

Wirksamkeit und Verträglichkeit des Pestwurzextrakts Ze 339 bei saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis

Die saisonale allergische Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen) ist eine genetisch determinierte, durch Umwelteinflüsse und Lebensstil mitbeeinflusste, zunehmende Erkrankung der oberen Atemwege. Auslösende Allergene sind Gräser-, Baum- und Kräuterpollen.

von *Andreas Schapowal*

Unbehandelt nimmt der Sensibilisierungsgrad der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis in der Regel zu, eine perenniale allergische Rhinitis kann sich entwickeln. In den westlichen Industrienationen ist die Erkrankung im Zunehmen begriffen.

Klinik der allergischen Rhinokonjunktivitis

Aufgrund einer Überreaktion des Immunsystems gegen Allergene kommt es in der Phase der Sensibilisierung nach Allergenpräsentation durch dendritische Zellen zur Bildung von Allergen-spezifischen T- und B-Zellen. Bei erneutem Kontakt mit dem Allergen kommt es zur allergischen Sofortreaktion, bei der Immunglobuline vom Typ E im Vordergrund stehen. Diese IgE sind den Oberflächen von Mastzellen und basophilen Granulozyten aufgelagert. Verbindet sich ein Allergen mit zwei IgE-Molekülen (Bridging-Phänomen) auf der Zellmembran, verändert sich deren Permeabilität, und präformierte Mediatorsubstanzen, wie zum Beispiel Histamin, werden schlagartig freigesetzt. Bausteine der Zellmembran, die Phospholipide, werden durch den Zerfall der Gerüstsubstanz dieser Zellen ebenfalls freigesetzt und in die Arachidonsäurekaskade eingeschleust, an deren Ende Lipidmediatoren wie zum Beispiel die Leukotriene stehen. Dadurch kommt es in der so genannten verzögerten Reaktion nach vier bis fünf Stunden zu weiteren Entzündungsreaktionen, die bis zu zwei Tagen anhalten können. Diese Sofortreaktion ist für die Symptome verantwortlich. In der allergischen Spätreaktion kommt es



Abbildung 1: Blütenstand des *Petasites hybridus L.*

zur Aktivierung von eosinophilen Granulozyten, wobei wieder die T-Zellen eine entscheidende Rolle spielen und woran auch LTB₄ beteiligt ist. Es werden präformierte Entzündungsmediatoren freigesetzt und neu synthetisiert, unter anderem die Cysteinyl-Leukotriene. Die allergische Spätreaktion ist verantwortlich für das Symptom der nasalen Obstruktion. Die Lebensqualität der Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis ist herabgesetzt. Die bei der allergischen Rhinitis am häufigsten eingesetzten Antihistaminika haben als häufigste Nebenwirkung zentrale, sedierende Effekte, die – wenn auch geringer ausgeprägt – auch noch bei Antihistaminika der zweiten Generation beobachtet werden.

Pestwurz in der Therapie

Die Pestwurz (*Petasites hybridus L.*, *Abbildung 1*) wurde schon im Altertum als Heilpflanze eingesetzt. Pestwurz-

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Andreas Schapowal
Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Facharzt FMH für Allergologie
und klinische Immunologie
Hochwangstrasse 3
7302 Landquart
E-Mail: andreas@schapowal.ch

umschläge kamen bei Geschwüren zum Einsatz. Im Mittelalter wurden die entzündungshemmenden Eigenschaften des *Petasites hybridus* zur Pestbehandlung genutzt.

1993 wurde die Hemmung der Biosynthese von Leukotrienen als Wirkprinzip von Pestwurzextrakten beschrieben, was antiallergische Eigenschaften nahe legte.

Eine neue Indikation mit Ze 339

Aus den Blättern eines im kontrollierten Anbau geführten Klons (EU-plant variety: Petzell, *Abbildung 2*) der Zeller AG, Romanshorn, wird mittels speziell entwickelter, unterkritischer CO₂-Extraktion (Europäisches Patent: EP 1 023 079) der Extrakt Ze 339 gewonnen, der Petasine als wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe in einer Konzentration von mindestens 20 Prozent enthält. Die Tabletten aus dem Pestwurzextrakt Ze 339 werden auf einen Gesamtpetasin-Gehalt von 8 mg/Tablette standardisiert.

