

B. Schmid  
R. Lütke  
H.-K. Selbmann  
I. Kötter  
B. Tschirdewahn  
W. Schaffner  
L. Heide

## Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Arthrose-Patienten: Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie

Eingegangen: 28. März 2000  
Akzeptiert: 17. Juli 2000

B. Schmid  
Pharmazeutisches Institut  
Universität Tübingen  
Auf der Morgenstelle 8  
72076 Tübingen

R. Lütke · H.-K. Selbmann  
Institut für Medizinische  
Informationsverarbeitung  
Universität Tübingen  
Westbahnhofstr. 55  
72070 Tübingen

I. Kötter  
Medizinische Universitätsklinik  
Otfried-Müller-Str. 10  
72076 Tübingen

B. Tschirdewahn  
Federseeklinik  
Klinik für Rehabilitation  
88419 Bad Buchau

W. Schaffner  
Department Pharmazie  
Universität Basel  
Klingelbergstrasse  
Basel, Schweiz

Prof. Dr. Lutz Heide (✉)  
Pharmazeutisches Institut  
Universität Tübingen  
Auf der Morgenstelle 8  
72076 Tübingen  
e-mail: heide@uni-tuebingen.de

**Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial**

**Zusammenfassung Studienziel:** Untersuchung der analgetischen Wirksamkeit eines chemisch standardisierten Weidenrindenextraktes bei der Behandlung von Arthrose. **Methoden:** Weidenrindenextrakt, in einer Dosis entsprechend 240 mg Salicin pro Tag, wurde in einer 2-wöchigen, doppelblinden, randomisierten Studie gegen Placebo geprüft. Hauptzielparameter war die Schmerzdimension des WOMAC-Arthrose-Indexes. Als Nebenzielparameter dienten die WOMAC-Teilscores zu Steifigkeit und Funktionsfähigkeit, tägliche visuelle Analogskalen (VAS) zu Schmerz und Bewegungseinschränkung und das abschließende Gesamturteil sowohl des Patienten als auch des Arztes. **Ergebnisse:** 78 Patienten (39 Weidenrindenextrakt, 39 Placebo) nahmen an der Studie teil. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe wurde für die WOMAC-Schmerzdimension beobachtet ( $d=6,5$  mm, 95% C.I.=0,2–12,7 mm,  $p=0,047$ ); während der Behandlung verringerte sich der WOMAC-Schmerzscore gegenüber dem Ausgangswert um 14% in der Verumgruppe, verglichen mit einem Anstieg von 2% in

der Placebogruppe. Dieses Ergebnis wurde durch die VAS der Patiententagebücher bestätigt. Die abschließenden Gesamturteile zeigten eine deutliche Überlegenheit des Weidenrindenextraktes gegenüber Placebo (Patientenurteil,  $p=0,0002$ ; Arzturteil,  $p=0,0073$ ). **Schlussfolgerung:** Weidenrindenextrakt zeigt eine moderate analgetische Wirksamkeit bei Arthrosepatienten.

**Summary Objective:** To assess the clinical efficacy of a chemically standardized willow bark extract in the treatment of osteoarthritis. **Methods:** Willow bark extract, in a dose corresponding to 240 mg salicin/day, was compared to placebo in a 2-week, double-blind, randomized controlled trial. The primary outcome measure was the pain dimension of the WOMAC Osteoarthritis Index. Secondary outcome measures included the stiffness and physical function dimensions of the WOMAC, daily visual analogue scales (VAS) on pain and physical function, and final overall assessment by both patients and investigators. **Results:** 78 patients (39 willow bark extract, 39 placebo) participated in the trial. A statistically significant difference between active treatment and placebo group was observed in the WOMAC pain dimension ( $d=6.5$  mm, 95% C.I.=0.2–12.7 mm,  $p=0.047$ ); the

WOMAC pain score was reduced by 14% from baseline level after two weeks of active treatment, compared to an increase of 2% in the placebo group. Patient diary VAS confirmed this result, and likewise the final overall

assessments showed superiority of willow bark extract over placebo (patients assessment,  $p=0.0002$ ; investigators assessment,  $p=0.0073$ ). *Conclusion:* Willow bark extract shows a moderate analgesic effect in osteoarthritis.

