

Dreifachwirkung des pflanzlichen Arzneimittels Echinaforce® in der Therapie von Erkältungen und viralen Infekten

Neue Forschungen belegen die Hemmung von Viren und Bakterien sowie der proinflammatorischen Antwort

Echinaforce®, ein standardisierter, ethanolischer Extrakt aus frischem, blühendem Kraut und den Wurzeln von Echinacea purpurea, kann verschiedene Viren und auch bestimmte respiratorische Bakterien inaktivieren. Der Pflanzenextrakt entfaltet potenziell eine dreifache Wirkung: Inaktivierung von Erkältungs- und Grippeviren, Inaktivierung bestimmter pathogener respiratorischer Bakterien sowie Hemmung der proinflammatorischen Antwort, welche durch die Erreger induziert wird.

Andreas Schapowal

Einleitung

Erkältungen und Influenza werden im Allgemeinen durch bestimmte Viren verursacht, zum Beispiel durch Rhinoviren, von denen es mehr als 100 Serotypen gibt, oder durch das Influenzavirus A oder B. Aber auch andere respiratorische Viren und Bak-

terien sind oft mitbeteiligt, sei es als primäre Auslöser oder als sekundäre Erreger nach primärer Virusinfektion (1–3). Wegen dieser Vielfalt möglicher Ätiologien ist es schwierig, erfolgreiche Therapien mit direkter viruzider oder bakterizider Wirkung in Form von synthetischen Arzneimitteln zu entwickeln. Auch gibt es zahlreiche grippale Infekte (ILI = influenza-like infections), deren Erreger unbekannt sind (1, 3). Da Erkältungen («common cold») und grippale Infekte (ILI) sehr ähnliche Symptome hervorrufen und diese in vielen Fällen auf der Induktion von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren beruhen, greift der Versuch einer spezifischen antiviralen oder antibakteriellen Therapie in der Regel zu kurz.

Aus all diesen Gründen wird über alternative Behandlungsstrategien nachgedacht, so zum Beispiel mittels Pflanzenextrakten aus bekannten Heilkräutern (Phytotherapie) Therapien gegen Viren und Bakterien zu entwickeln (3–6). Wie durch etablierte Labortests und Tierversuche nachgewiesen wurde, wirken viele dieser bekannten Pflanzenextrakte antiviral, antimikrobiell, antioxidativ und antiinflammatorisch, auch wenn die wirksamen Bestandteile nur selten identifiziert werden konnten. Eine Kombination all dieser positiven Wirkungen könnte bei der Bekämpfung der Erreger und bei der Linderung der Symptome von Erkältungen und Influenza eine nützliche Rolle spielen (5).

Tabelle 1: Zusammensetzung von Echinaforce®/EchinaMed®*

Ethanolgehalt (V/V)	65%
Trockengewicht (mg/ml)	160
Kaffeensäure	0
Caftarsäure	264,4
Chlorogensäure	40,2
Zichoriensäure	313,8
Cynarin	0
Echinacosid	6,9
Alkylamide	36,3
Polysaccharid	nicht nachgewiesen

*Konzentrationsangaben der genannten Marker in µg/ml
Empfohlene Dosis bei oraler Einnahme als 1:10-Verdünnung in Wasser

Manche Pflanzenextrakte besitzen Wirkungen, die potenziell nützlich für die Beherrschung von Erkältungen und Influenza sein könnten (3, 4, 6). Zu den attraktiveren Kandidaten unter ihnen gehören Extrakte verschiedener Echinaceaarten, insbesondere E. purpurea und E. angustifolia (7). Allerdings besteht bei den Echinaceaextrakten (wie bei den meisten pflanzlichen Produkten) in der Regel das Problem, dass es infolge unzureichender Charakterisierung und Standardisierung schwierig ist, die Wirkstoffe zu identifizieren. Infolgedessen weisen verschiedene im Handel erhältliche Produkte, die aus unterschied-

