

Pestwurz in der Behandlung der Migräne

Eine Übersicht

S. Evers

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Schlüsselwörter

Migräne, Pestwurz, Prophylaxe

Zusammenfassung

Pestwurz wird in der Medizingeschichte seit der Antike als Heilpflanze bei verschiedenen Indikationen eingesetzt. In den letzten Jahren sind die biochemischen Mechanismen der Wirkung von Pestwurz teilweise aufgeklärt worden. Zuletzt hat sich klinisch insbesondere die Indikation Migräneprophylaxe durchgesetzt und ist mit den Verfahren der evidenzbasierten Medizin untersucht worden. Dabei hat sich in zwei Studien konsistent eine Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe gezeigt. Der signifikante Unterschied zu Placebo in der Responderrate lag dabei zwischen 19 und 30%. Am häufigsten sind gastrointestinale Nebenwirkungen. Erhöhungen von Leberenzymen durch die Einnahme von Pestwurz sind kontrovers diskutiert worden. In placebo-kontrollierten Studien lag die Rate der reversiblen Leberwerterhöhungen unter 10%; in dem Melderegister der Nebenwirkungen sind bei geschätzten 75 000 Patientenjahren sechs Fälle eines möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhangs der Einnahme von Pestwurz und Lebererkrankungen dokumentiert.

Keywords

Migraine, petasites, prophylaxis

Summary

Petasites has been used in the history of medicine since antiquity in different indications. In the past years, even some biochemical mechanisms of the therapeutic efficacy of petasites have been detected. In particular, migraine prophylaxis as an indication for petasites has been investigated in evidence-based trials. Two placebo controlled trials have shown consistently an efficacy of petasites in migraine prophylaxis. The significant difference to placebo was between 19 and 30% with respect to responder rate. The most frequent side effects of petasites are gastrointestinal complaints. Elevation of liver enzymes caused by petasites have been discussed controversy. In the placebo controlled trials, the rate of reversible elevation of liver enzymes was lower than 10%. In the register of all reported adverse events, six cases of a liver disease with a possible or probable causal relationship to the intake of petasites have been documented.

den Einsatz von Pestwurz in der Migräneprophylaxe dargestellt werden (wenn nicht anders angegeben bezogen auf das Extrakt des Präparates Petadolex®). Dabei sollen auch, wie für chemisch definierte Substanzen üblich, die pharmakologischen Grundlagen und die Nebenwirkungen kritisch analysiert werden. Pestwurz soll als Beispiel dafür dienen, dass auch naturheilkundliche Stoffe wissenschaftlich bewertet werden können.

Geschichte

In prähistorischen Stätten (so im Hallstätter Salzberg) gefundene gebündelte Laubblätter von Petasites weisen bereits auf eine Bedeutung der Pflanze vor der Antike hin. Sicher ist Pestwurz in der Antike als Heilpflanze eingesetzt worden. Der Name Petasites stammt von Dioskurides, der die Blätter mit einem breitkrempigen Hut (griech. πετασος) verglich. Die englische Bezeichnung „butterbur“ stammt von dem Gebrauch in England, Butterstücke während der heißen Jahreszeit in die Blätter der Pflanze einzupacken. Die Pflanze wurde in der Heilkunde angewendet, insbesondere die Blätter wurden bei Entzündungen, Geschwüren und Wunden aufgelegt. So schreibt z. B. Dioskurides: „Das Blatt wirkt fein gestoßen als Umschlag gegen bösartige und krebsige Geschwüre.“

Im Mittelalter diente sie vor allem wegen ihrer diaphoretischen (schweißtreibenden) Wirkung und wegen des übelriechenden Geruchs als Mittel gegen die Pest, die häufig mit Schwitzkuren therapiert wurde. Daher stammt wahrscheinlich auch die Bezeichnung Pestwurz, die auf Paracelsus und Leonhard Fuchs zurückgeht. Eine andere Entstehung der Bezeichnung kann eine volksetymologische Umdeutung von Petasites sein. Lonicerus bezeichnete in seinem „Kreuterbuch“ 1564 Pestwurz als gutes Diaphoretikum, Diuretikum, Antiasthmikum, Emme-

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Stefan Evers
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster
Fax 0251/8348181
everss@uni-muenster.de

Petasites in the treatment of migraine – a review

Nervenheilkunde 2009; 28: 548–552
Eingegangen am: 14. Dezember 2008;
angenommen am: 16. Dezember 2008

