Christoph Bachmann

Der Pestwurz-Extrakt Ze 339 – der Wandel einer Arzneipflanze

Einleitung

Im Mittelalter noch gegen die Folgen der Pest angewandt, setzte sich die Pestwurz (*P. hybridus* (L.)) (Abb. 1) mit dem Aufkommen der rationalen Medizin als Analgetikum durch.

Aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Hepatopathien), die unter Einnahme eines *P. hybridus*-Wurzelextrakt-haltigen Präparates zum Einsatz bei Migräneprophylaxe auftraten, wurde von Swissmedic im April 2002 ein Überprüfungsverfahren für sämtliche *P. hybridus*-haltigen Präparate am Schweizer Markt eröffnet, welches eine Erweiterung der Patienteninformationen zur Folge hatte [1]. Das zur Migräneprophylaxe zugelassene Arzneimittel aus der Pestwurz-Wurzel wurde daraufhin von der Swissmedic vom Markt zurückgezogen.

Wiederauferstehung als Ze 339

Aufgrund von Kasuistiken wurde zufälligerweise der lindernde Effekt eines Pestwurz-Extraktes bei Heuschnupfen entdeckt. Parallel dazu erschienen Arbeiten über die Leukotri-

synthese-hemmende Potenz von Extrakten aus *P. hybridus*, sodass auch ein pathophysiologisches Korrelat für die Wirksamkeit bei der Pollinosis vorstellbar wurde.

Diese Erfahrungen und Erkenntnisse bildeten den Beginn eines neuen Entwicklungsprojektes: ein Pestwurz-Extrakt zur Behandlung der Pollinosis. 2003 wurde der Pestwurz-Extrakt Ze 339 durch Swissmedic für die Indikation «Allergische Rhinitis» zugelassen. Die Filmtabletten enthalten den Spezialextrakt Ze 339, der durch Extraktion mit unterkritischem CO₂ aus *P. hybridus*-Blättern (Pestwurz-Blätter) hergestellt wird. Als Ausgangsmaterial dient eine petasinreiche Chemovarietät aus kontrolliertem Anbau. Die Tabletten sind auf 8 mg Petasine standardisiert. Durch Verwendung des sehr lipophilen Extraktionsmittels (unterkritisches CO₂) werden die wirksamkeitsbestimmenden lipophilen Petasine angereichert. Die toxischen polaren Pyrrolizidinalkaloide werden dagegen nur in Spuren extrahiert und zusätzlich durch eine in die Extraktion integrierte Adsorptionstechnik nahezu

Abb. 1. *Petasites hybridus* L. (® Richard Bartz, Munich, aka Makro Freak; Wikimedia Creative Commons, CC BY-SA 2.5).

Kasten 1. Der Pestwurz-Extrakt Ze 339

- Ze 339 wird aus den Blättern einer speziellen petasinreichen Chemovarietät der Pestwurz gewonnen. Als Extraktionsmittel wird unterkritisches CO₂ verwendet.
- Jede Tablette enthält mindestens 8 mg Petasine.
- Dosierung: Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren nehmen zweimal täglich 1 Tablette ein, im Bedarfsfall dreimal.

quantitativ entfernt, sodass die Gehalte weit unter den gesetzlich vorgegebenen Grenzwerten liegen. Diese behördlichen Grenzwerte erfordern eine sehr sensitive Messmethode, die auch

noch geringste Mengen an Pyrrolizidinalkaloiden detektieren kann. Eine solche hochempfindliche analytische Messmethode konnte entwickelt werden, und in 29 getesteten verschiedenen Extrakt-Chargen von Ze 339 konnten keine quantifizierbaren (≥ 2 ppb) Pyrrolizidinalkaloide detektiert werden [2]. Ein neues pflanzliches Arzneimittel wurde geboren – und damit gleichzeitig ein Präparat gegen saisonale allergische Rhinitis ohne sedative Eigenschaften.

Rezeptpflicht

Bei Ze 339 handelte es sich um eine «new herbal entity», also einen neuen Extrakt, der nach Zulassung gemäss der Arzneimittelverordnung (VAM) automatisch unter die Rezeptpflicht fällt.

Wirksamkeit von Ze 339

Pharmakologisch konnte nachgewiesen werden, dass der Extrakt bei Mäusen die Allergie-induzierte Th2-Antwort, Atemwegsentszündung und Atemwegshyperreaktion vermindert [3].

Die Wirksamkeit des Pestwurz-Extraktes Ze 339 wurde mit verschiedenen klinischen Studien dokumentiert. Dabei ist der in der Schweiz ansässige Allergologe und ORL-Arzt PD Dr. med. Andreas Schapowal besonders zu erwähnen. Er hat mit einer Forschungsarbeit über die Wirksamkeit und Sicherheit von Ze 339 habilitiert und verschiedene Studien über dieses Thema publiziert.