**Schlüsselwörter** Arthrose – Weidenrinde – *Salix* – WOMAC

**Key words** Osteoarthritis – willow bark – *Salix* – WOMAC

## Einleitung

Arthrose ist die häufigste Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. Die medikamentöse Behandlung der Arthrose erfolgt überwiegend symptomatisch, vor allem mit Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). In den letzten Jahren gewinnen pflanzliche Arzneimittel zunehmendes Interesse bei der Bevölkerung. Eine wachsende Zahl von Arthrosepatienten steht einer Langzeitbehandlung mit NSAR kritisch gegenüber und fragt oft gezielt nach einer Verordnung pflanzlicher antirheumatischer Medikamente. Obwohl mehrere pflanzliche Antirheumatika auf dem deutschen Markt sind, sind nur wenige hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung standardisiert, und es fehlt vielfach der Nachweis der Wirksamkeit dieser Präparate in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien.

In Deutschland wurde eine systematische Bewertung von pflanzlichen Arzneimitteln durch die Kommission E des Bundesgesundheitsamtes (heute Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) vorgenommen (5). Das einzige chemisch standardisierte Arzneimittel, das dabei vom Bundesgesundheitsamt als systemisches Antirheumatikum befürwortet wurde, ist Weidenrinde. Weidenrinde wird vielfach als eines der ersten Beispiele der modernen Arzneimittelentwicklung aus einer Arzneipflanze betrachtet: Vor 160 Jahren führte die chemische Oxidation von Salicin, einem Inhaltsstoff der Rinde des Weidenbaumes (lateinischer Name: *Salix*) zu einer neuen Substanz namens „Salicylsäure“, und das acetylierte Derivat dieser Substanz (Acetylsalicylsäure; Aspirin<sup>®</sup>) wurde schließlich einer der erfolgreichsten Arzneistoffe in der Geschichte der Medizin. Über die antiinflammatorische, antipyretische und analgetische Wirkung der Weidenrinde wurde erstmals 1763 detailliert berichtet (13). Heute ist die Weidenrinde in das Deutsche Arzneibuch aufgenommen, und eine Monographie für das Europäische Arzneibuch ist in Vorbereitung. Die Kommission E des deutschen Bundesgesundheitsamtes befürwortet Weidenrindenpräparate für die Behandlung von „fiebrhaften Erkrankungen, rheumatischen Beschwerden und Kopfschmerzen“ (5) in einer Tagesdosis entsprechend 60–120 mg Gesamtsalicin. Die European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) empfiehlt eine Dosis von bis zu 240 mg Salicin pro Tag (6). Abgesehen von zwei anekdotischen Berich-

ten (9, 15) wurde bisher nur eine randomisierte, kontrollierte Studie mit einem nicht-standardisierten Weidenrindenpräparat veröffentlicht (11), sowie eine kleine ( $n = 20$ ) Pilotstudie mit einem chemisch standardisierten Weidenrindenextrakt in einer Dosierung entsprechend 240 mg Salicin pro Tag (12).

Wir haben nun eine randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung der analgetischen Wirksamkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Arthrosepatienten durchgeführt. Der validierte WOMAC-Arthrose-Index (2, 14) wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit verwendet, und die Studie folgte den jüngsten internationalen Empfehlungen zu Zielkriterien in klinischen Phase-III-Studien bei Arthrose (4).

## Methoden

### Studienmedikation und Verblindung

Zu Beginn der Studie war kein Weidenrinden-Monopreparat auf dem Markt, das den Anforderungen der Kommission E des Bundesgesundheitsamtes entsprach. Deshalb wurde die Studienmedikation von den Autoren hergestellt. Ein Extrakt der Rinde von *Salix purpurea* × *daphnoides* wurde freundlicherweise von der Salushaus GmbH (Bruckmühl, Deutschland) zur Verfügung gestellt. Chemische Analysen (10) zeigten einen Gehalt von 17,6% Gesamtsalicin. Überzogene Tabletten mit 340 mg Extrakt (entsprechend 60 mg Salicin) wurden mit Hilfe der Zeller AG (Romanshorn, Schweiz) hergestellt. Überzogene Placebotabletten wurden auf die gleiche Art hergestellt und enthielten Cellulose und Lactose. Für beide Medikationen bestand der Überzug aus Opadry yellow und Macrogol 20000. Farbe, Größe und Geschmack aller Tabletten waren identisch.