Bei der Behandlung von Kopfschmerzen und Migräne werden von den Patienten immer wieder Substanzen aus dem naturheilkundlichen bzw. phytopharmakologischen Bereich angefragt. Obwohl es eine Fülle von Angeboten und Therapieversprechen gibt, kann nur

für sehr wenige Substanzen eine Einschätzung auf Grundlage seriöser wissenschaftlicher Studien gegeben werden. Eine dieser Substanzen ist Pestwurz (Petadolex®) bzw. *Petasites hybridus* (butterbur root). In dieser Übersicht soll die gegenwärtige Evidenz für

nagogum und Wurmmittel, äußerlich lässt er sie als Wundheil- und hautreinigendes Mittel anwenden. Matthiolus bezeichnet Pestwurz in einem „New-Kreuterbuch“ 1626 als „wider die Pestilenz behülflich, denn sie jagt das Gift mit Gewalt durch den Schweiß“, auch gegen Uteruskoliken sei sie dienlich. Nach von Haller (Medicin. Lexicon, 1755) wird „vorzüglich die Wurzel gerühmet, als eine Herzstärkende und Gifftreibende Arznei“. Im 18. Jahrhundert wurde die Pestwurz von den höher gestellten Damen als Schönheitswässerchen eingenommen.

Pestwurz hat eine Neuentdeckung in der Mitte des 20. Jahrhunderts erlebt und wird seitdem als CO₂-Extrakt aus der Pflanzewurzel verwendet. In Deutschland wurde es 1972 eingeführt. Seit 1988 befindet es sich in der Nachzulassung, da zu diesem Zeitpunkt das Auszugsmittel gewechselt worden ist. Es ist apothekenpflichtig und kann nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschrieben werden. Zugelassen ist es als Spasmoanalgetikum bei Migräne, Spannungskopfschmerz, Nacken- und Rückenschmerzen und bei Asthma.

Pharmakologie

Verwendet wird der unterirdische Wurzelstock der Pflanze (*Petasitidis rhizoma*), die Blätter (*Petasitidis folium*) werden nicht mehr verwendet. Der Extrakt aus der Wurzel (exakte Beschreibung: Extr. *Petasitidis e. rad* 28 – 44 : 1, quantifiziert auf = 15% Petasin und Isopetasin, Auszugsmittel Kohlendioxid) enthält hauptsächlich Sesquiterpene (z. B. Petasin, Iso- und Neopetasin), etherische Öle und als unerwünschte Bestandteile Pyrrolizidin-Alkaloide. Letztere werden aufgrund ihrer Toxizität gemäß dem per BfArM-Bescheid festgelegten Grenzwert unter 0,1 µg in der Tageshöchstdosis von Petadolex abgereichert. Zu den therapeutisch wirksamen Bestandteilen zählt das Petasin als aktive Markersubstanz. Der Extrakt ist daher auf ≥ 15% Anteil von Petasin und Isopetasin quantifiziert. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt bei ca. 60 ng/ml. Die LD₅₀-Dosis dieses Pestwurzpräparates liegt bei 2 500 mg/kg bei der Ratte.

Aufgrund medizinischer Beobachtungen und Erfahrungen mit Pestwurz, die eine spasmolytische und antiinflammatorische Wirkung nahe legen (2–4, 16), wurde der

Weißer Pestwurz
(Quelle: Pixelio.de,
Bollinger Hanspeter)



