

Willow Bark as an Analgesic and Antirheumatic Agent – Experiencing a Revival?

B. Meier¹, A. Lardos², M.H. Kreuter²

¹ Zeller AG, Herbal Medicinal Products, 8590 Romanshorn, Switzerland

² Flachsmann AG, R & D Department, 8038 Zurich, Switzerland

Among the medicinal plants being more profoundly investigated in clinical trials today, interestingly the Willow (*Salix sp.*) can be found. After the positive judgement of Willow bark in various monographs especially as a phytoanalgesic, also the clinical data has gained a lot of support by the recently conducted human studies. Until now the analgesic and anti-inflammatory properties of willow bark were attributed to salicin and its derivatives. However, according to the present state of knowledge salicylates cannot be entirely responsible for the effect of willow bark and preparations thereof. Other compounds not yet defined exactly, must play a role in the overall effect of the drug.

Einleitung

Die analgetische und anti-inflammatorische Wirkung von Weidenrinde war bereits in der Antike bekannt. Der griechische Arzt Dioskorides empfahl in seinem Werk *De Materia Medica* Weidenrinde zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke. Im Mittelalter fand Weidenrinde in Europa auch als antipyretisches, hämostatisches und anti-inflammatorisches Mittel Verwendung. Nachdem es zu Beginn des 19. Jahrhunderts gelungen war, Salicin, den bekanntesten Inhaltsstoff der Weidenrinde, zu isolieren, wurde der Naturstoff als Arzneimittel eingesetzt, das damals gebräuchliche Fiebermittel Chinin ersetzend. Später wurde Salicin von der leicht auf chemischem Weg herstellbaren Salicylsäure, zu Beginn des 20. Jahrhunderts dann von der Acetylsalicylsäure (ASS) überrollt und geriet in Vergessenheit. In der Phytotherapie kündigt sich jedoch eine Renaissance des Salicins und dessen Ester, eingebettet in den Extrakt aus Weidenrinden, an. Zum heutigen Hauptanwendungsgebiet für Weidenrinde gehören die rheumatischen Beschwerden wobei insbesondere die Behandlung der Schmerzen im Vordergrund steht. Neuerdings werden aber auch knorpelprotektive Effekte diskutiert. Die noch über die Kommission E in Deutschland vom damaligen Bundesgesundheitsamt (BGA) mitberücksichtigten Indikationen „fieberhafte Erkrankungen“ und „Kopfschmerz“ blieben in der modernen Phytotherapie sekundär: Bei fieberhaften Erkrankungen werden Tees vorgezogen und dafür ist die Weidenrinde, weil die Salicinverbindungen extrem bitter sind, wenig geeignet. Bei Kopfschmerz wird im allgemeinen eine akute und rasche Wirkung erwartet und die vermag die Weidenrinde in den meisten Fällen nicht zu leisten.

Qualitative Anforderungen an die Droge

Heute ist die Weidenrinde in der Europäischen Pharmakopöe monographiert. Als offizielle Droge werden nicht nur die ganze oder zerkleinerte, getrocknete Rinde junger Zweige zugelassen sondern auch die ganzen, getrockneten Triebspitzen diesjähriger Zweige. Die Weiden [ein Beispiel zeigt Figur 1] bilden eine interessante und sehr vielgestaltige Arzneipflanzengattung mit verschiedensten Besonderheiten, die sich auch in der Anwendung als Arzneipflanze zeigen. Welche von den über 30 mitteleuropäischen Arten verwendet werden sollen, wurde bisher nie genau definiert. Dies steht im Gegensatz zur Mehrzahl der Arzneipflanzen, bei denen die arzneilich verwendete Art klar festgelegt ist. In der Monographie der Europäischen Pharmakopöe werden zwar die drei salicinreichsten europäischen Arten, *Salix daphnoides*, *Salix purpurea* und *Salix fragilis* namentlich aufgeführt, doch wird erwähnt, dass auch andere Arten verwendet werden können, sofern sie genügend