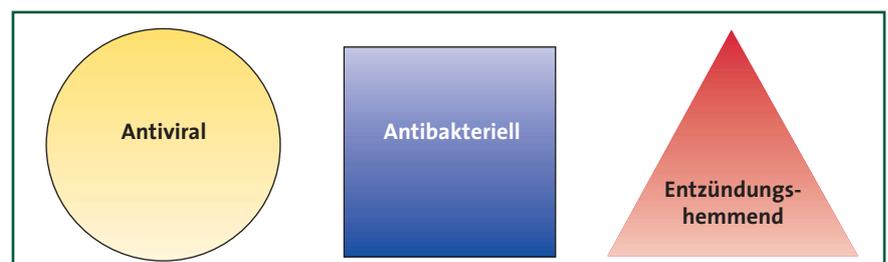


Abbildung 1: Dreifaches Wirkprinzip von Echinaforce®/EchinaMed®

Tabelle 2: Antivirale Wirkungen von Echinaforce®

Virus	Empfindlich gegenüber EF
Influenza A (human- und vogelpathogene Stämme)	+
Influenza B	+
Respiratory-Syncytial-Virus	+
Herpes-simplex-Virus Typ 1	+
Rhinovirus 1A und 14	+(nur bei hoher Konz.)
Adenovirus 3 und 11	-
Poliovirus	-
Felines Calicivirus	-

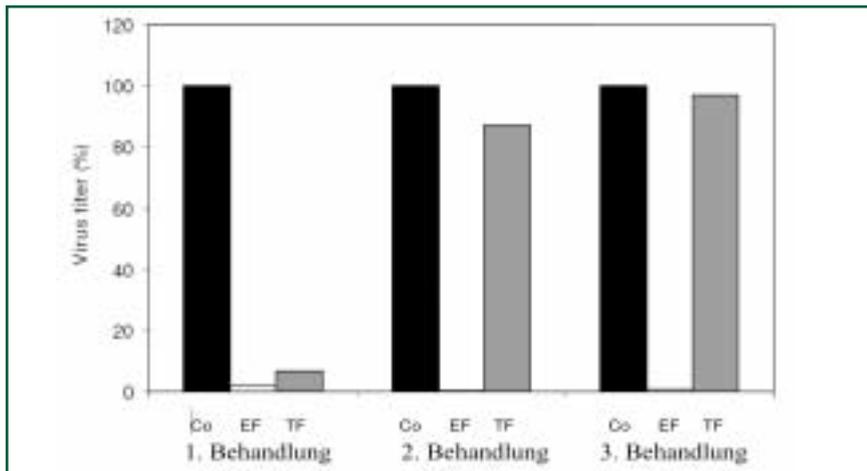


Abbildung 2: Virussensitivität (Resistenz) nach wiederholter Behandlung mit Echinaforce (EF) respektive Tamiflu (TF).

lichen Pflanzenteilen unterschiedlicher Spezies gewonnen werden und daher chemisch unterschiedlich zusammengesetzt sind, unterschiedliche biologische Wirkungen – oder in manchen Fällen auch relativ wenig biologische Aktivität – auf (7–9). Neuere Studien konzentrieren sich auf eine konsistente, chemisch charakterisierte Zubereitung auf der Basis eines ethanolschen Extrakts aus den oberirdischen Teilen und den Wurzeln von *E. purpurea*. Die Zusammensetzung der traditionellen chemischen Marker in dieser Zubereitung (Echinaforce® EF) geht aus *Tabelle 1* hervor. Im Labor wurde nachgewiesen, dass Echinaforce® in menschlichen Zellkulturen und Gewebemodellen stark antiviral, selektiv antibakteriell sowie stark antiinflammatorisch wirkt (*Abbildung 1*).

Antivirale Wirkung

In früheren Studien wurde nachgewiesen, dass nicht alle Echinaceaextrakte eine antivirale Aktivität aufweisen. So waren zum Beispiel die oberirdischen Teile und die Wurzeln von *E. purpurea* wirksam gegen Influenza und Herpes-simplex-virus-(HSV-) Infektionen, wobei die Aktivitäten auf meh-

rere Lösungsmittelfractionen verteilt waren. Auch Wurzelextrakte von *E. angustifolia* waren wirksam, wohingegen entsprechende Extrakte aus *E. pallida* unwirksam waren. Jedoch bestand keine Korrelation zwischen der antiviralen Aktivität und der Zusammensetzung der Kaffeesäurederivate oder der Polysaccharide. Ausserdem schien keiner der Extrakte gegen Rhinoviren wirksam zu sein, zumindest unter den Bedingungen der angewandten Tests (10, 11). Neuere Studien zu Echinaforce haben bestätigt, dass dieses Präparat eine starke viruzide Wirkung gegen Viren aufweist, die Membranen besitzen (siehe *Tabelle 2*). Neben dem HSV-1 und dem Respiratory-syncytial-Virus (RSV) waren auch alle getesteten human-pathogenen und aviären Stämme des Influenza-A-Virus sowie das Influenza-B-Virus empfindlich (12, 13). Ebenso empfindlich war das Rhinovirus, dies jedoch nur bei relativ hohen lokalen EF-Konzentrationen, zum Beispiel bei oraler Verabreichung (*Tabelle 1*). So ist EF bei einer Verdünnung von 1:10 (entsprechend 1,6 mg/ml Trockengewicht/Volumen) in der Lage, mindestens 10⁵ infektiöse Viren durch direkten Kontakt abzutöten.

