



Ir. Els Ensink, wetenschappelijk medewerker, was vanaf 2002 werkzaam voor de Commissie Toetsing Fytotherapeutica en momenteel lid van de Commissie Keuring Fytopreparaten.

Van wilg naar aspirine en weer terug

Els Ensink

Van oudsher is het nut en de geneeskracht van de wilg bekend en op velerlei wijzen toegepast. De (geschilde) twijgen of tenen werden gebruikt vanwege de flexibiliteit voor het vlechten van manden of omheiningen, met de schors en bladeren werd wol geveerd en uit wilgenhout werden klompen gesneden. Door de komst van nieuwe materialen en technieken zijn deze toepassingen deels in onbruik geraakt. Al in de Griekse oudheid werd bast van witte wilg (*Salix alba*) gebruikt voor het stelpen van bloedingen en bij gewrichtsontstekingen. De Griekse geneesheer Hippocrates zou bij pijn het kauwen van wilgenbladeren hebben geadviseerd. De Egyptenaren gebruikten wilgenzaad in zalven bij ontstoken gewrichten en bij botbreuken, en gebrande wilgenbladeren in olie tegen huidontstekingen. Ook in China was 500 jaar voor Christus de helende werking van wilg bij pijn en koorts al bekend. Middeleeuwse artsen gebruikten wilgenschors als koortswerend middel bij chronische, terugkerende koortsen zoals malaria, voor het stoppen van braken, verwijderen van wratten en onderdrukken van seksuele gevoelens [1]. Rond 1650 werd wilgenschors verdrongen door de vanuit Zuid-Amerika ingevoerde kina-bast, maar kwam als gevolg van een handelsboycot in de 19e eeuw opnieuw in de belangstelling.

Onderzoek vanaf de 19e eeuw

Het was de Franse apotheker Leroux die in 1829 (Duitse literatuur meldt Buchner, 1828) als eerste het fenolglycoside salicine als werkzame stof in wilgenbastextract identificeerde. Enkele jaren later baarde de Duitse onderzoeker Löwig opzien door salicylzuur te synthetiseren, gebaseerd op de extractie van salicylaten in *Spirea*-species. Omdat deze stof schadelijk bleek voor de maag werd een acetylgroep toegevoegd, wat leidde tot het geneesmiddel aspirine (genoemd naar *Spirea*) [2]. In 1896 kwam aspirine op de markt en het succes dat volgde, had tot gevolg dat het gebruik van wilgenschors in de officiële artspraktijk wederom naar de achtergrond verdween. Toen bleek dat aspirine ook schadelijke bijwerkingen heeft, werd wilgenbast een eeuw later weer herontdekt. Meelifend op de herwaarderingsgolf voor de fytotherapie (o.a. door nadelige effecten van synthetische ontstekingsremmers als NSAID's en COX2-remmers), staat de wilg ook nu weer in zowel klinische als wetenschappelijke belangstelling, ditmaal als een op salicine gestandaardiseerd extract. Nu de farmacologische werking daarvan niet volledig verklaard kan worden door salicine, komen soorten die van nature relatief arm zijn aan salicine, zoals *Salix alba* ook weer in beeld.

Botanie

Het genus *Salix* L. bestaat uit zo'n driehonderd wilgensoorten, waarvan een tiental algemeen in Nederland voorkomt, vooral langs waterkanten. Kenmerkend voor *Salix*-species zijn de afzonderlijke mannelijke en vrouwelijke bloeiwijzen (tweehuizig), in de vorm van katjes. Door makkelijke onderlinge kruising tussen *Salix*-species bestaan naast cultuurvariëteiten ook veel bastaarden, waardoor identificatie lastig is. Wilgen zijn

sterke bomen, die tot twintig meter hoogte kunnen uitgroeien, maar vooral in geknotte vorm kenmerkend zijn in het uiterwaardenlandschap langs de grote rivieren. Tot knotwilgen behoren: *S. pentandra* (laurierwilg), *S. viminalis* (katwilg), *S. fragilis* (kraakwilg) en *S. alba* (schietwilg of witte wilg), zo genoemd vanwege de zilvergrijze, behaarde onderkant van het blad [3].

Farmacologische werking en klinische studies

De effectieve dagdosering van wilgenbast is volgens ESCOP 120-240 mg totaal salicine als (alcohol/)waterextract, tinctuur of vloeibaar extract bij de volgende indicaties: verminderen van lage rugpijn en van symptomen van milde osteoartrische en reumatische klachten. Wichtl en Kommission E voegen daar koortstoestanden als gevolg van verkoudheid, infectieziekten en hoofdpijn aan toe [7,8]. Tegenwoordig wordt wilgenbast voornamelijk ingezet ter bestrijding van allerlei pijnlijke (ontstekings)klachten en (migraine)hoofdpijn vanwege de antipyretische (koortsverlagende), anti-inflammatoire (ontstekingwerende) en analgetische (pijnstillende) werking [9].