Pharmakokinetische Untersuchungen am Menschen belegen die rasche Resorption der Petasine nach oraler Einnahme. 30 Minuten nach Einnahme der Tabletten findet man bei allen Probanden bereits 30 bis 40 Prozent der Maximalkonzentration im Blut. Diese wird nach ungefähr 1½ Stunden erreicht. Die Halbwertszeit liegt bei ungefähr 7 Stunden, sodass 12 Stunden nach Einnahme noch immer ungefähr 5 Prozent des Maximalwertes gemessen werden.



Abbildung 2: Pestwurz-Sorte Petzell im kontrollierten Anbau

In-vitro-Untersuchungen

In vitro wurde an isolierten eosinophilen und neutrophilen Granulozyten von Personen, die an einer saisonalen allergischen Rhinitis litten, das pharmakologische Wirkprinzip als Hemmung der Biosynthese von Leukotrienen gezeigt. Ferner wird die Verfügbarkeit von Kalziumionen in den Zellen blockiert, wodurch die Translokation wichtiger Entzündungsenzyme in den Zellen nicht mehr möglich ist und auch Einfluss auf die allergische Spätreaktion genommen wird. Ausserdem werden die Mastzellen stabilisiert, sodass die Freisetzung von Entzündungsmediatoren der allergischen Sofortreaktion, wie zum Beispiel Histamin, ebenfalls gehemmt werden (1).

Offene Studie

Die klinische Wirksamkeit wurde zunächst an einer kleinen Patientengruppe (n = 6) in einer offenen Studie durch Erfassung der Schweregrade der typischen Symptome ermittelt (2). Es wurde gezeigt, dass der Pestwurzextrakt Ze 339 in einer Tagesdosis von 3 x 2 Tabletten, was einer Dosis an Gesamtpetasinen von 48 mg/Tag entspricht, alle Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis rasch und gut therapiert. Die Lebensqualität der PatientInnen wurde wieder normal.

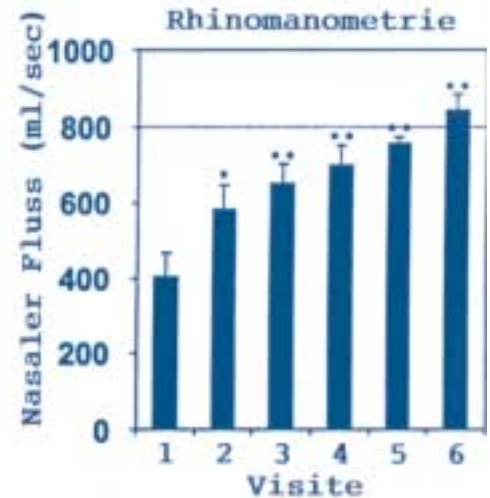


Abbildung 3: Rhinomanometrie
Der nasale Fluss (ml/sec) ist bereits 90 Minuten nach der ersten Tabletten-Einnahme bei Visite 2 signifikant besser (*p < 0,05), verbessert sich weiter von Tag zu Tag (**p < 0,01) und erreicht bei Visite 6 normale Werte über 800 ml/s bei 150 Pa.

Besonders eindrucksvoll waren die rhinomanometrischen Befunde. (*Abbildung 3*). Im Nasensekret wurde ein signifikanter Abfall von Histamin sowie aller Leukotriene gemessen.

Klinische Studie: Ze 339 versus Cetirizin

Studiendesign

In einer randomisierten, doppelblinden, prospektiven, kontrollierten, multizentrischen Studie wurde die klinische Wirksamkeit des Pestwurzextraktes Ze 339 mit derjenigen des Antihistaminikums Cetirizin verglichen (3).

Methode

Die Studienmedikation bestand aus Pestwurztabletten des Extraktes Ze 339, standardisiert auf 8 mg Petasine/Tablette, 4 x 1 Tablette/Tag beziehungsweise Cetirizin 10 mg 1 x tgl. Alle PatientInnen litten unter einer saisonalen allergischen Rhinitis. Die Randomisierung erfolgte in Viererblocks. Die Studiendauer betrug 14 Tage.