In weiteren Untersuchungen erwies sich EF bei intrazellulären Viren als weniger wirksam. Um vollständig wirksam zu sein, war ein direkter Kontakt mit den Viren erforderlich. Entsprechend waren Viren, die bereits ins Zellinnere eingedrungen waren, refraktär gegenüber der Hemmwirkung von EF. Dieselben Viruspartikel waren erst in extrazellulärer Flüssigkeit anfällig (12, 13). EF müsste demnach seine Wirkung im Moment des initialen Kontakts mit dem Virus, das heisst im allerersten Stadium der Infektion (z.B. bei der Prävention), entfalten und auch die Übertragung des Virus von der infizierten Person auf andere Personen verhindern können.

Hämagglutinationstests zufolge inhibiert der Extrakt die Rezeptorbindungsaktivität der Influenza-A-Viren; dies spricht dafür, dass EF das Eindringen der Viren in die Zellen verhindert und auf diese Weise die Infektiosität des Virus blockiert (13).

Weitere Experimente ergaben, dass die wiederholte Behandlung von Influenzaviren mit EF nicht zur Entwicklung resistenter Stämme führte, während im Gegensatz dazu Viruspassagen in Gegenwart von Tamiflu® rasch zur Entstehung von Tamiflu®-Resistenzen führten (*Abbildung 2*). Letztendlich blieben Tamiflu®-resistente Viren vollständig empfindlich gegenüber EF.

Antibakterielle Aktivität

Grippale Infekte werden nicht selten von bakteriellen Superinfektionen begleitet, welche die Erkrankung verschleppen und zu Komplikationen führen können. Infolgedessen kann es zu gravierenden Lungenerkrankungen oder anderen Krankheiten sowie zur weiteren Aktivierung der Entzündungen kommen. Zu den häufigsten Bakterien, die von Personen mit Erkältungskrankheiten isoliert werden, gehören die Keime der normalen Flora des Nasenrachenraums, so zum Beispiel

- ◆ Streptococcus pyogenes, eine Streptokokkenart der Gruppe A (GAS)
- ◆ Staphylococcus aureus, ein Keim, der häufig hochgradig antibiotikaresistent ist (z.B. MRSA)
- ◆ Haemophilus influenzae
- ◆ Legionella pneumophila, der Erreger der «Legionärskrankheit».

Auch Candidahefen sind häufig vorhanden und besiedeln die Atemwege. Alle diese Keime können schwerwiegende Komplikationen verursachen (14).

Frühere Studien mit verschiedenen han-

delsüblichen Echinaceapräparaten ergaben sehr unterschiedliche Ansprechraten verschiedener humanpathogener Bakterien (8). In neueren Studien zeigte EF starke bakterizide Wirkung gegen *S. pyogenes*, *H. influenzae* und *L. pneumophila*, mässige Wirkung gegen *S. aureus* und einen Mykobakterienstamm, aber keine Aktivität gegen andere bekannte Erreger von Atemwegserkrankungen und *Candida* (Tabelle 3, 14). Diese Selektivität sollte jedoch als Vorteil interpretiert werden, da primär Keime kontrolliert werden, die mit Erkältungen und Influenza assoziiert sind, während die übrige normale Flora geschont wird. Die Mechanismen, die den antibakteriellen Aktivitäten zugrunde liegen, wurden nicht untersucht. Es ist durchaus denkbar, dass bei unterschiedlichen Spezies andere Mechanismen zum Tragen kommen, wie es die Ergebnisse von Sharma et al. nahelegen (8).