### Randomisierung und Studiendesign

Von der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen wurde ein positives Votum für die Studie erteilt, und das Protokoll wurde in Übereinstimmung mit den GCP-Richtlinien erstellt und umgesetzt. Studienteilnehmer wurden von stationären Patienten einer rheumatolo-

gischen Klinik (Federseeklinik, Bad Buchau, Deutschland) rekrutiert. Die folgenden Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden angewendet: Einschluss – Coxarthrose oder Gonarthrose, verifiziert nach den klinischen, klinisch-chemischen und radiologischen ACR-Kriterien (1); Alter >18 Jahre (Männer) oder >50 Jahre (Frauen); schriftliche Einverständniserklärung; Ausschluss – bekannte allergische Reaktionen gegen Salicylate; Nierenversagen (Serum-Kreatinin >84 µmol/l); erhöhte Leberenzymkonzentrationen (SGOT >35 U/l oder SGPT >35 U/l oder GGT >50 U/l); gastrointestinale Ulcera (Blutung oder Stuhlverfärbung in den letzten 8 Wochen); maligne Erkrankungen; systemische Therapie mit Kortikosteroiden in den letzten 8 Wochen; Operation am Prüfelenk in den letzten 8 Wochen; entzündliche Gelenkerkrankungen (ESR >40 mm/h); Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III oder IV); chronisches Bronchialasthma mit medikamentöser Prophylaxe; Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 4 Wochen; mangelnde Compliance bei der Einnahme der Placebomedikation oder dem Führen des Patiententagebuches in der Wash-out-Phase.

Die Teilnehmer wurden in vier Gruppen stratifiziert, entsprechend der Lokalisation der Arthrose (Hüfte oder Knie als am stärksten betroffenes Gelenk) und der beiden beteiligten Abteilungen des Krankenhauses. Die Randomisierung erfolgte in 4er-Blöcken innerhalb jedes Stratum. Sowohl Ärzte als auch Patienten waren hinsichtlich der Zuordnung verblindet und wurden erst nach Abschluss der Studie über die Blockgröße informiert. Nach einer Placebo-Wash-out-Phase von 4–6 Tagen (Tag –4 bis Tag 0) wurden die Teilnehmer zwei Wochen lang (Tag 1 bis Tag 14) entweder mit Weidenrindenextrakt oder mit Placebo behandelt (zwei Tabletten zweimal täglich; Weidenrindenextrakt entsprechend einer Tagesdosis von 240 mg Salicin). Die Tabletten wurden morgens und mittags eingenommen, jeweils eine halbe Stunde vor dem Essen. Während der Wash-out- und der Studienphase waren keine zusätzlichen Analgetika, NSAR oder systemische Kortikosteroide erlaubt. Die Screeningvisite (Tag –4) umfasste die Anamnese und die medizinische Untersuchung, die Entnahme von Blut- und Urinproben sowie die Ermittlung des Lequesne Indexes (8) und des WOMAC-VA 3.0 Arthrose-Indexes (2, 14). Bei dieser Visite wurde das schmerzhafteste Gelenk (Hüfte oder Knie) als Schlüsselgelenk definiert (3), d.h. die folgenden Beurteilungen in der Studie bezogen sich auf dieses Gelenk. Die Patienten nahmen während der Wash-out-Phase Placebotabletten ein. Während der ganzen Studie dokumentierten die Patienten die Anzahl der eingenommenen Tabletten, mögliche Nebenwirkungen sowie jeden Abend Schmerzen und Bewegungseinschränkung auf visuellen Analogskalen (100 mm) in einem Tagebuch.

Bei der zweiten Studienvisite (Tag 0) wurden die Ergebnisse der Laboruntersuchungen mit den Ausschluss-

kriterien verglichen sowie die Compliance überprüft. Patienten, die alle Kriterien für die Studie erfüllten, füllten den WOMAC-Fragebogen aus (Baseline), erhielten Studienmedikation und wurden damit in die intent-to-treat-Population eingeschlossen.

Bei den Studienvisiten an den Tagen 7 und 14 füllten die Patienten den WOMAC-Fragebogen aus, und die Compliance wurde anhand der Tagebucheinträge und durch Zählung der unverbrauchten Studienmedikation kontrolliert. Nebenwirkungen wurden durch Überprüfung der Tagebucheinträge sowie durch direkte Befragung der Patienten ermittelt. An den Tagen 3 und 10 wurden zusätzliche WOMAC-Fragebögen von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Bei der Studienvisite an Tag 14 wurden erneut Blut- und Urinproben genommen, und Patient und Arzt notierten unabhängig voneinander auf 100 mm visuellen Analogskalen ihr abschließendes Gesamturteil über die Veränderung des klinischen Zustandes durch die Studienmedikation.

Alle stationären Patienten der Studienklinik erhielten eine regelmäßige physikalische Begleittherapie (siehe Tab. 2). Jede einzelne physikalische Behandlung erfolgte nach standardisierten Vorgehensweisen der Studienklinik.

