

Crataegutt®

450 mg Herz-Kreislauf-Tabletten

Fakten & Wissenswertes
im Überblick



Crataegutt®

Inhalt

Einleitung.....	4
1. Crataegus – von der Pflanze zum Spezialextrakt.....	6
1.1 Ein medizinhistorischer Überblick	6
1.2 Der Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442.....	7
2. Pharmakologische Wirkungen.....	10
2.1 Gefäßsteifigkeit und deren Folgen.....	10
2.2 Wirkmechanismen von Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 in arteriellen Gefäßen	11
2.3 Kardiale Wirkungen von Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442	13
3. Klinische Studien mit Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442	15
3.1 Studien zu klinischen Wirkungen	15
3.2 Metaanalyse und Übersichtsarbeit.....	25
3.3 Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 in der Empfehlung des Apothekers.....	29
4. Bedeutung für Alltags- und Freizeitaktivitäten	30
5. Crataegutt® 450 mg Herz-Kreislauf-Tabletten auf einen Blick	32
6. Literatur.....	34

Einleitung

Zubereitungen aus Weißdorn werden seit Generationen für Herz und Kreislauf eingesetzt, vor allem zur Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion. Zu Crataegutt® 450 mg Herz-Kreislauf-Tabletten mit dem Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 liegen mehr als 30 Jahre Anwendungserfahrung vor. Das Weißdorn-Monopräparat unterstützt die Herz-Kreislauf-Funktion auf rein pflanzliche Weise. Es bietet eine natürliche und gut verträgliche Behandlungsoption für Patienten ab ca. 60 Jahren, die etwas zur Unterstützung von Herz und Kreislauf tun möchten.

Infolge der strengen Rohstoffselektion und des engmaschig kontrollierten und standardisierten Herstellungsverfahrens ist der Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 in Crataegutt® besonders hochwertig und von konstanter Qualität. Das Präparat enthält einen besonders hohen Anteil an oligomeren Procyanidinen (OPC), welche für die Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion eine besondere Rolle spielen.

Über die jahrzehntelange Anwendungserfahrung hinaus existiert umfangreiche wissenschaftliche Literatur zu Weißdorn. Mit diesem Kompendium möchten wir Ihnen ein kompaktes Nachschlagewerk zur Arzneipflanze Crataegus und den pharmakologischen Daten zur Verfügung stellen.

Auf den folgenden Seiten erhalten Sie

- einen kurzen medizinhistorischen Überblick über die Verwendung der Weißdorn-Pflanze.
- Einblick in die aufwändige Herstellung des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442 und seine Bestandteile.
- eine Beschreibung pharmakologischer Wirkungen des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442 auf das Herz-Kreislauf-System.
- eine Zusammenfassung ausgewählter klinischer Studien zu WS® 1442.
- alle wichtigen Informationen zu Verträglichkeit, Neben- und Wechselwirkungen von WS® 1442.

Anhand zweier Fallbeispiele aus der Literatur zeigen wir zudem, welchen positiven Einfluss Weißdorn-Spezialextrakt auf die Gestaltung von Alltag und Freizeit und somit auf die Lebensqualität Ihrer Patienten haben kann.

Für Fragen und weitere Informationen stehen wir gerne zu Ihrer Verfügung.

1. Crataegus – von der Pflanze zum Spezialextrakt

1.1 Ein medizinhistorischer Überblick

Die Wirkungen von Weißdorn waren schon im antiken Griechenland bekannt und wurden entsprechend an nachfolgende Generationen überliefert. Als Heilmittel speziell zur Stärkung von Herz und Kreislauf findet Crataegus seit vielen Jahrhunderten Verwendung, wie mitteleuropäische Kräuterbücher des 15. Jahrhunderts zeigen.

Ende des 19. Jahrhunderts wurde erstmals die medizinische Anwendung von Weißdorn bei Herzleiden durch den irischen Arzt Dr. Green dokumentiert (*Madaus 1938*). In diesem Zeitraum begann die systematische wissenschaftliche Erforschung des positiven Einflusses auf Herz und Kreislauf, welche den Weg zum modernen Arzneimittel ebnete.

In seinem „Lehrbuch der biologischen Heilmittel“ führt Madaus selbst die Verwendung von Weißdorn als „ausgezeichnetes Kardiakum“ an, „das als fast unübertreffbar bei beginnender Myokardschwäche bezeichnet werden kann“ (*Madaus 1938*). Das Standardwerk „Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis“ aus dem Jahr 1949 (*Frerichs et al. 1949*) erwähnt die Anwendung von Weißdorn bei Herzerkrankungen: Er wirke tonisch, vermindere die Pulszahl und lasse Ödeme verschwinden.

Die erste Monographie der Kommission E (Sachverständigenkommission für pflanzliche Arzneimittel beim damaligen Bundesgesundheitsamt) aus dem Jahre 1984 erkannte die folgenden Anwendungsgebiete für Weißdorn-Präparate an:

- Die nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend der Stadien I bis II nach NYHA,
- das noch nicht digitalisbedürftige Altersherz,
- Druck und Beklemmungsgefühl in der Herzgend
- sowie leichte Formen von bradykarden Herzrhythmusstörungen (*Hänssel et al. 1992*).

Dieses Indikationsspektrum wurde 1994 unter Berücksichtigung der damals neuen Klassifikation der New York Heart Association neu formuliert: Als Anwendungsgebiet wurde fortan ausschließlich die nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend Stadium II nach NYHA genannt (*Kommission E 1994*).

In den Folgejahren verschob sich der Schwerpunkt in kontrollierten randomisierten Studien zunehmend auf Patienten mit höheren Schweregraden der NYHA-Klassifikation. Die SPICE-Studie mit Patienten der Stadien II-III konnte dann jedoch keine Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Gesamtkollektiv nachweisen (*Holubarsch et al. 2008*). Allerdings ergaben sich aus einer Sekundärauswertung der Studie in diesen Parametern Hinweise auf eine Wirkung bei Patienten mit einer leichter ausgeprägten Herzinsuffizienz. Der therapeutische Wert des Weißdorns wird heute daher in der Unterstützung der Herz-Kreislauf-Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität gerade beim älter werdenden Menschen auch ohne nachgewiesene Herzinsuffizienz gesehen (*Wegener et al. 2018*).

Allein auf Grundlage der langjährigen Verwendung in Österreich und Deutschland und der umfangreich dokumentierten Unbedenklichkeit des Wirkstoffs erteilte das BfArM für den Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 die Registrierung als „traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion“ (*Fachinformation Crataegutt® 450 mg Herz-Kreislauf-Tabletten 2018*).

1.2 Der Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442

Weißdorn wurde früher zur Bildung von Hecken oder Zäunen genutzt. Die Begriffe „Hagedorn“ oder „Heckendorn“ weisen auf diese Verwendung hin (*Stuhlemmer 2003*). Heutzutage sind ca. 100-200 verschiedene, echte Weißdornarten bekannt, die zur Unterfamilie der *Maloideae* aus der Familie der Rosengewächse (*Rosaceae*) gehören.

Zu medizinischen Zwecken wird ausschließlich wilder Weißdorn gesammelt. Weißdornblätter mit Blüten und Weißdornfrüchte sind im Europäischen Arzneibuch als Arzneipflanzen monografiert. Als Arzneimittel dienen die getrockneten Blätter, frische oder getrocknete Blüten und seltener frische oder getrocknete Früchte der Arten *Crataegus monogyna* und *Crataegus laevigata* (Steinhoff 2005).

Weißdornblätter mit Blüten für den Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 stammen überwiegend aus Sammlungen von Wildbeständen in klimatisch begünstigten Zonen in Südosteuropa. Alle Weißdornarten enthalten in ihren Blättern, Blüten und Früchten die gleichen oder sehr ähnliche Inhaltsstoffe. Allerdings kann die Menge der Inhaltsstoffe von Art zu Art und von Pflanzenteil zu Pflanzenteil stark schwanken (Waimer, Stumpf 2006).

Aktive Bestandteile des Weißdorns

Als pharmakologisch aktive Bestandteile des Weißdorns gelten vor allem Flavonoide und oligomere Procyanidine. Zu den wirksamen Flavonoiden des Weißdorns werden Flavone und Flavonole, wie Hyperosid, Rutin, Orientin, Kaempferol, Quercetin und Vitexin, gerechnet. Oligomere Procyanidine sind Polymere aus zwei bis acht Catechin- und/oder Epicatechin-Einheiten (Waimer, Stumpf 2006, Stuhlemmer 2003).



Herstellung des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442

Die Herstellung des in dem Arzneimittel Crataegutt® enthaltenen Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442 erfolgt nach einem speziellen standardisierten Verfahren. Es erfolgen zahlreiche Kontrollen, die eine lückenlose Qualitätssicherung ermöglichen. So kann Dr. Willmar Schwabe, eines der führenden Unternehmen bei der Entwicklung und Herstellung von Phytopharmaka, garantieren, dass das Produkt immer den gleichen Wirkstoffgehalt aufweist.