Gesamtsalicin enthalten. Der Gehalt an Gesamtsalicin, bezogen auf die getrocknete Droge, sollte dabei nicht weniger als 1,5% betragen. Bei vielen Weidenrinden, die als solche gehandelt werden, sind die Salicingehalte jedoch viel zu tief um Tagesdosen von bis zu 240 mg Salicin, wie sie die ESCOP-Monographie vorschlägt [1], im Extrakt zu erreichen. In der überwiegenden Zahl der klinisch geprüften Extrakte wurden zuletzt nurmehr *Salix daphnoides* und *Salix purpurea* eingesetzt. Die beiden Arten zeigen einen praktisch identischen HPLC-Fingerprint, der auch eine ganze Reihe von Flavonglykosiden umfasst [2].

Inhaltstoffe

Die am besten untersuchten Inhaltsstoffe der Weidenrinde sind die zu den Phenolglykosiden gehörenden Salicinderivate. Salicin liegt in der Weidenrinde nicht genuin, sondern vorwiegend in der Form der Ester Salicortin und Tremulacin sowie, z.B. in *Salix fragilis* als 2'-O-Acetylsalicortin vor. Der Totalgehalt an Salicin (nach Hydrolyse) variiert dabei beträchtlich in Abhängigkeit der Spezies (z.B.: *Salix alba*: 0.5-1.0%, *Salix daphnoides*: 2.0-10.0%)[3]. Aus HPLC-Fingerprintanalysen ist bekannt, dass eine weitere Gruppe sekundärer Inhaltsstoffe, die Flavonoide, in *Salix*-Arten weit verbreitet ist. Flavone, Flavanole und Chalkone können regelmässig nachgewiesen werden. Eine eindeutige, artspezifische Zuordnung eines bestimmten Flavonoidmusters ist jedoch aufgrund der aktuellen Datenlage erst für *S. purpurea*- und *S. daphnoides*-Rinde möglich. Nur dafür liegen genügend Resultate vor [4, 5]. Procyanidine (kondensierte Catechingerbstoffe) wurden bisher mit modernen Methoden nur ungenügend untersucht. Unspezifische Verfahren zeigen jedoch sehr hohe Gehalte [5]. Die Precursoren der Catechingerbstoff-Biosynthese konnten isoliert und/oder analytisch mit HPLC nachgewiesen werden [4, 6]. Zudem konnte die Struktur einiger Folgeprodukte (oligomerer Procyanidine) aus einer allerdings nicht näher definierten Weidenrinde aufgeklärt werden [7].