Antientzündliche Aktivität

Studien an rhinovirusinfizierten Epithelzelllinien aus menschlichem Bronchial- und Alveolargewebe ergaben, dass das Virus die Sekretion von mehr als 30 verschiedenen Zytokinen stimulieren kann, darunter die entzündungsfördernden Substanzen IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α . Von diesen ist bekannt, dass sie bei vielen Erkältungssymptomen und bei Grippe eine zentrale Rolle spielen, so zum Beispiel bei Niesen, Fieber, Halsschmerzen, laufender Nase und bei Entzündung verschiedener Gewebe in den Atemwegen. Bestimmte Echinaceazubereitungen, insbesondere Echinaforce® waren hierbei in der Lage, diese Reaktion vollständig oder partiell zu regulieren (Abbildung 3 [15]). Dabei wurde beobachtet, dass Effekte auf Transkriptionsebene und schliesslich die Sekretion reifer Zytokinproteine nicht notwendigerweise miteinander gekoppelt sein mussten (15–17).

Die Regulation entzündlicher Zytokine durch EF zeigte sich sowohl bei der präventiven Behandlung von Atemwegszellen sowie bei der Zugabe nach erfolgter Infektion. Die Effekte waren unabhängig von der verwendeten Viruskonzentration oder der Dauer der EF-Behandlung (15).

Ein ähnliches Ergebnis wurde mit anderen Viren und Zelltypen erzielt. HSV-1, Influenza-A-Virus, Adenoviren Typ 3 und 11 sowie Respiratory-syncytial-Virus – sie alle stimulierten die Sekretion von Zytokinen, wobei nur die lebenden infektiösen Viren dazu in der Lage

Tabelle 3: **Bakterizide Wirkungen von EF gegen Atemwegsmikroben**

Bakterienart	Empfindlich gegenüber EF (log ₁₀ abgetötet)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+ (> 3 log)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA/MSSA)	+/- (~ 1 log)
<i>Haemophilus influenzae</i>	+ (> 3 log)
<i>Legionella pneumophila</i>	+ (> 3 log)
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	+/- (~1 log)
<i>Candida albicans</i> (Hefeform)	-

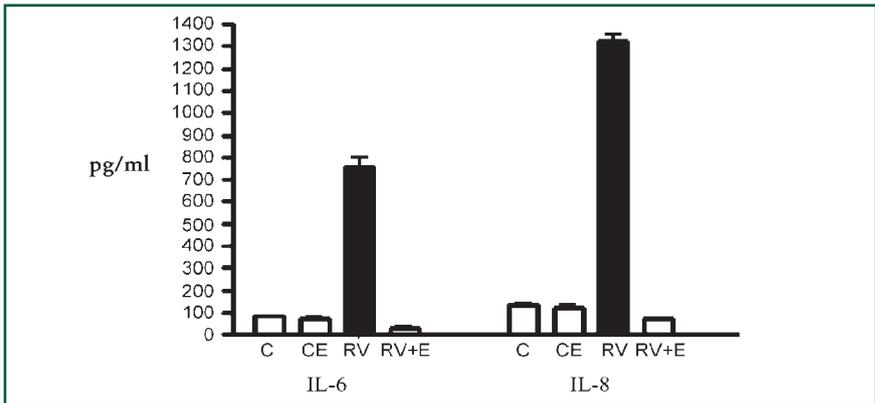


Abbildung 3: Respiratorische Viren (z.B. Rhinoviren) rufen in den Atemwegszellen (C) eine Entzündung hervor (RV), welche durch Echinaforce reguliert wird (RV+E).

Tabelle 4: **Antientzündliche Wirkungen in Epithelzellkulturen**

Zytokininduzierendes Agens	Hemmung der IL-6- und IL-8-Sekretion durch EF
Rhinovirus 1A und 14	+
Influenza-A-Virus (H ₃ N ₂)	+
Respiratory-Syncytial-Virus	+
Herpes-simplex-Virus Typ 1	+
Adenovirus 3 und 11	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA, MSSA)	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+
<i>Legionella pneumophila</i>	+
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	+

waren. In allen Fällen wurde die Stimulation durch EF reguliert (12).

Humanpathogene Bakterien, darunter *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (MRSA und MSSA), *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* und *Mycobacterium smegmatis*, stimulierten ebenfalls die Sekretion von IL-6, IL-8 und anderen Zytokinen. In allen diesen Fällen wurde die Stimulation durch EF aufgehoben; dies war selbst bei denjenigen Bakterien der Fall, die sich gegenüber der bakteriziden Wirkung von EF relativ resistent zeigten, wie zum Beispiel *S. aureus* (Tabelle 4).

