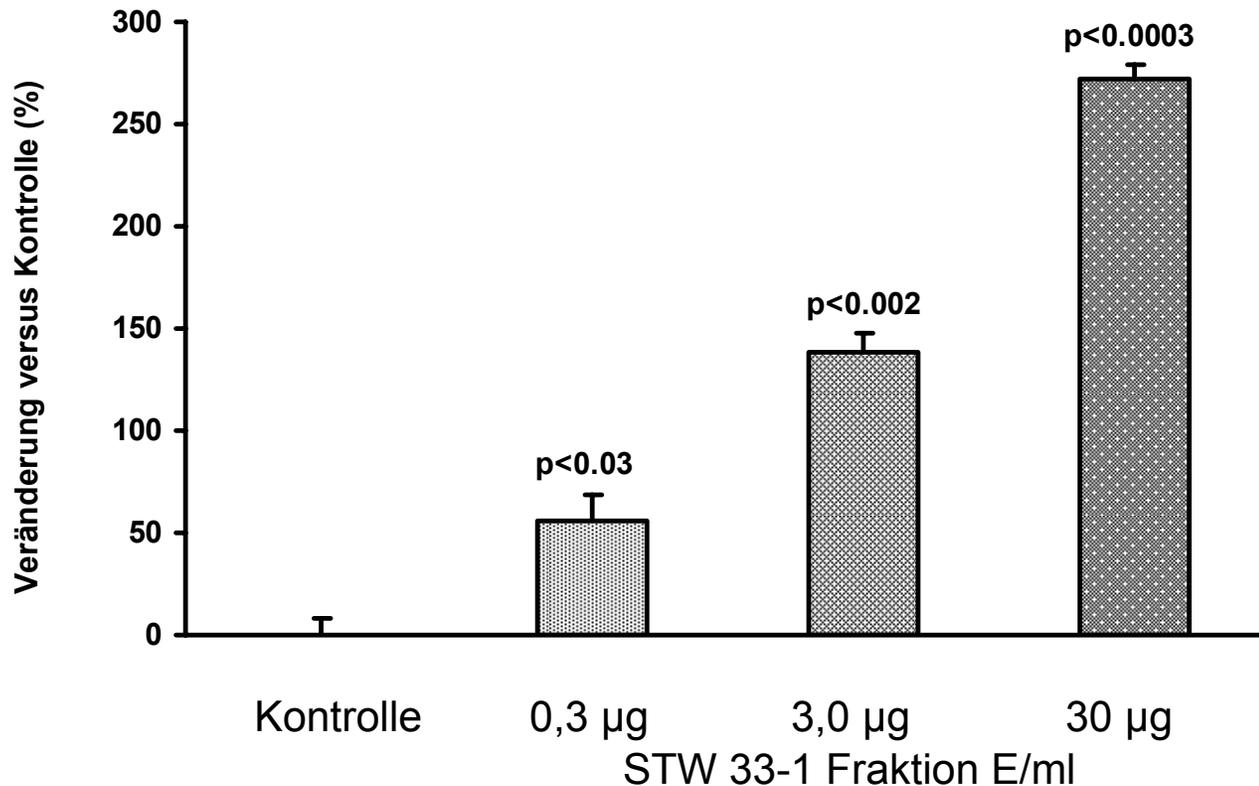
Erhöhung der zellulären Absterberate von Krebszellen



**Die zelluläre Absterberate (Apoptose) von HT-29 Kolonkarzinomzellen wird durch Behandlung mit STW 33-1 signifikant und dosisabhängig erhöht.**