#### Statistische Auswertung

Hauptzielparameter war die Veränderung der WOMAC-Schmerzdimension zwischen Tag 0 und Tag 14. Die Veränderungen der WOMAC-Teilscores zu Steifigkeit und körperlicher Funktionsfähigkeit, die täglichen VAS-Scores zu Schmerz und Bewegungseinschränkung im Patiententagebuch und das abschließende Gesamturteil des Arztes und des Patienten hinsichtlich der Wirkung der Studienmedikation auf die Schwere der Krankheit wurden als Nebenzielkriterien verwendet (4, 7). Die Scores für alle drei WOMAC-Dimensionen werden zur besseren Vergleichbarkeit in diesem Artikel einheitlich in mm auf einer 0–100 mm-Skala angegeben.

Als statistisches Verfahren für die Analyse der Haupt- und Nebenzielparameter wurde ein F-Test in einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, wobei die vier Schichten (siehe oben) als Blockkriterien dienten. Im Fall fehlender Werte wurde der letzte vorhandene Wert verwendet. Im intent-to-treat-Ansatz wurden alle 78 Patienten ausgewertet, die in die Studienphase aufgenommen wurden. Im per-protocol-Ansatz wurden 10 Patienten mit Protokollverstößen ausgeschlossen (siehe Ergebnisse). In allen statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 (zweiseitig) festgesetzt. p-Werte für Nebenzielparameter und Nebenwirkungen werden nur als deskriptiv betrachtet.

## Ergebnisse

165 Patienten mit Cox- und/oder Gonarthrose-Anamnese wurden gescreent. 86 wurden für die Studie ausgewählt und begannen die Auswaschphase. Die Prüffärzte schlossen 6 Patienten vor dem Eintritt in die Medikationsphase aus, da ihre zwischenzeitlich erhaltenen Laborwerte die Ausschlusskriterien des Protokolls erfüllten. 2 Patienten brachen von sich aus während der Wash-out-Phase ab. 78 wurden schließlich in die Placebo- oder die Verumgruppe randomisiert und bildeten die intent-to-treat-Population (Tab. 1). Während der Prüfphase brachen 4 Patienten (3 Placebo, 1 Verum) aufgrund von Schmerzen und des Bedarfs an zusätzlichen Analgetika die Studie ab, und ein weiterer Patient (Verum) brach am Tag 14 aufgrund allergischer Symptome ab. Alle fünf Studienabbrecher wurden mit dem WOMAC-Score, der am Tag des Abbruchs erhalten wurde, in die Datenanalyse eingeschlossen.

Wichtige Protokollverletzungen wurden von 10 Patienten begangen: acht (3 Placebo, 5 Verum) erhielten Elektrotherapie am Schlüsselgelenk nach Tag 7, bei einem Placebopatienten wurde der Baseline-WOMAC-Index erst am Tag 2 ermittelt (anstelle Tag 0), und ein Verumpatient durchlief nur eine Auswaschphase von 1 Tag (anstelle von 4 Tagen). Diese 10 Patienten wurden von der per-protocol-Analyse ausgeschlossen.

### Wirksamkeit

Der validierte WOMAC-VA-3.0-Fragebogen beinhaltet insgesamt 24 visuelle Analogskalen (jeweils 100 mm), von denen sich fünf auf die Schmerzdimension, zwei auf die Steifigkeit und 17 auf die körperliche Funktionsfähigkeit beziehen (2, 14). Während der Placebo-Auswaschphase trat in allen drei WOMAC-Dimensionen eine Verbesserung ein (Tab. 3). Während der folgen-

**Tab. 1** Vergleich der Behandlungsgruppen: Basisdaten zu Studienbeginn. Angegeben sind die Mittelwerte, in Klammern die Standardabweichung.

Parameter	Weidenrindenextrakt (n=39)	Placebo (n=39)
Alter (Jahre)	52,4 (7,0)	53,5 (10,5)
Geschlecht (M/W)	30/9	29/10
Größe (cm)	170,7 (7,0)	171,2 (10,2)
Körpergewicht (kg)	80,4 (10,4)	85,6 (18,0)
Coxarthrose/Gonarthrose	22/17	22/17
Arthrose bilateral/unilateral	25/14	29/10
Abteilung der Klinik (A/B)	36/3	35/4
Krankheitsdauer (Jahre)	9,3 (7,4)	7,3 (4,6)
Lequesne-Score (Tag -4)	8,9 (3,0)	9,6 (3,8)
Vorbehandlung mit Analgetika	10 ja/ 29 nein	18 ja / 20 nein *

\* Für einen Patienten fehlt die Angabe.

