

Mutterkraut als prophylaktische Phytotherapie bei Migräne

n-of-1-Studie zum individuellen Wirksamkeitsnachweis

Feverfew as Preventive Therapy for Migraine

n-of-1-Trial for Verification of Individual Efficacy

Autor

J.-M. Träder

Institut

Lehrauftrag Allgemeinmedizin, Universität zu Lübeck

Schlüsselwörter

- Migräne
- Prophylaxe
- Mutterkraut
- Feverfew
- n-of-1-Studie
- Praxisstudie

Key words

- Migraine
- prophylaxis
- feverfew
- n-of-1-trial
- practice trial

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-977710
 Online-Publikation: 29.05.2007
 Z Allg Med 2007; 83: 238–241
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1433-6251

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. J.-M. Träder
 Arzt für Allgemeinmedizin
 Lehrauftrag Allgemeinmedizin
 Universität zu Lübeck
 Peter-Monnik-Weg 3
 235 62 Lübeck
 dr-traeder@versanet.de

Zusammenfassung



Einleitung: Bei Patienten mit Migräne wird eine Reihe von Substanzen zur Prophylaxe eingesetzt, die in der Praxis nicht immer gleich gut vertrauen werden. Um die Wirksamkeit der Mittel der zweiten Wahl zuverlässig zu testen, kann man eine n-of-1-Studie an einem Patienten durchführen. Mutterkraut (*Tanacetum parthenium* L.) ist ein Chrysanthemengewächs und ist auch z.B. unter den Bezeichnungen „Falsche Kamille“ und „Feverfew“ bekannt. Dieses Phytotherapeutikum kann man zur Migräneprophylaxe einsetzen.

Material und Methoden: Es wurden jeweils 100 mg Wirkstoff und 100 mg Milchzucker als Placebo in identischen Kapseln konfektioniert. Die Versuchsanordnung erfolgte doppelblind. Die Patientin sollte je 14 Tage Verum und Placebo, anschließend in der umgekehrten Reihenfolge nochmals je 14 Tage Placebo und Verum einnehmen. Für die Protokollierung gab die Patientin täglich an, ob sie Kopfschmerzen hatte und Sie vermerkte die Schmerzstärke in einem Kopfschmerztagebuch.

Ergebnisse: Unter Placebo hatte die Patientin pro Woche im Durchschnitt 3,0 Migräneattacken, mit Verum (Mutterkraut) reduzierte sich die Anzahl auf 1,5 Attacken pro Woche. Unter Verum lag die Schmerzintensität der Migräneattacken auf einer Likert-Scale (0 = kein Schmerz, 6 = maximal vorstellbarer Schmerz) im Schnitt bei 1,6 Einheiten, unter Placebo bei 3,0. Die Schmerzintensität war unter Placebo also fast doppelt so hoch wie unter Verum.

Schlussfolgerung: Die Einnahme eines Phytopharmakons (Mutterkrautextrakt) zur Migräneprophylaxe zeigte deutliche Effekte. Sowohl hinsichtlich der Häufigkeit der Migräneattacken als auch hinsichtlich der Schmerzintensität konnte nahezu eine Halbierung erreicht werden. Eine n-of-1-Studie lässt sich in der Hausarztpraxis einfach und ohne technische Probleme

Abstract



Introduction: There are several substances available which are used for prophylaxis in patients suffering from migraine. To test the effects of second choice drugs (e.g. in case of side-effects of first-line substances) reliably, n-of-1-trial on a single patient is one viable option. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) is a plant of the family of chrysanthemum. It is known as well under 'wrong chamomile' and can be used for prophylaxis of migraine.

Material and Methods: 100 mg extract of feverfew (verum) and 100 mg lactose (placebo) were manufactured in identical caps for a single female patient and taken for two weeks each. After this time, both substances were taken in reverse order. The patient documented on a daily basis whether she had headache and noted the intensity of the pain. The experimental assembly was planned in a double-blind design.

Results: During placebo intake, the patient suffered from 3.0 attacks of migraine on a weekly average, while verum (feverfew) reduced the number of attacks to 1.5 per week. During placebo intensity of migraine attacks averaged 3.0 units on a Likert Scale (0 = no pain, 6 = maximal conceivable pain), during verum the respective value was 1.6. The pain intensity was approximately twice as high while taking placebo compared to verum.