Vergleichsstudie 2002

2002 publizierte Schapowal im renommierten *British Medical Journal* eine Vergleichsstudie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ze 339 mit dem Antiallergikum Cetirizin verglichen wurde [4]. Dafür wurden von 131 rekrutierten Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis 61 in die Pestwurz-Gruppe und 64 in die Cetirizin-Gruppe randomisiert. Diese

Patienten nahmen während 2 Wochen täglich entweder viermal täglich 1 Tablette Ze 339 oder einmal täglich 1 Tablette Cetirizin ein.

Als primärer Zielparameter diente der Selbstbeurteilungsfragebogen SF-36, als sekundärer die klinische Gesamtbeurteilung (CGI). Beide Prüfmedikamente zeigten in beiden Zielvariablen eine ähnliche, signifikante Verbesserung der allergischen Rhinitis. Ze 339 erwies sich gegenüber Cetirizin als nicht unterlegen ($p < 0,01$).

Beide Behandlungen wurden gut vertragen. In der Cetirizin-Gruppe betraten aber zwei Drittel der gemeldeten Nebenwirkungen Schläfrigkeit und Müdigkeit.

Dosisfindungsstudie 2004

Bei dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden zwei verschiedene Ze 339-Dosierungen mit Placebo verglichen [5]. Dafür wurden 186 Patienten mit allergischer Rhinitis während 2 Wochen entweder mit dreimal täglich 1 Tablette Ze 339 oder zweimal täglich 1 Tablette Ze 339 oder mit Placebo behandelt. Als primäre Zielvariable diente die Veränderung der Symptome während des Tages von Baseline bis zum Studienende. Sekundäre Endpunkte bildeten die CGI, die Veränderung der Symptome von Baseline bis zum Tag 7 und die Responderrate, definiert als eine mindestens 25%ige Verbesserung der Symptome verglichen mit Baseline.

Beide Ze 339-Gruppen erwiesen sich Placebo gegenüber als signifikant überlegen ($p < 0,001$), ebenso die stärkere Ze 339-Dosierung gegenüber der schwächeren ($p = 0,02$). Die Wirksamkeitsbeurteilung der Prüfarzte ($p < 0,001$) und die Responderrate für die beiden Aktivgruppen waren beide signifikant besser bzw. höher als für die Placebo-Gruppe ($p < 0,007$). Zwischen Ze 339 und Placebo konnte in Bezug auf die Inzidenz und die Art unerwünschter Ereignisse kein Unterschied festgestellt werden.

Somit zeigt diese Studie die signifikante Überlegenheit der beiden Ze 339-Dosen gegenüber Placebo sowie eine signifikante Überlegenheit der stärkeren Dosis (dreimal täglich 1 Tablette Ze 339) gegenüber der schwächeren Dosis (zweimal täglich 1 Tablette).

Vergleichsstudie 2005

Eine weitere Vergleichsstudie wurde 2005 publiziert [6]. Diese prospektive, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit 330 Patienten wurde dreiarmlig angelegt. Neben Ze 339 und der Vergleichssubstanz Fexofenadin (180 mg) wurde auch ein Placebo-Arm geführt.

Die Patienten nahmen die Studienmedikamente bzw. Placebo während 2 Wochen wie folgt ein:

- Ze 339: dreimal täglich 1 Tablette.
- Fexofenadin: täglich 1 Tablette Fexofenadin 180 mg und zweimal 1 Placebo-Tablette.
- Placebo: dreimal täglich 1 Placebo.

Die Verblindung war durch die Double-dummy-Methode gewährleistet.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Veränderung der Symptome während des Tages von Baseline bis Studienende. Sekundäre Variablen waren a) Symptomunterschiede während des Tages und während der Abends/der Nacht, b) die Gesamtbeurteilung durch die Prüfarzte und c) die Responderrate. Die Sicherheit der Behandlung wurde genau überprüft.

Beide aktive Substanzen zeigten sich gegenüber Placebo in der Verbesserung der Symptome der allergischen Rhinitis als signifikant überlegen ($p < 0,001$). Zwischen den beiden aktiven Behandlungsgruppen Ze 339 und Fexofenadin bestand hingegen kein Unterschied ($p = 0,37$). Auch bei den abends/nachts bestehenden Symptomen zeigten sich die Aktivsubstanzen als signifikant überlegen zu Placebo ($p < 0,001$). Dieselbe Überlegenheit zeigte sich auch in der Beurteilung der Prüfarzte und der Patienten. Sowohl

Ze 339 als auch Fexofenadin zeigten eine gute Verträglichkeit.