**Tab. 2** Physikalische Therapie während der Prüfphase

Art der physikalischen Therapie	Anzahl der Behandlungen	
	Weidenrindenextraktgruppe	Placebogruppe
Krankengymnastik	17,6	17,2
Moorbäder	3,7	3,7
Massagen	3,6	3,6
Elektrotherapie	1,4	0,9

den Prüfphase zeigte sich nur in der Verumgruppe eine kontinuierliche weitere Verbesserung von Schmerz und körperlicher Funktionsfähigkeit, den klinisch bedeutsamsten Dimensionen des WOMAC-Indexes (2, 4). Die visuellen Analogskalen zu Schmerz und Bewegungseinschränkung in den Patiententagebüchern bestätigten diese Ergebnisse. Eine statistisch signifikante Überlegenheit der Verumbehandlung gegenüber Placebo wurde für den WOMAC-Schmerzscore (Abb. 1), d.h. den Hauptzielparameter, festgestellt (intent-to-treat-Ansatz: Unterschied 6,5 mm, 95% C.I.=0,2–12,7 mm; p=0,047). In der Analyse nach dem per-protocol-Ansatz (Abb. 1 unten) zeigte sich der Unterschied zwischen Verum und Placebo erwartungsgemäß deutlicher als in der intent-to-treat-Analyse (Abb. 1). Der Unterschied beträgt 7,3 mm (95% C.I. = 1,3–13,4 mm; p = 0,0196). Die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte sich unter Verumbehandlung, jedoch war der Unterschied zur Placebogruppe nicht statistisch signifikant. Die Steifigkeit zeigte in der Verumgruppe bereits während der Auswaschphase eine deutliche Verbesserung; während der folgenden Prüfphase waren die Verbesserungen in beiden Gruppen nahezu identisch. Eine MANOVA-Analyse der Daten der vier Schichten der Studie ergab keine relevanten Unterschiede zwischen Cox- und Gonarthrose oder zwischen den beiden Abteilungen des Krankenhauses.

Trotz der Randomisierung zeigte die Placebogruppe einen höheren Baseline-WOMAC-Score als die Verumgruppe, wie auch einen höheren Anteil an Patienten, die vor der Studie Analgetika eingenommen hatten (Tab. 1 und Tab. 3). Dieser Unterschied war hauptsächlich auf 4 Patienten der Placebogruppe zurückzuführen, deren Baseline-WOMAC-Schmerzscore bei über 90 mm lag, während alle anderen Patienten der Studie Baseline-Werte von unter 80 mm aufwiesen. Wurden sowohl der Ausgangswert der WOMAC-Schmerzdimension (Tag 0) als auch die frühere Einnahme von Analgetika als Kovariablen in eine ANCOVA (analysis of covariance) eingeschlossen, ergab sich in der intent-to-treat-Population im Hauptzielparameter ein Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe von 7,5 mm (95% C.I.=0,9–14,0 mm; p=0,025) und in der per-protocol-Population ein Unterschied von 8,8 mm (95%

**Tab. 3** Mittelwerte der Wirksamkeitsparameter. Die Werte für alle drei WOMAC-Dimensionen und für die visuellen Analogskalen in den Patiententagebüchern werden einheitlich in mm auf einer 0–100 mm-Skala angegeben. Die Daten beziehen sich auf die intent-to-treat-Analyse

Parameter	Gruppe	Studienbeginn (SD)					Studienende	Studienbeginn vs. Studienende Differenz der Mittelwerte innerhalb der Gruppen	Studienbeginn vs. Studienende Geschätzter Unterschied zwischen den Gruppen mittels ANOVA
		Tag -4	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 10			
<b>WOMAC-Index</b>									
Schmerz	P	48,3	<b>44,1</b> (26,5)	43,0	43,7	43,5	<b>45,1</b>	+1,0 (+2%)	6,5 (p=0,047)
	W	37,4	<b>34,1</b> (19,3)	31,0	30,4	29,5	<b>29,3</b>	-4,8 (-14%)	
Körperliche Funktionsfähigkeit	P	46,9	<b>43,8</b> (24,2)	42,4	43,3	42,8	<b>44,8</b>	+1,0 (+2%)	3,8 (p=0,112)
	W	41,0	<b>37,3</b> (22,2)	35,6	35,0	32,7	<b>33,8</b>	-3,5 (-9%)	
Steifigkeit	P	47,1	<b>44,9</b> (26,2)	42,0	41,9	40,3	<b>41,2</b>	-3,7 (-8%)	1,3 (p=0,715)
	W	43,7	<b>37,0</b> (25,8)	35,2	34,1	32,9	<b>33,2</b>	-3,8 (-10%)	
<b>Patiententagebuch</b>									
Schmerz	P	51,5	<b>48,2</b> (27,7)	44,4	46,2	46,8	<b>48,2</b>	±0 (±0%)	n.b. <sup>a)</sup>
	W	50,5	<b>43,2</b> (27,4)	39,7	37,5	34,2	<b>33,2</b>	-10,0 (-23%)	
Bewegungseinschränkung	P	42,6	<b>41,5</b> (29,2)	41,4	40,8	38,6	<b>41,3</b>	-0,2 (-0,4%)	n.b. <sup>a)</sup>
	W	44,5	<b>43,8</b> (30,1)	40,3	36,4	36,6	<b>34,2</b>	-9,6 (-22%)	