WS® 1442 ist damit der einzige Weißdorn-Spezialextrakt, der für jede Charge geprüft eine sehr hohe OPC-Tagesdosis bereitstellt.

2. Pharmakologische Wirkungen

2.1 Gefäßsteifigkeit und deren Folgen

Von zellulären Alterungsprozessen (Seneszenz) sind alle Körperzellen betroffen, auch die Gefäßzellen. Verbunden mit dieser Gefäßalterung ist eine zunehmende arterielle Gefäßsteifigkeit. Europäische Datenerhebungen konnten bei Gesunden und bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen eine **altersabhängige Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit** zeigen (*Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration 2010*).

Ursachen der Gefäßsteifigkeit

Diese beruht auf dem Remodelling kleiner und großer Arterien und umfasst verschiedene morphologische Prozesse. So kommt es zu Veränderungen der extrazellulären Matrix und der Elastin-Organisation, sowie zu einer Zunahme von Kollagen Typ 1. Zudem wurde auch eine Korrelation zwischen der Gefäßsteifigkeit und einem vermehrten Auftreten von Plaques in den Gefäßen nachgewiesen (*Palombo, Kozaka 2016*).

Folgen der Gefäßsteifigkeit

Eine **reduzierte Gefäßelastizität führt zu einer erhöhten Nachlast des Herzens**. Durch diesen erhöhten Aufwand können sich eine Linksherzhypertrophie und/oder eine Herzinsuffizienz entwickeln. Zudem werden die myokardiale Durchblutung beeinträchtigt und Druckschwankungen in der Mikrozirkulation, insbesondere von Niere und Gehirn, erhöht (*Baulmann et al. 2010*).

Ein zunehmend steiferes arterielles Gefäßsystem geht auch zu Lasten der Ausdauerleistungsfähigkeit (*Vaitkevicius et al. 1993, Königstein et al. 2018*), der kapillaren Durchblutung der Arbeitsmuskulatur und der oxidativen Kapazität (*Laine et al. 1998*).

2.2 Wirkmechanismen von Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 in arteriellen Gefäßen

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass der Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 günstige Wirkungen auf die Blutgefäße hat. In einer Reihe präklinischer Studien konnten die Mechanismen aufgeklärt werden, die dem zu Grunde liegen. So wurde eine gesteigerte Freisetzung von Stickstoffmonoxid in den arteriellen Gefäßen gezeigt (Abb. 1).

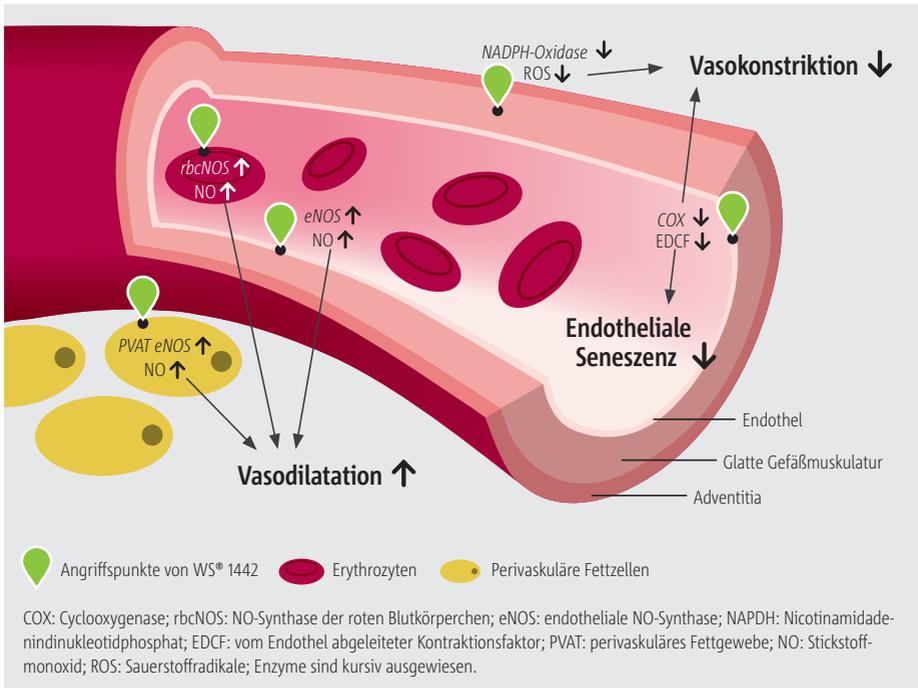


Abbildung 1: Pharmakologische Wirkungen von WS® 1442 am Gefäß (modifiziert nach Wegener et al. 2018).

Durch den Extrakt wurde in arteriellen Gefäßen die **Stickstoffmonoxid (NO)-Freisetzung durch die endotheliale, erythrozytäre und perivaskuläre NO-Synthase stimuliert**. Das Enzym wurde dabei durch eine Phosphorylierung aktiviert. Folglich wurde vermehrt Stickstoffmonoxid synthetisiert (Anselm et al. 2009, Rieckeheer et al. 2011, Xia et al. 2017). Für diese Wirkungen werden die hochmolekularen OPC verantwortlich gemacht.

Durch die Wirkung von WS® 1442 auf die arterielle Stickstoffmonoxid-Freisetzung konnte im Tiermodell die Relaxation der Koronargefäße und ein erhöhter Koronarfluss nachgewiesen werden (Koch, Malek 2011).

Über eine Stimulation der endothelialen Stickstoffmonoxid-(NO-) und EDRF-(Endothelium Derived Relaxing Factor-)Freisetzung bewirkt WS® 1442 auch eine Verbesserung der Herzmuskeldurchblutung und eine Vasorelaxation, die zur Absenkung der Vor- und Nachlast sowie zur Verbesserung der peripheren Durchblutung beiträgt, insbesondere bei körperlicher Belastung (Anselm et al. 2009, Brixius et al. 2006, Koch, Chatterjee 2000). An Gefäßen konnte *in vitro* auch direkt eine **Stickstoffmonoxid-vermittelte Reduktion der arteriellen Gefäßsteifigkeit** nachgewiesen werden (Peters et al. 2012).

Die positiven Effekte auf Blutgefäße wurden mit Untersuchungen zur Gefäßalterung an Zellmodellen koronararterieller Endothelzellen ergänzt. Nach Zugabe des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442 kam es zu einer **verminderten Aktivität der Seneszenz-assoziierten β -Galaktosidase** (SA- β -gal), zu einer verminderten Herunterregulation der eNOS und zu vermindertem oxidativen Stress (Khemais-Benkhiat et al. 2016).

In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass durch den Extrakt die mit dem Alter erhöhte oxidative Belastung des Endothels sowie eine Hochregulation der proinflammatorischen Enzyme COX-1 und COX-2 vermindert wurden (Idris-Khodja et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Extrakt auch **antioxidative bzw. freie Radikale inhibierende sowie antiinflammatorische Effekte** hat, die für die Gefäßelastizität günstig sein können.

2.3 Kardiale Wirkungen von Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442

Neben den günstigen Wirkungen auf die Blutgefäße, zeigt Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 auch kardioprotektive und herzstärkende Eigenschaften. In Herzmuskelzellen bewirkt der Extrakt eine Zunahme der intrazellulären Calciumkonzentration, die vermutlich auf einer Hemmung der Na⁺/K⁺-ATPase beruht. Die Erhöhung der systolischen Ca²⁺-Konzentration führt an den Myofilamenten des Herzmuskels zu einer Kontraktionssteigerung und damit einer Steigerung der kardialen Kontraktionskraft (*Schwinger et al. 2000*) (Abb. 2). Gleichzeitig ist die positiv inotrope Wirkung von Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 unabhängig von einem cAMP-Anstieg. Eine cAMP-abhängige Stimulation hat sich in der Langzeittherapie bei herzinsuffizienten Patienten als nachteilig erwiesen (*Schwinger et al. 2000*).

Crataegus-Extrakte besitzen zudem antiarrhythmische Eigenschaften, da sie im Gegensatz zu Herzglykosiden eine Verlängerung sowohl des Aktionspotenzials als auch der Refraktärperiode bewirken (*Pöpping et al. 1995, Joseph et al. 1995, Müller et al. 1999*). Diese Wirkung wird durch eine direkte Einflussnahme auf die für die Rückbildung des Aktionspotenzials verantwortlichen K⁺-Kanäle vermittelt (*Müller et al. 1999*).

