

Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Weidenrinde sowie mit Nahrungsergänzungsmitteln oder Arzneimitteln auf der Basis von Weidenrindenbestandteilen

1.) Möglicher Wirkmechanismus, wirksame Substanzen, vorhandene Präparate

Historischer Hintergrund

Heilmittel aus den Blättern und der Rinde der Weide (*Salicis cortex*) haben seit Jahrhunderten einen festen Platz in der Heilkunde. Schon in den alten Hochkulturen Indiens, Vorderasiens und Ägyptens wurde die Weidenrinde als Arzneimittel verwendet. Hippokrates von Kos (460-370 v.Chr.) verordnete Weidenrinden-Aufgüsse gegen Gelenkentzündungen und Fieber, der römische Militärarzt Padanios Dioskurides empfahl Weidenrindentinktur gegen Ohren- und Augenleiden. Hildegard von Bingen (1098-1179 n.Chr.) setzte Weidenrinde bei Blutungen, Fieber, Gicht, Rheuma und Harnleiden ein. Zugeschrieben wurden der Weidenrinde bereits damals entzündungshemmende (antiphlogistische), schmerzlindernde (analgetische), fiebersenkende (antipyretische) und abschwellende (adstringierende) Wirkungen.

Der Wirkstoff der Weidenrinde, die Salicylsäure, wurde erstmals 1827 von Johann Andreas Buchner isoliert; 2 Jahre später gelang es Henri Leroux aus 1,5 kg Rinde etwa 30 g gereinigtes Salicin zu gewinnen (1). Damals experimentierten mehrere Apotheker mit einer Vielzahl von Chemikalien, die mit Salicin, als aktive Komponente des Weidenextrakts, in Zusammenhang standen. Es gelang Natrium-Salicylat als erstes industriell produziertes Medikament der Welt aus Kohlenstoffdioxid und Natriumphenolat herzustellen. Allerdings war dieses Präparat mit schweren Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) und Schäden der Magenschleimhaut assoziiert.

1897 synthetisierte der Chemiker Felix Hofmann aus der Salicylsäure die Acetylsalicylsäure. Mit diesem Derivat der Salicylsäure hatte er ein Präparat gefunden, das die Nebenwirkungen des Natriumsalicylats nicht bzw. in geringerem Maße besaß. Die Farbenfabriken Bayer brachten das Medikament ab 1899 unter dem geschützten Namen „Aspirin“ zu weltweiter Bekanntheit (2,3).

Chemische und pharmakologische Zusammensetzung:

Weiden sind Bäume und Sträucher mit meist länglichen bis lanzettartigen Blättern, die zur Pflanzenfamilie der Weidengewächse mit ca. 500 Arten gehören. Ihre wirksamen Inhaltsstoffe werden meist aus der Silberweide (*Salix alba*), der Purpurweide (*Salix purpurea*) oder Reifweide (*Salix daphnoides*) gewonnen. Sie gehören zu den Weidengewächsen (*Salicaceae*), blühen von März bis Mai, sind in Europa und Asien heimisch und wachsen bevorzugt an feuchten Standorten.

Neben Salicin, welches in der Leber zu Salicylsäure umgewandelt wird, enthält die Weidenrinde auch andere Derivate des Salicins (wie z.B. Salicortin, Tremulacin, Populin, Fagilin), Flavonoide (wie Isoquercitrin, Kaempferol und Quercetin), Katechin-Gerbstoffe sowie Kaffeesäure-Derivate. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass der Gehalt an Salicin, Flavonoiden und Gerbstoffen sowie anderen Komponenten in der Pflanze von zahlreichen Faktoren abhängt (4,5). Einer der Faktoren ist die verwendete Weidenart. So beträgt der mittlere Gehalt des Salicins zwischen 1,5 und 15% je nach Weidenart (6,25). Die Gerbstoffe sorgen nicht nur für den bitteren Geschmack, sondern sollen außerdem auch eine antimikrobielle Wirkung haben (7).