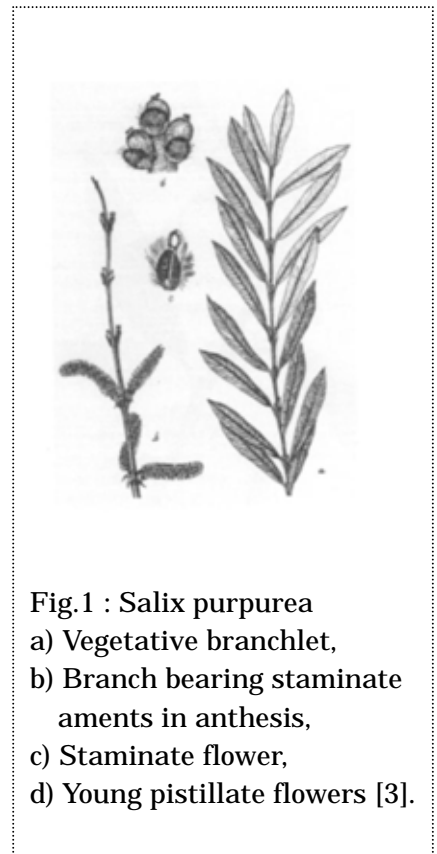


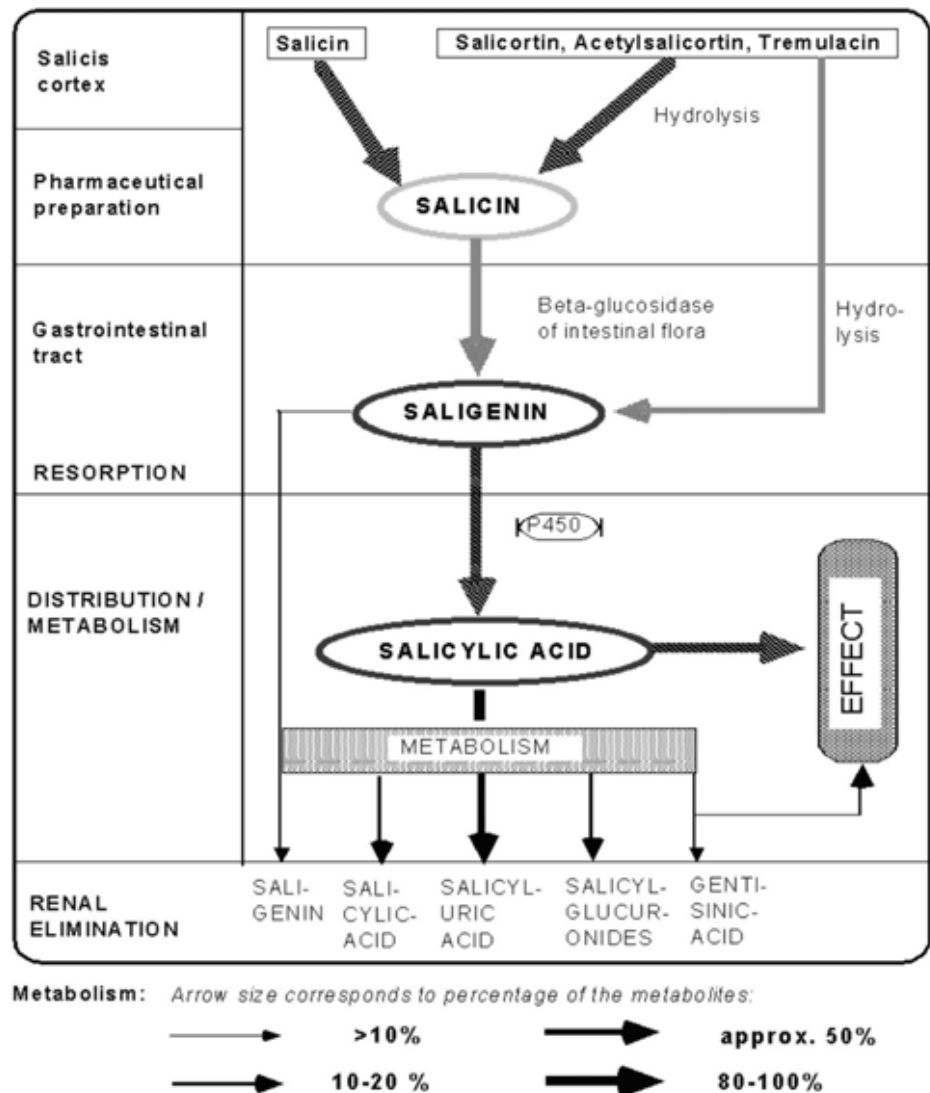
Fig.1 : *Salix purpurea*
a) Vegetative branchlet,
b) Branch bearing staminate
 aments in anthesis,
c) Staminate flower,
d) Young pistillate flowers [3].