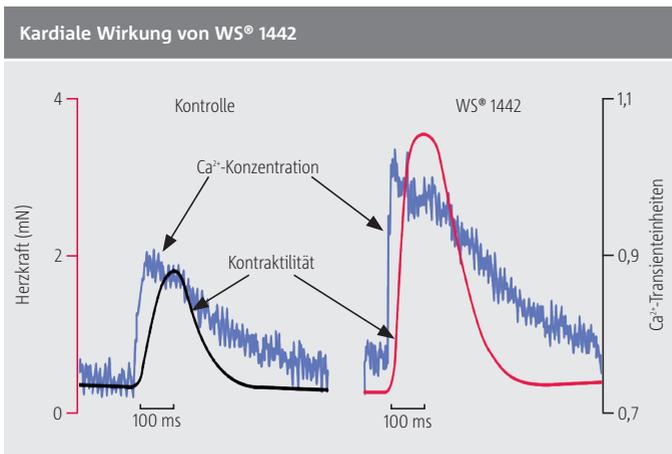


Abbildung 2: Effekt von WS® 1442 auf das intrazelluläre Calcium und die Kontraktiilität (modifiziert nach *Schwinger et al. 2000*).

Der Schutz vor Arrhythmien konnte auch an einem Ischämie-Modell pharmakologisch gezeigt werden. Die Gabe von WS® 1442 schützte vor reperfusionsbedingten Arrhythmien. Ventrikuläre Fibrillationen konnten vermieden und Inzidenz und Dauer von Tachykardien deutlich reduziert werden (*Krzeminski, Chatterjee 1993*).

Die kardioprotektiven Eigenschaften von Weißdorn-Extrakten gehen aber auch über die antiarrhythmische Wirkung hinaus: In Modellen des vorübergehenden Sauerstoffmangels im Herzmuskel (Ischämie-Reperfusion) reduzierte die Vorbehandlung mit Crataegus-Extrakten das Ausmaß von Zellschädigung sowie Zelluntergang und verbesserte die myokardiale Funktion (*Al Makedssi et al. 1995, Chatterjee et al. 1997, Veveris et al. 2004, Jayalakshmi et al. 2006*).

3. Klinische Studien mit Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442

Auch wenn die heutige Anwendung von Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 alleine auf der langjährigen Tradition beruht, liefern die über viele Jahre durchgeführten klinischen Studien interessante Befunde, besonders auch zur Unbedenklichkeit des Arzneimittels. Um Ärzten und Apothekern eine umfassende Information über den Wirkstoff zur Verfügung zu stellen, sind wichtige Ergebnisse im Folgenden zusammengefasst.

3.1 Studien zu klinischen Wirkungen

Eine Reihe von Studien untersuchte klinische Wirkungen des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442 auf wichtige Parameter der Herz-Kreislauf-Funktion. Interessante Befunde der klinischen Forschung sind u. a.:

- eine Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) des Herzens (*Eichstädt et al. 2001, Eichstädt et al. 2003*),
- eine Zunahme der Belastungstoleranz (*Eggeling et al. 2011*),
- eine Abnahme des Druck-Frequenz-Produktes bei Belastung (Maß für Beanspruchung und Sauerstoffverbrauch des Myokards) (*Weikl et al. 1996*),
- eine Verringerung der typischen Herzinsuffizienz-Symptome (z. B. Müdigkeit, Ödeme, Dyspnoe) (*Weikl et al. 1996, Koller et al. 2005*) und
- eine Steigerung der Lebensqualität (*Koller et al. 2005, Westphal, Bös 2008*).

Im Folgenden sind einige klinische Studien näher beschrieben.

I. Crataegus bei Herzinsuffizienz NYHA II-Patienten

Tauchert et al. führten im Jahre 1999 eine multizentrische Praxisforschungsstudie mit 1.011 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II mit dem Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 (900 mg/d) über 24 Wochen durch. Einige der Patienten erhielten zur gleichen Zeit eine Begleitmedikation (Nitrate, ACE-Hemmer, Diuretika, Calciumantagonisten, Betablocker oder Herzglykoside).

Die klinischen Symptome verbesserten sich unter Behandlung deutlich: Es kam u. a. zu einer Abnahme des Blutdrucks, zu einer Erhöhung der Arbeitstoleranz sowie zu einer Verringerung der Druck-Frequenz-Produkt-Differenz (Abb. 3). Zudem verbesserte sich die Ejektionsfraktion, die prozen-

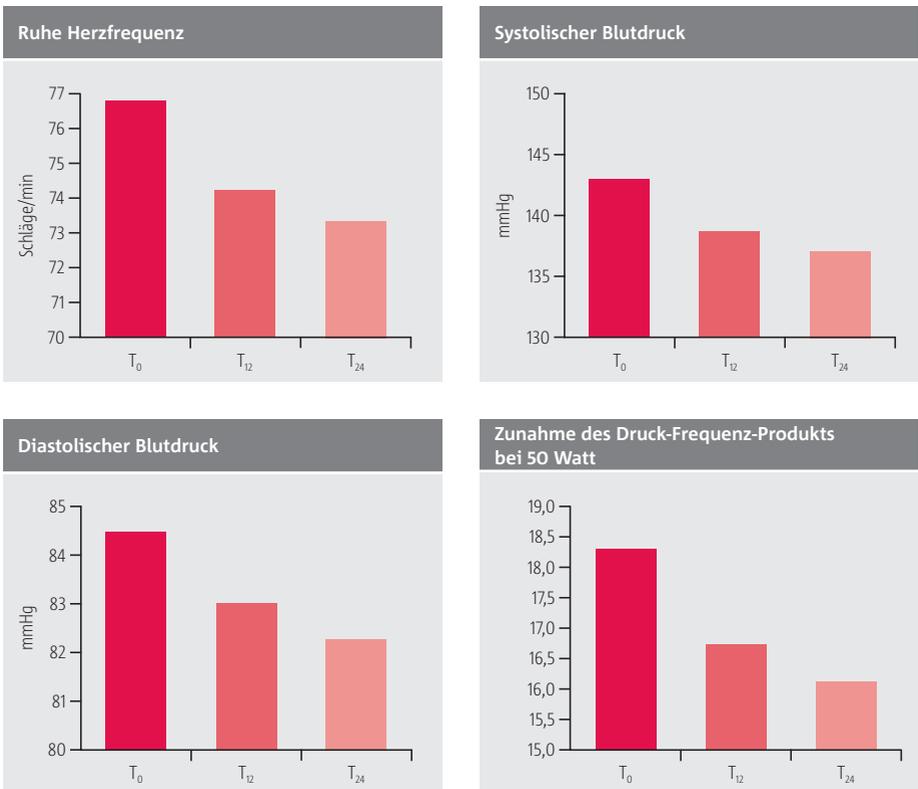


Abbildung 3: Behandlungsergebnisse bezüglich der gemessenen Parameter zu Beginn der Behandlung (T₀), nach 12 Wochen (T₁₂) und nach 24 Wochen (T₂₄) (Tauchert et al. 1999).

tuale Verkürzungsfraktion stieg an und die Herzfrequenz in Ruhe nahm ab. Die Anzahl an Patienten mit normofrequentem Langzeit-EKG erhöhte sich.

Nahezu zwei Drittel der Patienten bewerteten ihr Befinden nach dem Beobachtungszeitraum als sehr stark gebessert oder stark gebessert. Dem ärztlichen Urteil zufolge zeigte sich bei mehr als drei Viertel der Patienten eine sehr gute oder gute Wirksamkeit. In 98,7% der Fälle war der Spezial-extrakt gut oder sehr gut verträglich (Abb. 4).

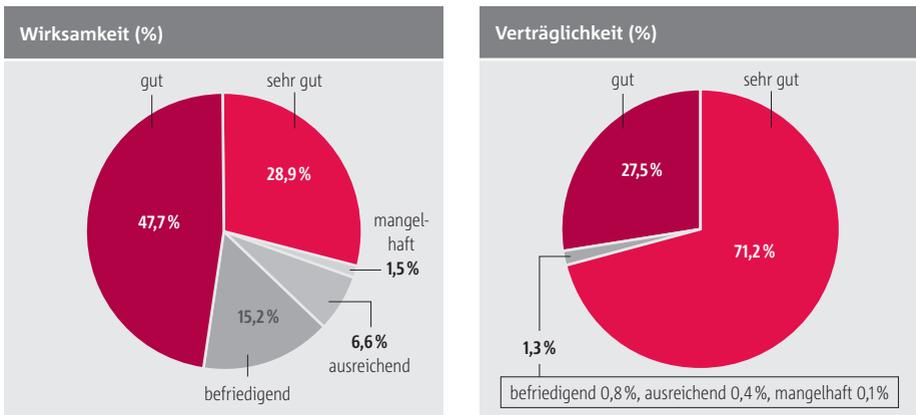


Abbildung 4: Ärzturteil zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von WS® 1442 (Tauchert et al. 1999).

II. Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 bei Patienten im frühen Stadium einer KHK-assoziierten Herzinsuffizienz

In einer offenen zweiarmigen Kohortenstudie (Koller et al. 2005) wurden 711 Patienten mit einer KHK-assoziierten Herzinsuffizienz NYHA II eingeschlossen. Sie wurden sechs Monate lang entweder nur mit Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 (900 mg/d) als Monotherapie bzw. mit Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 (900 mg/d) zusätzlich zur konventionellen Therapie behandelt oder nur konventionell therapiert. Aus diesen Patienten wurden 158 vergleichbare Paare (jeweils mit oder ohne Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442) ausgewählt und der Behandlungsverlauf miteinander verglichen.