Primäre Zielvariable war die Veränderung der Scores im Medical Outcome Health Survey Questionnaire (SF-36) von Therapiebeginn zu Therapieende. Sekundäre Zielvariable war der Clinical Global Impression (CGI) Score.

Probanden

125 PatientInnen mit gesicherter allergischer Rhinitis (Gesamtkollektiv) wurden in die Studie eingeschlossen (Ze 339: 61 Personen, Cetirizin: 64 Personen). Alle vier Hauptsymptome der allergischen Rhinitis (Rhinorrhö, nasale Obstruktion, Niesen, Juckreiz von Nase und/oder Augen) waren moderat bis schwer ausgeprägt und in beiden Gruppen gleichmässig vertreten. Bei etwa der Hälfte der PatientInnen hatte sich der Schweregrad der Symptome im Vergleich zum vergangenen Jahr erhöht (Item 2 des SF-36-Questionnaire).

Resultate und Diskussion

Die Messung des therapeutischen Erfolgs ergab, dass der Pestwurzextrakt Ze 339 in der Therapie der saisonalen allergischen Rhinitis Cetirizin bezüglich folgender Parameter nicht unterlegen ist:

- 1: körperliche Leistungsfähigkeit
- 2: emotionale Aufgabenbewältigung
- 3: Vitalität
- 4: geistige Leistungsfähigkeit
- 5: allgemeine Befindlichkeit
- 6: körperliche Aufgabenbewältigung
- 7: soziale Leistungsfähigkeit
- 8: Schmerzen.

Der Vergleich der Therapiegruppen (Abbildung 4) zeigt, dass die Wahl der statistischen Analyse der Nicht-Unterlegenheit richtig war. Hätte man die These der Äquivalenz gewählt, wäre die Statistik abgebrochen, da beim Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit der Pestwurzextrakt Ze 339 dem Cetirizin überlegen ist.

Zusammenfassung

Es kann festgestellt werden, dass der Pestwurzextrakt Ze 339 bei saisonaler allergischer Rhinitis vergleichbar effektiv ist wie der Goldstandard Cetirizin, jedoch deutliche Vorteile in der Verträglichkeit (nicht sedierend) und bei der körperlichen Leistungsfähigkeit hat.

Klinische Studie: Ze 339 versus Plazebo

Design

In einer randomisierten, doppelblinden, prospektiven, kontrollierten, multizentrischen Dosisfindungsstudie wurde die

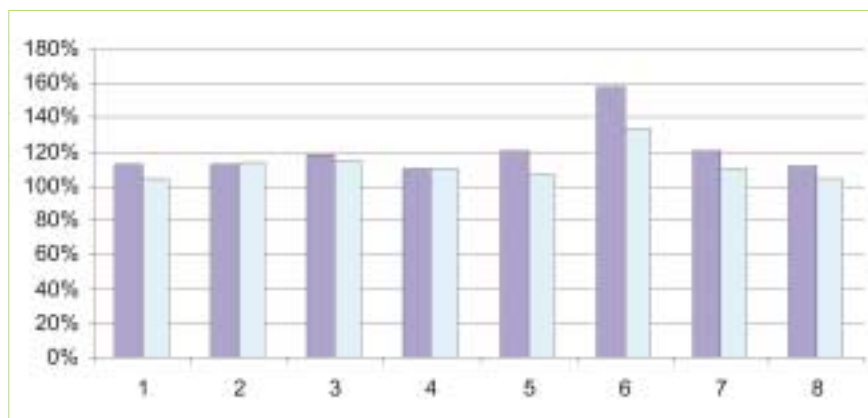


Abbildung 4: Vergleich der Therapiegruppen bezüglich der Hauptparameter des SF-36 Questionnaire in den prozentualen Differenzen von Therapieende zu Therapiebeginn (%)