De antipyretische werking van wilgenbastextract is alleen bij ratten onderzocht, maar leverde geen duidelijke resultaten op [5]. Anti-inflammatoire werking werd in vitro gevonden voor salicine (esters) en later ook voor wilgenbastextract, maar klinische resultaten ontbreken nog [10,11]. Uit dierexperimenten blijkt dat polyfenolen in wilgenbastextract actief kunnen zijn bij de binding van vrije radicalen [13]. In enkele klinische studies werd de analgetische werking van wilgenbast-

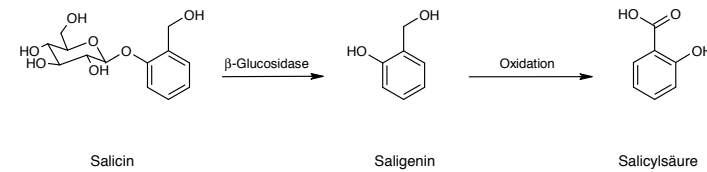
Inhoudsstoffen wilgenbast

Volgens monografieën van ESCOP en de Europese Farmacopee bestaat wilgenbast uit de hele of in stukken gesneden gedroogde schors van jonge takken of uit gedroogde stukken van eerstejaars loten van verschillende *Salix*-soorten, waaronder *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. en *S. fragilis* L., met een gehalte van minstens 1,5 % aan totaal salicylderivaten, uitgedrukt als salicine en berekend met betrekking tot het gedroogde kruid [4]. Karakteristieke inhoudsstoffen zijn onder andere salicylderivaten (fenolglycosiden), salicine en de esters salicortine, 2'-O-acetylsalicortine en tremulacine. Andere inhoudsstoffen van wilgenbast zijn: tanninen (8-20%, voornamelijk catechinederivaten ((+)-catechine en (-)-epicatechine) en flavonoiden (naringenine 5-glycoside, isosalipurpurside) [5]. Het natuurlijke gehalte aan totaal salicine verschilt per soort. *S. fragilis* bevat 1-10%, *S. purpurea* 3-9% en *S. alba* slechts 0,5% [6]. In commercieel verkrijgbare extracten kan door extractie en concentratie het gehalte aan salicine, ook in preparaten van relatief salicine-arme *Salix*-soorten, tot binnen de volgens ESCOP effectieve range worden verhoogd.

Drie-armig onderzoek

Bij drie-armig onderzoek wordt de onderzoekspopulatie verdeeld in drie behandelingsgroepen die met elkaar worden vergeleken, vaak bestaande uit een placebo en twee behandelingen (bijvoorbeeld verschillende middelen of doseringen).

Op grond van resultaten uit enkele in vitro studies, dierexperimenten en proeven met vrijwilligers dacht men de pijnstillende, koorts- en ontstekingsremmende werking van salicinebevattende middelen volledig te kunnen verklaren op basis van het hierna volgend werkingsmechanisme. Zie ook afbeelding 1.



Afbeelding 1. Beschrijving???

Salicine en de salicine esters fungeren als intermediair voor de werkzame stof salicylzuur, dat pas in het lichaam wordt gemetaboliseerd. De esters worden grotendeels bij de extractbereiding en voor een klein deel in alkalisch milieu van de darm ook tot salicine gehydrolyseerd. In vitro en in vivo onderzoek wees uit dat salicine noch in mondspeeksel noch in het zure milieu van de maag afgebroken wordt, maar door bèta-glucosidase in de darm gesplitst wordt (en mogelijk ook door bacteriën) in saligenine en glucose. Vervolgens wordt het aglycon in het lichaam geabsorbeerd en geoxideerd tot het werkzame salicylzuur. Resorptie vindt in de dunne en dikke darm plaats, verdere oxidatie in de darm-slijmwand en/of in het P-450 enzymstelsel van de lever [5]. Salicylzuur komt via de bloedbaan in ontstoken weefsel, remt daar de werking van het enzym cyclo-oxygenase, waardoor de omzetting van arachidonzuur naar prostaglandine wordt voorkomen, ontsteking geremd wordt en pijn en koorts verminderen (zoals ook selectieve COX2-remmers werken).

Echter, toen in 2001 Schmid et al. aantoonde dat de salicylzuurconcentratie in het bloed na inname van wilgenbastextract veel lager is dan na inname van acetylsalicylzuur, werd geconcludeerd dat voor de analgetische werking niet alleen het salicylzuur verantwoordelijk kan zijn [19]. Intussen werd en wordt door verschillende onderzoeksgroepen de blik verschoven van salicylzuur en cyclo-oxygenase naar een ander farmacologisch aangrijpingspunt bij pijn en ontsteking, waarbij ook andere stoffen uit wilg actief kunnen zijn.

“Hier kunnen we een quote invoegen van enkele regels, liefst drie regels want dat komt mooier uit”

De één zoekt het in de binding van vrije radicalen, anderen richten zich op de in vitro reeds aangetoonde remming van de vrijmaking van pro-inflammatoire cytokinen (TNF-alfa en Interleukinen) [11,13]. Ook kan het zijn dat er tussen de verschillende inhoudsstoffen van wilg sprake is van synergie of een andere interactiewerking. Pas na verder (klinisch) onderzoek kunnen hierover uitspraken worden gedaan.