Pharmakokinetik

Das in der Droge vorwiegend in derivatisierter Form vorliegende Salicin ist als Prodrug zu betrachten, deren pharmakologische Wirkung sich erst durch Metabolisierung im menschlichen Organismus entfaltet. Nach Aufnahme der pflanzlichen Medikation entsteht durch hydrolytisch-enzymatische Spaltung aus Salicin Saligenin. Saligenin wird aus dem Darm sehr gut resorbiert und anschliessend durch das Enzymsystem Cytochrom P-450 über eine Oxidation in Blut und Leber zur analgetisch und antiphlogistisch wirksamen Salicylsäure umgewandelt [8]. Wie Spaltung und Resorption ablaufen ist jedoch bisher nicht vollständig geklärt. Teilweise erfolgt sie über die β -Glucosidase der Darmflora, das rasche Anfluten von Salicylsäure im Blut nach Einnahme von Weidenrindenzubereitungen lässt aber einen zusätzlichen bisher unbekanntem Mechanismus als wahrscheinlich erscheinen. Dass diese Umwandlung vom Körper vollzogen wird, ist bewiesen, zeigte doch Salicin nach oraler Einnahme ein mit Acetylsalicylsäure identisches Metabolitenspektrum [Fig. 2]. Es konnte gezeigt werden, dass nach Einnahme von Filmtabletten mit einem Totalgehalt von 55 mg Gesamtsalicin (eingebettet in einen standardisierten, elfprozentigen Trockenextrakt) schon nach zwei Stunden ein maximaler Plasmaspiegel von

Salicylsäure erreicht wird, wobei dieser innerhalb von acht Stunden nicht wesentlich absinkt [9]. Dies wurde in neueren Untersuchungen bestätigt [10]. Es gibt Hinweise, dass die Ester von Salicin (Salicortin, Tremulacin, Acetylsalicortin) nach peroraler Einnahme nicht vollständig zu Salicin und entsprechend nicht zu Salicylsäure umgewandelt werden, weshalb empfohlen wurde beim extrahieren die Ester zu hydrolisieren. Viele der derzeit vorliegenden klinischen Studien wurden jedoch mit Extrakten durchgeführt, die wesentliche Mengen an Salicortin enthalten haben.

Fig. 2: Illustration of the metabolism of salicin derivatives from willow bark. The size of the non-dotted arrows correspond to the percentage of the metabolic turnover. Comparatively the metabolites of acetic salicylic acid are given (Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik, 1. Ergänzungslieferung 1981): Salicylic acid 5%, Salicyluric acid 75%, Glucuronides 15%, Gentsinic acid >10%.



Pharmakologie

Trotz der Bedeutung des Salicins ist zu beachten, dass aus phytotherapeutischer Sicht der Extrakt als Ganzes als der Wirkstoff eines pflanzlichen Arzneimittels zu betrachten ist. Andere Inhaltsstoffe wie Flavonglycoside und Polyphenole dürften an der Wirkung der Weidenrinde, sei es als Radikalfänger oder als enzymhemmende Verbindungen, beteiligt sein. Hinweise darauf ergeben sich durch

- die im Vergleich mit Acetylsalicylsäure niedrigen Dosierungen von Gesamtsalicin
- die zum Teil geringen Blutspiegel von Salicylsäure nach der Applikation von in der klinischen Prüfung wirksamen Zubereitungen

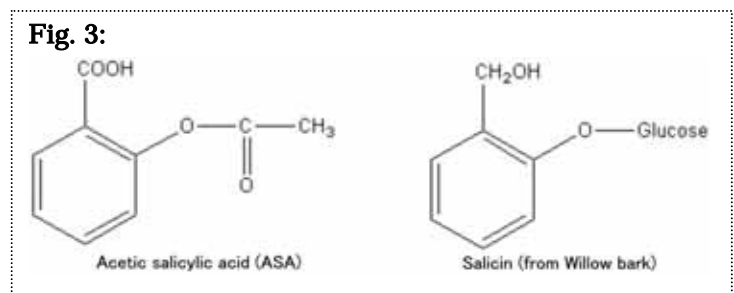
Dosierungen und Konzentrationen von Salicylsäure liegen um das 10-fache tiefer im Vergleich zur üblichen analgetischen Dosierung von 500 mg Acetylsalicylsäure. Für antirheumatische Behandlungen werden Tagesdosen von 2-3 g ASS empfohlen: Wegen dieser hohen Dosierung ist