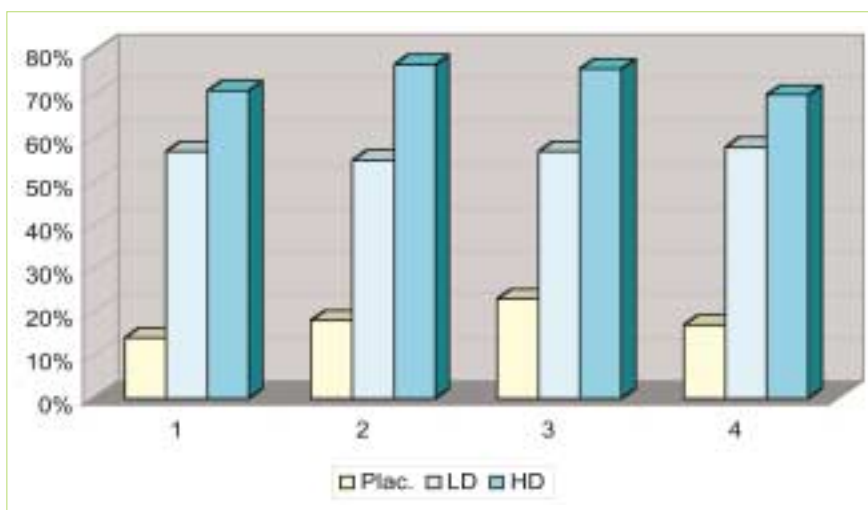


Abbildung 5: Verbesserung der Symptomatik (%) in Bezug auf die Symptome der allergischen Rhinitis: 1: Niesen; 2: Juckreiz von Nase und Augen; 3: Rhinorrhö; 4: nasale Obstruktion in den Gruppen Plazebo (Plac.), Ze 339 2 x 1 Tablette (LD) und Ze 339 3 x 1 Tablette (HD)

klinische Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen des Pestwurzextraktes Ze 339 gegen Plazebo verglichen (4).

Methode

In dieser dreiarmligen, 14 Tage dauernden Studie erhielten alle PatientInnen 3 x 1 Tablette/Tag des Extraktes Ze 339. Die primäre Zielvariable war die Veränderung der Scores für die vier Symptome der allergischen Rhinitis (Rhinorrhö, nasale Obstruktion, Niesen, Juckreiz von Nase und/oder Augen) als Selbstbeurteilung der PatientInnen auf einer visuellen Analogskala im Vergleich von Therapiebeginn zu Therapieende nach 14 Tagen. Sekundäre

Zielvariable waren erstens der Clinical Global Impression (CGI) Score, zweitens Veränderungen der Scores für die Rhinitissymptome im Vergleich von Therapiebeginn zu Tag 7 in der Selbstbeurteilung der PatientInnen auf der visuellen Analogskala, und drittens Responderraten, definiert als Veränderungen von mehr als 25 Prozent in der primären Variable von Therapiebeginn zu Therapieende. Die Arbeitshypothese war, dass die Daten der Pestwurzgruppen denen aus der Plazebogruppe dosisabhängig überlegen sind. Die Werte wurden mit \pm 95 Prozent Vertrauensintervall berechnet.

Resultate

Die Messung des therapeutischen Erfolgs ergab folgende Ergebnisse:

- Beide Dosierungen von Ze 339 sind Plazebo in den Symptomscores, der primären Variablen (Selbsteinschätzung) dosisabhängig signifikant überlegen
- Die hohe Dosierung Ze 339 (3 x 1 Tablette) ist der niedrigeren Dosierung (2 x 1 Tablette) in den Symptomscores (Selbsteinschätzung) signifikant überlegen
- Beide Pestwurzdosierungen sind Plazebo bei der Einschätzung der Wirksamkeit durch die Prüfarzte in der sekundären Variablen des CGI Item 2 (Zustandsänderung) dosisabhängig signifikant überlegen, ebenso bei den Responderraten. Die Responder-Rate lag für Plazebo bei 45,7%, für die niedrige Dosis Ze 339 bei 70,9% und für die höhere Dosis Ze 339 bei 91%.
- Beide Pestwurzdosierungen sind Plazebo auch in den sekundären Variablen CGI Item 1 (Schweregrad) und CGI Item 3 (therapeutischer Effekt/ Nebenwirkungen) signifikant überlegen, aber nicht dosisabhängig.