CO₂-Pestwurzextrakt in experimentellen Systemen auf diese Mechanismen hin untersucht. In-vitro-Studien und zellfreie Versuche mit dem Extrakt belegen eine antiinflammatorische Wirkung über die Hemmung der Leukotrien- und Prostaglandinsynthese. Experimente in einem zellfreien COX-1- und COX-2-Assay mit Messung der Prostaglandinsynthese zeigten eine minimale Hemmwirkung der konstitutiv exprimierten COX-1. Im Gegensatz dazu wurde die induzierbare COX-2 signifikant gehemmt (15). Diese Eigenschaft des Pestwurzextrakts konnte auch in lebenden Zellen nachgewiesen werden. In Mikrogliazellen der Ratte in Zellkultur hemmt der Extrakt dosisabhängig die COX-2 vermittelte Bildung von PGE₂. Die Hemmung des COX-2-Enzyms erfolgt auf der Ebene der Genexpression oder der Translation. Nach Inkubation von Mikrogliazellen mit dem Extrakt konnte kein COX-2-Protein in einem Western-Blot nachgewiesen werden. Die Hemmung ist nicht auf eine allgemeine Toxizität des Extrakts auf die Mikrogliazellen zurückzuführen, da die Synthese der COX-1 nicht gehemmt wurde (15). Die Expression der COX-2 kann durch verschiedene Signalübertragungsketten wie p38 MAPK, p42/44 MAPK und NF-κB kontrolliert werden. Es konnte mittels Western-Blot gezeigt werden, dass der Extrakt die induzierte Phosphorylierung und damit Aktivierung der p42/44 MAPK hemmt. Die Aktivierung der p38 MAPK und von IκBα waren ebenfalls betroffen. Neben Prostaglandinen spielen auch Leukotriene eine entscheidende Rolle bei Entzündungsprozessen. In kultivierten

Schweineleukozyten konnte die Synthese von Leukotrien B₄ dosisabhängig durch den Pestwurzextrakt gehemmt werden.

Die spasmolytische Wirksamkeit des Pestwurzextraktes wurde experimentell an unterschiedlichen glatten Muskelzellen (Magen-Darm-Trakt, Blutgefäße, Uterus, Harntrakt), die aus dem Meerschweinchen präpariert waren, untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die Hemmung der durch verschiedene Agonisten hervorgerufenen Verkrampfung der glatten Muskelzellen rezeptorunabhängig ist. Auch an isolierten Ringen der Meerschweinchentrachea konnte der Pestwurzextrakt die durch Carbachol hervorgerufenen Kontraktionen auf nicht kompetitive Weise hemmen. In der Literatur wird hauptsächlich den Petasinen die pharmakologisch-therapeutische Wirkung zugeschrieben (1, 4, 20, 41, 44). Pharmakokinetische Untersuchungen mit einem Petasinantikörper an 24 Probanden zeigten eine rasche und dosisabhängige Resorption der Petasine. Der mittlere Zeitpunkt des Erreichens von maximalen Serumspiegeln liegt bei 1,6 Stunden, die Halbwertszeit beträgt sieben Stunden (19).

Der für die Prävention von Migräne verantwortliche Mechanismus des Pestwurzextrakts ist nicht bekannt. Da Leukotriene und andere proinflammatorische Mediatoren bei der Migräne eine Rolle spielen, könnten diese Mechanismen für die Wirkung relevant sein (37). Auch die Expression des Enzyms COX-2 ist bei Migräne erhöht (17). Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, dass der Pestwurzextrakt die Prostaglandinfreisetzung in Mikrogliazellen durch

eine spezifische Synthesehemmung des COX-2-Enzyms unterbinden kann (15). Die Regulation des Gens für COX-2 erfolgt durch verschiedene Signale (23). 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 Pestwurzextrakts gehemmt wird, wie die zellfreien Assay zeigen.

Ein weiterer Wirkmechanismus könnte die Beeinflussung des Kalziumeinstroms in die Zelle sein. Es ist gezeigt worden, dass Petasin den Kalziumeinstrom und dadurch die Aktivierung der 5-Lipoxygenase in humanen Eosinophilen hemmt (41). In Myozyten, Aorten- oder Trachearingen wird die Hemmung des Kalziumeinstroms durch Pestwurzextrakt und verschiedene Petasine als mögliche Ursache für die spasmolytische und relaxierende Aktivität diskutiert (11, 20, 44). Es ist denkbar, dass der spasmolytische Aspekt auch bei der Migräneprophylaxe eine Rolle spielt.

Pestwurz ist in den USA und Japan als „herbal supplement“ und in Großbritannien als „herbal medicine“ verfügbar. In Deutschland ist es als Arzneimittel registriert und apothekenpflichtig. In den USA, in Japan und in Deutschland ist es als Petadolex® erhältlich. In der Schweiz wurde 2004 die Zulassung des Präparates, das unter den Namen Petadolor® und Dolomed® vertrieben worden ist, widerrufen, nachdem in Deutschland Verdachtsfälle von Leberwerterhöhungen nach Einnahme berichtet worden waren (39).