Offensichtlich war also die Regulation proinflammatorischer Zytokine durch EF unabhängig von dem induzierenden Keim be-

ziehungsweise Virus. Dies zeigt, dass EF ein wirksames Agens mit allgemein entzündungshemmender Wirkung ist und in der Lage sein dürfte, Atemwegsinfektionen unterschiedlicher Ätiologien zu lindern.

Dreidimensionales Epithelgewebe aus menschlichen Atemwegen

Es ist nicht nur wichtig, dass Echinaceapräparate untersucht werden, welche standardisiert und chemisch charakterisiert sind. Man muss auch darauf achten, dass die Zellkulturmodelle, die zur Beurteilung von antiinfektiven Medikamenten verwendet werden, die in vivo gegebenen Bedingungen so gut wie möglich widerspiegeln (18). Um diese Voraus-

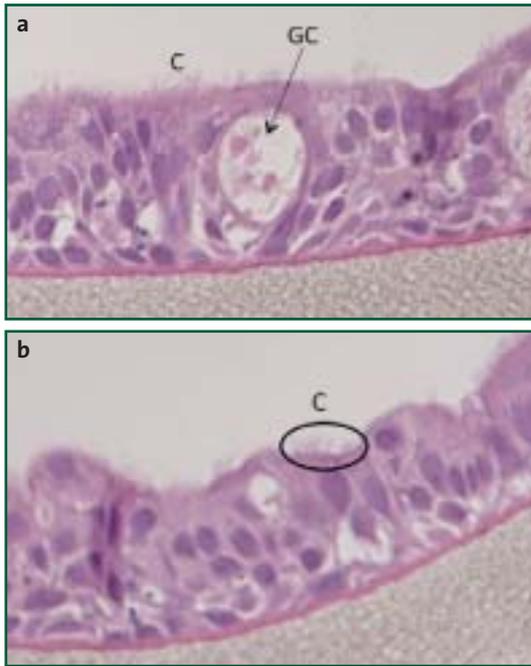


Abbildung 4: Die Auswirkungen einer RV-Infektion (a) lassen sich am Atemweg-Gewebemodell verdeutlichen. Unter Echinacinaforce bildeten sich die pathologischen Veränderungen wie Schleimproduktion in Becherzellen (GC) zurück (b).

setzung zu erfüllen, verwendeten wir ein im Handel erhältliches Produkt aus menschlichem Atemwegsepithel (EpiAirwayTM, dreidimensionales organotypisches Gewebemodell), das in vitro so gezüchtet werden kann, dass Gewebearchitektur und Differenzierungsmuster erhalten bleiben (19). Ein solches System entspricht besser dem Gewebe in vivo und könnte daher für die Analyse von EF und RV-Infektionen geeigneter sein als Zelllinien. Untersucht wurde, wie eine Rhinovirusinfektion und die Behandlung mit EF sich auf die Gewebeintegrität und die Zytokininduktion auswirken.

Gewebeproben, welche bis zu drei Wochen als einzelne «Inserts» in Kultur gehalten wurden, wurden mit Rhinovirus Typ 1A infiziert oder/und mit EF behandelt. Keine der Behandlungen beeinträchtigte das histologische Erscheinungsbild oder die Integrität der Gewebe, die alle einen hohen Grad an zellulärer Viabilität aufwiesen und ihre Zellenstrukturen (C) bewahrten (Abbildung 4a und b). Die RV-Infektion führte zu vermehrten Mukopolysaccharideinschlüssen in die Becherzellen (GC), wobei EF diesen Vorgang blockierte. Bestätigt wurde dieses Ergebnis durch Messungen der Muzinsekretion, die durch die Rhinoviren stimuliert, aber durch EF wieder normalisiert wurde; dies spricht dafür, dass die Schleimproduktion bei Erkäl-

tungskrankheiten durch EF beeinflusst wird (20). Es gab keinen Beweis für eine Virusreplikation. Jedoch sezernierte RV-infiziertes Gewebe erhebliche Mengen an proinflammatorischen Zytokinen IL-6 und IL-8 (CXCL8). Diese Reaktion wurde durch die Behandlung mit EF aufgehoben. Diese Ergebnisse bestätigen frühere Befunde aus Untersuchungen an Bronchial- und Alveolarepithel-Zelllinien, wonach RV-Infektionen auch ohne Virusreplikation eine beträchtliche Entzündungsreaktion auslösen.

