

Sonderdruck aus

ISSN 0722-1541

E 1278

Zeitschrift für interdisziplinäre Fortbildung

Nervenheilkunde

3/2005

Schriftleitung: D. Soyka, Kiel • M. Spitzer, Ulm

Migräneprophylaxe mit Petasites (Pestwurz)

Klinik und Pharmakologie eines Spezialtrakts

H. Göbel, R. Pothmann, R. Bauer, U. Danesch

Migräneprophylaxe mit Petasites (Pestwurz)

Klinik und Pharmakologie eines Spezialtrakts

H. Göbel¹, R. Pothmann², R. Bauer³, U. Danesch³¹Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel, ²Klinikum Heidberg, Zentrum für Kinderschmerztherapie, Hamburg, ³Institut für pharmazeutische Wissenschaften, Pharmakognosie, Karl-Franzens-Universität Graz, ⁴Weber & Weber GmbH&CoKG, Forschung & Entwicklung, Herrsching

Schlüsselwörter

Pestwurz, Migräneprophylaxe, Petasine, Lipoxigenase, Zyklooxygenase

Zusammenfassung

Seit vielen Jahrhunderten wird die Pestwurz (*Petasites hybridus*) traditionell bei Schmerzen, Fieber und krampfartigen Zuständen eingesetzt. Pharmakologisch handelt es sich bei dem Pestwurz-Spezialextrakt um einen Lipoxigenase- und selektiven Zyklooxygenase-2-Hemmer. In der heutigen Medizin dient die Pestwurz hauptsächlich zur Prophylaxe von Migräneanfällen. Die Wirksamkeit und Sicherheit eines Pestwurz-Spezial-extrakts aus dem Rhizom wurde in zwei randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien mit mehr als 300 Patienten belegt. Die Zahl der Migräneanfälle konnte deutlich reduziert werden, bei mehr als zwei Drittel aller Patienten um mindestens 50%. Eine vergleichbare Wirkung wurde auch bei 108 Kindern und Jugendlichen in einer offenen Studie gezeigt. Nebenwirkungen sind selten und von milder Natur; überwiegend wurden Magenstörungen wie Ruktus berichtet.

Keywords

Butterbur, migraine prevention, petasins, lipoxigenase, cyclooxygenase

Summary

For many centuries butterbur (*Petasites hybridus*) was traditionally used for conditions like pain, fever and spasms. Pharmacologically, the special butterbur root extract is a lipoxigenase and specific cyclooxygenase-2 inhibitor. Today, butterbur is mainly prescribed for migraine prevention. Efficacy and tolerability of a special butterbur root extract was demonstrated in two randomised, double-blind and placebo-controlled clinical trials with more than 300 patients. Migraine attacks could be significantly reduced. Also, more than two thirds of all patients experienced a reduction of migraine attacks of 50% or greater. A comparable efficacy was also demonstrated in an open trial with 108 children and adolescents. Side effects are rare and of mild nature, gastrointestinal discomfort like eructation is mostly reported.

Migraine prevention with Petasites (Butterbur).
Clinic and pharmacology of a special root extract

Nervenheilkunde 2005; 24: 211–6

Petasites hybridus (Pestwurz) hat als Heilpflanze in der Medizin eine weit zurückreichende Tradition. Schon der griechische Arzt Dioskurides verwendete im 1. Jahrhundert nach Christus Pflanzenteile zur Behandlung von Bauchkoliken, Asthma und Hautgeschwüren. Die Pestwurz erlebte im 20. Jahrhundert eine Renaissance und fand gegen Fieber, Krämpfe, Schmerzen und Asthma Anwendung (1, 3, 14, 34). In der heutigen Medizin wird die Pestwurz in der Form eines speziellen CO₂-Extrakts aus dem Rhizom (Petadolex®) hauptsächlich zur Migräneprophylaxe eingesetzt (4).

Die Hauptinhaltsstoffe der Ausgangspflanze *Petasites hybridus* sind überwiegend Sesquiterpene sowie leberschädigende Pyrrolizidinalkaloide, die im fertigen Spezialextrakt nicht mehr nachweisbar sind. Für die medizinisch beschriebenen Wirkungen werden vor allem die Sesquiterpene Petasin und Isopetasin verantwortlich gemacht. Pharmakologisch-experimentelle Arbeiten belegen die Rolle der Petasine bei der Hemmung der Synthese von Leukotrienen und Kalzium-Kanälen sowie bei der Relaxierung verschiedener glatter Muskelzellen, z.B. der Aorta und Trachea (2, 18, 31, 33). Auch bei der Migräne spielen

entzündungsfördernde Substanzen eine Rolle und das induzierbare COX (Zyklooxygenase)-2-Enzym, verantwortlich für die Synthese von Prostaglandinen, ist bei Migränepatienten erhöht (16, 26). Die Rolle der Petasine bei der Regulation der Prostaglandin-Biosynthese ist nicht eindeutig geklärt.