Anwendung der Weidenrindenpräparate

In der traditionellen Heilkunde werden Weidenrindenextrakte als Tee (z.B. Sidroga-Erkältungstee®, enthält auch Holunder- und Lindenblüten, bzw. Tees aus geschnittener Weidenrinde), Tinktur, Trockenextrakt oder Aufguss eingesetzt. Neben Weidenrindentee werden verschiedene Weidenrindenextrakte in Kapseln als OTC-Präparate (over the counter) z.B. als Nahrungsergänzungsmittel u.a. von Natura vidalis, HerbaFit, Gall Pharma angeboten. Auch Kombinationspräparate mit Teufelskralle und/oder Brennnessel sind erhältlich. Das pflanzliche, nicht-rezeptpflichtige Arzneimittel Assalix® (Bionorica) ist in Deutschland nicht mehr verfügbar.

Entsprechend der Monographie der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCO) kommt meist eine Salicin-Tagesdosis zwischen 120 und 240 mg zum Einsatz (<https://escop.com/downloads/salix>). Bei den unten angeführten Studien wurde häufig ein auf Salizin

standardisierter Weidenrindenextrakt verwendet. Bei der Zufuhr von Weidenrindenextrakt als Tee wird nur ein Teil der Wirksubstanzen gelöst. Hier sollen 8-15 Gramm Weidenrinde/Tag, aufgeteilt auf 3-4 Tassen Tee verabreicht werden.

In der Naturheilkunde werden Weidenrinden-Extrakte heute meist für folgende so bezeichnete Indikationen eingesetzt: Rheumatische Beschwerden, Gicht, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Menstruationsbeschwerden.

Effekte in vitro und in Tiermodellen

Sowohl in verschiedenen in-vitro Assays als auch in Tiermodellen wurden folgende Effekte von Weidenrindenextrakten nachgewiesen: Hemmung von COX-1, COX-2, LOX (8,9), Zytokinen (Interleukine-1 β , TNF-alpha) (10), Elastase, Hyaluronidase (11) sowie eine anti-oxidative Wirkung (12). Dabei scheinen neben verschiedenen Salicylaten auch andere Bestandteile der Weidenrinde wie Polyphenole, Flavonoide und Gerbstoffe für die beobachteten Effekte verantwortlich zu sein (7,8,13).

2.) Überblick über die wissenschaftliche Evidenz zur klinischen Wirksamkeit in der Literatur Ergebnisse einer Pub-Med-Recherche:

Eine Pub-Med-Suche nach wissenschaftlichen Beiträgen zum Stichwort „willow bark“ lieferte (Stand 12.7.2024) 185 Literaturstellen, zum Stichwort „willow bark extract“ 60 Referenzen.

Davon sind 6 klinische Studien. Diese betreffen ausschließlich muskulo-skelettale Erkrankungen wie chronische Rückenschmerzen, Arthrose und rheumatoide Arthritis.

Zu anderen o.g. Indikationen wie Fieber, Menstruationsbeschwerden, Kopfschmerzen fanden sich keine Studien.

Die PubMed-Analyse lieferte **3 systematische Reviews** zu Weidenrindenextrakten, davon eine Cochrane Analyse zu den Effekten von Weidenrindenextrakt bei "Chronic Low Back Pain".

Anwendung von Weidenrindenextrakt bei chronischen Rückenschmerzen

Die Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2014 (14) kommt zu folgendem Schluss: tägliche Dosen von Salix alba (weiße Weidenrinde), standardisiert auf 120 mg oder 240 mg Salicin, sind wahrscheinlich besser als Placebo für kurzfristige Verbesserungen der Schmerzen (zwei Studien, 261 Teilnehmer, mäßige Qualität) (15,16). Eine weitere Studie wies eine relative Gleichwertigkeit mit 12,5 mg Rofecoxib pro Tag nach (eine Studie, 228 Teilnehmer), wurde aber als sehr schwache Evidenz eingestuft (17). Salix alba beeinflusste die Thrombozytenaggregation im Vergleich zu einer kardioprotektiven Dosis von Acetylsalicylat nur minimal (eine Studie, 51 Teilnehmer) (16).

