

# **Crataegi folium cum flore (++)**

## **Anwendung**

Innere Anwendung: bei leichter Herzinsuffizienz (NYHA II), "Altersherz", chronischem Cor pulmonale und leichten Formen bradykarder Herzrhythmusstörungen.

Volksmedizin: bei Blutdruckstörungen (Hypo- und Hypertonie), als Herztonikum und Beruhigungsmittel.

Homöopathie: bei Herzschwäche, Altersherz, Herzrhythmus- und Blutdruckstörungen, auch Angina pectoris.

## **Dosierung**

Einzeldosis: 1 g Dose mehrmals täglich.

Tagesdosis: 5 g Dose, entsprechend 3,5-19,8 mg Flavonoide (ber. als Hyperosid; DAB10) oder 160-900 mg Extrakt (4:7:1, Ethanol 45 % V/V oder Methanol 70 % V/V), entsprechend 30-168,7 mg oligomere Procyanidine (berechnet als Epicatechin); minimale Therapiedauer 6 Wochen.

Tee (Früchte/2 %): tassenweise nach den Mahlzeiten.

Homöopathisch: 5-10 Tropfen, 1 Tablette, 5-10 Globuli, 1 Messerspitze Verreibung 1-3-mal täglich oder 1 ml Injektionslsg. s. c. 2-mal wöchentlich; Salben 1-2-mal täglich (HAB).

Die überwiegende Mehrzahl der Präparate enthält Trockenextrakt mit einem Doge-Extrakt-Verhältnis von 4-7:1, Auszugsmittel: Ethanol 45 Vol.- %. Einige Präparate enthalten ebenfalls Trockenextrakt mit einem Doge-Extrakt-Verhältnis von 4:7:1, das Auszugsmittel ist hierbei allerdings Methanol (70 Vol.- %). Es wurden mit beiden Extrakten klinische Studien durchgeführt; eine Überlegenheit des einen oder des anderen Extraktes ist nicht zu erkennen.

## **Wirkmechanismen**

Die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe sind Procyanidine und Flavonoide. Sie bewirken eine Steigerung des Koronardurchflusses infolge gefäßdilatierender Wirkungen mit der Folge einer Verbesserung der Myokarddurchblutung. Die Droge ist positiv-inotrop (z. B. Brixius et al. 1998, Joseph et al. 1995) und chronotrop (z. B. Müller et al. 1996, Pöpping et al. 1995) und erhöht die Hypoxietoleranz.

Präklinik: Die kardiotoxischen Wirkungen von Crataegus werden auf eine Erhöhung der Membranpermeabilität für Kalziumionen sowie auf eine Phosphodiesterasehemmung mit Erhöhung der intrazellulären Cyclo-AMP-Konzentrationen zurückgeführt. Weiterhin war im Versuch eine Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstandes zu beobachten: die Koronar- und Myokarddurchblutung nahm zu (z. B. Ammon und Kaul 1994, Schüssler et al. 1995).

Im Tierversuch (Meerschweinchen) zeigten sich ferner antiarrhythmische Wirkungen, vergleichbar mit denen von Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Al-Makdessi et al. 1999, Muller 1999).

Eine neuere Studie an Ratten konnte nachweisen, dass die Procyanidine verantwortlich für die Endothelium-abhängige, Stickoxid-vermittelte Entspannung der Aorta sein können (Kim et al. 2000).

Klinik: Die Wirksamkeit von Weißdornblättern mit Blüten wurde in mehreren Placebo-kontrollierten Studien an über 650 Patienten untersucht. Die Patienten litt an Herzinsuffizienz NYHA I-II, die Behandlungen erstreckten sich über Zeiträume von 8-12 Wochen. Crataegus war dem Placebo statistisch signifikant überlegen in der Besserung der Beschwerden; objektive und subjektive Parameter der Verum-Gruppen besserten sich im Laufe der Behandlung ebenfalls signifikant (Zapfe 2001, Weikl et al. 1996, Bödigheimer und Chase 1994, Förster et al. 1994, Leuchtgens 1993, Schmidt et al. 1994, O'Conolly et al. 1987, Hanak und Brückel 1983). Im Vergleich mit einem chemisch-synthetischen Medikament zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz (Captopril) zeigte sich, dass Crataegus-Extrakte diesem therapeutisch gleichwertig sind (Tauchert et al 1994b).

