

Klinische Studien mit dem Pestwurz-Spezialextrakt Ze 339

Axel Brattström

Einleitung

Seit dem Frühjahr 2003 ist Pestwurz-Spezialextrakt Ze 339 von Swissmedic zugelassen zur Therapie von saisonaler allergischer Rhinitis («Heuschnupfen»). Da es ein Medikament mit einer neuen Indikation ist, ist es der Rezeptpflicht unterstellt worden. Umfangreiche In-vitro-Untersuchungen belegen die pharmakologische Aktivität des Extraktes Ze 339 aus den Blättern der Pestwurz (1, 2). In einer Proof-of-Principle-Studie wurde an einer kleinen Patientenpopulation die Übertragbarkeit des pharmakologischen Prinzips auf den Menschen nachgewiesen (3). In einer nach den GCP-Richtlinien durchgeführten klinischen Studie wurde eine zu Cetirizin vergleichbare Wirksamkeit bei Heuschnupfen belegt (4). Die vorgelegten Sicherheitsdaten (Mutagenität, Toxikologie) erlaubten der Swissmedic eine eindeutige Nutzen-Risiko-Bewertung für den Extrakt Ze 339 mit dem Ergebnis der Zulassung des neuen Medikaments.

Dosisabhängige Wirkung versus Plazebo

In der Zwischenzeit wurden zwei weitere plazebokontrollierte, doppelblinde klinische Studien abgeschlossen, deren Ergebnisse hier kurz vorgestellt werden sollen.

Zielstellung der ersten Studie war die Untersuchung der dosisabhängigen Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo. In diese dreiarmlige Studie wurden insgesamt 186 Patienten eingeschlossen, die an saisonaler allergischer Rhinitis (Heuschnupfen) litten, 61 Patienten erhielten Plazebo, 65 Patienten erhielten zwei und 60 Patienten drei Tabletten Ze 339 pro Tag (5). Die Untersuchung erfolgte in sechs Praxen in der Schweiz und in Deutschland. Die Einschlusskriterien folgten der FDA-Guideline, das heisst, die Patienten litten bereits seit mindestens zwei Jahren an Heuschnupfen, und die Diagnose war belegt durch einen Allergentest. Die Patienten hatten wenigstens zwei der