diese Behandlung nicht mehr üblich und Spezialfällen vorbehalten. Die Diskrepanz in der Dosierung führte immer wieder zu Diskussionen, ob denn Weidenrindenpräparate überhaupt aktiv sein können. Zwar kann aufgrund der neuen klinischen Datenlage diese Frage positiv beantwortet werden, doch steht zur Diskussion, ob zukünftig die Wirksamkeitsrelevanz von Salicin zugunsten anderer Inhaltsstoffe weniger stark gewichtet werden sollte. Resultate aus Untersuchungen, die sich dieser Fragestellung annehmen, fehlen bis dato.

Die beobachtete gute Verträglichkeit von Weidenrindenextrakten ist in der Eigenschaft des Salicins als Prodrug in dessen natürlicher Einbettung in eine organische Umgebung und in der massvollen Dosierung begründet. Aktiv wird die Salicylsäure, und dies vermutlich weitgehend spezifisch, im entzündlichen Gewebe, so dass in den neusten Berichten die Wirksamkeit der Weidenrinde mit derjenigen von selektiven COX-2-Hemmern verglichen wird. Ebenfalls wird diskutiert, dass das gewichtigste Wirkprinzip der Brennnessel (*Urtica dioica*), nämlich eine Hemmung der Freisetzung knorpelzerstörender Zytokine, auch bei der Weidenrinde ein solches darstellen kann [11].

Salicinhaltige Arzneipflanzen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im Zusammenhang mit Salicylaten ist immer wieder die Rede von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Aus dem Unterschied Salicin/Acetylsalicylsäure [Fig. 3] ergeben sich folgende Konsequenzen:



- Salicin ist eine glucosidierte Substanz und entsprechend wasserlöslich. Lokal hohe Konzentrationen sind nicht zu erwarten. Die für Schleimhäute aggressive Säuregruppe ist reduziert zu einer Alkoholgruppe. Es sind deshalb keine dadurch bedingten, lokalen Magenschleimhautläsionen zu erwarten
- Die Acetylgruppe der Acetylsalicylsäure blockiert durch kovalente Übertragung Enzyme (Cyclooxygenase), die die Prostaglandinsynthese steuern, insbesondere die Thromboxansynthese in den Blutplättchen. Die aktive Acetylgruppe ist in Salicin nicht vorhanden. Ein vergleichbarer Einfluss auf die Blutgerinnung (insbesondere erhöhte Blutungsgefahr im Magen und bei Geburten) ist nicht zu erwarten. Dementsprechend besteht auch kein massives Interaktionspotential. In Analogie können andererseits salicylathaltige Arzneipflanzen keinesfalls als Aggregationshemmer eingesetzt werden. Dies wurde mittlerweile auch in einer Studie bestätigt, in der sich zeigte, dass Weidenrindenextrakt im Unterschied zu Aspirin die Thrombozytenaggregation nur sehr geringfügig beeinflusst [12].
- Verschiedene Behörden, so auch die IKS in der Schweiz und das BfArM in Deutschland, lehnen die Anwendung von Weidenrinde bei Kindern ab. Zurückzuführen ist das auf die Hypothese, dass Acetylsalicylsäure für das Auftreten des Reye-Syndroms verantwortlich ist. Die entsprechende Kontraindikation für ASS wurde in der Folge auf die pflanzlichen Zubereitungen übertragen. Dieser Analogieschluss ist nicht sehr gut begründet. Andererseits ist ein Bedarf von Weidenrindenpräparaten bei Kindern nicht ausgewiesen, da diese im Allgemeinen nicht unter rheumatischen Beschwerden leiden. Für die juvenile Arthritis fehlen Anwendungsbelege und Anwendungserfahrungen weitgehend.