Migräneprophylaxe

Nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin ist Pestwurz 2 x 50 mg bis 2 x 75 mg pro Tag in der Migräneprophylaxe wirksam. Diese Einschätzung stützt sich auf zwei große (60 bzw. 202 Patienten in der ITT-Analyse) doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit eindeutig positivem Ergebnis (8, 22). Die Daten dieser beiden Studien sind in ►Tabelle 1 dargestellt. Aufgrund der geringeren Studienzahl und des noch ungeklärten Vergleichs mit Substanzen der 1. Wahl wird es als Substanz der 2. Wahl empfohlen. Hierbei entsprechen sich die Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der European Federation of Neurological Societies

(12, 13). Petadolex gehört zum Therapiestandard der Migräneprophylaxe, das heißt, die Behandlung entspricht dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnis.

Auch bei Kindern und Jugendlichen ist Pestwurz untersucht worden. In einer großen offenen Studie bei Kindern und Jugendlichen war es wirksam (32). In einer jüngsten Studie ist Pestwurz auch als Referenzsubstanz für verhaltenstherapeutische Verfahren bei Kindern mit Migräne eingesetzt worden. Hierbei wurde musiktherapeutische Intervention zur Prophylaxe der Migräne mit einer Behandlung mit Pestwurz und Placebo verglichen. In dieser Studie zeigte Pestwurz ebenfalls eine signifikant bessere Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe als Placebo und war in den meisten Zielparametern einer komplexen wöchentlichen musik- und verhaltenstherapeutischen Intervention gleichwertig (26).

Pestwurz im Vergleich

Eine Reihe von anderen pflanzlichen Arzneimitteln wird ebenfalls in der Migränetherapie empfohlen. Dazu hat eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 1999 die Studien der vergangenen 20 Jahre bewertet. Für die folgenden Substanzen ergaben sich keine Hinweise auf eine Wirksamkeit:

- Ruta graveolens
- Origanum major
- Atropa belladonna
- Calendula off.
- Viscum album
- Strychni semen
- Paeonia flos
- Rhododendri flos
- Pulsatillae herba

Lediglich für Salicis cortex fand sich eine hinreichende Evidenz für eine mögliche Wirksamkeit. Dies ist plausibel, da moderne placebokontrollierte Studien eine migräneprophylaktische Wirksamkeit von Azetylsalicylsäure in einer niedrigen Dosis zeigen. Pestwurz ist unter allen Substanzen der 1. und 2. Wahl zur Migräneprophylaxe in Deutschland die einzige OTC(Over-the-counter)-Substanz und das einzige Phytopharmakon. Andere Substanzen aus dem phytopharmakologischen bzw. sogenannten alternativmedizinischen Bereich, für die nach evidenzbasierten Kriterien wenigstens eine positive placebokontrollierte, dop-

pelblinde Studie vorliegt, sind Mutterkraut (Tanacetum parthenium), Magnesium, Coenzym Q₁₀ und Vitamin B₂ (Riboflavin). Für hochdosiertes Riboflavin (400 mg pro Tag) und für Coenzym Q₁₀ (300 mg pro Tag) liegt jeweils eine positive placebokontrollierte Studie vor (25, 36); daneben sind die Substanzen auch noch in kleineren offenen Studien untersucht worden (5, 33, 34). Für orales Magnesium gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. In der prophylaktischen Behandlung der menstruellen Migräne war Magnesium (360 mg pro Tag) wirksam (14). Für die Prophylaxe der Migräne im Allgemeinen sind eine positive Studie mit 600 mg pro Tag (28) und eine negative Studie mit 243 mg pro Tag (29) publiziert worden. Der Einsatz von Magnesium bei Kindern konnte in einer Studie ebenfalls nicht eindeutig belegt bzw. widerlegt werden (45). Die Kombination von Magnesium und Riboflavin (zusammen mit Mutterkraut) war nicht besser wirksam als Placebo (24).