# HT-29 Kolonkarzinomzellen in vitro

Erhöhung der zellulären Absterberate von Krebszellen



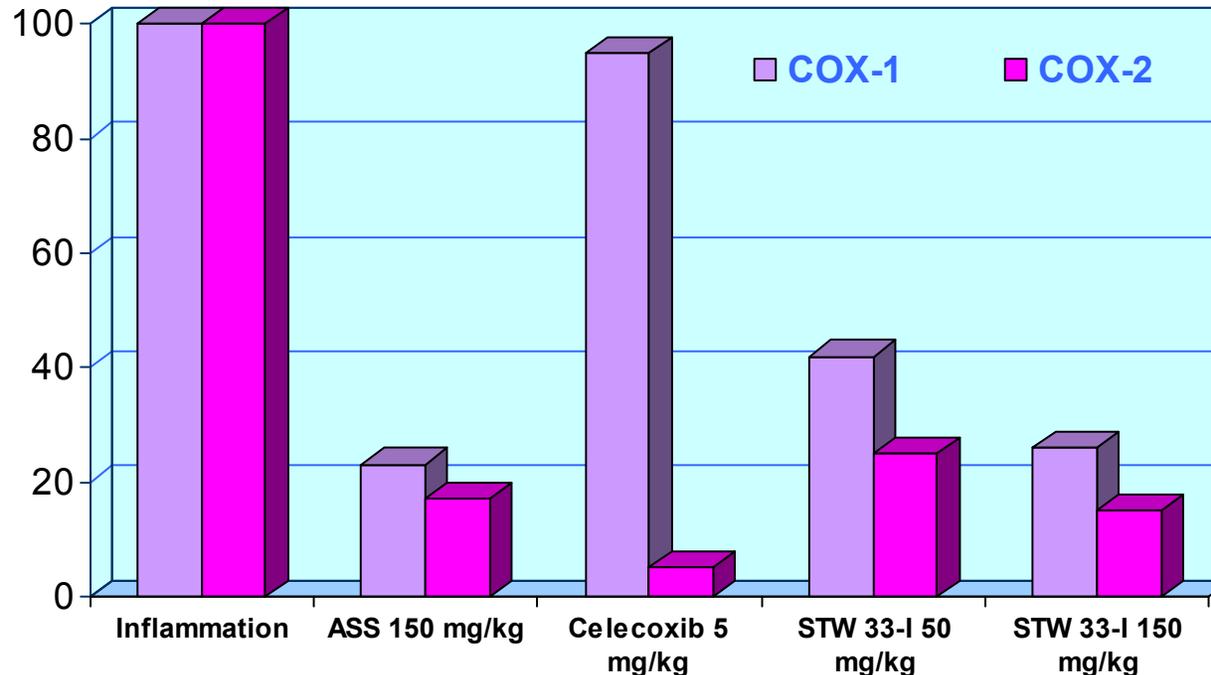
**Die zelluläre Absterberate (Apoptose) von HT-29 Kolonkarzinomzellen wird durch Behandlung mit STW 33-1 Fraktion E signifikant und dosisabhängig erhöht.**

## Zusammenfassung eigener in vitro Experimente

- Antientzündliche Effekte von Weidenrindengesamtextrakt (STW 33-I) und der Salicin-freien, Polyphenol-reichen Fraktion E (STW 33-I Fr E) wurden in humanen Monozyten analysiert und mit Diclofenac, einer bekannten nicht-steroidalen antiphlogistischen Substanz (NSAR) als Referenzsubstanz verglichen.
- Sowohl der Weidenrindengesamtextrakt (STW 33-I) als auch die Salicin-freie, Polyphenol-reiche Fraktion E (STW 33-I Fr E) besitzen signifikante hemmende Effekte auf typische entzündliche Prozesse in humanen Monozyten, wie die TNF-a und COX-2 Gen- und Proteinexpression, die NO-Freisetzung, und die Verkürzung der Lebenszeit der Entzündungszellen bzw. Verlängerung der Lebenszeit nicht-entzündlicher Zellen.
- Sowohl der Weidenrindengesamtextrakt (STW 33-I) als auch die Salicin-freie, Polyphenol-reiche Fraktion E (STW 33-I Fr E) erhöhen signifikant die Absterberate von Kolonkarzinomzellen.
- Die Effekte des Weidenrindengesamtextraktes (STW 33-I) als auch der Salicin-freien, Polyphenol-reichen Fraktion E (STW 33-I Fr E) waren vergleichbar zur der von Diclofenac.
- Dies unterstreicht auch die große Bedeutung der Polyphenole für die Wirkung.