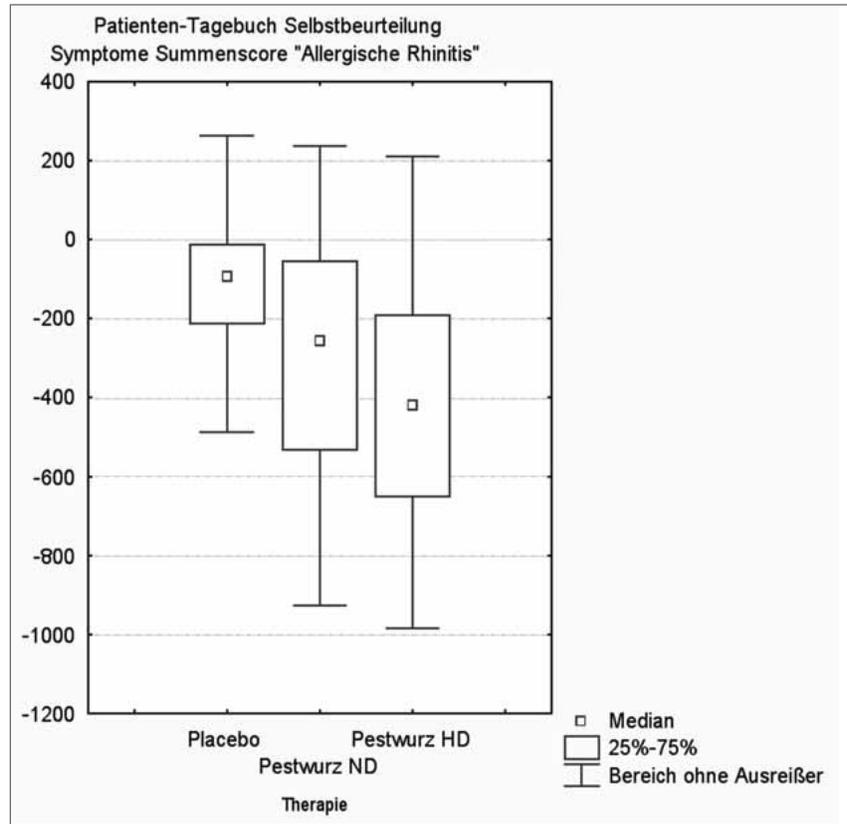


Abbildung 1: Verbesserung des Summenscores im Vergleich zum Ausgangswert

folgenden Symptome: «laufende Nase», «juckende Nase», «verschlossene Nase» und «Niesen». Der Schweregrad der Symptome wurde mittels einer Skala beurteilt (0 = keine, 1 = milde, 2 = moderate, 3 = moderat schwere, 4 = schwere Beschwerden). Eingeschlossen wurden Patienten, deren Schweregrade für mindestens zwei der insgesamt vier Symptome zwischen 2 und 4 lag. Primäre Zielvariable war die Änderung des totalen Symptom-Scores (TSS) aller vier Symptome während der zweiwöchigen Therapiedauer. Die individuellen Scores ergaben sich aus der Summe für die am Morgen, Mittag und Abend in einem Tagebuch dokumentierten Einzelscores. Im Tagebuch wurden zusätzlich auch der Aufenthalt im Freien vermerkt sowie das Wetter, zum Beispiel Regen. Sekundäre Zielvariablen waren der Clinical Global Impression (CGI) Score sowie die Responderate (Verbes-

serung > 25% des TSS vor der Behandlung). In beiden Patientengruppen, welche die aktive Medikation erhielten, war die Verbesserung der Symptome, gemessen am TSS, dem Vergleichswert in der Plazebogruppe signifikant ($p < 0,001$) überlegen. Der TSS-Wert für die Patienten, die drei Tabletten erhielten, war dem TSS-Wert der Gruppe mit zwei Tabletten ebenfalls signifikant ($p = 0,0317$) überlegen (vgl. *Abbildung 1*). Diese Überlegenheit gilt auch für die Einzelsymptome (vgl. *Abbildung 2*). Die Bewertung durch die Ärzte (CGI) zeigte gleichfalls eine signifikante ($p < 0,001$) und dosisabhängige Überlegenheit der aktiven Medikation gegenüber Plazebo. Die Gabe von drei Tabletten induzierte eine stärkere Verbesserung der Symptome als mit zwei Tabletten ($p < 0,05$). Die Responderaten betragen 91 Prozent (3 Tabletten Ze 339), 71 Prozent (2 Tabletten

Forschung

Ze 339) beziehungsweise 46 Prozent (Plazebo). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden in den zwei Gruppen mit Ze 339 10-mal berichtet (möglicherweise 1-mal mit Bezug zur Medikation [Übelkeit]). Für die Plazebogruppe liegen 5 Berichte vor, UAW traten somit vergleichbar häufig auf. Die Laborwerte sowie die EKG-Untersuchungen waren unauffällig.