Ein anderes pflanzliches Medikament zur Prophylaxe der Migräne ist Mutterkraut (Tanacetum parthenium; engl. feverfew), das in mehreren placebokontrollierten Studien untersucht worden ist, jedoch mit widersprüchlichen Ergebnissen. Die ersten beiden Studien mit 17 bzw. 59 Patienten zeigten eine signifikante Überlegenheit von Mutterkraut gegenüber Placebo (18, 25). Drei weitere ähnlich angelegte Studien mit 20 bis 50 Patienten zeigten keinen Unterschied zu Placebo (7, 21, 24). Eine weitere Studie zeigte einen positiven Effekt von Mutterkraut auf Schmerzintensität und Begleitsymptome, nicht aber auf die Attackenfrequenz (27). Eine andere jüngere Studie hatte ein komplett negatives Ergebnis für alle Wirksamkeitsparameter (30). Eine Metaanalyse (42) und ein Cochrane Review (31) kamen zu einem negativen Ergebnis in der Gesamtbeurteilung von Mutterkraut in der Migräneprophylaxe. Jüngst wurde wiederum eine Studie publiziert, in der ein CO₂-Extrakt von Mutterkraut in der Migräneprophylaxe signifikant wirksamer war als Placebo (9). Dieser spezifische Extrakt ist jedoch in Deutschland nicht erhältlich. Zusammenfassend ist die Datenlage zu Mutterkraut also nicht konsistent, die Substanz ist zur Migräneprophylaxe in Deutschland nicht zugelassen. Die einzige pharmakologische Aufbereitung mit einem akzeptablen Wirksamkeitsnachweis ist in Deutschland nicht erhältlich. Keine Wirksamkeit in der Migränepro-

phylaxe konnte die klassisch-allopathische homöopathische Behandlung in drei placebokontrollierten, doppelblinden Studien erzielen (38, 43, 46), auch in einer Metaanalyse aller vorheriger Studien war klassische Homöopathie nicht wirksam (10).

Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte

Die spezifische Bedeutung von Pestwurz liegt darin, dass es insbesondere für solche Patienten eine geeignete Alternative ist, die auf Migräneprophylaktika der 1. Wahl mit Nebenwirkungen reagieren oder für diese Substanzen Kontraindikationen aufweisen. Die Abbruchrate einer Therapie mit Pestwurz aufgrund von Nebenwirkungen lag in den Studien unter der Abbruchrate, die von den anderen Substanzen der 1. und 2. Wahl bekannt ist. Die Annahme der zuverlässigen Sicherheit dieser Substanz wird außerdem durch eine geschätzte Zahl von 450 000 Patienten mit einer Einnahmedauer von über 75 000 Patiententagen ohne schwerwiegende Ereignisse gestützt (6). Die Zahl der Abbrüche und Nebenwirkungen in den beiden doppelblinden placebokontrollierten Studien ist in ► Tabelle 1 dargestellt. Seit 1992 bis zum 30. Juni 2007 waren insgesamt 194 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach dem deutschen Meldesystem beim Hersteller von Petadolex gemeldet, davon betrafen ca. 39% gastrointestinale Störungen, 27% hepatobiliäre Störungen und 34% andere Organsysteme. Insgesamt elf dieser UAW wurden als schwerwiegend eingestuft, neun Fälle von Lebererkrankungen, eine Pankreatitis und ein Status asthmaticus. Im Vergleich zu zwei für Petadolex liegt die Häufigkeit von gemeldeten hepatotoxischen Ereignissen bei Menschen mit Einnahme von NSAIDs in ähnlicher Höhe bei 1 bis 10 auf 100 000 Patienten (40).

Aufgrund der Diskussion um Leberwerterhöhungen bis hin zu lebensbedrohlichen Lebererkrankungen bei Patienten, die auch (irgendwann) Pestwurz eingenommen haben, ist beim BfArM ein Stufenverfahren eingeleitet worden. Es liegen insgesamt neun Meldungen von Patienten vor, die in ihrem Leben Pestwurz eingenommen und eine schwerwiegende Lebererkrankung entwickelt haben. Die einzelnen Fälle sind in ► Tabelle 2 dargestellt. Sie sind durch ein Expertengremi-

Tab. 1 Ergebnisse der beiden doppelblinden, placebokontrollierten Studien zu Pestwurz in der Migräneprophylaxe; kA = keine Angabe; Mo = Monat; ^aalle Studienabbrüche unabhängig von der Ursache; ^bmöglich oder wahrscheinlich auf das Studienmedikament zurückzuführen; absolute Zahlen; ^cüberwiegend in Form von Aufstoßen (gastroösophagealer Reflux); ^dsignifikante Erhöhungen über den Grenzwert hinaus