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

Arthrose

In einer 2-wöchigen randomisierten, doppelblinden deutschen Studie wurde der schmerzlindernde Effekt von 240mg Salicin/Tag bei Patienten mit Arthrose im Vgl. zu Placebo untersucht. Der primäre Endpunkt war die Schmerzstärke (WOMAC Osteoarthritis Index). Zu den sekundären Messgrößen gehörten die Dimensionen Steifigkeit und körperliche Funktion des WOMAC, tägliche visuelle Analogskalen (VAS) zu Schmerzen und körperlicher Funktion sowie die abschließende Gesamtbeurteilung durch Patienten und Prüfer. Insgesamt nahmen 78 Patienten (39 mit Weidenrindenextrakt, 39 mit Placebo) an der Studie teil. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit aktiver Behandlung und der Placebogruppe beobachtet; der WOMAC-Schmerzwert war nach 2 Wochen aktiver Behandlung um 14% gegenüber dem Ausgangswert gesunken, während er in der Placebogruppe um 2% gestiegen war. Das VAS-Tagebuch der Patienten bestätigte dieses Ergebnis, und auch die abschließende Gesamtbewertung zeigte eine Überlegenheit des Weidenrindenextrakts gegenüber dem Placebo (Bewertung der Patienten, $p = 0,0002$; Bewertung der Prüfer, $p = 0,0073$).

Die Autoren ziehen den Schluss, dass der Weidenrindenextrakt eine mäßige schmerzlindernde Wirkung bei guter Verträglichkeit zeigt (18).

In einer weiteren 3-armigen randomisierten doppelt-blinden Studie über 6 Wochen konnte von der gleichen Arbeitsgruppe bei 127 Arthrose-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied im WOMAC Schmerz Score zwischen Weidenrindenextrakt (Assplant® der Fa. Robugen) und Placebo gefunden werden. Die Abnahme des Schmerz-Scores betrug 8mm (Weidenextrakt 240mg/d), 23mm (Diclofenac 100mg/d) und 5 mm (Placebo) (19). Es wurde der Schluss gezogen, dass der Weidenrindenextrakt keine relevante Wirksamkeit habe.

In einer offenen, multizentrischen Beobachtungsstudie (AWB, gefördert von Hermes Arzneimittel München) wurden 90 Patienten mit Gonarthrose oder Coxarthrose mit einem standardisierten Weidenrindenextraktpräparat (Optovit Actiflex®), 41 Patienten mit konventioneller analgetischer Therapie und 8 Patienten mit einer Kombination aus beidem behandelt. Ärzte und Patienten beurteilten die Wirksamkeit in beiden Gruppen nach 6 Wochen als vergleichbar, der Wirkungseintritt bei den Weidenrindenextrakten war im Vgl. zur Standardtherapie verzögert (20).

Rheumatoide Arthritis (RA)

In einer kleinen deutschen Studie wurde die Wirksamkeit von 240mg Weidenextrakt (Assplant® der Fa. Robugen) im Vergleich zu Placebo bei 26 RA-Patienten untersucht (19). Nach 6-wöchiger Therapie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirksubstanz und Placebo bzgl. der untersuchten Parameter (Schmerz VAS, DAS28, HAQ, SF-36). Die Schmerzstärke nahm in der Weidenextraktgruppe 8mm (15%), in der Placebogruppe 2mm (4%) ab, wobei diese Studie vermutlich "underpowered" war (21). Weitere Studien zur RA oder anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen liegen nicht vor (22).

Ergänzt sei noch eine offene, deskriptive Beobachtungsstudie von Saller et al. (23), die 877 Patienten mit verschiedenen Arten von muskuloskelettalen Schmerzen umfasste (angegeben wurden OA, RA, „chronische Rückenschmerzen“, „Weichteilerkrankungen“). Die Studiendauer betrug 6-8 Wochen. Die Autoren bewerteten die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelreaktionen und die Wirksamkeit eines Weidenrindenextraktes. Die Schmerzintensität wurde gemessen und die Daten mit den entsprechenden Basiswerten verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine Tendenz zu höheren Schmerzwerten bei den mit Weidenrinde behandelten Patienten, die Veränderungen war im Verlauf jedoch nicht signifikant im Vergleich zum Basiswert. 38 Patienten (4,3 %) berichteten über 46 unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die sich auf den Magen-Darm-Trakt (3,1 %) und die Haut (1,6 %) bezogen, aber nicht als schwerwiegend eingestuft wurden. Das Fehlen einer Kontrollgruppe war eine von mehreren Schwächen der Studie.