In dieser Übersichtsarbeit soll die bisher verfügbare Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Petasites-hybridus-Spezialextrakts in der Prophylaxe der Migräne beschrieben werden.

Pharmakologie

Es wurden CO₂-Extrakte mit unterschiedlichem Gehalt an Petasinen (Petasin + Isopetasin) untersucht: Extrakt VZX 269 (2,5% Petasine), Extrakt VZX 274 (31,3%), Extraktmischung VZX 269/270/274 (18,2%) und Extrakt VZX 272 (0,3%). Der zellfreie COX-1- und COX-2-Assay wurde mit isolierten Enzymen durchgeführt (PGHS-1[Prostaglandin-G/H-Synthase-1] aus Samenblasen der Ratte; PGHS-2 aus Schafsplazenta), der LOX (Lipoxygenase)-Assay in Schweineleukozyten in Zellkultur. Die Messung der Metabolite erfolgte mit einem Enzym-Immun-Assay. Primäre Mikrogliazellen wurden aus Wistar-Ratten gewonnen. Für die Western-Blot-Assays wurden lysierte Mikrogliazellen auf einem denaturierenden SDS (Natriumdodecylsulfat)-Polyacrylamidgel aufgetrennt, nach Transfer auf eine Membran mit Antikörpern gegen COX-1, COX-2, p38 MAPK (Mitogen-aktivierte Protein-Kinase), p42 MAPK, p44/42 MAPK, IκBα

ÖSTERREICHISCHE
KOPFSCHMERZGESELLSCHAFTDEUTSCHE
MIGRÄNE- UND
KOPFSCHMERZ-
GESELLSCHAFT

Schattauer

Nervenheilkunde 2005; 24: 211–6

Eingegangen am: 28. Januar 2005; angenommen am: 2. Februar 2005

Nervenheilkunde 3/2005

Tab. 1 IC₅₀-Werte der COX-1- bzw. COX-2-Hemmung verschiedener Pestwurz-Spezialextrakte, von Petasin und Isopetasin sowie Indomethacin (genereller COX-Hemmer) und NS-398 (selektiver COX-2-Hemmer) in einem zellfreien In-vitro-Assay

	COX-1	COX-2
Petasin (µM)	> 400	> 400
Isopetasin (µM)	> 400	> 400
Extrakt VZX 269 (µM/ml)	> 400	30,4
Extrakt VZX 272 (µM/ml)	> 400	60,6
Extrakt VZX 269/270/274 (µM/ml)	> 400	22,6
Extrakt VZX 274 (µM/ml)	> 400	20,0
Indomethacin (µM)	0,9	0,8
NS-398 (µM)	50,7	2,6

Tab. 2 IC₅₀-Werte der LOX-Hemmung verschiedener Pestwurz-Spezialextrakte sowie von Isopetasin in Schweineleukozyten in vitro

	LOX
Isopetasin (µM)	17,8
Extrakt VZX 269 (µM/ml)	9,9
Extrakt VZX 272 (µM/ml)	15,2
Extrakt VZX 269/270/274 (µM/ml)	15,7
Extrakt VZX 274 (µM/ml)	13,6

(hemmendes Protein kappa-B-alpha) hybridisiert und mit einem Chemoluminiszenz-Reagenz detektiert. Alle Bestimmungen erfolgten zweifach mit mehreren Konzentrationen und in mindestens 3 verschiedenen Experimenten.

Alle getesteten Extrakte (11) zeigten im zellfreien System nur eine minimale Hemmwirkung auf die konstitutiv exprimierte COX-1 (IC₅₀ > 400 µg/ml). Im Gegensatz dazu wurde die induzierbare COX-2 signifikant durch alle Extrakte gehemmt (Tab. 1). Die Hemmwirkung war unabhängig vom Petasinegehalt. Isoliertes Isopetasin hemmt weder die COX-1 noch die COX-2 (IC₅₀ > 400 µM). Die Hemmung der Leukotrienfreisetzung aus Schweineleukozyten war ebenfalls unabhängig vom Petasin- und Isopetasingehalt (Tab. 2).