Dabei wurden die Leitsymptome der Herzinsuffizienz vom Arzt in einer 5-stufigen Skala bewertet. Die Quantifizierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den Patienten mithilfe des Fragebogens „Profil der Lebensqualität chronisch Kranker“.

Unter Gabe des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442 zeigte sich eine **deutliche Abnahme der Beschwerden**, verbunden mit einer **verbesserten Lebensqualität** bei KHK-assoziiertes früher Herzinsuffizienz: Nach sechs Monaten Behandlung konnten 60% der Patienten der Crataegus-Kohorte, jedoch nur 44% aus der Vergleichskohorte, dem NYHA-Stadium I zugerechnet werden. Sowohl die Leitsymptome (Abb. 5) als auch die Lebensqualität besserten sich mit Einnahme des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442 signifikant stärker als in der Vergleichskohorte. In der Crataegus-Kohorte war die Hospitalisierungsrate signifikant niedriger als in der Vergleichskohorte.

III. Weißdorn-Extrakt WS® 1442 in Kombination mit Standardtherapie und körperlichem Training

In zwei weiteren Studien wurde Weißdorn-Extrakt WS® 1442 (900 mg/d) zusätzlich zu Standardtherapie und moderatem Ausdauertraining (Walking) mit der Kombination aus Standardtherapie und moderatem Ausdauertraining verglichen.

Härtel et al. (2014) untersuchten in einer randomisierten kontrollierten Studie die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA II) und einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) >40% sowie mindestens zwei kardiovaskulären Risikofaktoren und Bewegungsmangel.

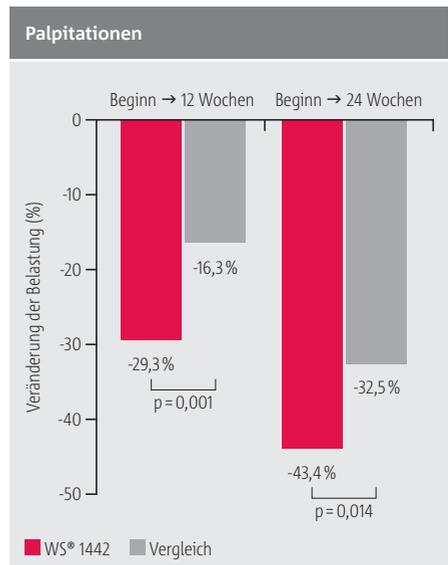
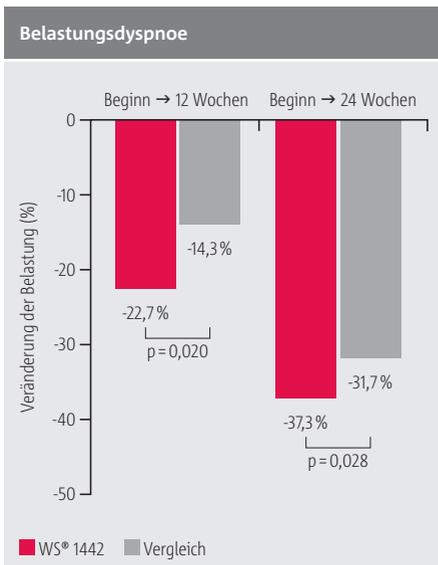
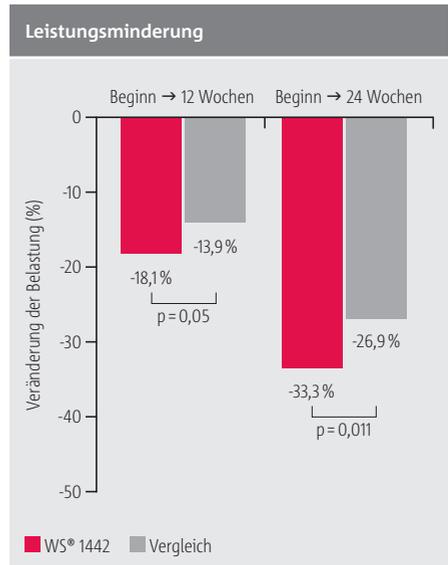
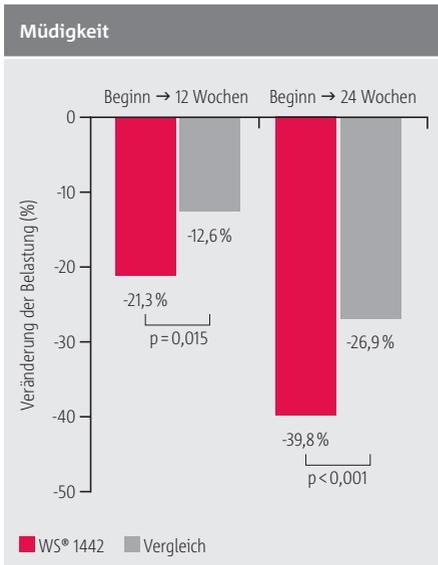


Abbildung 5: Entwicklung der Herzinsuffizienz-Symptome unter Gabe von WS* 1442 im Vergleich zur Kontrollgruppe (N = 158 Paare) (Koller et al. 2005).

Die 8-wöchige Behandlung führte in beiden Gruppen zu einer **Verbesserung der ergometrisch gemessenen Leistungsfähigkeit** (gemessen an der Zeit bis zur Laktatschwelle). Im alltagsrelevanten 2-km-Walking-Test zeigte die Gruppe mit Weißdorn-Extrakt WS® 1442 eine deutlichere Verbesserung als die Gruppe ohne die Einnahme von WS® 1442 ($p=0,019$, Abb. 6). Zudem wurde die Lebensqualität mithilfe des Fragebogens „Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire“ (KCCQ) ermittelt. In der Versuchsgruppe mit dem Weißdorn-Extrakt WS® 1442 wurde anhand der Subskala „Symptome“ des KCCQ eine **stärkere Verbesserung der Lebensqualität** bestimmt (Abb. 7). Es zeigte sich, dass Ausdauertraining und WS® 1442 in Kombination mit der Standardmedikation gut verträglich waren.

Westphal und Bös führten 2008 zum gleichen Thema eine monozentrische, offene, randomisierte Phase-IV-Studie mit 91 Patienten mit nachlassender Leistungsfähigkeit des Herzens (entsprechend NYHA II) über 14 Wochen hinweg durch. Neben moderatem Ausdauertraining (Walking) wurde die erste Studiengruppe nur mit der Standardtherapie, die zweite Gruppe zusätzlich mit Weißdorn-Extrakt WS® 1442 (900 mg/Tag) behandelt.

In der Crataegus-Gruppe zeigte sich eine **signifikante Verbesserung der Lebensqualität** (KCCQ-Skala „Klinische Zusammenfassung“, $p=0,048$). Bei fünf der sechs Subskalen waren ebenfalls größere Verbesserungen bei den Patienten der Weißdorn-Extrakt-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu verzeichnen (Abb. 8). Bei Studienende waren 72,7% mit dem Einnahmeeffekt von Crataegus zufrieden, 22,7% der Patienten sogar sehr zufrieden. Es zeigte sich eine sehr gute Verträglichkeit von WS® 1442.

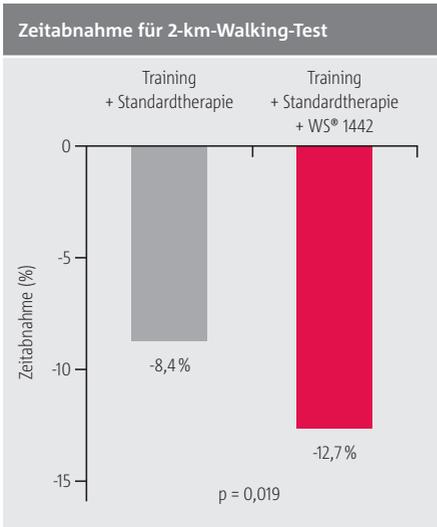


Abbildung 6: Wirkung von WS® 1442 auf die Leistungsfähigkeit gemessen am 2-km-Walking-Test nach 8 Wochen (Härtel et al. 2014).