Effizienz und Sicherheit versus Plazebo

In einer weiteren Studie wurden die Effizienz und Sicherheit von Ze 339 im Vergleich zu Plazebo überprüft. Gleichzeitig sollte der Nachweis geführt werden, dass die verwendete Prüfmethodik ausreichend robust ist, um einen validen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen. Als zweite aktive Substanz wurde Fexofenadin ausgewählt. Für Fexofenadin ist aus der Literatur bekannt, dass mit 100 Patienten unter Einsatz der Vorgaben aus der FDA-Guideline ein valider Wirksamkeitsnachweis zu erbringen ist. Es wurde eine multizentrische (12 Ärzte in der Schweiz und Deutschland), randomisierte, doppelblinde Studie in Parallelgruppen mit Plazebo (n = 107), Fexofenadin (n = 113; 180 mg) und Ze 339 (n = 110; 3 x 1 Tablette) durchgeführt (5). Die Patienten litten ebenfalls seit mindestens zwei Jahren an Heuschnupfen, und die Diagnose war durch einen Allergentest bestätigt. Die Patienten berichteten mindestens zwei der vier folgenden Symptome: «laufende Nase», «Niesen», «juckende Nase/Hals beziehungsweise juckender Rachenraum», und «juckende, gerötete, tränende Augen», der Schweregrad soll bei mindestens zwei der Symptome grösser als 2, aber nicht grösser als 4 sein, entsprechend der Bewertung in fünf Stufen, wie bereits oben ausgeführt. Die Patienten führten ebenfalls ein Tagebuch, in denen die Bewertung der Einzelsymptome jeweils vor der nächstfolgenden Medikamenteneinnahme eingetragen wurde. Auch hier wurde, der Aufenthalt im Freien und das Wetter festgehalten. Primäres Zielkriterium war die Veränderung des abendlichen TSS nach einer zweiwöchigen Therapiedauer im Vergleich zum Ausgangswert. Sekundäre Zielkriterien waren unter anderem die Veränderung der Scoresumme innerhalb eines Dosierungsintervalls, des CGI-Scores beziehungsweise der Responderrate. Ze 339 war

Plazebo signifikant ($p < 0,0001$) überlegen. Fexofenadin war Plazebo ebenfalls signifikant ($p < 0,0001$) überlegen (Abbildung 3). Beide aktiven Substanzen waren vergleichbar effizient. Identische Aussagen können auch für die Einzelsymptome gemacht werden (Abbildung 4). UAW wurden 10- (Tesalin®), 8- (Fexofenadin) beziehungsweise 7-mal (Plazebo) beobachtet, von denen möglicherweise 1 (Müdigkeit, depressive Verstimmung) der aktiven Substanz zuzuordnen ist (Fexofenadin). Die Laborwerte von Blut und Urin sowie das EKG gaben keinerlei Hinweise auf unerwartete beziehungsweise unerwünschte Körperreaktionen.

Nachfolgend die Responderrate im Überblick:

Ze 339: 61 Prozent
Fexofenadin: 55 Prozent
Plazebo: 22 Prozent.

Zählt man die Patienten aus der Cetirizin-Studie (vgl. 4) zu den hier berichteten hinzu, dann waren bisher 647 Patienten in randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, von denen 296 Ze 339 erhielten.

Die Vergleichsstudie mit Cetirizin basierte auf einem Fragebogen zur Lebensqualität (SF 36), der speziell für Cetirizin validiert worden war (6, 7). Wiederum wurden als Einschlusskriterien die vier prominenten Symptome