Literatur	Diener et al. 2004 (8)		Lipton et al. 2004 (22)		
Dosierung	100 mg	Placebo	100 mg	150 mg	Placebo
Teilnehmeranzahl (n)	33	27	79	75	75
Responder nach drei Monaten (%)	45	15	59	71	52
Attackenreduzierung nach drei Monaten (%)	34	9	32	45	28
Studienabbrüche ^a (n)	2	0	8	7	11
Nebenwirkungen ^b					
• gastrointestinal ^c	kA	kA	20	17	5
• neurologisch	kA	kA	4	1	1
• dermatologisch	kA	kA	0	2	1
• Infektionen	kA	kA	2	0	0
• Leberwerterhöhungen ^d	3	0	0	0	0

Tab. 2 Gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) mit Leberveränderungen bei Patienten, die Pestwurz eingenommen haben. Bewertung nach den Uppsala Monitoring Centre (UMC) Kriterien der WHO (sicher/wahrscheinlich/möglich/unwahrscheinlich/nicht bewertbar)

Fall	UAW	Bewertung nach WHO-UMC-Kriterien
1	nekrotisierende Hepatitis	möglicher Zusammenhang: andere Medikamente kommen auch in Betracht; nach Absetzen von Pestwurz haben sich die Symptome gebessert; keine andere Erkrankung
2	floride Hepatitis mit Cholangitis	wahrscheinlicher Zusammenhang: keine anderen Ursachen erkennbar
3	cholestatische Hepatitis, Lebertransplantation	unwahrscheinlicher Zusammenhang: viele Monate Abstand zwischen Ereignis und Einnahme von Pestwurz; Einnahme von Gestamethol-N
4	nekrotische Hepatitis	möglicher Zusammenhang: andere Medikamente kommen auch in Betracht; ANA positiv
5	cholestatische Hepatitis	nicht bewertbarer Zusammenhang: keine Daten zur Komedikation vorhanden; starke Gewichtsabnahme bereits vor Einnahme von Pestwurz
6	cholestatische Hepatitis	nicht bewertbarer Zusammenhang: Symptombeginn gleichzeitig mit Beginn der Pestwurzeinnahme; vorher Bluttransfusion
7	Hepatopathie	möglicher Zusammenhang: deutliche Ferritinerhöhung und deutlich erhöhte ANA-AK
8	akute Hepatitis	möglicher Zusammenhang: zeitlicher Zusammenhang zwischen Leberwerterhöhung und Einnahme von Pestwurz; virale Hepatitis bekannt
9	akute Hepatitis, Lebertransplantation	möglicher Zusammenhang: vorbestehende Lebererkrankung bekannt; Verschlechterung nach Einnahme von Pestwurz

um einer Risikobewertung unterzogen worden, das Ergebnis ist ebenfalls in ► Tabelle 2 dargestellt (Daten der Fa. Weber & Weber). Danach ergeben sich sieben Fälle mit reversiblen Lebererkrankungen, bei denen einer einen wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Pestwurz hat. Zwei Fälle führten zu einer Lebertransplantation, die jedoch beide keinen wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Pestwurz haben. Insgesamt führen diese Meldungen jedoch zu der Empfehlung, Pestwurz bei manifesten Lebererkrankungen nicht einzunehmen. Außerdem sollten nach Beginn der Einnahme die Leberwerte kontrolliert werden, da möglicherweise ein Anstieg der Transaminasen eine schwerwiegende Lebererkrankung frühzeitig aufdeckt. In der Schwangerschaft sollte Pestwurz wegen fehlender Studien zur Teratogenität nicht eingesetzt werden.

Insgesamt wird das Präparat im Vergleich zu andere Substanzen in der Migräneprophylaxe relativ gut vertragen. Die erforderliche therapeutisch sinnvolle Anzahl von Kapseln pro Tag beträgt 2 x 2 bis 2 x 3.