Auch in Mikrogliazellen der Ratte hemmten alle Extrakte die COX-2-vermittelte Bildung von PGE₂ dosisabhängig (11). Die IC₅₀-Werte der Extrakte waren vergleichbar und daher vom Petasinegehalt unabhängig (5,8 µg/ml [VZX 269/270/274], 2,4 µg/ml [VZX 269] und 4,6 µg/ml [VZX 274]).

Die Hemmung der COX-2-Enzyme erfolgt auf der Ebene der Genexpression oder der Translation (11). Nach Inkubation von Mikrogliazellen mit dem Extrakt VZX

269/270/274 konnte kein COX-2-Protein in einem Western-Blot festgestellt werden. Die Hemmung ist nicht auf eine allgemeine Toxizität des Extrakts auf die Mikrogliazellen zurückzuführen, da die Synthese der COX-1 nicht gehemmt wurde.

Die Expression der COX-2 kann durch verschiedene Signalübertragungsketten wie p38 MAPK, p42/44 MAPK und NF-κB (nuklearer Faktor kappa B) kontrolliert werden. Sowohl der Extrakt VZX 269/270/274 wie auch VZX 274 hemmten die induzierte Phosphorylierung und damit Aktivierung der p42/44 MAPK. Die Aktivierung der p38 MAPK und die Degradierung von IκBα waren nicht betroffen (11).

Klinische Studien

Zur klinischen Wirksamkeit des Petasites-hybridus-Spezialextrakts in der Vorbeugung der Migräne liegen zwei Studien vor (7, 19). In einer kontrollierten randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten monozentrischen Studie (7) wurden 60 Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren eingeschlossen, 10% hatten schon vorher eine Migräneprophylaxe durchgeführt, jedoch nicht mit Petasites hybridus.

Voraussetzung für die Studienaufnahme war eine Migräne mit oder ohne Aura nach den Kriterien der International Headache Society (IHS). Ein- und Ausschlusskriterien richteten sich ebenfalls nach der IHS. Nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase schloss sich eine 12-wöchige Behandlungsphase an, während der die Patienten entweder zweimal täglich Placebo oder 50 mg eines CO₂-Spezialextrakts aus dem Rhizom der Pestwurz erhielten. Der Extrakt enthält ein Minimum von 15% Petasinen; lebertoxische Pyrrolizidinalkaloide sind im Extrakt nicht nachweisbar.

Weiterhin wurde eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte multizentrische dreiarmlige Parallelgruppenstudie in 9 Praxen oder Spezialkliniken in Deutschland und den USA durchgeführt (19). 245 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren wurden in die 4-wöchige Run-in-Phase eingeschlossen, 202 Teilnehmer beendeten die Studie protokollgemäß. Im Durchschnitt litten die Studienteilnehmer seit mehr als 20 Jahren an Migräne. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren analog zu denen der Monozenter-Studie. 28% der Patienten hatten schon vorher eine Prophylaxe mit unterschiedlichen Medikamenten außer Petasites durchgeführt, die jedoch mindestens 3 Monate vor Beginn der Run-in-Phase abgeschlossen sein musste. Akutmittel waren wie auch in der Monozenter-Studie sowohl in der Run-in-Phase als auch während der gesamten Studie erlaubt. Die Behandlung der Patienten erfolgte über 4 Monate mit entweder zweimal täglich 50 mg oder 75 mg CO₂-Spezialextrakt oder Placebo.

Eine dritte Studie erfolgte mit 112 Kinder und Jugendlichen (22). Die 4-monatige prospektive, offene Studie wurde in 13 Arztpraxen und 5 Kinderkliniken mit dem CO₂-Spezialextrakt durchgeführt. 108 Patienten konnten ausgewertet werden: 29 Kinder im Alter zwischen 6 und 9 Jahren und 79 Jugendliche zwischen 10 und 17 Jahren. Alle Kinder/Jugendliche litten an schwerer Migräne nach den Kriterien der International Headache Society (IHS), die seit mindestens einem Jahr bestand. Die Dosierung der 25-mg-Kapseln wurde vom Arzt vorgegeben, folgende Empfehlungen wurden ausgesprochen: täglich 2 × 1 Kapsel

(6-9 Jahre) oder 2 × 2 Kapseln (10-17 Jahre). Ab dem dritten Monat konnte die Dosis bei Nicht-Respondern auf täglich 3 × 1 Kapsel (6-9 Jahre) oder 3 × 2 Kapseln (10-17 Jahre) erhöht werden.