Diese Studie dokumentiert die vergleichende Wirksamkeit des Pestwurz-Extraktes Ze 339 mit der etablierten antiallergischen Substanz Fexofenadin und stellt eine Bestätigung der Vergleichsstudie von 2002 dar.

Vergleichsstudie Dumitru 2011

Die jüngste der mit Ze 339 durchgeführten klinischen Studien wurde 2011 von Dumitru et al. [7] publiziert. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und die Mechanistik des Pestwurz-Extraktes Ze 339 bei einer mit Graspollen induzierten allergischen Rhinitis gegenüber Desloratadin und Placebo überprüft. Die auf Graspollen allergischen Probanden erhielten 5 Tage vor der Exposition mit der Double-dummy-Methode entweder zweimal täglich 1 Tablette Ze 339, 1 Tablette Desloratadin 5 mg oder Placebo. Nach der Exposition wurden bei den Patienten während 24 h verschiedene Parameter (Rhinomanometrie, Symptombewertung, Messung der lokalen Entzündungsmediatoren) bestimmt. Mit der Rhinomanometrie

wird der Luftstrom durch die Nase als Mass für den Verstopfungsgrad gemessen. Die Studie belegt, dass es nach Gabe von Ze 339 zu einer signifikant schnelleren Erholung der nasalen Verstopfung verglichen mit Desloratadin und Placebo kommt. Diese verbesserte Nasenatmung wurde sowohl subjektiv vom Patienten empfunden als auch objektiv durch die Messung der Nasenatmung (Rhinomanometrie) durch den Arzt bestätigt. Desloratadin wirkte erwartungsgemäss auf nasale Symptome wie Niesen, zeigte aber keine bessere Wirkung auf die verstopfte Nase im Vergleich zu Placebo. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Ze 339 zu einer Reduktion wichtiger Entzündungsmediatoren (Interleukin-8 und Leukotrien B₄) im Nasensekret der Patienten führt – und zwar bereits vor der Allergenprovokation.

Die Behandlungen mit Ze 339 und Desloratadin wurden gut vertragen.

Ausblick

Für das Gesuch um Listenumteilung von der Rezeptpflicht in die Liste C (apothekenpflichtig) hat Zeller ein

umfassendes präklinisches Prüfprogramm zum Mechanismus der oben erwähnten, potenziellen Lebertoxizität durchgeführt. Zeller hat dieses Prüfprogramm 2015 an einem Expertenworkshop «Die Leber als Zielorgan von Phytopharmaka» zur Diskussion gestellt. Im September 2017 hat Swissmedic das Gesuch zum C-Listing schliesslich gutgeheissen. Deshalb wird der Pestwurz-Extrakt Ze 339 bald auch rezeptfrei in Apotheken erhältlich sein.

Fazit

Die vier hier vorgestellten Studien dokumentieren die gegenüber Placebo signifikant bessere und mit etablierten Substanzen zur Behandlung der allergischen Rhinitis gleichwertige Wirksamkeit des Pestwurz-Extraktes Ze 339. Daher und wegen seiner sehr guten Verträglichkeit ohne sedative Nebenwirkungen empfiehlt sich dieses pflanzliche Antiallergikum von Zeller als ideale Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis.

Literatur

- 1 Djonova J, Mathys Badertscher K: Risiko schwerwiegender Leberschädigungen durch Pestwurz-haltige Arzneimittel (Extractum Petasitidis). Schweiz Ärztsztg 2003;84:445–448.
- 2 Schenk A, et al: UPLC TOF MS for sensitive quantification of naturally occurring pyrrolizidine alkaloids in *Petasites hybridus* extract (Ze 339). J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2015;997:23–29.
- 3 Brattström A, et al: *Petasites* extract Ze 339 (PET) inhibits allergen-induced Th2 responses, airway inflammation and airway hyperactivity in mice. Phytother Res 2010;24:680–685.
- 4 Schapowal A; Petasites Study Group: Randomised controlled trial of Butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. BMJ 2002;324:144–146.
- 5 Schapowal A; Petasites Study Group: Butterbur Ze 339 for the treatment of intermittent allergic rhinitis: dose-dependent efficacy in a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:1381–1386.
- 6 Schapowal A; Study Group: Treating intermittent allergic rhinitis: a prospective, randomized, placebo and antihistamine-controlled study of Butterbur extract Ze 339. Phytother Res 2005;19:530–537.
- 7 Dumitru A, et al: Petasol butenoate complex Ze 339 relieves allergic rhinitis-induced nasal obstruction more effectively than desloratadine. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1515–1521.