Schlussfolgerungen

Die beschriebenen Studien zu EF belegen eine dreifache Wirkung des pflanzlichen Präparats:

- ◆ direkte viruzide Aktivität gegen verschiedene Viren, die an Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten beteiligt sind
- ◆ direkte bakterizide Wirkung gegen bestimmte Bakterien, die potenziell Atemwegserkrankungen auslösen können
- ◆ Aufhebung der proinflammatorischen Reaktion von Epithelzellen und -geweben auf verschiedene Viren und Bakterien.

Eine Kombination dieser positiven Wirkungen könnte die Infektiosität von Viren und Bakterien reduzieren, deren Übertragung verhindern und zu einer Besserung der Symptome von Erkältungen und grippalen Infekten führen. ◆

Anschrift des Verfassers

PD Dr. med. Dr. Sc. h.c. Andreas Schapowal

Praxis für Oto-Rhino-Laryngologie, Allergologie und klinische Immunologie
Hochwangstr. 3, 7302 Landquart
andreas@schapowal.ch

Literatur:

1. Gwaltney JM: Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002. 112: 135–185.
2. Schoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL: Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: a meta-analysis. *Clin Therapeutics.* 2006. 28: 174–183.
3. Roxas M, Jurenka J: Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. *Altern Med Rev.* 2007. 12: 25–48.
4. Hudson JB: The use of herbal extracts in the control of influenza. *J Med Plant Res.* 2009. 3 (13): 1189–1195.
5. Hudson J, Towers GHN: Phytomedicines as antivirals. *Drugs of the future* 1999. 24 (3): 295–320.
6. Wang X, Jia W, Zhao A, Wang X: Anti-influenza Agents from Plants and Traditional Chinese Medicine. *Phytother Res.* 2006. 20: 335–341.
7. Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD: Echinacea species (*Echinacea angustifolia* [DC.] Hell., *Echinacea pallida* [Nutt.] Nutt., *Echinacea purpurea* [L.] Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* 2005. 57: 929–954.
8. Sharma M, Vohra S, Arnason JT, Hudson JB: Echinacea Extracts Contain Significant and Selective Activities Against Human Pathogenic Bacteria. *Pharm Biol.* 2008. 46: 111–116.
9. Vohra S, Adams D, Hudson JB, Moore JA, Vimalanathan S, Sharma M, Burt A, Lamont E, Lacaze N, Arnason JT, Lee TDG: Selection of Natural Health Products for Clinical Trials: a Preclinical Template. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009. 87: 371–378.
10. Vimalanathan S, Kang L, Treyvaud Amiguet V, Livesey J, Arnason JT, Hudson J: Echinacea purpurea aerial parts contain multiple antiviral compounds. *Pharmac Biol.* 2005. 43(9): 740–745.
11. Hudson J, Vimalanathan S, Kang L, Treyvaud Amiguet V, Livesey J, Arnason JT: Characterization of antiviral activities in Echinacea root preparations. *Pharmac Biol.* 2005. 43: 790–796.
12. Sharma M, Anderson SA, Schoop R, Hudson JB: Induction of pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Res.* 2009. 83: 165–170.
13. Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB: Antiviral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virology J.* 2009. 6: 197.
14. Sharma S, Anderson SM, Schoop R, Hudson JB: Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized Echinacea extract (Echinacinaforce): Dual actions against respiratory bacteria. *Phytomedicine.* 2010. 17: 563–568.
15. Sharma M, Schoop R, Hudson JB: Echinacea as an anti-inflammatory agent: the influence of physiologically relevant parameters. *Phytother Res.* 2008. 23: 863–867.
16. Altamirano-Dimas M, Hudson JB, Cochrane D, Nelson C, Arnason JT: Modulation of immune response gene expression by Echinacea extracts: results of a gene array analysis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007. 85: 1091–1098.
17. Altamirano-Dimas M, Sharma M, Hudson JB: Echinacea and anti-inflammatory cytokine responses: Results of a gene and protein array analysis. *Pharm Biol.* 2009. 47: 500–508.
18. Nickerson CA, Richter EG, Ott CM: Studying Host-Pathogen Interactions in 3-D: Organotypic Models for Infectious Disease and Drug Development. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007. 2: 26–31.
19. Klausner M, Ayehunie S, Breyfogle BA, Wertz PW, Bacca L, Kubilus J: Organotypic human oral tissue models for toxicological studies. *Toxicol. In vitro* 2007. 21: 938–949.
20. Sharma M, Schoop R, Hudson JB: The Efficacy of Echinacea in a 3-D Tissue Model of Human Airway Epithelium. *Phytother Res.* 2009. DOI: 10.1002/ptr.3051.