Studienergebnisse

Monozenter-Studie mit Erwachsenen

Die Anzahl der Migräneattacken konnte nach 2-monatiger Behandlung um maximal 52% gesenkt werden (7). Die Anzahl der Migränetage, die Dauer sowie die Intensität der Attacken wurden ebenfalls durch die Therapie mit dem Pestwurz-Spezialextrakt gesenkt (Tab. 3). Nach 2 Monaten hatten 66% der Patienten eine Reduktion der Migräneattacken von mindestens 50%; am Ende der Behandlung betrug die Zahl der Responder 45%. Weiterhin sank in der Verum-Gruppe die Zahl der Patienten, die zusätzliche Akutmittel einnahmen, um mehr als die Hälfte (von 44% auf 18%), während sie in der Placebo-Gruppe beinahe konstant blieb (von 27% auf 26%). Eine konfirmatorische Multivariat-Analyse zur Wirksamkeit unter Berücksichtigung sämtlicher Variablen und Zeitpunkte belegt die statistisch signifikante Überlegenheit des Pestwurz-Spezialextrakts über Placebo ($p < 0,0001$).

In der Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet. Dies ist ungewöhnlich, kann aber durch die Tatsache erklärt werden, dass es sich bei der Studienpopulation um gesunde und junge Patienten im durchschnittlichen Alter von 29 Jahren handelte.

Multizenter-Studie mit Erwachsenen

Die konfirmatorische Hauptzielvariable war die Reduktion der Anzahl der Migräneattacken pro Monat, berechnet über den gesamten Behandlungszeitraum von 4 Monaten als prozentuale Veränderung zur Baseline (19). Sie betrug für Patienten, die 2 × 75 mg Pestwurzextrakt einnahmen, 45% im Vergleich zu einer Reduktion von 28% in der Placebo-Gruppe ($p = 0,005$).

Tab. 3 Primäre Wirksamkeitsparameter, berechnet als prozentuale Änderung zur Baseline (Mittelwerte) nach einer Behandlungszeit von 4, 8 und 12 Wochen in der Monozenter-Studie

		4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
Anzahl der Attacken	Petasites 100 mg	-38,5%	-51,7%	-33,7%
	Placebo	-8,4%	-8,4%	-8,6%
Tage mit Attacken	Petasites 100 mg	-39,6%	-53,0%	-35,3%
	Placebo	-5,9%	-9,0%	-11,0%
Dauer der Attacken	Petasites 100 mg	-10,8%	-26,2%	-16,7%
	Placebo	+1,2%	-8,6%	-1,6%
Intensität der Attacken	Petasites 100 mg	-23,2%	-35,7%	-19,1%
	Placebo	-9,1%	-9,0%	-6,3%

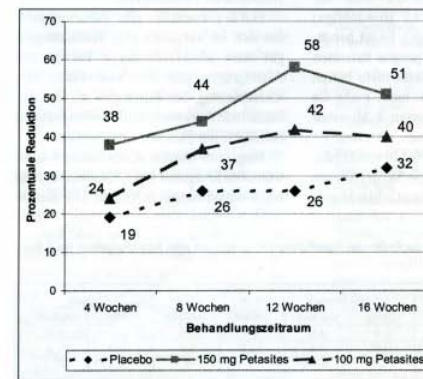
Die Patienten, die 2 × 50 mg Pestwurzextrakt einnahmen, zeigten eine Abnahme in der Attackenhäufigkeit um 32% ($p = 0,43$ vs. Placebo).

Der maximale Behandlungserfolg zeigte sich im dritten Monat: Die Reduktion der Attacken lag in der 2 × 75-mg-Gruppe bei 58%, in der 2 × 50-mg-Gruppe bei 42% und in der Placebo-Gruppe bei 28%. Der Unterschied zu Placebo war in der 2 × 75-mg-Gruppe für alle Monate außer dem zweiten Monat statistisch signifikant (Abb. 1).

Patienten mit einer mindestens 50%-igen Reduktion der mittleren Attackenhäufigkeit pro Monat wurden als Therapie-responder definiert. Über den gesamten Behandlungszeitraum lag die Zahl der Therapie-responder in der 2 × 75-mg-Gruppe statistisch signifikant über jener der Placebo-Gruppe. Nach 3 Monaten Behandlung

war bei 71% aller Patienten der 2 × 75-mg-Gruppe die Zahl der Attacken um mindestens 50% vermindert. Die Einnahme von 2 × 50 mg Pestwurzextrakt führte im Vergleich zu Placebo zu keiner statistischen Signifikanz (Abb. 2).