Veiligheidsaspecten

Uit alle studies komt naar voren dat wilgenbast goed wordt verdragen en er sprake is van slechts milde bijwerkingen, onder andere overgevoelighedsreacties van de huid en maag-darm-irritaties [20]. Meldingen van ernstige maagklachten na inname van wilgenbast zijn niet gevonden in de literatuur, onderzoek bij dieren gaf ook aan dat wilgenbastextract niet toxisch is voor de maag [5]. Toch zou wilgenbast vermeden moeten worden bij mensen met aandoeningen aan maag, lever, nieren of darmen. Interactie met bloedstollingsmiddelen is niet helemaal uit te sluiten, omdat na wilgenbastextract-inname in bloedmonsters een geringe beïnvloeding van trombocytenuitstrooming werd waargenomen [21,22]. Als contra-indicaties worden genoemd: overgevoeligheid voor salicylaten (intolerantie) en gelijktijdig gebruik van pijnstillende en ontstekingsremmende middelen [23,24]. Door de vermeende relatie tussen acetylsalicylzuur en het optreden van het syndroom van Reye, wordt bij kinderen jonger dan twaalf jaar het gebruik van wilgenbast afgeraden. Ook wordt langdurig gebruik en het gebruik tijdens zwangerschap en lactatie afgeraden, aangezien hierover geen (veiligheids)gegevens beschikbaar zijn. Informatie over het veilige gebruik van gezondheidsmiddelen wordt over het algemeen slechts summier naar de gebruiker toe gecommuniceerd [25].

Discussie

Bij de beoordeling van klinische resultaten is het van belang kritisch te kijken naar de gebruikte onderzoeksmethodologie. Bij enkele studies werden verschillende, niet officieel erkende pijn-indices gebruikt waarin subjectieve pijnervaring een bepalende rol speelt. Bij één studie werd significantie gehaald dankzij een negatief placebo-effect en bij enkele

studies werd de mate van pijnvermindering gemeten door verminderde behoefte aan en inname van een conventionele pijnstiller. Bij dit laatste onderzoek kunnen subjectiviteit en interactie mogelijk een rol spelen. Ook volgens Cochrane is bij de meeste studies sprake van matige onderzoeksmethodologie en bovendien van matige rapportage [26,27,28].

“Hier kunnen we een quote invoegen van enkele regels”

De overeenkomst in identiteit en kwaliteit van extracten vormt de belangrijkste voorwaarde om tot een goede vergelijking van onderzoeksresultaten te komen. In de beschikbare studies zijn de extracten afkomstig van verschillende firma's, het gebruikte plantenmateriaal kwam van verschillende Salix-species en werd via verschillende extractiemethoden verwerkt. Ongetwijfeld is sprake van verschillende chemische samenstelling en dus ook verschillende biologische activiteit. Biegiert vergeleek enkele voor klinisch onderzoek gebruikte extracten en vond - uitgaande van gelijke gehalten totaal salicine in het plantenmateriaal - uiteenlopende salicineconcentraties in het extract. Inmiddels is ook aangetoond dat een hoog aandeel aan salicortine in 'totaal salicine' in wilgenbastextract een lagere salicineconcentratie oplevert dan verwacht, omdat deze stof niet volledig zou hydrolyseren tot salicine [5,27]. Het werken met een markerstof (totaal salicine) is weliswaar een praktische methode, maar heeft dus ook beperkingen.

De opvatting dat het totaalextract van een plant verantwoordelijk is voor de werkzaamheid wordt door steeds meer deskundigen erkend [27,28,29]. Lange tijd was het niet mogelijk, maar tegenwoordig kan met geavanceerde analysemethoden het totale extract gekarakteriseerd worden en via referentiestoffen kunnen alle inhoudsstoffen geïdentificeerd worden. Recentelijk werden bijvoorbeeld via HPLC-MS/MS-analyse twee commercieel toegepaste extracten van wilgenbast gekarakteriseerd en werden duidelijke verschillen gevonden [30]. Deze en andere nieuwe methoden kunnen een grote rol spelen bij het screenen van plantenextracten, waardoor ook de vergelijkbaarheid van klinische studies gegarandeerd kan worden.

Conclusie

Concluderend kan gesteld worden dat meer goed (klinisch) onderzoek nodig is op basis van gekarakteriseerde extracten om de farmacologische eigenschappen van Salix-soorten aan te tonen en effectief te kunnen benutten. De veiligheid van wilgenbast kan worden gewaarborgd, mits juist gebruikt. Het feit dat in het bijzonder S. alba stoffen met antioxidatieve, anti-atherosclerotische, maar ook antidiabetische eigenschappen bevat [31] en daarnaast zeer snel vegetatief te vermeerderen is voor de productie van identiek uitgangsmateriaal, biedt perspectief voor dergelijk onderzoek en voor onderbouwd medicinaal gebruik van deze salicine-arme wilgensoort. <<



Farmacokinetiek en werkingsmechanisme