P=Placebo, W=Weidenrindenextrakt, n.b.=nicht bestimmt.

<sup>a)</sup> Eine statistische Auswertung der Differenzen Studienbeginn vs. Studienende war im Studienprotokoll nur für den validierten WOMAC-Index vorgesehen

C.I.=2,7–14,8 mm; p=0,005). Die Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen zu Studienbeginn führten also zu einer Unterschätzung des wahren Therapieunterschiedes zwischen Verum- und Placebogruppe.

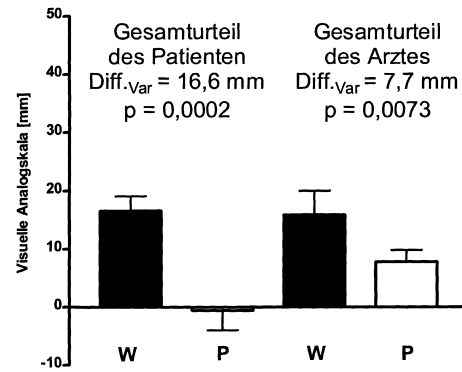
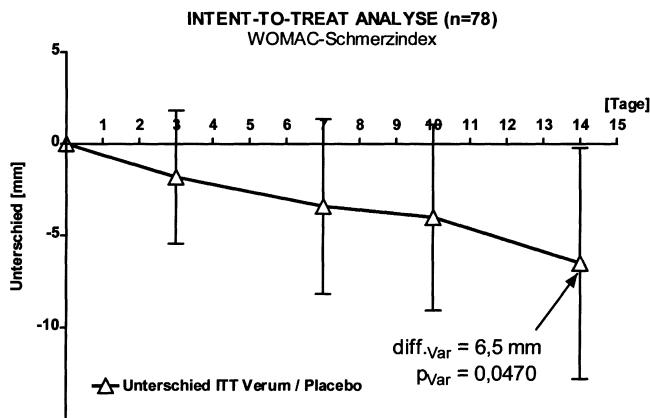
Das abschließende Gesamturteil über die Wirksamkeit der Studienmedikation (Abb. 2) zeigte deutlich die Überlegenheit der Verumbehandlung gegenüber Placebo. Die Verbesserung des klinischen Zustandes unter Verumbehandlung wurde von Patienten und Ärzten unabhängig mit etwa +17 mm auf einer visuellen Analogskala bewertet, wobei +50 mm die maximal mögliche Verbesserung darstellten. Die Patienten konstatierten keine Verbesserung durch Placebo während der Studienphase, und auch die Ärzte berichteten eine wesentlich geringere Verbesserung unter Placebo als unter Verum. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren hochsignifikant (Patientenurteil, p=0,0002; Arzturteil, p=0,0073).

Bei der abschließenden Visite wurde jeder Patient gefragt, welche Art von Medikation (Placebo oder Weidenrindenextrakt) er glaubte, während der vorangegangenen Tage bekommen zu haben. In der Placebogruppe vermuteten 12 Patienten, Verum erhalten zu haben, 10 vermuteten eine Zuordnung zur Placebogruppe und 17 Patienten hatten keine Vermutung über ihre Zuordnung. In der Verumgruppe glaubten 14 Patienten, tatsächlich Verum eingenommen zu haben, 6 glaubten Placebo erhalten zu haben, und 19 konnten keine Vermutung angeben. Die etwas häufigere Nennung von Verum durch

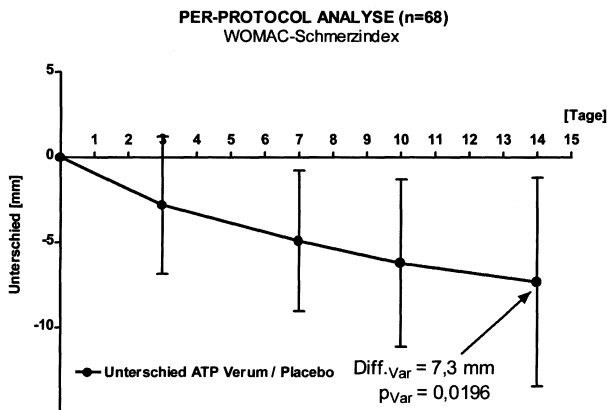
Patienten der Verumgruppe ist bei Wirksamkeit des Studienpräparates zu erwarten. Insgesamt sprechen diese Daten für eine erfolgreiche Verblindung.