Einzige **Kontraindikation**, die zu beachten ist, bleibt die Überempfindlichkeit auf Salicylate (Intoleranz). Diese Reaktion ist meist massiv (Urticaria, Quincke-Oedem, Bronchospasmus), sodass eine Expositionsstudie mit Weidenrindenzubereitungen infolge zu hohem Risiko mit überempfindlichen Patienten nicht durchgeführt werden kann. Bei der Überempfindlichkeit scheint

Acetylsalicylsäure - begründet wird das auch in diesem Fall durch die massive Beeinflussung der Prostaglandinsynthese über die Blockierung der Cyclooxygenase mit der Acetylgruppe – jedoch wesentlich problematischer als Natriumsalicylat (Natrium-Salz der Salicylsäure).

Klinische Studien

Erst in jüngster Zeit wagten sich einige Arbeitsgruppen an die klinische Prüfung von Weidenrindenextrakten. Dabei wurden verschiedene Weidenrindenextrakte auf deren Wirksamkeit aber auch auf deren Vergleichbarkeit mit Standardtherapien untersucht: Mit einer eigens für die Studie hergestellten, kommerziell nicht erhältlichen Zubereitung aus einem Extrakt eines Weidenclones von *Salix daphnoides* x *Salix purpurea* mit einer Tagesdosis von 240 mg Gesamtsalicin wurde in einer von der Universität Tübingen (L.Heide) durchgeführten Studie während zwei Wochen doppelblind und randomisiert gegen Placebo geprüft. 78 Patienten (39 Weidenrindenextrakt, 39 Placebo) mit Gon- und Cox-Arthrose 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. Die abschließenden Gesamturteile zeigten eine deutliche Überlegenheit des Weidenrindenextraktes gegenüber Placebo [10].

In einer dreiarmligen, konfirmativen Studie von Chrubasik und Mitarbeitern wurden 210 Patienten aufgenommen. Alle Patienten litten an akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen und klagten über Schmerzen. Die Patienten erhielten über 4 Wochen randomisiert und doppelblind entweder den Weidenrindenextrakt Assalix[®] mit 120 mg Salicin (low-dose) oder 240 mg Salicin (high-dose) pro Tag oder Placebo. Als Rescuemedikation war die Einnahme von Tramadol erlaubt. Hauptzielkriterium der Studie war die Anzahl der Therapieresponder (Patienten, die ohne Tramadol-Einnahme an mindestens 5 Tagen der letzten Behandlungswoche schmerzfrei waren). 191 Patienten beendeten die Studie. Die Anzahl der schmerzfreen Patienten betrug 15 in der „low-dose“ und 27 in der „high-dose“ Weidenrindenextrakt-Gruppe und 4 in der Placebo-Gruppe (p<0.001, Intention-to-treat Analyse). Ein signifikanter Therapieerfolg war in der „high-dose“-Weidenrindenextrakt-Gruppe schon nach einer Woche erkennbar [13].

Eine von der gleichen Gruppe durchgeführte randomisierte offene Studie an 228 Patienten mit akuten Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen weist darüber hinaus darauf hin, daß der Weidenrindenextrakt Assalix[®] einer Behandlung mit dem selektiven COX-2-Hemmer Vioxx[®] nicht unterlegen ist. Die Anzahl der schmerzfreen Patienten war nach der 4-wöchigen Behandlung in beiden Gruppen gleich [14].

Anmerkung:

Die Beschreibungen der obenerwähnten, von den Arbeitsgruppen um Chrubasik und Heide durchgeführten klinischen Studien wurde den Manuskripten der beiden Autoren zum Proceeding der 14. Schweizerischen Tagung für Phytotherapie vom 12. November 2000 in Baden mit dem Leitthema „Das Potential der Phytotherapie bei Schmerzen und rheumatischen Beschwerden“ entnommen.