Der Pestwurz-Spezialextrakt wurde sehr gut vertragen. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse waren schwach oder moderat in der Ausprägung und kamen in allen Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit vor; nur Rukts kam statistisch signifikant häufiger in den beiden Pestwurz-Gruppen vor. Auch bei den Laborwerten (SGOT [AST], SPGT [ALT], GGT) gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

**Abb. 1** Mittlere prozentuale Reduktion der Attackenfrequenz gegenüber Baseline in der Multizenter-Studie

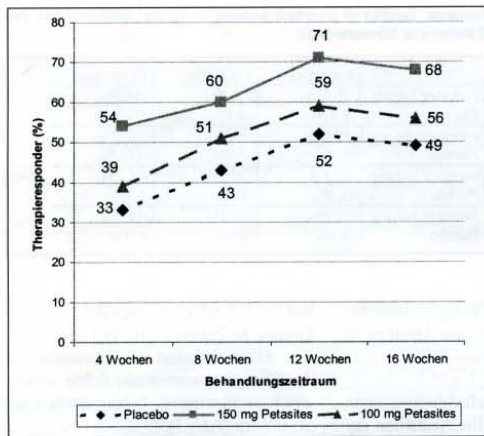


Abb. 2
Prozentualer Anteil der Patienten mit einer Attackenreduktion von mindestens 50% (Therapiereponder) gegenüber Baseline in der Multizenter-Studie

Offene Studie mit Kindern und Jugendlichen

Die Auswertung erfolgte getrennt nach Kindern (6-9 Jahre) und Jugendlichen (10-17 Jahre). Im Vergleich zur Baseline konnte die Zahl der monatlichen Migräneattacken nach 4 Monaten Behandlung in beiden Altersgruppen deutlich gesenkt werden (Tab. 4). In den 3 Monaten vor Studienbeginn betrug die Attackenhäufigkeit 9,4 bzw. 9,7. Nach der 4-monatigen Behandlung mit dem Pestwurz-Spezialextrakt sank die Attackenhäufigkeit auf 4,0 (6-9-Jährige) bzw. auf 5,8 (10-17-Jährige). Es ist beachtenswert, dass 12 von 59 jungen Patienten unter Pestwurz keine Attacke mehr hatten und mehr als die Hälfte nicht mehr als 2 Attacken in den gesamten 4 Monaten hatte.

Insgesamt war bei 85,7% (18 von 21) der jüngeren und 74,1% (43 von 58) der älteren Patienten die Zahl der monatlichen Migrä-

neattacken um mindestens 50% reduziert. Durch die Behandlung mit dem Pestwurz-Spezialextrakt konnte auch die Dauer der Migräneattacken von 10 Stunden vor Studienbeginn auf etwas mehr als 6 Stunden gesenkt werden (Tab. 4). Ein intraindividueller Vergleich der Dauer des letzten Anfalls vor Studienbeginn mit der Dauer des letzten Anfalls unter Behandlung zeigt, dass 66,7% (10 von 15) der Kinder und 61,1% (22 von 36) der Jugendlichen eine verkürzte Anfallsdauer hatten. Allerdings wurde von 25% der Patienten eine erhöhte Anfallsdauer beobachtet.

91,8% (78 von 85) aller Patienten fühlten sich im Vergleich zum Studienbeginn gut oder besser. Jeweils 1 Patient pro Altersgruppe gab eine wesentliche Verschlechterung des Zustandes an. Der behandelnde Arzt wertete die Verträglichkeit bei 98,2% der Patienten als exzellent.

Insgesamt wurden in der Studie 8 unerwünschte Ereignisse bei 8 Patienten berichtet, 4 davon betrafen Ruktus. Die Kausa-

lität zum Pestwurz-Spezialextrakt wurde in 3 Fällen von Ruktus, und in je einem Fall von Übelkeit bzw. Bauchweh als wahrscheinlich angegeben. Keines der unerwünschten Ereignisse führte zum Studienabbruch.

Diskussion

Wirksamkeit

Die Ergebnisse der internationalen Multizenter-Studie bestätigen die Daten der ersten monozentrischen Studie und zeigen, dass der Pestwurz-Spezialextrakt ein wirksames und verträgliches Prophylaktikum bei Migräne darstellt (7, 19, 22). Bei einer Dosierung von 2 x 75 mg täglich war die Reduktion der monatlichen Attackenzahl deutlich und signifikant besser und die Anzahl der Responder deutlich und signifikant höher als in der Placebogruppe. Im Gegensatz zur Monozenter-Studie waren die Ergebnisse der 2 x 50-mg-Dosierung statistisch nicht signifikant. Der Grund dafür könnte die hohe Placeborate der Multizenter-Studie sein.