4.) Mögliche Nebenwirkungen und Limitationen

In einer offenen Studie (AWB) wurde die Langzeitverträglichkeit von Weidenrindenextrakt (Proaktiv® der Firma Steigerwald) bei 436 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Arthrose untersucht. Dabei fand sich eine gute Verträglichkeit bei einer Beobachtungsdauer von 34 Wochen. Relevante Wechselwirkungen mit anderen Analgetika (NSAR bzw. Opioide) wurden nicht beobachtet (24).

Eine Risikobewertung von Silberweide (*Salix alba*) in Lebensmitteln des Deutschen Bundesinstituts für Risikobewertung schlussfolgert, dass trotz der langen Geschichte der Verwendung nur sehr wenige Daten zur Toxizität von Silberweidenrinde verfügbar sind. Allerdings können anaphylaktische Reaktionen bei Menschen mit einer Allergie gegen Salicylate auftreten. Einige andere unerwünschte Wirkungen von Salicylaten werden als wenig relevant für die langfristige Einnahme von Silberweidenrindenpräparaten angesehen, vor allem wegen der relativ geringen Konzentrationen von Salicin und dem Vorhandensein von Verbindungen mit gastroprotektiver Wirkung. Es wird empfohlen, in zukünftigen Studien den Gehalt an Schwermetallen, hauptsächlich Cadmium, bei der Risikobewertung von Silberweidenrinde in Lebensmitteln zu adressieren (25). Ein Wert von 0,5ppm sollte nicht überschritten werden.

Im US-amerikanischen Pharmacopeia Safety Review (USP) wird darauf hingewiesen, dass keinerlei Daten zum Gebrauch von Weidenrindenpräparaten bei Schwangeren und Kindern vorliegen und deshalb

ein Warnhinweis auf den Packungen empfohlen: Nicht für Kinder, schwangere oder stillende Frauen oder Personen mit bekannter Aspirinüberempfindlichkeit geeignet (26).

5.) Abschließende Empfehlung der Kommission

Die wissenschaftliche Evidenz reicht nicht aus, um die Verschreibung und Anwendung von Weidenrindenextrakten für Patienten mit Symptomen aufgrund eines definierten entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildes zu empfehlen. Die Effekte von Bestandteilen aus Weidenrindenextrakten auf Entzündungsmediatoren in vitro erlauben keine Rückschlüsse darauf, dass entzündungshemmende Bestandteile der Pflanze auch in vivo wirksam werden. Größere systematische kontrollierte klinische Studien an Fallkollektiven mit klar umrissenen rheumatologischen Krankheitsbildern sind nicht vorhanden.