Conclusion: Use of feverfew showed clear efficacy in this patient on the basis of an experimental n-of-1-trial. Reduction of attack rate and pain intensity alike was over 50%.

durchführen. Für Arzt und Patientin war das Ergebnis eine gute Hilfe, die Wirksamkeit der zur Wahl stehenden Therapie nachzuweisen.

Einleitung

In der Hausarztpraxis ist man gelegentlich gezwungen, sich von der in Leitlinien vorgeschlagenen Therapie zu entfernen. Um diese Abweichungen zu rechtfertigen, kann es sein, dass man diese begründen oder belegen muss, um nicht Gefahr zu laufen, einen Regress zu provozieren. In der Einzelpraxis wird es normalerweise nicht möglich sein, eine eigene prospektive, randomisierte Studie an einer ausreichend großen Patientenzahl für jede dieser Gelegenheiten durchzuführen.

Als geeignete Methode für diese Fälle bietet sich das Design der n-of-1-trials an. Bei diesem Design fungiert der Patient gewissermaßen als seine eigene Kontrollgruppe. Voraussetzungen sind das Einverständnis des Patienten, die Möglichkeit, eine Verblindung vorzunehmen und Symptome, die ausreichend oft und messbar zu differenzieren sind. Diese Idee geht auf eine Reihe von Publikationen der Arbeitsgruppe um Guyatt in den Jahren 1986–1988 zurück [1].

In der Therapie der Migräne wird neben der Coupierung des akuten Anfalls, die heute oft Triptanen durchgeführt wird, eine Reihe von Substanzen zur Prophylaxe eingesetzt. Für die medikamentöse Migräneprophylaxe gelten nach den Leitlinien aus dem Jahr 2000 der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft (DMKG) [2] als Mittel der ersten Wahl

- ▶ Betablocker (Metoprolol, Propranolol)
- ▶ Kalziumantagonisten (Flunarizin)

Mittel der zweiten Wahl sind

- ▶ Betablocker (Bisoprolol)
- ▶ NSAR (Naproxen)
- ▶ Pestwurz (Petasites)
- ▶ Mutterkraut (Tanacetum parthenium L.)
- ▶ Antidepressiva (Amitriptylin)

In der Praxis werden zur Prophylaxe in erster Linie schulmedizinische Medikamente eingesetzt. Wenn gegen den Einsatz dieser Substanzgruppen gewichtige Gründe sprechen, bleibt der Versuch, mit phytotherapeutischen Substanzen Linderung zu verschaffen. Hierbei hat sich besonders der Pestwurzextrakt bewährt, in letzter Zeit wurde auch das Phytotherapeutikum Mutterkraut verwendet.

Bei einer Patientin, die an sehr häufigen Migräneattacken leidet und eine prophylaktische Therapie benötigt, mussten ein Betablocker (Metoprolol) wegen eines AV-Blockes und ein Kalziumantagonist (Flunarizin) wegen einer Unverträglichkeitsreaktion abgesetzt werden.

Bei meiner Patientin hatte Pestwurz nicht den gewünschten Effekt gezeigt, deshalb wurde das Medikament Mutterkraut eingesetzt und im Rahmen einer n-of-1-Studie kontrolliert. Ziel war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Prophylaxe, die über einen längeren Zeitraum, möglicherweise über viele Jahre erfolgen muss, objektiv beurteilen zu können.

Mutterkraut (Tanacetum parthenium L.) ist ein Chrysanthemengewächs und ist auch z.B. unter den Bezeichnungen „Falsche Kamille“ und „Feverfew“ bekannt. Die Pflanze hat eine lange Tradition als pflanzliches Mittel zur Behandlung von Fieber, „Frauenbeschwerden“ und Entzündungen. Mutterkraut wirkt wie ein Thrombozytenaggregationshemmer, fördert die Freisetzung von Serotonin und hemmt die Prostaglandinsynthese.

Vogler et al. [3] erwähnen die Ergebnisse von fünf kontrollierten und randomisierten Studien. In einem Dosisbereich von 50–100 mg zeigten drei dieser Studien Vorteile von Mutterkraut gegenüber Placebo. Nebenwirkungen waren mild und bildeten sich immer zurück. Am häufigsten wurden gastrointestinale Symptome angegeben. Die oral verabreichte Medikation wird als relativ sicher angesehen, Langzeitdaten liegen nicht vor.