In offenen Studien an insgesamt über 5000 Patienten, die unter Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse I-II

litten, waren die untersuchten Weißdornextrakte ebenfalls sehr wirksam und reduzierten die Krankheitssymptome um durchschnittlich über 60 % (Schmidt et al. 1998, Loew et al. 1996, Eichstädt 1989). Weißdorn soll ferner Knorpelschäden in Gelenken verhindern, antioxidativ und anti-inflammatorisch wirken und möglicherweise den Blutcholesterolspiegel senken und die Kapillarwände stärken.

## Anwendungsbeschränkung

Risiken der bestimmungsgemäßen Anwendung therapeutischer Dosen der Droge und Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Die Droge soll bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Aus der verbreiteten Anwendung der Droge als Arzneimittel haben sich bisher keine Anhaltspunkte für Risiken in Schwangerschaft und Stillzeit ergeben. Ergebnisse experimenteller Untersuchungen liegen nicht vor. In Übereinstimmung mit der ärztlichen Praxis sollte daher die Droge in Schwangerschaft und Stillzeit ohne ärztlichen Rat nicht angewendet werden.

## Charakteristik

Weißdorn sind die Blätter und Blüten von *Crataegus laevigata* DC. und seltener von anderen Weißdornarten.

Herkunft

Bulgarien, Rumänien, Polen, Ungarn und China.

Gewinnung

Die Ernte der Blüten und Blätter erfolgt aus Wildbeständen. In Deutschland auch Anbau. Die besten Trocknungsergebnisse erzielt man bei Raumtemperatur.

Formen

Ganzdroge.

Verfälschungen und Verwechslungen

Mit Blüten und Blättern von *Robinia pseudoacacia* und gelegentlich mit *Sorbus aucuparia* L. und *Prunus spinosa* L. möglich.

Zubereitungen

Eingestellter Trockenextrakt: Perkolat mit Ethanol 66,5%; Flavonoidgehalt: mind. 0,8%, max. 1,2%.

Trockenextrakt (5:1; Drogen/Extrakt): Primäreextrakt mit Ethanol/Wassermischung, eingestellt auf 5% oligomere Procyanidine.

Trockenextrakt zur Injektion (50:1,4; Drogen/Extrakt): Primäreextrakt mit Ethanol/Wassermischung, eingestellt auf 1,5% oligomere Procyanidine.

Identität

Nachweis mit der DC-Methode (DAB10/DAC79).

Reinheit

Fremde Bestandteile: max. 2% (Blüten/Blätter// DAB10)

Trocknungsverlust: max. 10% (Blüten/Blätter// DAB10)

Asche: max. 9% (Blüten/Blätter// DAB10).

Sulfatasche: max. 12% (Blüten/Blätter// Helv VII).

Gehalt und Gehaltsbestimmung

Flavonoide (ber. als Hyperosid): mind. 0,7% (Blüten/Blätter// DAB10). Bestimmung mit DC- und HPLC-Verfahren (DAB10).

#### Lagerung

Sie soll vor Licht geschützt und gut verschlossen erfolgen.

#### Art der Fertigarzneimittel

Kapseln, Dragées, Ampullen, Lösung, Filmtabletten und Tropfen.

## Substanzen

- Flavonoide (ca. 1,8%):
  - - O-Glykoside, u.a. Hyperosid (ca. 0,28%), Rutin (ca. 0,17%)
  - - 6-C- und 8-C-Glykosyl-Verbindungen, u.a. Vitexin (ca. 0,02%), Viciuin-1, Orientin
  - - 6-C- und 8-C-Glykosyl-Verbindungen, zusätzlich O-glykosidisch mit weiteren Monosacchariden verknüpft, u.a. Vitexin-2"-O-alpha-L-rhamnosid (ca. 0,53%), Vitexin-2"-O-alpha-L-rhamnosid-4'''-acetat
- oligomere Proanthocyanidine (ca. 2,4%)
- biogene Amine, u.a. Tyramin
- Triterpene (ca. 0,6%): u.a. Oleanolsäure, Ursolsäure, 2-alpha-Hydroxyoleanolsäure (Crataegolsäure)

## Anwendung in Lebensmitteln

Die Früchte von *C. laevigata* werden zur Herstellung von alkoholischen Getränken, Konfitüren und Gelees verwendet. Die phytopharmakologischen Eigenschaften der Pflanze (siehe Wirkweisen) machen sie zu einer wertvollen Komponente diätetischer Produkte besonders für Konsumenten mit milder Herzinsuffizienz, Herzgefäßproblemen oder Altersherz. Ergebnisse verschiedener Studien weisen auf Radikalfänger- und Knorpel-protective Effekte hin.