Der Behandlungseffekt der 2 x 75-mg-Dosis ist vergleichbar mit der anderer synthetischer Migräneprophylaktika wie Propranolol, Metoprolol, Flunarizin, Topiram und Valproinsäure (5, 6, 27, 17). Je nach Studie und Substanz wurden 27% bis 51% Attackenreduktion erreicht. Die maximale Reduktion nach 3 Monaten betrug unter Petasites 58%. Ähnliches gilt für die Anzahl der Therapiereponder, die maximal 71% unter Petasites und zwischen 36% und 71% in Studien mit synthetischen Prophylaktika betrug.

Auch bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 18 Jahren zeigt der spezielle Pestwurzextrakt in einer Dosierung von 50 mg bis 150 mg täglich eine vergleichbare Wirkung und Verträglichkeit wie in beiden kontrollierten Erwachsenenstudien. Zwar sind die Studiendesigns nicht direkt vergleichbar, dennoch ist die Konsistenz der Effektgrößen in allen drei Studien ein deutliches Indiz für eine Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen, auch wenn es sich hierbei um eine offene Studie handelt.

Prophylaktische Medikamente für Erwachsene sind bei Kindern überwiegend ohne Wirkung oder die Studienergebnisse sind widersprüchlich (9). Flunarizin ist das einzige Prophylaktikum, das in mehr als einer randomisierten Studie wirksam war (28, 29). Die Anzahl der Therapiereponder in der offenen Petadolex-Kinderstudie (74% - 86%) war sogar höher als in der Flunarizin-Studie (66%). Es ist bekannt, dass offene Studien bessere Ergebnisse ergeben als randomisierte und doppelblinde Placebo-Studien. Die Tatsache, dass die Effektgrößen in der Petasites-Studie größer und nicht kleiner waren, ist ein weiteres Indiz für die Wirksamkeit des speziellen Pestwurzextrakts bei Kindern und Jugendlichen. Auch im Vergleich mit offenen Studien ist der Pestwurz-Spezialextrakt zumindest gleichwertig mit anderen synthetischen Prophylaktika. In den beiden Studien mit je 13 Kindern war Flunarizin in 54 bzw. 80% der Kinder effektiv (10, 15). In einer offenen Studie mit Pizotifen bei 187 Kindern wurde eine Responderate von 70% beschrieben (30), jedoch sind die Ergebnisse aus randomisierten Studien widersprüchlich (13, 24).

Verträglichkeit

Der Pestwurz-Spezialextrakt wurde sowohl von Erwachsenen wie von Kindern/Jugendlichen gut vertragen. Außer leichten gastrointestinalen Beschwerden wie Ruktus traten keine nennenswerten unerwünschten Ereignisse auf. Dies wird durch die Erfahrung seit der Markteinführung bestätigt (4). Seit 1972 bis Juni 2004 sind 138 Verdachtsfälle einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gemeldet worden. Aufgrund von Verkaufszahlen liegt die mit Petadolex® behandelte Patientenzahl ab 1992 bei 763.000 Patienten. Daraus ergibt sich eine Nebenwirkungsrate (Verdachtsfälle) von weniger als 0,02%. In der gesamten Zeitspanne wurden 6 Verdachtsfälle einer Hepatitis bei einer Einnahme von über 5 Wochen gemeldet. Diese Verdachtsfälle wurden von unabhängigen, ausgewiesenen Experten der Hepatologie und Histopathologie bewertet. Lediglich in 2 reversiblen Fällen wurde durch das Expertengremium

der Zusammenhang mit dem Pestwurz-Spezialextrakt als wahrscheinlich beurteilt. In Anbetracht der verkauften Packungen ergibt sich eine Inzidenz der Hepatitis-Verdachtsfälle von 0,8 pro 100.000. Dieser Wert liegt weit unter den für frei verkäufliche nichtsteroidale Schmerzmittel (z.B. Diclofenac, Ibuprofen) beschriebenen Hepatitis-Inzidenzen, die je nach Substanz und Untersuchung zwischen 1,6 und 7,0 pro 100.000 betragen (21, 23). Da im Pestwurz-Spezialextrakt keine Pyrrolizidinalkaloide mehr nachweisbar sind oder der Grenzwert an zulässigen Pyrrolizidinalkaloiden von 0,1 µg für die Tagesdosis deutlich unterschritten wird, ist ein hepatotoxisches Risiko durch Pyrrolizidinalkaloide auszuschließen.