Titel der Referate:

S. Chrubasik: Die Weide als Antirheumaticum – Wirksamkeit und Sicherheit

L. Heide: Analgetische Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Arthrose- Patienten: Ergebnisse einer randomisierten, placebo-kontrollierte Studie

In einer am Woievoodship Central Hospital in Szczecin durchgeführten dreiwöchigen, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie wurde die Wirksamkeit des Weidenrindenextraktes EFLA462 an Patienten mit Gon- und Cox-Arthrose getestet. Die 79 Patienten wurden randomisiert drei Gruppen (A, B, C) zugeteilt: Gruppe A erhielt täglich 3 x 50mg Natrium-Diclofenac (Majamil[®], Polpharma), ein NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drug), Gruppe B bzw. C erhielten täglich 1x1 Tablette mit EFLA462 (entsprechend 60mg Gesamtsalicin) und 2x1 Tablette Placebo, bzw. 1x2 Tabletten mit EFLA462 (entsprechend 120mg Gesamtsalicin) und 2x1 Tablette Placebo. Eine gleichzeitige Behandlung mit einer anderen analgetischen, anti-inflammatorischen Medikation war nicht erlaubt. Evaluiert wurde die Funktionsfähigkeit (nach Steinbrocker), die subjektive Schmerzempfindung gemäss einer visuellen Analogskala und bei verschiedenen Bewegungsabläufen, die subjektive Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten, der Grad der Steifheit sowie der Zustand eventueller Ödeme am betroffenen Gelenk. Die Auswertung der Studie ergab, dass der Weidenrindenextrakt EFLA462 bei sehr guter Verträglichkeit einen mit Diclofenac vergleichbar positiven Effekt hatte. Dabei erbrachte die höhere Dosierung (entsprechend 120mg Gesamtsalicin) gegenüber der niederen Dosierung (entsprechend 60mg Gesamtsalicin) keine Steigerung der Wirksamkeit. [15].

Die Resultate dieser klinischen Studien belegen die analgetische Wirksamkeit der verwendeten Weidenrindenextrakte bei der Behandlung der Cox- und Gonarthrose, als auch bei Exazerbationen chronischer Rückenschmerzen und weisen auf einen mit der Standardmedikation (NSAID, COX-2-Hemmer) vergleichbaren Therapieerfolg hin.

Die Anwendung

Der Einsatz von Phytotherapeutica in der Praxis erfordert häufig viel Fingerspitzengefühl. Dies gilt auch für die pflanzlichen Analgetica. Beim Einsatz von pflanzlichen Arzneimitteln darf in vielen Fällen nicht mit einem raschen Wirkungseintritt gerechnet werden. Zur Behandlung rheumatischer Schmerzen empfiehlt sich der Einsatz von standardisierten Präparaten aus Weidenrinden.

Bekanntlich sind die Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen unterschiedlich stark, sodass in Perioden mit starken Schmerzen die phytotherapeutische Medikation mit einem Weidenrindenextrakt durch ein NSAR (nicht-steriodales Antirheumatika) ergänzt werden kann. Studienresultate belegen, dass bei einer Basistherapie mit Weidenrinde der Bedarf an Standardmedikation reduziert und die Gesamttherapiekosten deutlich gesenkt werden können [16]. Ein Ersatz der nicht-selektiven NSAID durch selektive COX-2-Hemmer würde zwar das Risiko des Auftretens von gastrointestinalen Nebenwirkungen ebenfalls senken, wäre aber mit beträchtlich höheren Kosten verbunden.