## Synonyme

Folia Crataegi  
Herba Crataegi cum floribus

## Volkstümliche Namen

Feuille d'aubépine (frz.)  
Foglia di biancospino (it.)  
Hagedorn (dt.)  
Hawthorn herb (eng.)  
Herbe d'aubépine avec fleurs (frz.)  
Mehldorn (dt.)  
Weißdorn (dt.)  
Weißheckdorn (dt.)

## Indikationen

Herzinsuffizienz (ICD-10, I 50)

Herzinsuffizienz NYHA II (Komm. E, +)

Herzkrankheiten (Hom.)

## Sicherheit

Keine Risiken bei bestimmungsgemäßer Anwendung therapeutischer Dosen.

## Komm. E Monographien

Crataegi folium cum flore

BAnz-Datum 19.07.94

Kommission E

BAnz-Nr. 133

ATC-Code: C01EF

Monographie: Crataegi folium cum flore

(Weißdornblätter mit Blüten)

Bezeichnung des Arzneimittels

Crataegi folium cum flore; Weißdornblätter mit Blüten

Bestandteile des Arzneimittels

Weißdornblätter mit Blüten, bestehend aus den getrockneten, blühenden Zweigspitzen von *Crataegus monogyna* JAQUIN emend. LINDMAN oder *Crataegus laevigata* (POIRET) DE CANDOLLE oder anderen im gültigen Arzneibuch aufgeführten *Crataegus*-Arten, sowie deren Zubereitungen in wirksamer Dosierung. Die Droge enthält Flavonoide (Flavone, Flavonole), darunter Hyperosid, Vitexinrhamnosid, Rutin und Vitexin und oligomere Procyanidine (n = 2 bis n = 8 Catechin- und/oder Epicatechin-Einheiten).

Pharmakologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Toxikologie

Mit Zubereitungen aus Weißdornblättern mit Blüten (wässrig alkoholische Extrakte mit definiertem Gehalt an oligomeren Procyanidinen bzw. Flavonoiden; Mazeraten, Frischpflanzenextrakten) und mit Einzelfraktionen (oligomere Procyanidine, biogene Amine) wurden an isolierten Organen oder im Tierversuch folgende pharmakodynamische Wirkungen festgestellt: Positiv inotrope Wirkung, positiv dromotrope Wirkung, negativ bathmotrope Wirkung, Zunahme der Koronar- und Myokarddurchblutung, Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes. In humanpharmakologischen Studien wurden nach der Gabe von 160 bis 900 mg/Tag wässrig-alkoholischer Extrakte (eingestellt auf oligomere Procyanidine bzw. auf Flavonoide) über einen Zeitraum bis zu 56 Tagen bei Herzinsuffizienz Stadium II nach NYHA eine Besserung subjektiver Beschwerden sowie Steigerung der Arbeitstoleranz, Senkung des Druckfrequenzprodukts, Steigerung der Ejektionsfraktion und Erhöhung der anaeroben Schwelle festgestellt. Die Pharmakokinetik wurde nur tierexperimentell untersucht, zur Humanpharmakokinetik liegt kein Erkenntnismaterial vor.

Zur akuten Toxizität liegen Untersuchungen mit einem wässrig-ethanolischen Trockenextrakt (Droge-Extrakt-Verhältnis 5:1; eingestellt auf oligomere Procyanidine) vor. Danach traten bei Mäusen und Ratten bei Gaben bis zur 3000 mg/kg KG nach oraler und intraperitonealer Applikation keine Todesfälle auf. Zu den Vergiftungssymptomen nach i. p. Gabe von 3000 mg/kg KG zählten Sedierung, Piloarrektion, Dyspnoe und Tremor. Die Gabe von Drogenpulver in Einzeldosen von 3 g/kg KG p. o. an Ratten sowie 5 g/kg KG p. o. an Mäuse führte zu keinen Todesfällen. Nach Verabreichung von 30, 90 und 300 mg/kg KG des wässrig-ethanolischen Trockenextraktes an Ratten und Hunde über 26 Wochen p. o. wurden keine toxischen Effekte beobachtet. Die "No-effect"-Dosis betrug bei Ratten und Hunden über 26 Wochen für diesen Extrakt 300 mg/kg KG. Nach der Gabe von 300 und 600 mg/kg KG Drogenpulver an Ratten p. o. über vier Wochen wurden keine Todesfälle und keine toxischen Effekte beobachtet. Zur embryonalen und fötalen Toxizität, zur