Wirkmechanismus

Der für die Prävention von Migräne verantwortliche Mechanismus des Pestwurz-Spezialextrakts ist nicht bekannt. In-vitro-Studien und zellfreie Versuche mit dem Extrakt belegen eine entzündungshemmende Wirkung über die Hemmung der Leukotrien- und Prostaglandinsynthese. Da Leukotriene und andere proinflammatorische Mediatoren bei der Migräne eine Rolle spielen, könnten diese Mechanismen für die Wirkung relevant sein (26). Auch das Enzym COX-2 ist bei Migräne erhöht (16). Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, dass der Pestwurzextrakt die Prostaglandinfreisetzung in Mikrogliazellen durch eine spezifische Synthesehemmung des COX-2-Enzyms unterbinden kann (11). Die Regulation des Gens für COX-2 erfolgt durch verschiedene Signale (20). Zumindest die Signalübertragung über p42/44 MAPK scheint ein Mechanismus zu sein, über den der Pestwurzextrakt die COX-2-Synthese in Mikrogliazellen hemmt. Daneben besteht auch die Möglichkeit, dass die COX-2 direkt von Bestandteilen des Pestwurz-Extrakts gehemmt wird, wie die zellfreie Assay zeigen.

Ein weiterer Wirkmechanismus könnte die Beeinflussung des Kalziumeinstroms in die Zelle sein. Es ist gezeigt worden, dass isoliertes Petasin, nicht jedoch Iso- oder

Neopetasin, den Kalziumeinstrom und dadurch die Aktivierung der 5-Lipoxygenase in humanen Eosinophilen hemmt (31). In Myozyten, Aorten- oder Trachearingen wird die Hemmung des Kalziumeinstroms durch Pestwurz-Extrakte und verschiedene Petasine als mögliche Ursache für die spasmolytische und relaxierende Aktivität diskutiert (8, 18, 33). Es ist denkbar, dass der spasmolytische Aspekt auch bei der Migräneprophylaxe eine Rolle spielen kann.

Die beobachteten Hemmwirkungen des Pestwurz-Spezialextrakts sowohl auf die LOX in Mikrogliazellen als auch auf die COX in Mikrogliazellen sind unabhängig vom Petasingehalt. Dies bedeutet, dass neben Petasin und Isopetasin noch weitere Stoffe des Extrakts bei der Regulation der Entzündungshemmung beteiligt sind, denn zumindest in humanen Leukozyten und Eosinophilen bewirken isoliertes Petasin und Isopetasin eine Hemmung der Leukotriensynthese (25, 31). Die Charakterisierung und Isolierung der aktiven Inhaltsstoffe des Pestwurz-Spezialextrakts wird darüber Auskunft geben können.

Literatur

1. Barsom S. Behandlung von Koliken und Spasmen in der Urologie mit einem pflanzlichen Spasmolytikum. *Erfahrungsheilkunde* 1986; 35: 1-11.
2. Bickel D, Roder T, Bestmann HJ, Brune K. Identification and characterization of inhibitors of peptidoleukotriene-synthesis from Petasites hybridus. *Planta Med* 1994; 60: 318-22.
3. Danesh U. Petasites hybridus (Butterbur root) extract in the treatment of asthma – an open trial. *Altern Med Rev* 2004; 9: 54-62.
4. Danesh U, Rittinghausen R. Safety of a patented special butterbur root extract for migraine prevention. *Headache* 2003; 43: 76-8.
5. Diener HC, Hartung E, Chruschik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, Latta G, Hauke W, Study Group. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 2001; 21: 120-8.
6. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, De Beukelaer F. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002; 22: 209-21.
7. Diener HC, Rahlfs VW, Danesh U. The First Placebo-Controlled Trial of a Special Butterbur Root Extract for the Prevention of Migraine:

Tab. 4 Wirksamkeitsparameter der Kinder- und Jugendlichenstudie vor und nach einer Behandlungsdauer von 4 Monaten (Mittelwerte)

	6-bis 9-Jährige		10- bis 17-Jährige		Gesamt	
	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
Attackenhäufigkeit	9,4	4,0	9,7	5,8	9,6	5,3
Migränedauer (Stunden)	9,6	7,3	10,2	6,4	10,0	6,5
Therapiereponder (%)	-	85,7	-	74,1	-	77,2