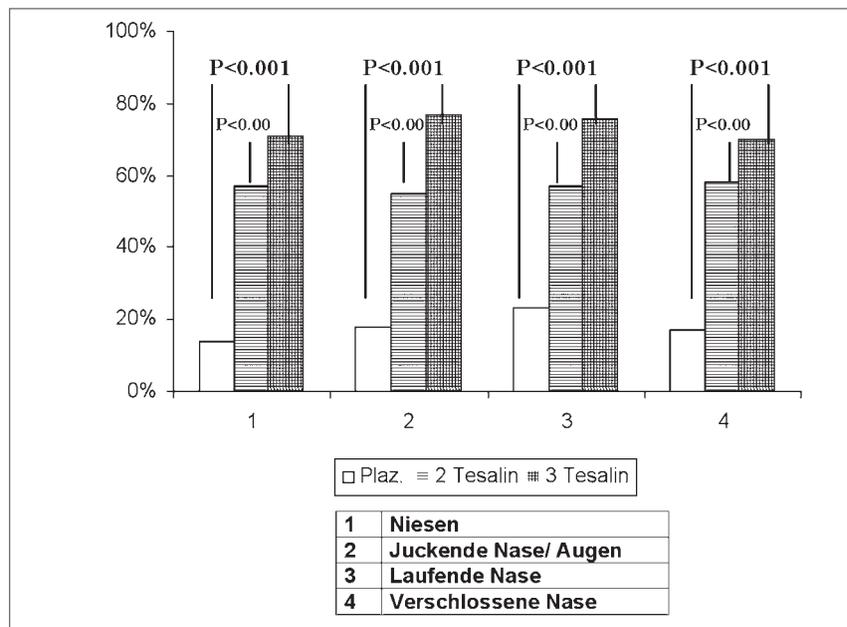


Abbildung 2

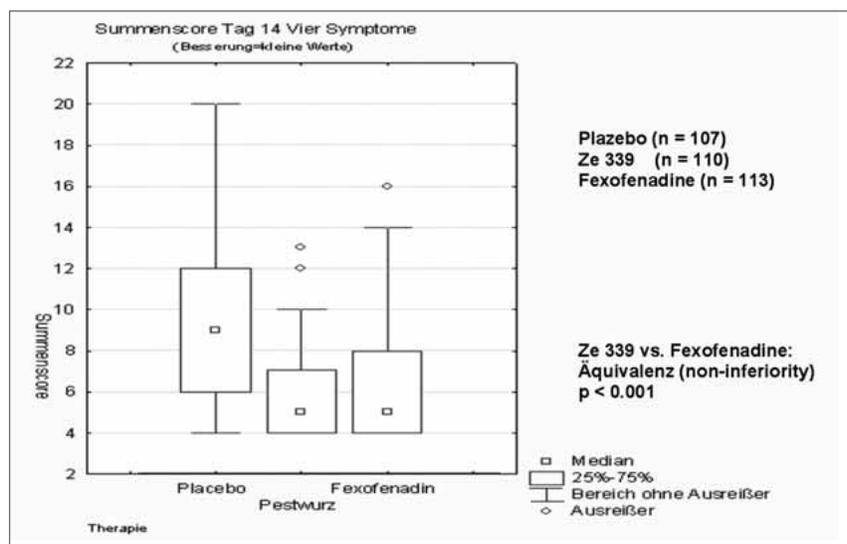


Abbildung 3: Verbesserung des Summenscores im Vergleich zum Ausgangswert

Forschung

«laufende Nase», «juckende Nase», «verschlossene Nase» und «Niesen» genutzt, von denen mindestens zwei mit dem Score 2 (moderate Symptomatik) oder höher bewertet sein mussten. Die klinische Diagnose «allergische Rhinitis» war durch einen Allergentest gesichert. Die Studie wurde an vier Zentren in der Schweiz und in Deutschland durchgeführt, insgesamt waren 131 Patienten beteiligt (Ze 339: 65 Patienten; Cetirizin: 66 Patienten). Beide Medikamente waren äquivalent (Non-inferiority) wirksam (Abbildung 5).

Folgerungen

Ze 339 hat sich somit nach allen bisher vorliegenden Ergebnissen aus kontrollierten Studien als wirksam und unbedenklich im Einsatz erwiesen. Diese Ergebnisse beziehen sich ausschliesslich auf den Extrakt Ze 339, der aus den Blättern einer speziellen, für Zeller patentierten Petasin-Rasse (EU-Varietätschutz) gewonnen wird. Die Vermehrung dieser Rasse erfolgt aus Wurzelteilen. Somit ist gesichert, dass die geernteten Blätter stets von genetisch identischen Pestwurz-Pflanzen stammen. Die Pflanzen werden im Vertragsanbau nach festgelegten Vorgaben kultiviert (kontrollierter Anbau). Die Extraktion erfolgt mittels eines für Zeller patentierten Verfahrens mit flüssigem Kohlendioxid.

Da mit den Petasinen eine Inhaltsstoffgruppe des Extraktes bekannt ist, die mit der klinischen Wirksamkeit in Zusammenhang steht, kann für das registrierte Fertigprodukt eine gleich bleibende Mindestwirksamkeit garantiert werden, da jede Tablette stets 8 mg Petasine enthält.