In einem Cochrane Review beschreiben Pittler und Ernst [4], dass in fünf Studien mit insgesamt 343 Patienten kein nennenswerter Effekt gegenüber Placebo nachgewiesen wurde. Sie heben ebenfalls hervor, dass Mutterkraut nur selten, und wenn, dann nur in geringem Maße Nebenwirkungen provoziert. Daher könne ein Therapieveruch im Einzelfall gewagt werden.

Material und Methoden

Die Normaldosis für Mutterkraut zur Migräneprophylaxe beträgt 50–100 mg pro Tag. In unserem Protokoll wurden 100 mg Wirkstoff von einem Apotheker in Kapseln verpackt. In Kapseln gleichen Typs wurde eine entsprechende Menge Milchzucker abgewogen. Äußerlich waren die Kapseln nicht zu unterscheiden. Die Zubereitung erfolgte in der Apotheke nach dem Vier-Augen-Prinzip (Apotheker und pharmazeutisch-technische Assistentin). Anschließend wurden je 60 Kapseln Verum und 60 Kapseln Placebo in Schraubgläser gefüllt und diese mit „I“ und „II“ beschriftet. Weder Arzt noch Patientin wussten über die Zuordnung der Wirksubstanz zu den Schraubgläsern. Am Ende der Anwendungszeit wurde die verbliebene Studienmedikation bei der Rücknahme auf Vollständigkeit geprüft (● **Abb. 1**).

Die Patientin sollte nach dem Studienprotokoll je 14 Tage Substanz I (Placebo) und II (Verum) einnehmen, dann folgten je 14 Tage Substanz II und wiederum Substanz I. Nach Beendigung der Einnahmezeit wurde die Entblindung vorgenommen. Die in n-of-1-trials üblicherweise Abfolge „Substanz I, Substanz II, Substanz I, Substanz II“ wurde in diesem Fall verlassen, da es bei vielen Migränepatienten einen Monatsrhythmus der Beschwerden gibt – häufig bei Frauen vor den Menopause. Beim strikt alternierenden Rhythmus hätte man eine Verzerrung vermuten können, wenn die Substanzen jeweils immer zur selben Phase des Hormonzyklus eingesetzt worden wären.

Für die Protokollierung wurde ein Extrakt des „Kieler Kopfschmerzkalenders“ (nach Göbel [5]) erstellt. Die Patientin sollte täglich angeben, ob sie Kopfschmerzen hatte, und wenn ja, die Schmerzstärke auf einer Likert-Scale (0–6) vermerken. Ferner sollte sie Angaben über Übelkeit und/oder Erbrechen, Dauer des Schmerzes und Dauer der Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit in Stunden notieren.

In der statistischen Auswertung bietet sich zunächst an, die Häufigkeit der Migräneattacken pro Woche anzugeben. Ferner wurde der durchschnittliche Schweregrad der Kopfschmerzintensität (gemessen von 0=kein Schmerz bis 6=maximal vorstellbarer Schmerz) pro Anfall errechnet.

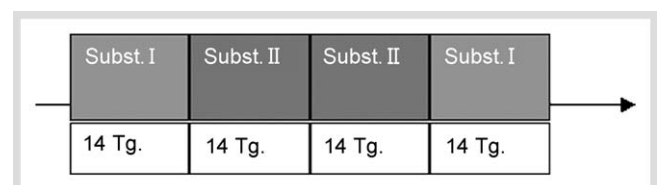


Abb. 1 Studiendesign (doppelblind, Substanz I=Placebo, Substanz II=Verum).

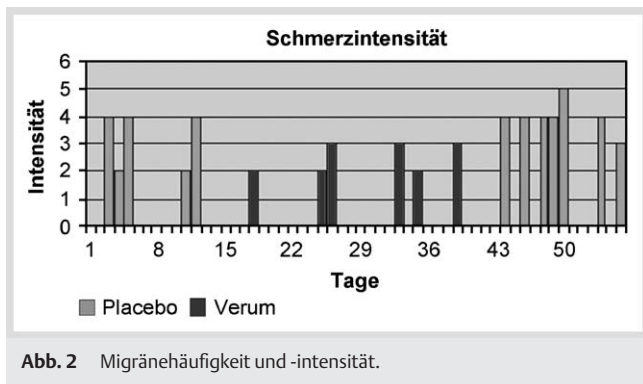


Abb. 2 Migränehäufigkeit und -intensität.