# Air-Pouch-Modell bei der Ratte

## Plasmakonzentrationen von COX-1 und COX-2 in vivo nach Induktion einer Entzündung



**Die Konzentrationen der Cyclooxygenase-1 und -2 (COX-1 und COX-2) im Plasma werden durch STW 33-I (50 und 150 mg/kg) vs. ASS (150 mg) und Celecoxib (5 mg/kg) signifikant gehemmt.**

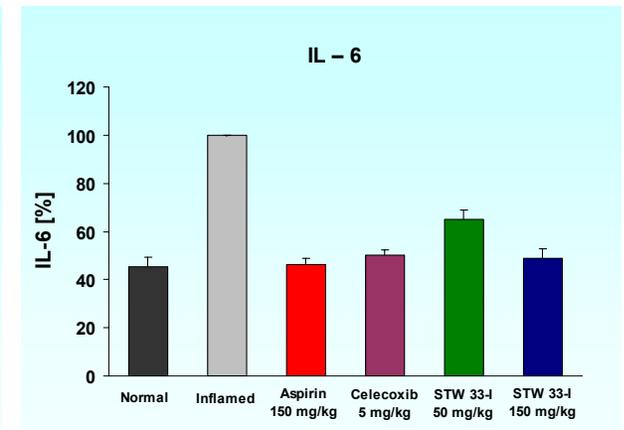
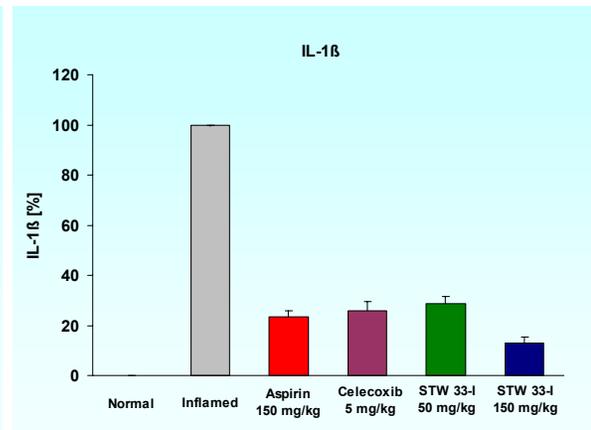
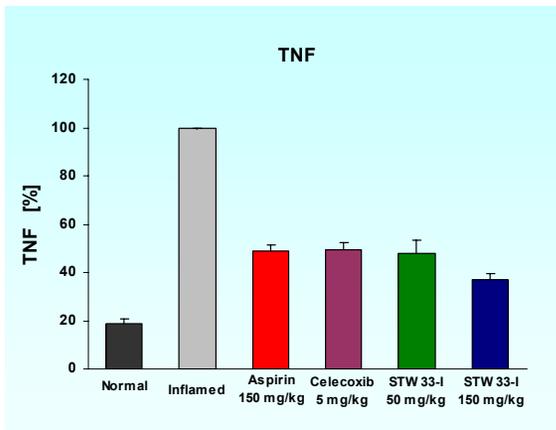
# Air-Pouch-Modell bei der Ratte

## Plasmakonzentrationen von Entzündungsmediatoren in vivo nach Induktion einer Entzündung

TNF $\alpha$

Interleukin - 1 $\beta$

Interleukin - 6

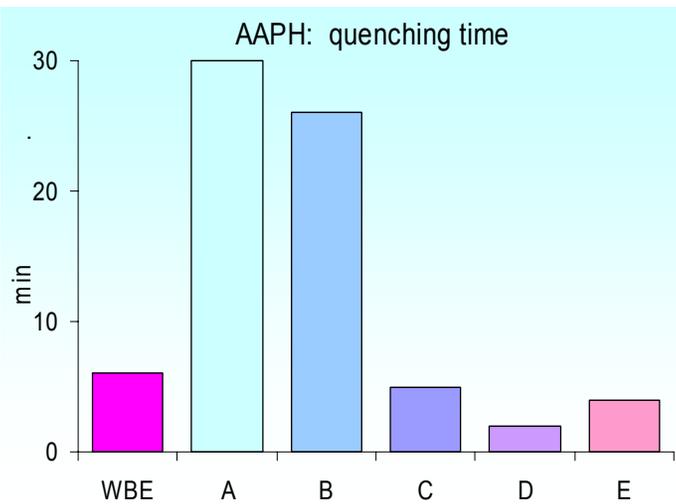


**Die Konzentrationen von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ), Interleukin - 1 beta (IL-1 $\beta$ ) und Interleukin - 6 werden signifikant durch STW 33-I (50 und 150 mg/kg) vs. ASS (150 mg) und Celecoxib (5 mg/kg) gehemmt**