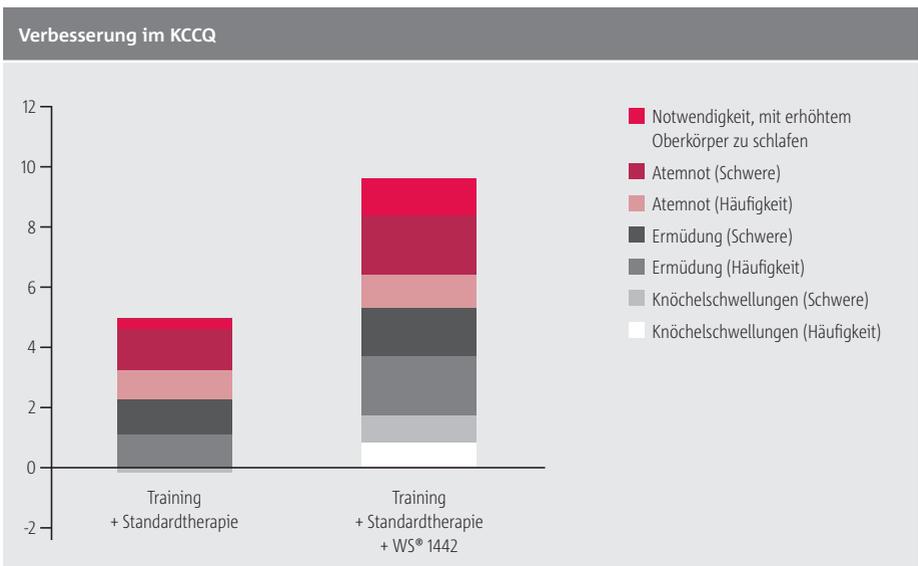


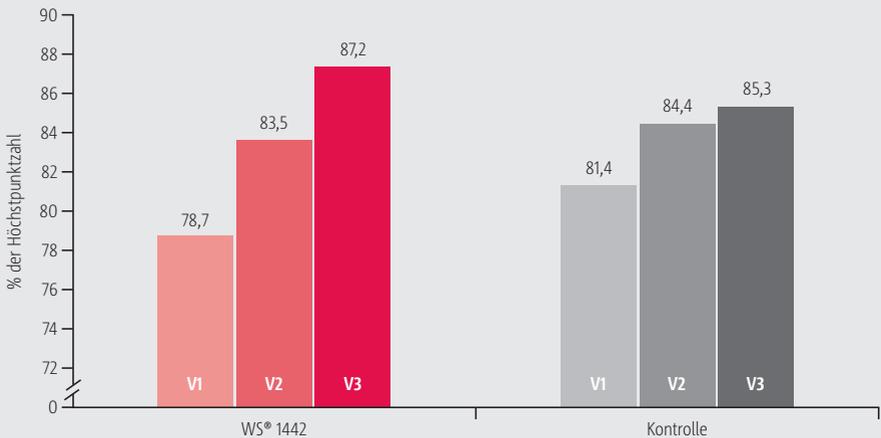
Abbildung 7: Wirkung von WS® 1442 auf die Lebensqualität im KCCQ-Score in der Subskala „Symptome“ nach 8 Wochen (Härtel et al. 2014).

KCCQ-Subskala: „soziale Einschränkung“



V1 = Visite 1 (Beginn) V2 = Visite 2 (Woche 8) V3 = Visite 3 (Woche 14)

KCCQ – klinische Zusammenfassung



V1 = Visite 1 (Beginn) V2 = Visite 2 (Woche 8) V3 = Visite 3 (Woche 14)

Abbildung 8: Verbesserung der Lebensqualität mit WS* 1442 gemessen an der KCCQ-Subskala „soziale Einschränkung“ (oben) und KCCQ – klinische Zusammenfassung (Westphal, Bös 2008).

IV. Einfluss von Weißdorn-Extrakt WS® 1442 auf die Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz NYHA II-III

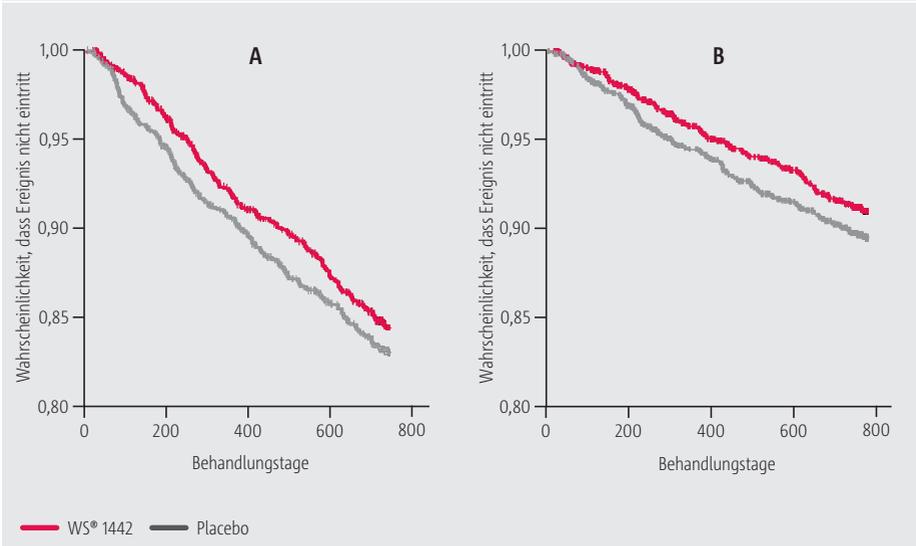
Wirksamkeit und Verträglichkeit der zusätzlichen Gabe des Weißdorn-Extraktes WS® 1442 bei Herzinsuffizienz wurden in einer randomisierten Placebo-kontrollierten, doppelblinden und multizentrischen Studie von Holubarsch et al. (2008) untersucht. Dafür wurden 2.681 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II-III (LVEF \leq 35%) zusätzlich zur bestehenden maximalen Herzinsuffizienz-Medikation 24 Monate lang mit 900 mg/d Weißdorn-Extrakt WS® 1442 oder Placebo therapiert. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte anhand der Zeit bis zum Auftreten des ersten kardialen Ereignisses (Tod kardialer Ursache, Herzinfarkt, Hospitalisierung aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz). Zu den sekundären Endpunkten zählten kardiale Mortalität und plötzliche kardiale Todesfälle.

Weißdorn-Extrakt WS® 1442: Sicher bei Kombination mit Standardtherapie der Herzinsuffizienz

Für den Hauptzielparameter ergab sich keine signifikante Überlegenheit von Weißdorn-Extrakt WS® 1442 gegenüber Placebo. Der Crataegus-Extrakt war jedoch bezüglich der kardialen Mortalität während der gesamten zweijährigen Studiendauer tendenziell überlegen (Abb. 9). Der Eintritt tödlicher kardialer Ereignisse konnte möglicherweise hinausgezögert werden, denn in der Gesamtpopulation wurde die kardiale Mortalität nach 6 und nach 18 Monaten reduziert ($p < 0,05$). In der Subgruppe der Patienten mit leichter Einschränkung der Herzfunktion (LVEF=25% bis 35%) wurde der plötzliche Herztod bei zusätzlicher Einnahme von Weißdorn-Extrakt WS® 1442 im Vergleich zur Einnahme der Standardmedikation allein um 39,7% reduziert ($p = 0,025$).

Die langfristige Gabe von Weißdorn-Extrakt WS® 1442 zusätzlich zur Standardtherapie ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz **sicher und gut verträglich**. Wechselwirkungen mit der kardialen Basistherapie wurden nicht berichtet.

Kardiale Mortalität (A) und plötzlicher Herztod (B) – Gesamtkollektiv



Kardiale Mortalität (C) und plötzlicher Herztod (D) – Patienten mit LVEF $\geq 25\%$ bis $\leq 35\%$

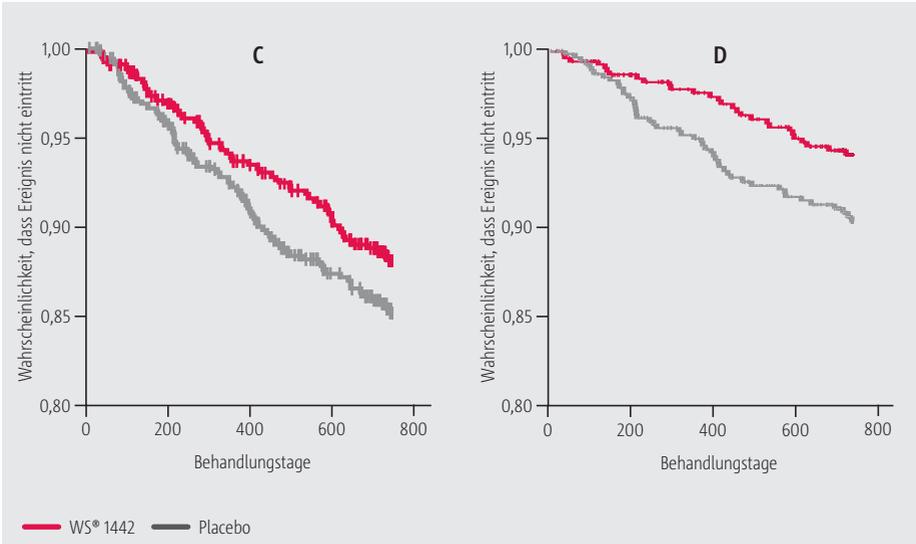


Abbildung 9: A-D: Zielparameter kardiale Mortalität und plötzlicher Herztod im Gesamtkollektiv und bei Patienten mit leichter Herzfunktionseinschränkung (LVEF $\geq 25\%$ bis $\leq 35\%$) (Holubarsch et al. 2008).