Eine leichte kurzfristige analgetische Wirkung wurde bei Arthrose-Schmerzen berichtet. Besteht daher aus rheumatologischer Sicht keine Indikation für eine neue oder intensiviertere antirheumatische oder analgetische Therapie, aber ein dringender Behandlungswunsch auf Seiten des Patienten, muss von einer vom Patienten initiierten Behandlung mit den im Handel befindlichen Weidenrindenpräparaten nicht abgeraten werden.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Buchner A (1828) Ueber das Rigatellische Fiebermittel und über eine in der Weidenrinde entdeckte alcaloidische Substanz. *Repertorium für die Pharmacie* 29, 405–42
2. Lévesque H, Lafont O (2000) Aspirin throughout the ages: a historical review. *Rev. Med. Interne* 21(Suppl. 1), 8s–17s
3. Jeffreys D (2005) *Aspirin: the remarkable story of a wonder drug*. New York, NY: Bloomsbury
4. Sugier DSP, Banas A and Szewczuk C (2013) The content of phenolic glycosides and macroelements (K, Ca, Mg) in the bark of herbal willows. *Acta Scientiarum Polonorum, Hortorum Cultus*, 14: 31–41
5. Gawlik-Dziki U, Sugier D, Dziki D and Sugier P (2014) Bioaccessibility in vitro of nutraceuticals from bark of selected *Salix* species. *The Scientific World Journal* 78:2763.
6. Krauze-Baranowska M, Poblocka-Olech L, Glod D et al. (2013) HPLC of flavanones and chalcones in different species and clones of *Salix*. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 70: 27–34
7. Nahrstedt A, Schmidt M, Jäggi R et al. (2007) Willow bark extract: the contribution of polyphenols to the overall effect. *Wiener Med Wochenschr* 157: 348–351
8. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM et al. (2005) Mechanisms involved in the anti-inflammatory effect of a standardized willow bark extract. *Arzneimittel-Forsch* 55; 677–687
9. Fiebich BL, Chrubasik S (2004) Effects of an ethanolic *salix* extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro. *Phytomedicine* 11; 135–138
10. Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO et al. (2001) Inhibition of TNF- α synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract. *SteiHap* 69. *Phytomedicine* 8: 8–30
11. Kuppsamy UR, Khoo HE, Das NP (1990) Structure-activity studies of flavanoids as inhibitors of hyaluronidase. *Biochem Pharmacol* 140; 397–401
12. Kahkonen MP, Hopia AI, Vuorela HJ et al. (1999) Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *J Agric Food Chem* 47; 3954–3962
13. Antoniadou K, Herz C, Khoi LNP et al. (2021) Identification of Salicylates in Willow Bark (*Salix Cortex*) for Targeting Peripheral Inflammation. *Int. J. Mol. Sci* 22; 11138. <https://doi.org/10.3390/ijms222011138>
14. Oltean H, Robbins C, van Tulder MW et al. (2014) Herbal medicine for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 CD004504. doi: 10.1002/14651858.CD004504.pub4.
15. Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E et al. (2000) Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *Am J Med* 109: 9–14

16. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S et al. (2001) Effects of salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Medica* 67:209-212
17. Chrubasik S, Künzel O, Model A et al. (2001) Treatment of low back pain with a herbal or synthetic antirheumatic drug: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatology* 40; 1388-1393
18. Schmid B, Lüdtkke R, Selbmann HK et al. (2000) Effectiveness and tolerance of standardized willow bark extract in arthrosis patients. Randomized, placebo-controlled double-blind study. *Z Rheumatol* 59: 314-32
19. Biegert C, Wagner I, Lüdtkke R et al. (2004) Efficacy and Safety of Willow Bark Extract in the Treatment of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Results of 2 Randomized Double-Blind Controlled Trials. *J Rheumatol* 31; 2121-2130
20. Beer AM, Wegener T (2008) Willow bark extract (Salicis Cortex) for gonarthrosis and coxarthrosis - results of a cohort study with a control group. *Phytomedicine* 15: 907-913
21. Vlachojannis JE, Cameron M, Chrubasik S (2009) A Systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain. *Phytother Res* 23: 897-900
22. Cameron M, Gagnier JJ, Little CV et al. (2009) Evidence of Effectiveness of Herbal Medicinal Products in the treatment of Arthritis. Part 2: Rheumatoid Arthritis. *Phytother Res* 23: 1647-1662
23. Saller R, Melzer J, Felder M et al. (2008) Pain relief with a proprietary extract of Willow Bark in rheumatology. *Schweiz. Z. f. GanzheitsMedizin* 20: 156
24. Uehleke B, Müller J, Stange R et al. (2013) Willow bark Extract STW 33-I in the long-term treatment of outpatients with rheumatic pain mainly osteoarthritis or back pain. *Phytomed* 20; 980-984
25. German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Unit of Food Toxicology, Germany, Matyjaszczyk E and Schumann R, 2018. Risk assessment of white willow (*Salix alba*) in food. *EFSA Journal* 2018;16(S1):e16081, 9 pp
26. Oketch-Rabah HA, Marles R, Jordan SA et al. (2019) United States Pharmacopeia Safety Review of Willow 85: 1192-1202