Khayyal et al. 2005

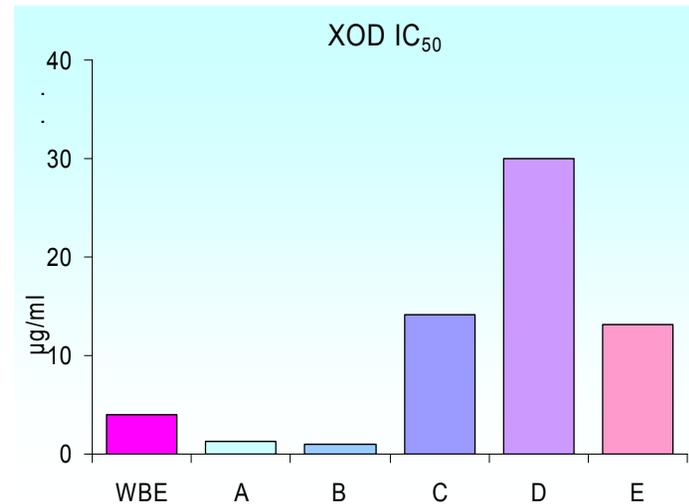
# Antioxidative Wirkung von STW 33-1 und seinen Fraktionen

## AAPH-Reaktion



**Radikal-fangende Wirkung  
von STW 33-I und seinen Fraktionen,  
Konzentration 2 µg/ml**

## Xanthin/Xanthinoxidase-Reaktion



**IC<sub>50</sub> [µg] von STW 33-I und seinen Fraktionen**

**STW 33-I und seine Fraktionen hemmen die Freisetzung von Sauerstoffradikalen.**

Heinle et al. 2006

## Zusammenfassung der Experimente von Khayyal und Heinle

- Antientzündliche Effekte vom Weidenrindengesamtextrakt (STW 33-I) und der Salicin-freien, Polyphenol-reichen Fraktion E (STW 33-I Fr E) wurden in vivo analysiert und mit Acetylsalicylsäure und Celecoxib als Referenzsubstanzen verglichen.
- Die Konzentrationen der Cyclooxygenase-1 und -2 (COX-1 und COX-2), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ), Interleukin -1beta (IL-1 $\beta$ ) und Interleukin - 6 im Plasma werden signifikant durch STW 33-I (50 und 150 mg/kg) vs. ASS (150 mg) und Celecoxib (5 mg/kg) gehemmt
- STW 33-I und seine Extrakte besitzen eine antioxidative (radikal-fangende) Wirkung.

# Klinische Untersuchungen über Weidenrinde

## *Randomisierte klinische Doppelblindstudien*

Mills et al.	1996	72 Patienten	Kombinationspräparat (100 mg WE)	<i>signifikant</i>
Schaffner	1997	21 Patienten	Kombinationspräparat (2160 mg WE)	<i>signifikant</i>
Eisenberg et al.	2000	210 Patienten	WE (780 / 1560 mg WE)	<i>signifikant</i>
Schmidt et al.	2000	78 Patienten	WE (entspr. 240 mg Salicin)	<i>signifikant</i>
Biegert et al.	2004	127 Patienten	WE (entspr. 240 mg Salicin)	<i>n. s.</i>
Biegert et al.	2004	26 Patienten	WE (entspr. 240 mg Salicin)	<i>n. s.</i>
Lardos et al.	2004	60 Patienten	WE (entspr. 90/180 mg Salicin)	<i>signifikant</i>

## *Anwendungsbeobachtungen*

Maier und Maier	1949	120 Patienten	Weidenrindentee	} <i>Wirk- samkeit in der Praxis bestätigt</i>
Chrubasik	2000	451 Patienten	WE (780 / 1560 mg WE)	
Chrubasik	2001	228 Patienten	WE (780 / 1560 mg WE)	
Müller et al.	2005	333 Patienten	WE (960 mg WE)	

**→ Die Wirksamkeit von Weidenrindenextrakt ist Evidenz-basiert belegt.**

# Erfahrungsbericht aus der Praxis

(STW 33-1; Müller et al. 2007, in press)

Retrospektiv wurde eine Datenerhebung über den Einsatz von Weidenrindenextrakt (STW 33-1) von März bis November 2003 durchgeführt. Insgesamt wurden Daten von 333 Patienten ausgewertet.