3.2 Metaanalyse und Übersichtsarbeit

I. Cochrane Review

Anfang 2008 publizierte die Cochrane Collaboration unter der Autorenschaft von Pittler et al. eine umfangreiche Metaanalyse zu Weißdorn-Extrakten. Bereits früher wurden Vorarbeiten dazu veröffentlicht (*Pittler et al. 2008, Abb. 10*). 14 Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien mit über 1.100 Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen I bis III wurden in den Review aufgenommen. Analysiert wurden davon dann 10 Studien. In 9 dieser 10 Studien wurde der Weißdorn-Extrakt WS® 1442 verwendet.

Die täglich verabreichte Dosis bewegte sich zwischen 160 mg und 1.800 mg Weißdorn-Extrakt. In den meisten Studien wurde der Crataegus-Extrakt als Begleitmedikation zu einer bereits bestehenden medikamentösen Behandlung gegeben.

Die Zielparameter der Studien bezogen sich auf die maximale Belastbarkeit, die Belastungstoleranz, das Druck-Frequenz-Produkt (mmHg/min) als Maß des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, den 6-Minuten-Gehtest und die LVEF. Das Alter der Patienten bewegte sich zwischen 50 und 74 Jahren. Die meisten Patienten befanden sich im Stadium NYHA II.

In der Bewertung zeigten sich **deutliche Vorteile für die Behandlung von Herzinsuffizienz-Patienten mit Weißdorn-Extrakten**: Crataegus-Extrakt verbesserte die Herzfunktion und die Symptome der Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo signifikant stärker. Sowohl die maximale ergometrische Leistung als auch die körperliche Belastbarkeit stiegen an, während der kardiale Sauerstoffverbrauch unter Belastung abnahm. Die typischen kardialen Symptome, wie Kurzatmigkeit und leichte Ermüdbarkeit, wurden signifikant verbessert. Nur in seltenen Fällen wurde von milden unerwünschten Ereignissen berichtet.

Metaanalyse von Studien zur maximalen Arbeitsbelastung

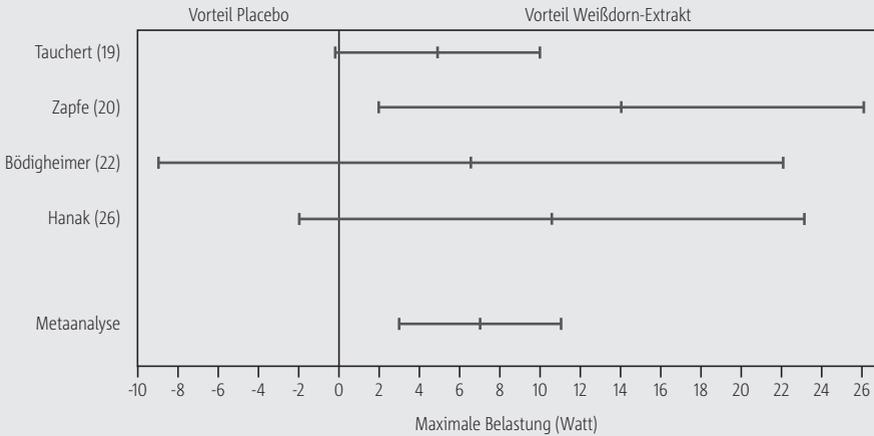


Abbildung 10: Vergleich der Veränderungen unter Therapie mit Weißdorn-Extrakten versus Placebo. Angegeben ist die mittlere Differenz der Änderung im Vergleich zum Ausgangswert mit 95% Konfidenzintervall (Pittler et al. 2008).

II. Gepoolte Analyse Placebo-kontrollierter Studien

In einer gepoolten Analyse von 10 Placebo-kontrollierten Studien werteten Eggeling et al. im Jahr 2011 die individuellen Patientendaten von 687 Männern und Frauen aus, die über 4 bis 16 Wochen eine Behandlung mit einem quantifizierten Weißdorn-Extrakt erhielten. Alle Patienten litten an einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I bis III. In der Mehrheit der Studien wurde der Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 eingesetzt.

Die körperliche Belastbarkeit wurde in den Studien mittels Fahrrad-Ergometrie ermittelt. Die Belastung stieg alle 2 Minuten um 25 Watt. Es wurden die bei 50 Watt auftretende kardiale Belastung über den Anstieg des Druck-Frequenz-Produkts bestimmt und außerdem die kardiale Pumpfunktion szintigrafisch gemessen. Mithilfe einer validierten Skala zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (schwer) erfassten die Patienten selbst ihre typischen Beschwerden in der Arztpraxis („Von-Zerssen-Beschwerdenliste“).

Die Skala umfasst 24 Fragen zu körperlicher Leistungsfähigkeit, Befindlichkeit, Magen-Darm-Beschwerden und Allgemeinsymptomen.

Die körperliche Belastbarkeit auf dem Fahrrad-Ergometer besserte sich durch den Weißdorn-Extrakt WS® 1442 im Vergleich zu Placebo. Die Besserung war umso ausgeprägter, je geringer die Belastbarkeit zu Beginn war (Abb. 11).

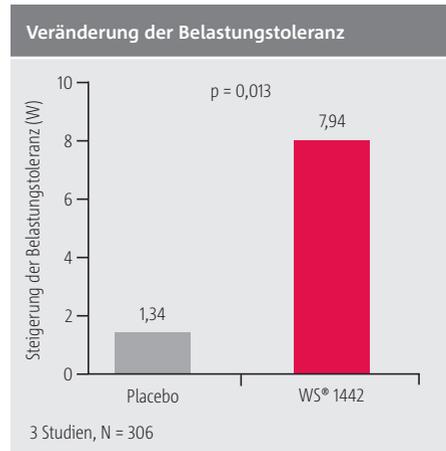


Abbildung 11: Veränderung der Belastungstoleranz unter Therapie mit Weißdorn-Extrakt WS® 1442 vs. Placebo (Eggeling et al. 2011).

Die bei 50 Watt gemessene Herzbelastung konnte reduziert werden ($p < 0,001$ vs. Placebo). Die kardiale Pumpfunktion erhöhte sich gegenüber Placebo unabhängig vom Ausgangswert ($p < 0,001$). Bei den subjektiven Parametern besserte sich die Lebensqualität und Beschwerden konnten reduziert werden. Weißdorn-Extrakt WS® 1442 zeigte eine gute Verträglichkeit.

Eine anhaltende Symptomreduktion wurde zudem auch mithilfe des krankheitsspezifischen „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“ (MLHF) ermittelt. Dieser Fragebogen bewertet 21 Lebensaspekte, die durch die Herz-Kreislauf-Funktion beeinflusst werden, anhand einer 5-stufigen Skala (0=keine Einschränkung, 5=extreme Einschränkung). Die Langzeitergebnisse der 3-Jahres-Kohortenstudie zeigten bei den mit WS® 1442 behandelten Patienten einen ausgeprägten und anhaltenden Rückgang. Das Symptom „Schwierigkeiten beim Treppensteigen oder Gehen“, aber auch die Beschwerden „Erschöpfung und Müdigkeit“, „Kurzatmigkeit“ und „Schwellungen der Beine“ besserten sich entsprechend. Bemerkenswert ist, dass diese **Verbesserungen** über den Zeitraum von **3 Jahren andauerten**. Diese Auswertung zum Symptomrückgang wurde mit insgesamt 366 Patienten durchgeführt (Abb. 12).

Anhaltende Symptomreduktion

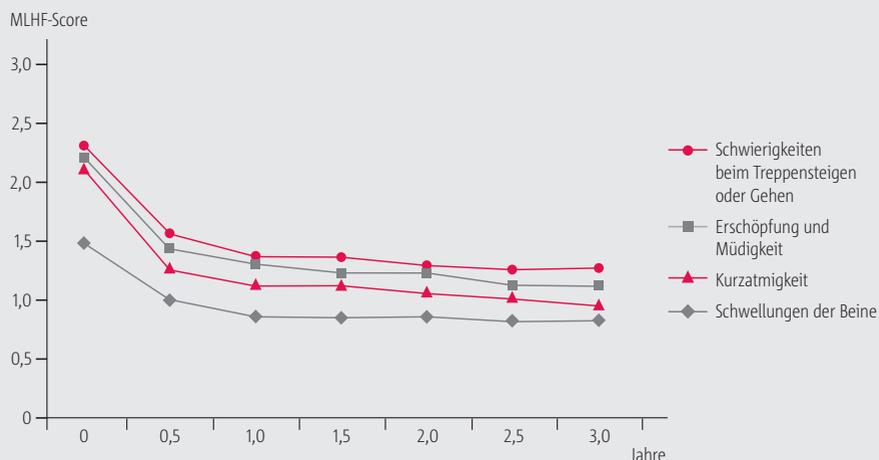


Abbildung 12: Anhaltende Symptomreduktion unter Behandlung mit WS® 1442 (modifiziert nach Eggeling et al. 2006, Eggeling et al. 2011), N=366.