- Reanalysis of Efficacy Criteria. *Eur Neurol* 2004; 51: 89-97.
8. Esberg LB, Wang GJ, Lin YL, Ren J. Iso-S-petasin, a hypotensive sesquiterpene from *Petasites formosanus*, depresses cardiac contraction and intracellular Ca^{2+} transients in adult rat ventricular myocytes. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 103-7.
 9. Evers S. Drug treatment of migraine in children: a comparative review. *Paediatr Drugs* 1999; 1: 7-18.
 10. Ferrière G. Flunarizine in the prophylactic treatment of paediatric migraine. *Cephalalgia* 1985; 5 [suppl 3]: 176-7.
 11. Fiebich BL, Grozdeval M, Hess S, Hüll M, Danesch U, Bodensieck A, Bauer R. Petasites hybridus extracts inhibit COX-2 and PGE2 release by direct interaction with the enzyme and by preventing p42/44 MAP kinase activation in rat primary microglial cells. *Planta Med* 2004; accepted for publication.
 12. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Walker AM, Lueck L. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *BMJ* 1992; 305: 865-8.
 13. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sandomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. *Eur Neurol* 1986; 25: 32-5.
 14. Gruia FS. Zur biologischen Schmerzbehandlung. Ergebnisse einer Praxisstudie am Beispiel eines Phytotherapeutikums. *Erfahrungsheilkunde* 1986; 35: 396-401.
 15. Guidetti V, Moscato D, Ottaviano S, Fiorentino D, Fornara R. Flunarizine and migraine in childhood. An evaluation of endocrine function. *Cephalalgia* 1987; 7: 263-6.
 16. Hershey AD, Tang Y, Powers SW, Kabbouche MA, Gilbert DL, Glauser TA, Sharp FR. Genomic abnormalities in patients with migraine and chronic migraine: preliminary blood gene expression suggests platelet abnormalities. *Headache* 2004; 44: 994-1004.
 17. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103-8.
 18. Ko W, Lei C, Lin Y, Chen C. Mechanisms of relaxant action of S-petasin and S-isopetasin, sesquiterpenes of *Petasites formosanus*, in isolated guinea pig trachea. *Planta Med* 2001; 67: 224-9.
 19. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63: 2240-4.
 20. Luo SF, Wang CC, Chien CS, Hsiao LD, Yang CM. Induction of cyclooxygenase-2 by lipopolysaccharide in canine tracheal smooth muscle cells: involvement of p42/p44 and p38 mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB pathways. *Cell Signal* 2003; 15: 497-509.
 21. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA. The increased risk of hospitalizations for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology* 1993; 4: 496-501.
 22. Pothmann R, Danesch U. Migraine Prevention in Children and Adolescents. Results of an Open Study With a Special Butterbur Root Extract. Headache, accepted for March 2005.
 23. Teschke R. Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen. In: Toxische Lebererkrankungen. Stuttgart, New York: Thieme 2001.
 24. Salmon MA. Pizotifen (BC.105. Sandomigran) in the prophylaxis of childhood migraine. *Cephalalgia* 1985; 5 (Suppl 3): 178.
 25. Scheidegger C, Dahinden C, Wiesmann U. Effects of extracts and of individual components from *Petasites* on prostaglandin synthesis in cultured skin fibroblasts and on leucotriene synthesis in isolated human peripheral leukocytes. *Pharm Acta Helv* 1998; 72: 376-8.
 26. Sheftell F, Rapoport A, Weeks R, Walker B, Gammerman I, Baskin S. Montelukast in the prophylaxis of migraine: a potential role for leukotriene modifiers. *Headache* 2000; 40: 158-63.
 27. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 490-5.
 28. Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-6.
 29. Sorge F, Marano E. Flunarizine V. Placebo in childhood migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1985; 5 (Suppl 2): 145-8.
 30. Symon DNK, Russell G. The general paediatrician's view of migraine: a review of 250 cases. In: Lanzi G, Balottin U, Cernibori A (eds). Headache in children and adolescents. Amsterdam: Elsevier 1989; 61-6.
 31. Thomet OA, Wiesmann UN, Blaser K, Simon HU. Differential inhibition of inflammatory effector functions by petasin, isopetasin and neopetasin in human eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1310-20.
 32. Van der Kuy P, Lohman J. A quantification of the placebo response in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2002; 22: 265-70.
 33. Wang G-J, Shum AY-C, Lin Y-L, et al. Calcium channel blockade in vascular smooth muscle cells: major hypotensive mechanism of S-petasin, a hypotensive sesquiterpene from *Petasites formosanus*. *J Pharm Exp Ther* 2001; 297: 240-6.
 34. Ziolo G, Samochewicz L. Study on clinical properties and mechanism of action of Petasites in bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis. *Pharm Acta Helv* 1998; 72: 359-80.

Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Horst G. Göbel
 Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel
 Heikendorfer Weg 9-27, 24149 Kiel
 Tel. 04 31 / 200-99 65
 Fax 04 31 / 200-99 35
 E-Mail: hg@schmerzlinik.de