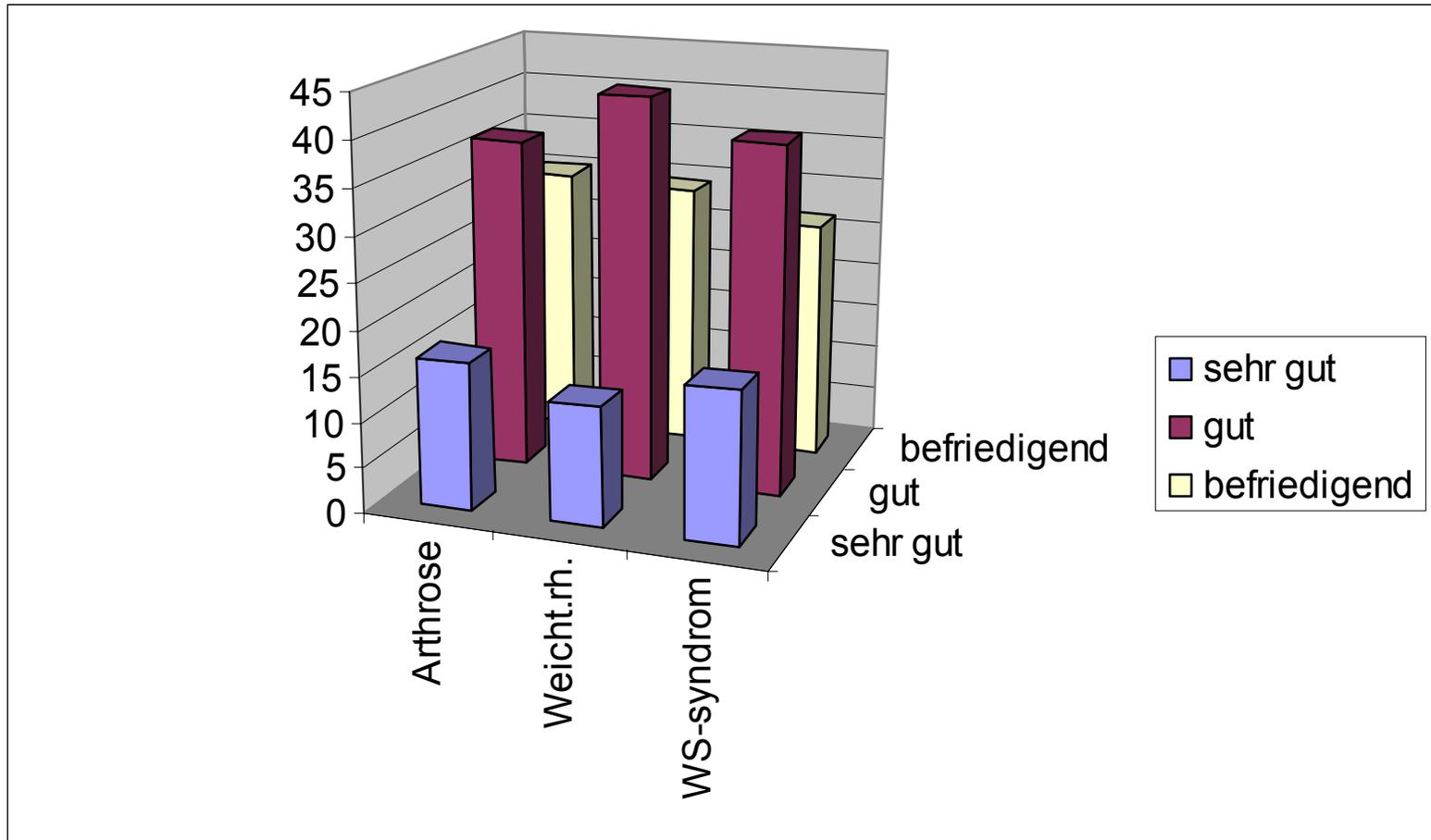
Über die Behandlung der folgenden Erkrankungen wurden Daten erhoben:

- Arthrose 52 %
- Wirbelsäulensyndrom 78 %  
(HWS, BWS, LWS)
- Weichteilrheuma 20 %
- Entzündlich-rheumatische  
Erkrankungen 10 %

# Erfahrungsbericht aus der Praxis

STW 33-1; Müller et al. 2007, in press)