3.3 Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 in der Empfehlung des Apothekers

In einer offenen, multizentrischen, apothekenbasierten, prospektiven Kohortenstudie ermittelten Belgardt et al. im Jahr 2007 den Schweregrad der Symptome von 226 Apothekenkunden mit nachlassender Herzleistung (entsprechend NYHA II). Die Kunden suchten die Apotheken wegen einer Einschränkung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit auf. Zur Beurteilung des Schweregrads der Symptome beantworteten die Apotheker einen aus 17 Fragen bestehenden Fragebogen.

Ergänzend zu klinischen Studien: Crataegus in der Apotheke

Eine spürbare Verbesserung der Beschwerden durch den Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 trat bei der Mehrheit der Teilnehmer (77%) innerhalb der ersten drei Einnamewochen ein. Mehr als zwei Drittel der Apothekenkunden (68,9%) beurteilten die Einnahmeeffekte zum Abschluss der 5- bis 6-wöchigen Einnahme des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442 mit sehr gut

oder gut. Mehr als die Hälfte gab an, sich körperlich leistungsfähiger zu fühlen und weniger Beschwerden zu haben. Etwa ein Drittel bestätigt, sich frischer zu fühlen, mehr Energie und Tatendrang zu besitzen sowie eine gesteigerte Lebensfreude zu verspüren. Es zeigte sich eine sehr gute Verträglichkeit des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442.

Zum Ende des Beobachtungszeitraums entschieden sich 83,2% (188 Teilnehmer) für eine weitere Einnahme des Weißdorn-Spezialextraktes WS® 1442, obwohl die Kosten selbst getragen werden mussten. **Alle Apotheker bestätigten eine weitere Empfehlung von Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 bei Vorliegen einer körperlichen Leistungseinschränkung.**

4. Bedeutung für Alltags- und Freizeitaktivitäten

Senioren sind aktiv und wollen es auch bleiben. Im Durchschnitt zeigt sich bei den über 60-Jährigen aber folgendes Bild:

Drei von vier Erwachsenen über 60 Jahre kommen schon bei leichter Anstrengung, wie etwa beim Treppensteigen, Einkaufen oder Bergaufgehen, außer Atem und sind schneller erschöpft als früher. Dies ist das Ergebnis der repräsentativen Forsa-Umfrage „Lebenskraft 60plus“. An dieser im Jahr 2012 geführten telefonischen Umfrage nahmen 1.000 in Privathaushalten in Deutschland lebende Personen ab 60 Jahren teil.

Die Ursache für diese Einbußen liegt meist im Herz-Kreislauf-System. Mit dem Alter lassen die Pumpleistung des Herzens sowie die Gefäßelastizität nach. Selbst die Funktionsfähigkeit eines gesunden Herzens wird langsam, aber kontinuierlich eingeschränkt. Daneben können Herz und Gefäße zusätzlich durch verschiedene Herz-Kreislauf-Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck), Lebensgewohnheiten (Ernährung, Bewegung, Rauchen) oder durch frühere bzw. angeborene Erkrankungen (z. B. angeborene und erworbene Herzklappenfehler, Schilddrüsenüberfunktion) belastet werden. Die Herzleistung wird dadurch weiter eingeschränkt.

Dies kann bei vielen Patienten zu verschiedenen Symptomen führen, wie beispielsweise Kurzatmigkeit, Herzklopfen und/oder einer schnelleren Ermüdung bei Alltags- und Freizeitaktivitäten. 60% dieser Personengruppe sieht dies als eine Belastung an, die ihre Lebensqualität negativ beeinflusst.

Als Alltagslösung werden meist Stressabbau, Bewegung, eine gesunde Ernährung und eine damit einhergehende Gewichtsreduktion empfohlen. Oft scheitern die Patienten an der konsequenten Umsetzung. Crataegutt® bildet einen einfachen Baustein zur Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion.

Im Folgenden sind 2 Fallbeispiele aus der hausärztlichen Praxis dargestellt, die den Nutzen einer Therapie mit Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442 aufzeigen (*modifiziert nach Wegener et al. 2018*):

	Fall 1	Fall 2
Patient	63, w reisefreudig, körperlich aktiv: Nordic Walking, gesundheitsbewusst	72, m kein Sport, aber viel Bewegung
Symptom/ Vorgeschichte	seit einigen Wochen „Kreislaufstörungen“, Schwindel, zunehmend Luftnot bei Anstrengung, Sturz wg. Schwindel/Luftnot	Treppensteigen erschwert; Kardiologe: Ramipril wg. RR 145/85 mmHg, beginnende diastolische Dysfunktion, nach 4 Wochen wegen Husten abgesetzt. Verordnung Bisoprolol, wegen Befürchtung von NW nicht eingenommen
Untersuchungs- befund	körperlicher/klinischer Befund unauffällig; RR 125/70 mmHg; BMI 23 kg/m ² ; Labor: leichter Vit-D Mangel; EKG, Ergometrie (bis 150 W), Vorstellung Kardiologe: Echo und Doppler unauffällig	körperlicher/klinischer Befund unauffällig; RR 125/80 mmHg; BMI 27 kg/m ²
Therapie	2 x tgl. ½–1 Tbl. Weißdorn-Spezialextrakt 450 mg	2 x tgl. 1 Tbl. Weißdorn-Spezialextrakt 450 mg, körperliches Training
Ergebnis	nach 4 Wochen keine Beschwerden, Wiederaufnahme der Freizeitaktivitäten	nach 4 Wochen deutlich besser; nach 3 Monaten regelmäßigen Trainings keinerlei Beschwerden

5. Crataegutt® 450 mg Herz-Kreislauf-Tabletten auf einen Blick

- Enthalten den Weißdorn-Spezialextrakt WS® 1442
 - Sind gekennzeichnet durch einen sehr hohen Anteil an oligomeren Procyanidinen (OPC)
 - Sind laktose- und glutenfrei
 - Stärken die Pumpkraft und halten die Gefäße elastisch
- **Indikation:** Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion. Das Arzneimittel ist ein traditionelles Arzneimittel, das ausschließlich auf Grund langjähriger Anwendung registriert ist.
- **Nebenwirkungen:** Es kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.
 - **Wechselwirkungen:** keine bekannt
 - **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Weißdorn oder einen der sonstigen Bestandteile
 - **Wirkstoff:** Weißdornblätter-mit-Blüten-Trockenextrakt
 - **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält: Wirkstoff: 450 mg Trockenextrakt aus Weißdornblättern mit Blüten (4-6,6:1), Auszugsmittel: Ethanol 45 % (m/m). Die sonstigen Bestandteile sind: Citronensäure; Croscarmellose-Natrium; Hochdisperses Siliciumdioxid; Hypromellose; Macrogol 400; Macrogol 6000; Magnesiumstearat (Ph. Eur.)[pflanzlich]; Mikrokristalline Cellulose; Saccharin-Natrium; Talkum; Eisen(III)-oxid E 172; Titandioxid E 171.
 - **Dosierung:** 2x täglich 1 Filmtablette (entsprechend einer Tagesdosis von 900 mg)

Dosierung und Anwendung:

taglich 2 x 1 Tablette



Wirkeintritt:

nach 3-6 Wochen



Therapiedauer:

Langzeitanwendung



Wechselwirkungen:

keine bekannt



Tagestherapiekosten:

N3 0,75 €



6. Literatur

- *Al Makdessi S, Sweidan H, Müllner S, Jacob R.* Myocardial protection by pretreatment with *Crataegus oxyacantha*: an assessment by means of the release of lactate dehydrogenase by the ischemic and reperfused Langendorff heart. *Arzneimittelforschung* 1996; 46(1):25–27
- *Anselm E, Socorro VF, Dal-Ros S, Schott C, Bronner C, Schini-Kerth VB.* *Crataegus* Special Extract WS 1442 Causes Endothelium-dependent Relaxation via a Redox-sensitive Src- and Akt-dependent Activation of endothelial NO synthase but not via Activation of Estrogen Receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53(3):253–260
- *Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T.* Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135(Suppl 1):4–14
- *Belgardt C, Fintelmann V, Schubert-Zsilavecz M, Funk P, Niestroj M.* *Crataegus* – in der Empfehlung des Apothekers. *Dtsch Apoth Ztg* 2007; 147:81–86
- *Brixius K, Willms S, Napp A, Tossios P, Ladage D, Bloch W, Mehlhorn U, Schwinger RH.* *Crataegus* Special Extract WS 1442 Induces an Endothelium-Dependent, NO-mediated Vasorelaxation via NOS-Phosphorylation at Serine 1177. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20(3):177–184
- *Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski TF.* In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von oligomeren Procyanidinen in einem *Crataegus*-Extrakt aus Blättern mit Blüten. *Arzneimittelforschung* 1997; 47(7):821–825
- *Eggeling T, Aubke W, Regitz-Zagrosek V, Ernen C, Rychlik R.* Langzeitergebnisse einer 3-Jahres-Kohortenstudie zur Behandlung der Herzinsuffizienz. *Hausarzt* 2006; 15(Suppl 1):1-6
- *Eggeling T, Regitz-Zagrosek V, Zimmermann A, Burkart M.* Baseline severity but not gender modulates quantified *Crataegus* extract effects in early heart failure – a pooled analysis of clinical trials. *Phytomedicine* 2011; 18(14): 1214–1219