#### Verträglichkeit und Sicherheit

16 Patienten (41%) jeder Behandlungsgruppe berichteten über ein oder mehrere unerwünschte Ereignisse. Zahlenmäßig wurden mehr Nebenwirkungen in der Placebogruppe (n=28) als in der Verumgruppe (n=17) berichtet (Tab. 4). Die wichtigste Nebenwirkung in der Verumgruppe war ein am Tag 10 auftretender Hautausschlag bei einem Patienten, der zum Abbruch der Studie an Tag 14 führte; dieser Patient hatte eine atopische Diathese, jedoch keine bekannte Allergie gegen Salicylate. Veränderungen bei den Laborwerten (Tag -4 versus Studienende) zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Verum:  $-0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; Placebo:  $-0,01 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), der SGOT (Verum:  $-0,26 \text{ U/l}$ ; Placebo:  $-0,94 \text{ U/l}$ ) und der Serumglucose (Verum:  $-3,76 \text{ mg/dl}$ ; Placebo:  $-11,03 \text{ mg/dl}$ ). Die Unterschiede in den Serumglucose-Werten könnten mit zwei Patienten der Placebogruppe erklärt werden, die während der Studie eine antidiabetische Therapie begannen. Keine dieser Veränderungen wurde als klinisch relevant betrachtet, und alle Mittelwerte beider Behandlungsgruppen lagen während des Studienverlaufs innerhalb der Normbereiche.



**Abb. 2** Abschließendes Gesamturteil: Veränderung des klinischen Zustandes durch die Studienmedikation. 100 mm visuelle Analogskalen (+50 mm=„viel besser“, -50 mm=„viel schlechter“). Dargestellt sind Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle. P=Placebo, W=Weidenrindenextrakt



**Abb. 1** Veränderung des WOMAC-Schmerzindex gegenüber dem Studienbeginn: Unterschied zwischen Weidenrindenextrakt- und Placebogruppe. Dargestellt sind die mittels ANOVA (Varianzanalyse) berechneten Werte mit den 95% Konfidenzintervallen. Die Werte werden auf einer 0–100 mm-Skala angegeben

Bei den untersuchten Labordaten wurden normale Werte zu Studienbeginn und signifikant abnormale Werte zu Studienende für vier Patienten berichtet: ein Verum- und zwei Placebopatienten zeigten Veränderungen im Hämogramm, und einer dieser Placebopatienten sowie ein weiterer Verumpatient zeigten eine Hypertriglyceridämie.

## Diskussion

Diese Studie zeigt, dass Weidenrindenextrakt in der verwendeten Zusammensetzung und Dosierung eine analgetische Wirksamkeit bei der Behandlung der Cox- und Gonarthrose aufweist. Diese Schlussfolgerung wird durch die Mehrzahl der Nebenzielkriterien unterstützt, am deutlichsten durch das Gesamturteil des Patienten (Abb. 2). Die Ergebnisse der verschiedenen Messdaten dieser Studie waren in hohem Maße konsistent.

**Tab. 4** Unerwünschte Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen

Ereignis	Weidenrindenextrakt (n=39)	Placebo (n=39)
Hautreaktionen	6	5
Störungen des Gastrointestinaltraktes	3	7
Infektionen	2	2
Kopfschmerzen/Migräne	1	2
Veränderung im Hämogramm	1	2
Hypertriglyceridämie	1	1
Schmerzen des Skelett- und Muskelapparates	0	2
Schlaflosigkeit	0	2
Andere unerwünschte Ereignisse	3	5
Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (UE)	17	28
Gesamtzahl der Patienten mit UE*	16	16

\* Manche Patienten hatten mehr als ein UE

Wir verwendeten eine hohe Dosierung von Weidenrindenextrakt, entsprechend der oberen Grenze der Empfehlung der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCO). Diese Dosierung kann mit mehreren der auf dem Markt befindlichen Weidenrinden-Handelspräparate nicht erreicht werden. Daher lassen sich die Ergebnisse unserer Studie nur auf Präparate vergleichbarer Zusammensetzung anwenden. Unabhängig von unserer Studie sind seit kurzem drei verschiedene Weidenrindenpräparate mit 60 mg Salicin pro Tablette (vergleichbar der Studienmedikation in diesem Bericht) auf dem deutschen Markt erhältlich; Assplant® (Robugen GmbH, Esslingen/Deutschland), wird aus demselben Weidenrindenextrakt produziert wie die von uns verwendete Studienmedikation.