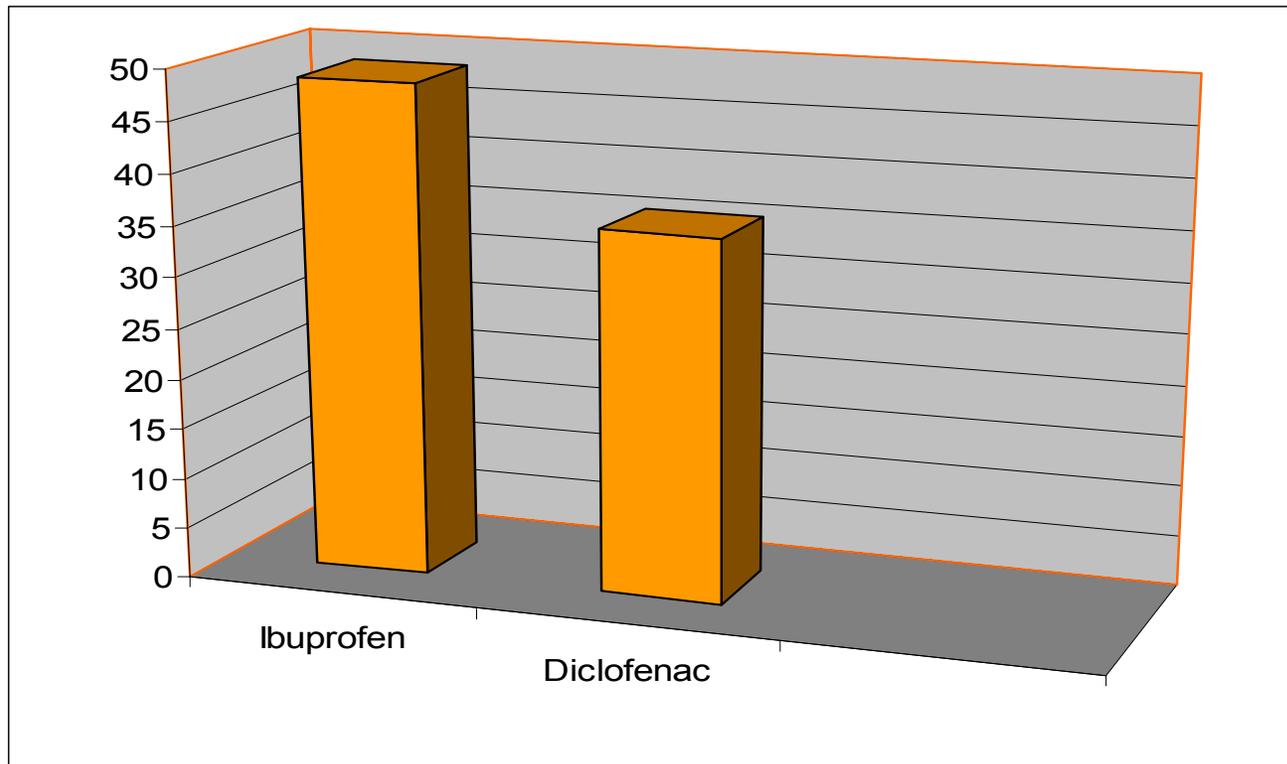
## Wirksamkeit



# Erfahrungsbericht aus der Praxis

(STW 33-1; Müller et al. 2007, in press)