- *Eichstädt H, Störk T, Möckjel M, Dann O, Funk P, Köhler S.* Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crataegus-Extrakt WS® 1442 bei herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. *Perfusion* 2001; 14:212–217
- *Eichstädt H, Störk T, Funk P, Köhler S.* Einfluss von Crataegus-Extrakt WS 1442 auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz. *Perfusion* 2003; 16:400–401
- *Frerichs G, Arends G, Zörnig H.* Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 2. Berichtiger Neudruck, unveränderter Nachdruck 1949. Band 2: Crataegus. Berlin, Springer 1949
- *Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G.* Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Aufl., Band 4: Crataegus. Berlin, Springer 1992
- *Härtel S, Kutzner C, Westphal E, Limberger M, Burkart M, Ebner-Priemer UW, Kohl-Bareis M, Bös K.* Effects of Endurance Exercise Training and Crataegus Extract WS® 1442 in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – A Randomized Controlled Trial. *Sports* 2014; 2(3):59–75
- *Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M.* The efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J of Heart Fail* 2008; 10(12):1255–1263
- *Idris-Khodja N, Auger C, Koch E, Schini-Kerth VB.* Crataegus special extract WS® 1442 prevents aging-related endothelial dysfunction. *Phytomedicine* 2012; 19(8-9):699–706
- *Jayalakshmi R, Thirupurasundari CJ, Devaraj SN.* Pretreatment with alcoholic extract of Crataegus oxyacantha (AEC) activates mitochondrial protection during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 2006; 292(1-2):59–67
- *Joseph G, Zhao Y, Klaus W.* Pharmakologisches Wirkprofil von Crataegus-Extrakt im Vergleich zu Epinephrin, Amrinon, Milrinon und Digoxin am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(12):1261–1265

- *Khemais-Benkhiat S, Idris-Khodja N, Ribeiro TP, Silva GC, Abbas M, Kheloufi M, Lee JO, Toti F, Auger C, Schini-Kerth VB.* The Redox-sensitive Induction of the Local Angiotensin System Promotes Both Premature and Replicative Endothelial Senescence: Preventive Effect of a Standardized Crataegus Extract. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(12):1581–1590
- *Koch E, Chatterjee SS.* Crataegus extract WS® 1442 enhances coronary flow in the isolated rat heart by endothelial release of nitric oxide. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000; 361:R48 (Abstr. 180)
- *Koch E, Spoerl-Aich G, Zirrgiebel U, Totzke F.* Inhibition of PDGF Receptor-beta signal transduction and intimal hyperplasia in a rat carotid artery balloon angioplasty model by oral treatment with the standardized Crataegus extract WS® 1442 *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: R96 (Abstr. 383)
- *Koch E, Malek FA.* Standardized extracts from hawthorn leaves and flowers in the treatment of cardiovascular disorders – preclinical and clinical studies. *Planta Med* 2011; 77(11):1123–1128
- *Koch E, Köhler S, Malek FA.* Kardio- und vasoprotektive Eigenschaften standardisierter Crataegus-Extrakte: Ergebnisse aus experimentellen und klinischen Studien. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34(1):52–57
- *Koller M, Lorenz W, Aubke W, Jensen A, Gerlach FM, Kühl J, Pfeil T, Regitz-Zagrosek V, Rusche H, Rychlik R.* Weißdorn-Spezialextrakt in der Therapie früher Stadien der KHK-assoziierten Herzinsuffizienz. *MMW Originalien* 2005; 147(4):159–164
- *Kommission E.* Monographie *Crataegi folium cum flore (Weißdornblätter mit Blüten)*. *Bundesanzeiger* 1994; 46(133):7360-7361
- *Königstein K, Infanger D, Klenk C, Hinrichs T, Rossmeissl A, Baumann S, Hafner B, Hanssen H, Schmidt-Trucksäss A.* Does obesity attenuate the beneficial cardiovascular effects of cardiorespiratory fitness? *Atherosclerosis* 2018; 272:21–26
- *Krzeminski T, Chatterjee SS.* Ischemia and early reperfusion induced arrhythmias: beneficial effects of an extract of *Crataegus oxyacantha* L. *Pharm Pharmacol Lett* 1993; 3:45–48

- *Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U, Utriainen T, Oikonen V, Raitakari M, Luotolahti M, Kirvelä O, Vicini P, Cobelli C, Nuutila P, Yki-Järvinen H.* Preserved relative dispersion but blunted stimulation of mean flow, absolute dispersion, and blood volume by insulin in skeletal muscle of patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97(21):2146–2153
- *Madaus G.* Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Band 5: Crataegus. Leipzig 1938 (Nachdruck mediamed Verlag, Ravensburg)
- *Mävers WH, Hensel H.* Veränderungen der lokalen Myokarddurchblutung nach oraler Gabe eines Crataegusextraktes bei nichtnarkotisierten Hunden. *Arzneimittel-Forschung* 1974; 24:783–785
- *Müller A, Linke W, Klaus W.* Crataegus extract blocks potassium currents in guinea pig ventricular cardiac myocytes. *Planta Med* 1999; 65(4):335–339
- *Palombo C, Kozakova M.* Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul Pharmacol* 2016; 77:1–7
- *Peters W, Drüppel V, Kusche-Vihrog K, Schubert C, Oberleithner H.* Nanomechanics and Sodium Permeability of Endothelial Surface Layer Modulated by Hawthorn Extract WS 1442. *PLoS One* 2012; 7(1):e29972
- *Pittler MH, Guo R, Ernst E.* Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23(1):CD005312
- *Pöpping S, Rose H, Ionescu I, Fischer Y, Kammermeier H.* Effect of hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(11):1157–1161
- *Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration.* Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31(19):2338–2350
- *Rieckeheer E, Schwinger RH, Bloch W, Brixius K.* Hawthorn special extract WS® 1442 increases red blood cell NO-formation without altering red blood cell deformability. *Phytomedicine* 2011; 19(1):20–24

- *Schwinger RH, Pietsch M, Frank K, Brixius K.* Crataegus special extract WS 1442 increases force of contraction in human myocardium cAMP-independently. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(5):700–707
- *Steinhoff B.* Weißdorn im Spiegel der Monographien: Vom Arzneibuch und der Kommission E bis zu ESCOP und der WHO. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34(1):14–21
- *Stuhlemmer U.* Der Weißdorn – eine Pflanze nicht nur fürs Herz? *Zeitschrift für Phytotherapie* 2003; 24:117–125
- *Tauchert M, Gildor A, Lipinski J.* Einsatz des hochdosierten Crataegus-extraktes WS 1442 in der Therapie der Herzinsuffizienz Stadium NYHA II. *Herz* 1999; 24(6):465–474
- *Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG.* Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88(4 Pt 1):1456–1462
- *Veveris M, Koch E, Chatterjee SS.* Crataegus spezial extract WS 1442 improves cardiac function and reduces infarct size in a rat model of prolonged coronary ischemia and reperfusion. *Life Sci* 2004; 74(15):1945–1955
- *Waimer F, Stumpf H.* Qualität quantifizierter Pflanzenextrakte. *Dtsch Apoth Ztg* 2006; 146(17):1842–1847
- *Wegener T, Gündling PW, Holubarsch CJF, Mayer JG, Schini-Kerth VB, Schmidt-Trucksäss A, Stange R.* Stellenwert von Weißdornextrakt in der hausärztlichen Praxis – eine aktuelle Standortbestimmung. *MMW – Fortschr Med* 2018; Sonderheft 4/2018
- *Weigl A, Assmus KD, Neukum-Schmidt A, Schmitz J, Zapfe G, Noh HS, Siegrist J.* Crataegus-Spezialextrakt WS 1442 – objektiver Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II. *Fortschr Med* 1996; 114(24):291–296
- *Westphal E, Bös K.* Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten beim moderaten Ausdauertraining unter Crataegus-Spezialextrakt WS® 1442. *Hausarzt* 2008; Suppl 1/08:1–8

- Xia N, Weisenburger S, Koch E, Burkart M, Reifenberg G, Förstermann U, Li H. Restoration of perivascular adipose tissue function in diet-induced obese mice without changing bodyweight. *Br J Pharmacol* 2017; 174(20):3443–3453

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG
Willmar-Schwabe-Straße 4
76227 Karlsruhe
Telefon: 0800 000 52 58
Telefax: 0800 100 95 49

www.crataegutt.de

Stand: Januar 2020

803003902/377349/10000/0120