Abbildung 5 zeigt die signifikanten Verbesserungen der Symptomatik bei allen vier Symptomen der allergischen Rhinitis durch beide Dosierungen des Pestwurzextrakts Ze 339.

Die unerwünschte Ereignisse waren in allen drei Gruppen selten und nicht unterschiedlich häufig. Über Müdigkeit als Nebenwirkung wurde in keiner der Gruppen geklagt.

Zusammenfassung

Es kann festgestellt werden, dass der Pestwurzextrakt Ze 339 bei saisonaler allergischer Rhinitis Plazebo dosisabhängig überlegen ist. Alle vier Hauptsymptome der allergischen Rhinitis werden gut therapiert. Wieder konnte gezeigt werden, dass der Pestwurz-extrakt Ze 339 neben der raschen Therapie der akuten Symptomatik der allergischen Sofortreaktion (Rhinorrhö, Niesen, Juckreiz) auch suffizient die nasale Obstruktion als

Ausdruck der durch die allergische Spätreaktion bedingten chronischen Entzündung therapiert. Hier ist ein deutlicher Vorteil gegenüber Mastzellstabilisatoren und Antihistaminika zu sehen, der sonst nur durch Glukokortikoide zu erzielen ist.

Zulassung für Ze 339

Auf Grund der in dieser Arbeit dargestellten In-vitro- und In-vivo-Daten, im Besonderen der beiden kontrollierten klinischen Studien nach den Richtlinien von Good Clinical Practice hat Swissmedic, die Schweizer Zulassungsbehörde für Arzneimittel, den Pestwurzextrakt Ze 339 als erstes Phytopharmakon für die Indikation der saisonalen allergischen Rhinitis zugelassen. Das Präparat wurde in die Liste B eingeteilt, ist also rezeptpflichtig.

Ausblick

Die Forschung mit dem Pestwurzextrakt Ze 339 beziehungsweise Ze 339 geht weiter. Im Hinblick auf die Zulassung durch die Food and Drug Administration in den USA wird zur Zeit eine dritte Studie durchgeführt. In Zukunft sollen weitere Studien bei anderen atopischen Erkrankungen, wie perennialer allergischer Rhinitis, Asthma und atopischer Dermatitis durchgeführt werden, um gegebenenfalls neue Indikationen für dieses potente antiallergische Medikament zu eröffnen. Ferner sind Studien bei Kindern unter 12 Jahren geplant sowie die Entwicklung einer topischen Applikationsform. •

Literatur:

1. Thomet O.A.R., Wiesmann U.N., Schapowal A., Bizer C., Simon H.U.: Role of petasin in the potential anti-inflammatory activity of a plant extract of *Petasites hybridus*, *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 1041–1047.
2. Thomet O.A.R., Schapowal A., Heinisch V.W.M., Wiesmann U.N., Simon H.U.: Antiinflammatory activity of an extract of *Petasites hybridus* in allergic rhinitis, *International Immunopharmacol* 2002; 2: 997–1006.
3. Schapowal A. on behalf of Petasites study group: Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. *BMJ* 2002; 324: 144–146.
4. Schapowal A. on behalf of Petasites study group: (2003) Butterbur Ze 339 for the treatment of allergic rhinitis («hay fever»): dose-dependent efficacy in a prospective, randomised, double-blind, Plazebo-controlled study. *Allergy* 2003; 58 (Suppl 74): 286–287.

Angaben zum im Artikel
beschriebenen Präparat:
Markenname in der Schweiz:
Tesalin®
Vertrieb in der Schweiz:
Zeller Medical AG
Krankenkassenkategorie: SL
Mittlere Tägestherapie-Kosten:
Fr. 1.54
(wirtschaftlichste Packung)

SL = Spezialitätenliste
C = Komplementärliste/
Zusatzversicherung
N = Negativliste
H = keiner Kategorie zugeordnet

Kontaktadresse für weitere
Informationen über das Produkt:
Zeller Medical AG
Seeblickstrasse 4
8590 Romanshorn
Tel. 071-466 05 00
Fax 071-466 50 07
E-Mail: info@zellerag.ch
Internet: www.zellerag.ch