Keine Interaktionen mit anderen Medikamenten

In den zurückliegenden Jahren ist mehrfach berichtet worden, dass Pflanzenextrakte gelegentlich zu Interaktionen mit anderen Medikamenten führen, indem sie entweder die intestinale Aufnahme modifizieren oder aber Leberenzyme, die am Stoffwechsel anderer Medikamente beteiligt sind, in ihrer Wirksamkeit verstärken oder hemmen. Durch derartige Interaktionen könnte der wirksame Plasmaspiegel anderer Medikamente verändert werden. Zur Abklärung einer möglichen intestinalen Interaktion wurden beispielhaft die Exprimierung des Multidrug-Resistance-Gens beziehungsweise jene von

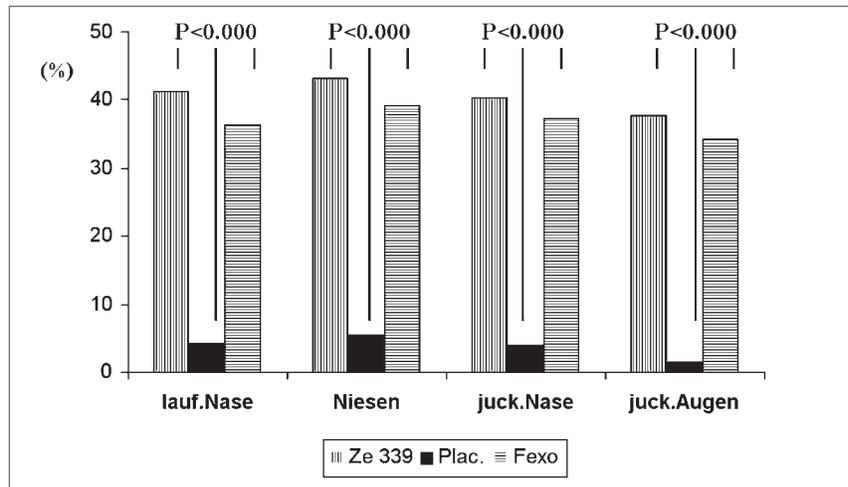


Abbildung 4: Verbesserung der Einzelsymptome im Vergleich zum Ausgangswert

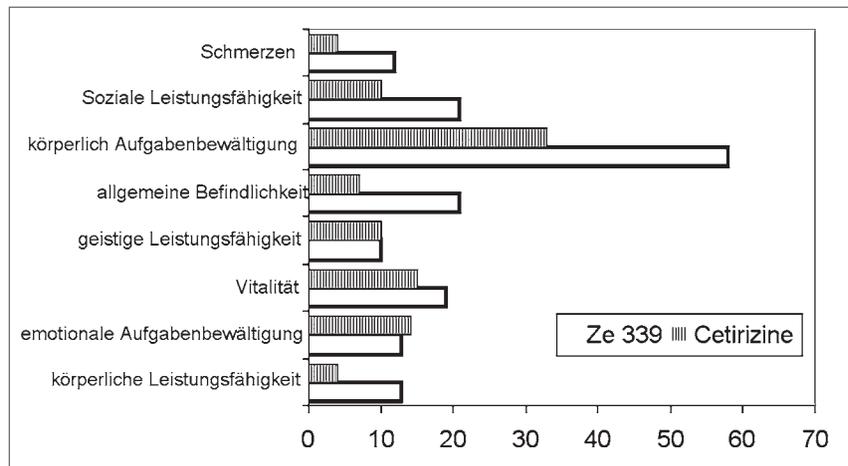


Abbildung 5: Verbesserung des Summscores im Vergleich zum Ausgangswert

Tabelle:

Enzym	Induktion (humane Hepatozyten) Spezifisches Substrat	Inhibition (humane Lebermikrosomen) Spezifisches Substrat
CYP 2E1	Chlorzoxazon	Chlorzoxazon
CYP 1A2	7-Ethoxyresorufin	7-Ethoxyresorufin
CYP 2D6	Dextromethorphan	Dextromethorphan
CYP 2C19	S-Mephenytoin	S-Mephenytoin
CYP 3A4	Testosteron	Testosteron
CYP 2C9	Diclofenac	Tolbutamide

CYP 3A4 in Caco-2-Zellen untersucht. Beide Systeme werden durch den Blattextrakt Ze 339 nicht verändert. Zur Abklärung des metabolischen Interaktionspotenzials von Ze 339 in der Leber wurden entsprechende Untersuchungen an humanen Leberzellen vorgenommen. Dazu wurde der Umsatz von ausgewählten Substanzen, die für das jeweilige Enzym spezifisch sind, mit und ohne Zusatz von Ze 339 bestimmt. In der Tabelle sind die Enzyme mit ihren spezifischen Substraten zusammengestellt:

Die Leberenzyme wurden durch Ze 339 in ihrer Aktivität weder induziert noch inhibiert, sodass mit Interaktionen nicht zu rechnen ist.

Neben den Interaktionsstudien wurden entsprechende Untersuchungen zur Sicherheit veranlasst, die für eine Nutzen-Risiko-Abschätzung seitens der Zulassungsbehörden bedeutungsvoll sind. Neben akuter Applikation wurden auch Langzeitverabreichungen nach internationalen Vorgaben getestet. Weiterhin wurden mögliche Einflüsse auf die Re-

produktion sowie Einflüsse auf die Mutagenität untersucht. 50 bis 60 mg Extrakt pro kg Körpergewicht waren eine unbedenkliche Menge, dies entspricht bei einer 70 kg schweren Person 90 Tabletten pro Tag.

In den klinischen Studien, die primär dem Nachweis der klinischen Wirksamkeit dienen, wurden zusätzlich umfangreiche blutchemische Laboraten erhoben. Diese Daten wiesen Ze 339 als ein wirksames und zugleich sicheres Medikament aus. ■

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. A. Brattström

Zeller AG

Seeblickstrasse 4

8590 Romanshorn

Tel. 071-466 05 46

Fax 071-466 07 07

E-Mail: axel.brattstroem@zellerag.ch

Literaturreferenzen:

1. Thomet O.A.R., Wiesmann U.N., Blaser K., Simon H.U.: Differential inhibition of inflammatory effector functions by petasin, isopetasin and neopetasin in human eosinophils. *Clin Exp. Allergy* 2001; 31: 1310–1320.

2. 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. *Biochemical Pharmacology* 2001; 61: 1041–1047.

3. Thomet O.A.R., Schapowal A., Heinisch I.V.W.M., Wiesmann U.N., Simon H.U.: Anti-inflammatory activity of an extract of Petasites hybridus in allergic rhinitis. *Intern. Immunopharmacology* 2002; 2: 997–1006.

4. Schapowal A.: Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. *BMJ* 2002; 324: 144–146.

5. Schapowal A.: Butterbur Ze 339 for the treatment of seasonal allergic rhinitis: dose-dependent efficacy in a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Submitted.

6. Bousquet J., Bullinger M., Fayol C., Marquis P., Valentin B., Burtin B.: Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with a French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 182–188.

7. Bousquet J., Duchateau J., Pignat J.C., Fayol C., Marquis P., Mariz S., Ware J.E., Valentin B., Burtin B.: Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 309–316.

Angaben zum im Artikel beschriebenen Präparat:

Markenname in der Schweiz:
Tesalin®

Vertrieb in der Schweiz:
Zeller Medical AG

Mittlere Tagestherapie-Kosten:
Fr. 1.55
(Wirtschaftlichste Packung)

Krankenkassenkategorie: SL

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

Kontaktadresse für weitere Informationen über das Produkt:

Max Zeller Söhne AG

Seeblickstrasse 4

8590 Romanshorn

Tel. 071-466 05 00

Fax 071- 463 50 07

E-Mail: info@zellerag.ch

Internet: www.zellerag.ch