Literatur

1. Aepli A, Waaler T, Buchi J. Petasin and S-petasin, the spasmolytic substances from *Petasites officinalis* L. *Pharm Weekbl* 1958; 93: 397–406.
2. Barsom S. Behandlung von Koliken und Spasmen in der Urologie mit einem pflanzlichen Spasmolytikum. *Erfahrungsheilkunde* 1986; 35: 1–11.
3. Bauer HW, Kühne P. Therapie von Harnleiterkoliken mit einem neuen Spasmoanalgetikum. *Therapiewoche* 1986; 36: 3756–3759.
4. Bickel D et al. Identification and characterization of inhibitors of peptido-leukotriene-synthesis from *Petasites hybridus*. *Planta Med* 1994; 60: 318–322.
5. Boehnke C et al. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2004; 11: 475–7.
6. Danesch U, Rittinghausen R. Safety of a patented special butterbur root extract for migraine prevention. *Headache* 2003; 43: 76–78.
7. De Weerd CJ et al. Herbal medicines in migraine prevention: randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of a feverfew preparation. *Phytomedicine* 1996; 3: 225–230.
8. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004; 51: 89–97.
9. Diener HC et al. Efficacy and safety of 6.25 mg tid feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention – a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005; 25: 1031–1041.
10. Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 353–357.
11. Esberg LB, Wang GJ, Lin YL, Ren J. Iso-S-petasin, a hypotensive sesquiterpene from *Petasites formosanus*, depresses cardiac contraction and intracellular Ca²⁺ transients in adult rat ventricular myocytes. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 103–107.
12. Evers S et al. EFNS guidelines on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 560–572.
13. Evers S et al. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 933–949.
14. Facchinetti F et al. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991; 31: 298–301.
15. Fiebich BL et al. 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* 2005; 71: 12–19.
16. Gruia FS. Zur biologischen Schmerzbekämpfung. Ergebnisse einer Praxisstudie am Beispiel eines Phytotherapeutikums. *Erfahrungsheilkunde* 1986; 35: 396–401.
17. Hershey AD et al. Genomic abnormalities in patients with migraine and chronic migraine: preliminary blood gene expression suggests platelet abnormalities. *Headache* 2004; 44: 994–1004.
18. Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, Hylands PJ. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J* 1985; 291: 569–573.
19. Käufeler R, Meier B, Brattström A. Der Pestwurz-Extrakt Ze 339 – Wirkprinzipien und klinische Pharmakologie. In: Wildi E, Wink M (eds). *Trends in medicinal plant research 2001*. Romneya-Verlag, Dossenheim 2001: 52–62.
20. Ko W, Lei C, Lin Y, Chen C. Mechanisms of relaxant action of S-petasine and S-isopetasin, sesquiterpenes of *Petasites formosanus*, in isolated guinea pig trachea. *Planta Med* 2001; 67: 224–229.
21. Kuritzky A et al. Feverfew in the treatment of migraine: its effect on serotonin uptake and platelet activity. *Neurology* 1994; 44 Suppl 2: 293P.
22. Lipton RB et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63: 2240–2244.
23. Luo SF et al. 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.
24. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache* 2004; 44: 885–890.
25. Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JRA. Randomised doubleblind placebocontrolled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988; ii: 189–192.
26. Oelkers-Ax R et al. Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: An explorative study. *Europ J Pain* 2008; 12: 301–313.
27. Palevitch D, Earon G, Carasso R. Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Phytother Res* 1997; 11: 508–511.
28. Peikert A et al. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257–263.
29. Pfaffenrath V et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436–440.
30. Pfaffenrath V et al. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis – a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002; 22: 523–532.
31. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD002286.
32. Pothmann R, Danesch U. Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache* 2005; 45: 196–203.
33. Rozen TD et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002; 22: 137–141.
34. Sandor P et al. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. *Headache* 2000; 40: 30–35.
35. Sandor PS et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomised controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713–715.
36. Schoenen J, Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis – A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466–470.
37. Sheffell F et al. Montelukast in the prophylaxis of migraine: a potential role for leukotriene modifiers. *Headache* 2000; 40: 158–163.
38. Straumshøj P et al. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *Br Homeopath J* 2000; 89: 4–7.
39. Amtliches Publikationsorgan der Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern. Révocation de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de certains médicaments contenant du pétasit Swissmedic Journal 2004; 3 (1): 21.
40. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 401–413.
41. Thomet OA et al. Differential inhibition of inflammatory effector functions by petasin, isopetasin and neopetasin in human eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1310–1320.
42. Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 1998; 18: 704–708.
43. Walach H et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997; 17: 119–126.
44. Wang GJ, Shum AYC, Lin YL. Calcium channel blockade in vascular smooth muscle cells: major hypotensive mechanism of S-petasine, a hypotensive sesquiterpene from *Petasites formosanus*. *J Pharm Exp Ther* 2001; 297: 240–246.
45. Wang F et al. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003; 43: 601–610.
46. Whitmarsh TE et al. Double-blind randomized placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 600–4.