Der analgetische Effekt, der während der zweiwöchigen Behandlungsphase erreicht wurde, war nicht sehr hoch (14% Verringerung des WOMAC-Schmerzscores).

Jedoch deutet Abb. 1 darauf hin, dass der maximale Therapieeffekt bis zum Ende unserer Studie (d. h. nach zwei Wochen) noch nicht erreicht war. Das abschließende Gesamturteil von Patient und Arzt (Abb. 2) deutet auf eine Wirksamkeit des untersuchten Extraktes hin, die eine weitere Untersuchung eindeutig rechtfertigt. Eine Folge-studie mit einer längeren Behandlungsdauer und unter Einschluss einer Kontrollgruppe, die ein Standard-NSAR (Diclofenac) erhält, ist in Vorbereitung, um eine Beurteilung der klinischen Relevanz der analgetischen Wirkung von Weidenrindenextrakt zu ermöglichen.

## Danksagung

Der Studiengruppe in der Federseeklinik gehörten die folgenden Ärzte an (in Klammern die Anzahl der untersuchten Patienten): E. Heckenberger (Gesamtkoordination; 8), E. Müller (31), S. Fahrner (13), A. Funk (13), E. Zoll (11), C. Horter (7), I. Auner (3), G. Lemmermeyer und T. Vilbrandt. Wir danken dem Pflege- und Laborpersonal der Federseeklinik für ihre Unterstützung und Kooperation, Dr. I. Günaydin (Universitätsklinikum Tübingen) für seine Unterstützung bei der Initiierung der Studie und I. Wagner für ihre Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes. Unser Dank gilt ferner B. Meier, Zeller AG, Schweiz, der Salushaus GmbH, Deutschland, und der Robugen GmbH, Deutschland, für ihre technische Hilfe bei diesem Projekt. Die Studie wurde aus Mitteln des Alfred-Krupp-Förderpreises (an L.H.) finanziell unterstützt; der Beitrag von R.L. wurde durch die Karl- und Veronica-Carstens-Stiftung finanziert.

## Literatur

- Altman RD (1991) Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol* 18 (Suppl. 27):10–12
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW (1988) Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 15:1833–1840
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Duku E (1990) Signal measurement strategies: are they feasible and do they offer any advantage in outcome measurement in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 33:739–745
- Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Stranc V, Tugwell P, Altman R, Brandt K, Dougados M, Lequesne M (1997) Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol* 24:799–802
- Eberwein E, Vogel G (1993) Arzneipflanzen in der Phytotherapie: Indikationsgegliedertes Kompendium von Arzneipflanzen gemäss Monographien der Kommission E mit Darstellung von Kombinationsmöglichkeiten. Kooperation Phytopharmaka, Bonn. ISBN 3-929964-01-5
- ESCOP (1997) *Salicis cortex – Willow Bark*. In: ESCOP monographs. Fascicule 4; European Scientific Cooperative on Phytotherapy, Exeter, GB
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Moskowitz RW (1997) Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis: preliminary recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. *J Rheumatol* 24:792–794
- Lequesne M (1991) Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheu* 20:48–54
- Mayer RA, Mayer M (1949) Biologische Salicylattherapie mit Cortex salicis. *Pharmazie* 4:77–81
- Meier B, Sticher O, Bettschart A (1985) Weidenrinden-Qualität: Gesamtsalicinbestimmung in Weidenrinden und Weidenrindenpräparaten mit HPLC. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 125:341–347
- 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* 35:874–878
- Schaffner W (1997) Weidenrinde – Ein Antirheumatikum der modernen Phytotherapie? In: *Rheumatherapie mit Phytopharmaka*. Chrubasik S, Wink M (eds) Hippokrates, Stuttgart, pp 125–127
- Stone E (1763) An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Philos T Roy Soc B* 53:195–200
- Stucki G, Meier D, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, Theiler R (1996) Evaluation einer deutschen Version des WOMAC. *Z Rheumatol* 55:40–49
- Weyers W (1992) Phytotherapie in der Behandlung extraartikulärer Rheumalerkrankungen. *Therapiewoche Schweiz* 8:832–838