Fertilität und Postnatalentwicklung liegt kein Erkenntnismaterial vor. Zur Prüfung der Mutagenität von Crataegus-Zubereitungen liegen neuere Untersuchungen vor, die jedoch unterschiedliche Ergebnisse erbrachten. Es wird davon ausgegangen, daß die an Salmonellen nachgewiesene mutagene Aktivität auf dem Gehalt an Quercetin beruht und die Induktion von SCE vor allem auf dem Vorhandensein von Flavon-C-Glykosiden, auch der Flavon-Aglyka. Im Vergleich zu der mit der Nahrung aufgenommenen Quercetinmenge ist der Gehalt der Droge an Quercetin jedoch so gering, daß ein Risiko für den Menschen praktisch ausgeschlossen werden kann. Zur Kanzerogenität liegt kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial vor. Die Befunde zur Genotoxizität und zur Mutagenität ergeben keine Hinweise auf ein für den Menschen relevantes kanzerogenes Risiko der Droge.

#### Klinische Angaben

##### 1. Anwendungsbereiche

Nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend Stadium II nach NYHA.

##### 2. Gegenanzeigen

Keine bekannt.

##### 3. Nebenwirkungen

Keine bekannt.

##### 4. Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch

Bei unverändertem Fortbestehen der Krankheitssymptome über sechs Wochen oder bei Ansammlungen von Wasser in den Beinen ist eine Rücksprache mit dem Arzt zu empfehlen. Bei Schmerzen in der Herzgegend, die in die Arme, den Oberbauch oder in die Halsgegend ausstrahlen können, oder bei Atemnot ist eine ärztliche Abklärung zwingend erforderlich.

##### 5. Verwendung bei Schwangerschaft und Laktation

Keine bekannt.

##### 6. Medikamentöse und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

##### 7. Dosierung

Soweit nicht anders verordnet:

Tagesdosis:

160 bis 900 mg nativer, wäßrig-alkoholischer Auszug (Ethanol 45% V/V oder Methanol 70% V/V; Drogen-Extrakt-Verhältnis = 4-7: 1; mit definiertem Flavonoid- oder Procyanidin-Gehalt) entsprechend 30 bis 168,7 mg oligomere Procyanidine, berechnet als Epicatechin, oder 3,5 bis 19,8 mg Flavonoide, berechnet als Hyperosid nach DAB 10, in zwei oder drei Einzeldosen.

Weißdornfluidextrakt DAB 10: Die äquivalente Einzel- und Tagesdosis ist anhand von klinisch-pharmakologischen Untersuchungen oder klinischen Studien zu belegen.

Art der Anwendung:

In flüssigen oder festen Darreichungsformen zum Einnehmen.

Dauer der Anwendung:

Mindestens sechs Wochen.

##### 8. Überdosierung

Keine bekannt.

##### 9. Besondere Warnungen

Keine.

##### 10. Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen

Keine bekannt.

#### Hinweis

Die Droge sowie wäßrige, wäßrig-alkoholische, wenige Auszüge und Frischpflanzensaft werden traditionell zur Stärkung und Kräftigung der Herz-Kreislauf-Funktion eingenommen.

Diese Angaben beruhen ausschließlich auf Überlieferung und langjähriger Erfahrung.

## **Wirksamkeit**

Die Kommission E (1994) empfiehlt Weißdornblätter mit Blüten zur Behandlung von nachlassender Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend Stadium II nach NYHA. Von ESCOP (Oktober 1999) wurden folgende Indikationen als positiv bewertet: hydroalkoholische Extrakte: Senkung der Herzleistung entsprechend des funktionellen Leistungsvermögens Klasse II (nach New York Heart Association); Kräutertee: nervöse Herzbeschwerden, Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktionen. Die positiv-inotrope und chronotrope Wirkung von Zubereitungen aus Weißdornblättern mit Blüten ist durch viele klinische Studien und durch Tierversuche experimentell belegt. Die klinischen Prüfungen sind größtenteils GCP-gerecht und entsprechen damit den gültigen Kriterien für klinische Prüfungen von Arzneimitteln.