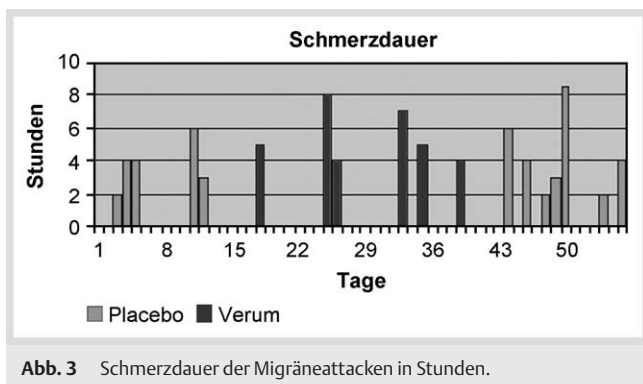


Abb. 3 Schmerzdauer der Migräneattacken in Stunden.

Das Symptom Übelkeit wurde nicht graduell dargestellt, sondern dichotom als vorhanden oder nicht vorhanden angegeben. Die Dauer der Schmerzen wurde als Mittelwert in Stunden pro Migräneanfall errechnet. Die Einschränkung der Leistungsfähigkeit wurde nach demselben Prinzip ermittelt.

Als möglicher Confounder muss ein hormoneller Einfluss von Östrogenen auf die Migräne bedacht werden. Da die Patientin schon über zehn Jahre postmenopausal ist, sind hormonell störende Effekte in dem Beobachtungszeitraum von zwei Monaten nicht zu erwarten. Die Einnahme von Kopfschmerzmedikamenten und anderen Medikamenten wurde für den Untersuchungszeitraum untersagt.

Bei der Einnahme der letzten Kapseln der Substanz „I“ (Placebo) kam es wegen einer Reise aus logistischen Gründen zu drei Einnahmefehlern (lediglich eine statt zwei Kapseln pro Tag eingenommen). In dieser Zeit (Tag 26–28) hat es keine Kopfschmerzaktivität gegeben.

Bei der Auswertung wurde hinsichtlich der Daten zur Anfallshäufigkeit die McNemar-Teststatistik gewählt, hinsichtlich der Schmerzintensität wurde der U-Test (Mann-Whitney-Wilcoxon-Test für nicht parametrische ungepaarte Stichproben) angewandt.

Ergebnisse

▼ Unter Placebo hatte die Patientin pro Woche im Durchschnitt 3,0 Migräneattacken, unter Verum (Mutterkraut) reduzierte sich die Anzahl auf 1,5 Attacken pro Woche. Die Häufigkeit lag also bei der Einnahme des Verum (Mutterkraut) bei durchschnittlich einem Migräneanfall pro 4,6 Tage, unter Placebo war die Quote bei 2,3. In der McNemar-Teststatistik ergibt sich ein p von $<0,05$ (= signifikanter Unterschied) (◉ **Abb. 2**).

Unter Placebo lagen die Schmerzintensität der Migräneattacken auf einer Likert-Scale (0=kein Schmerz, 6=maximal vorstellbarer Schmerz) im Schnitt bei 3,66 Einheiten pro Anfall, bei der Einnahme des Verum (Mutterkraut) lag sie bei durchschnittlich 1,6 Einheiten. Das p lag im U-Test für dieses Item bei $<0,05$ (= signifikanter Unterschied) (◉ **Abb. 3**).

In der Schmerzdauer und bei der Frage nach der Einschränkung der Leistungsfähigkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Diskussion

▼ Bei der Frage, ob eine Patientin durch die prophylaktische Einnahme eines Phytopharmakons (Mutterkrautextrakt) weniger häufig und/oder weniger schwere Migräneanfälle zu erwarten hat, kann man in der vorhandenen Literatur nur wenige, und dann teilweise inkonsistente Informationen erlangen.

In älteren Studien aus den Jahren 1982, 1985 und 1988 waren unterschiedliche Ergebnisse festgestellt worden – teils erbrachte die Therapie mit Mutterkraut keine Verbesserung der Migränehäufigkeit [6], teils wurden Attackenhäufigkeit und Schmerzintensität zwar reduziert, hinsichtlich Schmerzdauer, Übelkeit und Erbrechen gab es jedoch keine Änderung gegenüber Placebo [7].