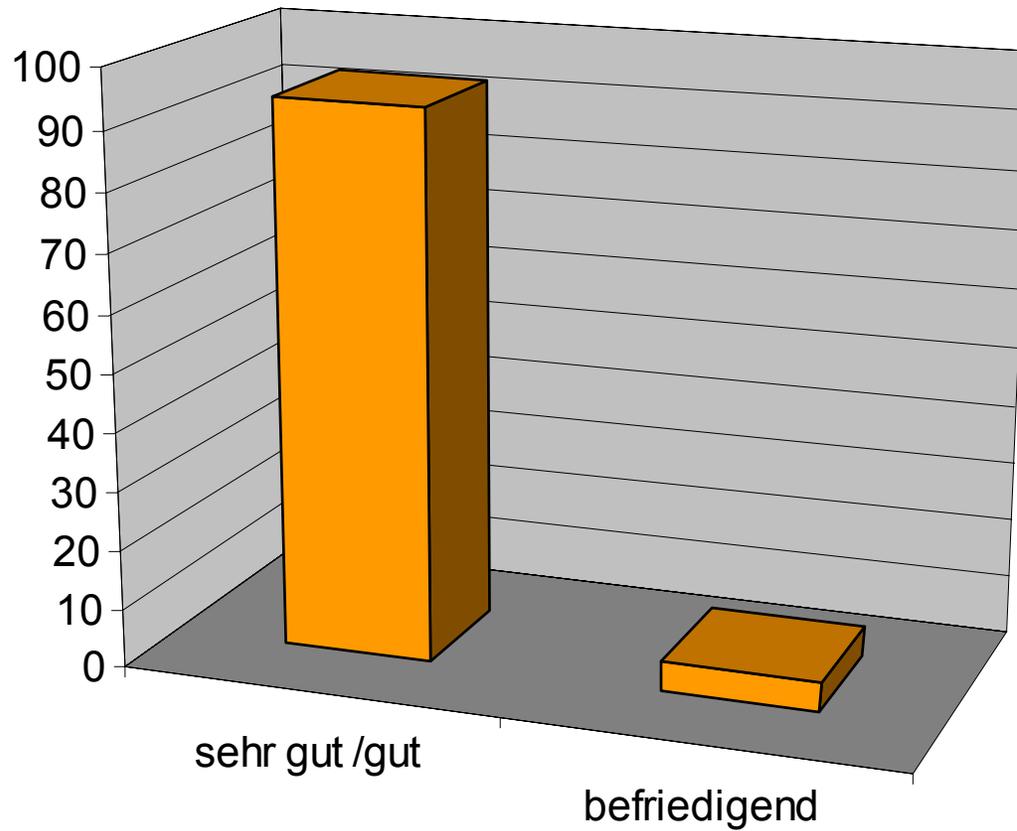
## Vergleichbarkeit



# Erfahrungsbericht aus der Praxis

(STW 33-1; Müller et al. 2007, in press)

## Verträglichkeit



# Klinische Ergebnisse: Fazit

- Weidenrindenextrakte sind sicher und effektiv zur Behandlung von schmerzhaften Erkrankungen des Bewegungsapparates.
- Bei einem Großteil der Patienten ist die Wirkung von Weidenrindenextrakten bei einem äußerst günstigen Risikoprofil vergleichbar mit nicht-steroidalen Antiphlogistika.
- Das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Weidenrindenextrakten lässt auch eine längerfristige Anwendung angezeigt erscheinen.
- Die Ärzte beurteilten die Wirksamkeit bei mehr als 50% der Patienten als sehr gut oder gut und bei etwa 30% der Patienten als zufriedenstellend.
- Bei einem Großteil der Patienten schätzten die Ärzte die Wirksamkeit von des Weidenrindenextraktes als vergleichbar mit anderen antirheumatischen Therapien ein, vor allem mit Ibuprofen und Diclofenac.
- Aus früheren Studien ist bekannt, dass die nach Einnahme therapeutischer Dosen von Weidenrindenextrakten erhaltenen Salicylat-Blutspiegel zu niedrig sind, um die analgetische Wirkung zu erklären (240 mg Salicin = 87 mg Aspirin), d.h. andere Inhaltsstoffe, wie die Polyphenole, sind an der Wirkung beteiligt.
- Der polyphenolreiche wässrige Weidenrindenextrakt hat zugleich einen hohen Salicingehalt, so dass er eine Dosierung gemäß Monographie der ESCOP mit 2 x 1, statt, wie ethanolische Extrakte, mit 2 x 2 Tabletten erlaubt.

# Weidenrindenextrakt als Alternative zu NSAR

- Weidenrindenextrakt hat eine sehr gute Verträglichkeit und ist für viele Patienten eine wertvolle Alternative zu NSAR
- Weidenrindenextrakt ist für eine Dauertherapie geeignet  
NSAR's sind für eine Dauertherapie nur bedingt bzw. nicht geeignet
- NSAR's haben viele Risiken, besonders für ältere Patienten, für Diabetiker, bei Bluthochdruck, bei Magen-Darm-, Nieren- und Herzerkrankungen
- Gute Kombinierbarkeit von Weidenrindenextrakt mit NSAR:  
Für jeden Patienten kann ein individuelles Therapiekonzept entwickelt werden