Das Krankheitsbild rheumatischer Beschwerden ist sehr komplex. Die Therapiemassnahmen sind entsprechend breit, der Phytotherapeut wird sich nicht ausschliesslich auf die Medikation mit Weidenrinde oder anderen Phytoanalgetica beschränken. Sie umfasst zahlreiche andere Massnahmen aus den Bereichen der physikalischen Therapie, der Hydrotherapie, der Bewegungstherapie, der Physiotherapie und allenfalls die Ernährung. Die Phytotherapie kann aber in einem solchen Konzept eine wichtige Stellung einnehmen. Die Evidenz des Einsatzes von Weidenrindenextrakten konnte dank der hier zusammengefassten neusten klinischen Daten in letzter Zeit dokumentiert werden, sodass deren Gebrauch nicht mehr allein auf der Tradition beruht.

Literatur

- [1] European Scientific Cooperative in Phytotherapie (1997) Monographie *Salicis cortex* Fascicule 4, ESCOP Argyle House, Gandy Street, Exeter EX4 3LS, United Kingdom
- [2] Meier B., Lehmann D., Sticher O., Bettschart A. (1985) Identifikation und Bestimmung von acht Phenolglykosiden in *Salix purpurea* und *Salix daphnoides* mit moderner HPLC. *Pharm. Acta Helv.* 60, 269-275
- [3] American Herbal Pharmacopoeia (AHP) and Therapeutic Compendium (1999) Editor: Upton R. AHP, Santa Cruz
- [4] Shao Y. (1991) Phytochemischer Atlas der Schweizer Weiden, Dissertation, ETH Zürich
- [5] Julkunen-Tiitto R. (1989) Distribution of Certain Phenolics in *Salix* Species (Salicaceae), Publication in Sciences No. 15, University of Joensuu
- [6] Pearl I.A., Darling S. F. (1970) Phenolic Extractives of *Salix purpurea*. *Phytochemistry* 9, 1277-1281
- [7] Kolodziej H. (1990) Oligomeric Flavan-3-ols from Medicinal Willow Bark. *Phytochemistry* 29 (3), 955
- [8] Meier B., Meier-Liebi M. (1998) Monographie *Salix* in Blaschek W., Hänsel R., Keller K., Reichling J., Rimpler H., Schneider G. (Hrsg.) *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 5. vollständig neuüberarbeitete Auflage, Springer-Verlag Berlin, Folgeband 3, 469-496.
- [9] Pentz R., Busse H.G., König R., Siegers C.P. (1989) Verfügbarkeit von Salicylsäure und Coffein aus einem phytoanalytischen Kombinationspräparat. *Deutsche Apotheker Zeitung* 129, 277-279
- [10] Schmid B. (1998) Behandlung von Cox- und Gonarthrosen mit einem Trockenextrakt aus *Salix purpurea daphnoides*. Dissertation Universität Tübingen, Fakultät für Chemie und Pharmazie
- [11] Chrubasik S. (2000) Referat Die Weide als Antirheumaticum – Wirksamkeit und Sicherheit. 15. Schweizerische Tagung für Phytotherapie, Proceedings in Vorbereitung
- [12] Krivoy N., Pavlotzky, E., Chrubasik S., Eisenberg E., Brook G. (2001) Effect of a *Salicis Cortex* Extract on Human Platelet Aggregation. *Planta Medica* 67, 209-212
- [13] Chrubasik S., Eisenberg E., Balan E., Weinberger R., Luzzati R., Conradt C. (2000) Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *American Journal of Medicine* 109, 9-14
- [14] Chrubasik S. (2000) Treatment of acute low back pain with a special willow bark extract “Assalix®” and the COX-2 inhibitor Vioxx: a randomised controlled study. Studie vorgestellt auf dem 3rd International Congress on Phytomedicine, October 11-13, 2000 in München
- [15] Samochowiec L., et al. (2000) Efficacy of the *Cortex Salicis* Extract (SALIX®) in patients with arthrosis. Unpublished Results, Pomarian Academy of Medicine, Szczecin, Poland.
- [16] Chrubasik S., Künzel O., Black A., Conradt C., Kerschbaumer F. (2001) Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatient treatment of low back pain: an open non-randomized study. Submitted for publication.