In der Studie von Diener et al [8], wurde zur Dosisfindung eine relativ niedrige Dosierung (MIG 99, ein neuer, stabiler Mutterkrautextrakt in der Dosierung von 2,08 vs. 6,25 vs. 18,75 mg pro Tag) untersucht – in allen drei Dosierungen fand man keine Effektunterschiede zwischen den Dosierungen und ebenfalls keine Differenzen bezüglich der Nebenwirkungen.

In den Studien der letzten Jahre fand sich bei der Arbeitsgruppe um Diener eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 60% gegenüber Placebo bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate (Verum 9/107 vs. Placebo 11/108). Sie schlossen daraus, dass Mutterkraut als Prophylaktikum wirksam und sicher sei [9]. Andere Arbeitsgruppen arbeiteten mit offenen und nichtrandomisierten Designs [10] und kamen zu ähnlichen Ergebnissen, weitere untersuchten die Teratogenität an Laborratten und kamen zu der Vermutung, dass Mutterkrautextrakt bei Ratten zu einer Fruchtschädigung führen kann [11]. Sie forderten daher eine erneute, größer angelegte Untersuchung zur Klärung dieses Verdachtes.

In dem vorliegenden Fall aus der Praxis stellte sich die Notwendigkeit heraus, ein Prophylaktikum gegen häufige Migräneanfälle einer Patientin zu finden, bei der die üblichen schulmedizinischen Prophylaktika und Pestwurzextrakt als Vertreter der phytotherapeutischen Möglichkeiten nicht einzusetzen waren oder sich als unwirksam erwiesen hatten. Mutterkrautextrakt ist seitens der Krankenkassen als Prophylaktikum noch nicht zugelassen, daher muss vor der Verordnung auf Kassenkosten ein Antrag auf Kostenübernahme gestellt werden. Zum Wirksamkeitsnachweis bot sich in diesem Fall eine Überprüfung der Wirksamkeit im Rahmen einer n-of-1-Studie an, bei der eine Patientin Studienmedikation und Placebo doppelblind nach einem Prüfprotokoll einnahm. Sie führte ein Kopfschmerztagebuch mit der Angabe einiger sie besonders störender Zusatzsymptome. Nach der Entblindung und Auswertung des Protokolls zeigten sich deutliche Effekte (◉ **Tab. 1**).

Bei der Häufigkeit der Migräneattacken konnte eine Reduktion von 3,0 auf 1,5 Attacken pro Woche nachgewiesen werden, das entspricht einer Reduktion um 50%. Der Effekt hinsichtlich der Schmerzintensität war ebenfalls deutlich. Dort wurde der Score

Tab. 1 Zusammenfassung der Daten

Symptome	Verum	Placebo	Signifikanz
Häufigkeit (pro 28 Tage)	6	12	<0,05
Schmerzintensität (0–6) pro Anfall	1,57	3,0	<0,05
Übelkeit (pro 28 Tage)	0	1	n.s.
Dauer des Schmerzes (in Std. pro Anfall)	5,5	4,08	n.s.
Verminderung der Leistungsfähigkeit (in Std.)	0,38	0,47	n.s.

von 3,0 auf 1,6 gesenkt, was einer Reduktion der jeweiligen Schmerzintensität um fast 50% entspricht.

Übelkeit trat während der Einnahme des Verum nicht auf, in der Zeit der Einnahme des Placebos einmal in vier Wochen. Bei einem Migräneanfall belief sich die Zeitdauer bei den Anfällen während der Mutterkraut-Einnahme auf durchschnittlich 5,5 Stunden und war damit im Schnitt länger als während der Placeboeinnahme (4,1 Stunden). Hinsichtlich der Reduktion der Leistungsfähigkeit zeigte sich mit 0,4 gegen 0,5 Stunden im Anfall ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Der Einsatz von n-of-one-trials in der Hausarztpraxis bietet sich zur Klärung der Wirksamkeit (oder der Unwirksamkeit) von Medikamenten für den individuellen Patienten an. Die Domäne dieses Studiendesigns liegt bei Erkrankungen, die eine ausreichend häufige Wiederkehr von Symptomen aufweisen – ein beispielsweise im Schnitt einmal jährlich auftretender Krampfanfall eignet sich nicht für eine Untersuchung mit dieser Methode. Bei der Testung von Medikamenten ist es wichtig, eine ausreichend schnelle Abbaurate dieses Medikamentes sicher zu stellen. Andernfalls müssen längere Auswaschphasen eingeplant werden, was die Studiendauer erheblich verlängern kann und damit die Compliance des Patienten auf eine ungebührliche Probe stellen würde.

Bei Patienten, die bereit sind, sich auf dieses sehr individuelle Handwerkszeug einzulassen, sollte eine sehr ausführliche Aufklärung über das Studiendesign und die Modi der Dokumentation erfolgen, um die Auswertbarkeit der Daten zu gewährleisten. Die Einwilligung des Patienten ist erforderlich, sollte aber nach gründlicher Aufklärung zu erlangen sein. Meine Patientin fühlte sich in ihren Beschwerden sehr ernst genommen und war selbst sehr daran interessiert, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Für die Herstellung der Studienmedikation ist die Mitarbeit von Fachpersonal (Apotheker/Apothekerin; pharmakologisch-technische Assistentin) erforderlich – zudem sollte die Verblindung der Studienmedikation am besten außerhalb der Praxis erfolgen. Das Design der n-of-1-trials ist in der Hausarztpraxis gut umzusetzen und wird von geeigneten Patienten gut toleriert. Es kann in Zweifelsfragen dienlich sein, eine objektive Entscheidungsgrundlage zu erhalten, wie im Einzelfall therapeutisch vorzugehen ist. Dieses Ergebnis kann bei Auseinandersetzungen mit Kostenträgern benutzt werden, um eine Therapie abseits der Leitlinien im Einzelfall zu begründen.

Danksagung

Dank gebührt Herrn Apotheker Gerhard Wandel, Groß Grönau, für die Anfertigung der Studienmedikation.

Interessenskonflikte: keine angegeben.

Literatur

- 1 Guyatt G, Sackett D, Adachi J, et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *Can Med Ass J* 1988; 139: 497–503
- 2 Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) in Kooperation mit der Kommission „Schmerztherapie“ der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). <http://www.dmkkg.de>
- 3 Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. *Cephalgia* 1998; 18: 704–708
- 4 Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No. CD002286
- 5 Göbel H. Kieler Kopfschmerzkalendar. http://www.schmerzlinik.de/Kieler_Kopfschmerzkalendar.pdf
- 6 Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J* 1985; 290: 569–573
- 7 Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR. Randomized double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988; 1: 189–192
- 8 Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, et al. The efficacy and safety of Tanacetum parthenicum (feverfew) in migraine prophylaxis – a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalgia* 2002; 20: 523–532
- 9 Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, et al. The efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG 99) in migraine prevention – a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalgia* 2005; 23: 1031–1041
- 10 Shrivastava R, Pechadre LC, John GW. Tanacetum parthenium and Salix alba (Mig-RL) combination in migraine prophylaxis: a prospective, open-label study. *Clin Drug Investig.* 2006; 11: 287–296
- 11 Yao M, Ritchie HE, Brown-Woodman PD. A reproductive screening test of feverfew: is a full reproductive study warranted? *Reprod Toxicol* 2006; 19: 688–693
- 12 Leitlinie Migräne der Deutschen Gesellschaft für Neurologie <http://www.dgn.org/97.0.html>

Zur Person



Prof. Dr. med. Jens-Martin Träder,

geb. 1954, Studium der Humanmedizin von 1978–1983 in München, Berlin und Lübeck. Weiterbildung in Innerer Medizin und Chirurgie 1983–1987. Hospitationen, Assistenzen. Promotion 1985. Übernahme einer Praxis für Allgemeinmedizin in Lübeck 1987. Seit 1992 Abgeordneter in der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein (KVSH). Tätigkeit in Ausschüssen und Kommissionen. 1993 Gründung und seitdem fortwährende Moderation mehrerer Qualitätszirkel. Seit 1993 Dozent für Allgemeinmedizin an der Ärztekammer Bad Segeberg, seit 2000 Mitglied des Leitungsteams. Seit 1999 Lehrauftrag für das Fach „Allgemeinmedizin“ an der Universität zu Lübeck. 2003 Verleihung einer Honorarprofessur.