

Wann impfen? Wann Neuraminidasehemmer? Wann Phytotherapie bei grippalen Infekten?



Andreas Schapowal

Einleitung

Erkältung und Grippe sind die häufigsten Infekte bei Kindern und Erwachsenen. Symptome sind in erster Linie laufende Nase und Halsschmerzen, ferner behinderte Nasenatmung, Heiserkeit, Husten, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Fieber. In über 90 Prozent der Fälle sind Viren die Auslöser von Erkältungen, vor allem Rhino-, Adeno-, Corona-, RSV- und Metapneumoviren. Die Variabilität der Viren ist sehr gross und ändert sich von Jahr zu Jahr. Allein bei den Rhinoviren gibt es über 100 Serotypen. Grippe mit starker Allgemeinsymptomatik und hohem Fieber wird durch Influenza- und Parainfluenzaviren verursacht. Influenza-A-Viren mit über 200 Serotypen sind die Erreger der saisonalen Grippe im Winter, während Influenza B jederzeit auftreten kann. Der Influenza-C-Virus löst in der Regel mildere Formen von Grippe bei Hunden, Schweinen und Menschen – vor allem bei Kindern – aus. Auch andere respiratorische Viren und Bakterien 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 unbe-

kannt sind (1, 3). Atemwegsinfekte reduzieren die Fitness und die Lebensqualität, sind in jeder Grippeperiode für Todesfälle verantwortlich und verursachen enorme direkte und indirekte Kosten für das Gesundheitswesen.

Erfolgreiche Behandlungsstrategien sind bei der Influenza A die jährliche Grippe-schutzimpfung, bei allen Grippeviren die antivirale Therapie mit Neuraminidasehemmern und bei allen Atemwegsinfekten die Phytotherapie.

Gripeschutzimpfung

Jedes Jahr kommt es rund um die Welt zu saisonalen Grippeepidemien mit 3 bis 5 Millionen Grippekranken und 250 000 bis 500 000 Todesfällen (4). Grippepandemien können schlimmstenfalls zu Millionen Toten führen, wie das zum Beispiel bei der Spanischen Grippe nach dem Ersten Weltkrieg 1918 bis 1920 mit geschätzten 50 bis 120 Millionen Toten der Fall war. Deshalb werden jährlich mit hohem Aufwand Impfstoffe gegen die saisonale Influenza produziert. Dabei richtet sich die pharmazeutische Industrie nach den WHO-Empfehlungen, die aufgrund der Analyse der Grippe-epidemie des letzten Winters auf der Nord- und auch auf der Südhalbkugel der Erde herausgegeben werden. Impfstoffe sind bestenfalls trivalent, das heisst, sie enthalten Virusstämme von zwei Influenza-A-Subtypen und einem Influenza-B-Subtyp. Die Influenzaviren werden inaktiviert und in der Regel auf befruchteten Hühnereiern hergestellt. Die Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase werden in der Qualitätskontrolle geprüft. Der Impfstoff wird in der Regel auf 15 µg Hämagglutinin pro Stamm pro Dose standardisiert. In der Grippeperiode 2011/12 hatten sich allerdings die Influenzaviren so verändert, dass der vom BAG im Februar 2011 empfohlene Impfstoff gemäss eigenem BAG-Bulletin

nur teilweise schützte. So erkrankten trotz Impfung 7,2 Prozent der gemeldeten Patienten, während es im Jahr davor nur 5 Prozent waren. Zudem ist diese Impfung spezifisch und wirkt bestenfalls gegen Influenza A und B, nicht gegen die anderen Erkältungsviren, sodass auf das Gesamtkollektiv der im Winter Betroffenen ein Schutz von nicht mehr als 20 bis 30 Prozent resultiert.

Für die Grippeperiode 2012/13 waren 1 300 000 Impfdosen für die Schweiz vorgesehen. Swissmedic hatte vom 24. bis zum 31. Oktober 2012 vorsorglich einen Anwendungsstopp über die beiden in die Schweiz gelieferten Impfstoffe von Novartis (Aggripal® und Fluad®) gegen die saisonale Grippe verhängt, nachdem es in Italien zu Ausflockungen von Proteinen in einigen Chargen gekommen war. Das BAG hatte deshalb auf die Promotion des für den 2. November 2012 geplanten nationalen Grippeimpftags verzichtet. Dennoch konnte die Grippe-schutzimpfung Mitte November 2012 planmässig entsprechend dem empfohlenen Impfzeitraum vom 15. Oktober bis zum 15. November abgeschlossen werden.

Die Grippe-schutzimpfung ist im Besonderen angezeigt bei Menschen, bei denen mit einem erhöhten Risiko von Komplikationen einer Influenza zu rechnen ist, bei deren direkten Kontaktpersonen sowie bei Gesundheitsfachpersonen mit Kontakt zu Risikogruppen. Zu den Risikogruppen zählen Schwangere, Menschen mit chronischen Erkrankungen (Herz- und Lungenerkrankte, Asthmatiker, Diabetiker u.a.) sowie Personen ab 65 Jahren. Informiert wird vom BAG unter www.impfengegengrippe.ch, wo auch ein Online-Grippe-Impf-Check möglich ist.

Bei der Kosten-Nutzen-Risikoanalyse sind auch die möglichen Nebenwirkungen der Grippe-schutzimpfung zu berücksichtigen. Folgende Nebenwirkungen sind häufig (> 1/100, < 1/10): Kopfschmerzen, Arthralgie,

Myalgie, Fieber, Schwitzen, Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit, lokale Reaktionen wie Rötung, Schwellung, Schmerz, Induration, Ekchymose. Diese Erscheinungen klingen in der Regel innerhalb von ein bis zwei Tagen spontan ab. Es kann jedoch auch eine Grippe induziert werden, was bei den rasch produzierten und flächendeckend eingesetzten neuen Impfstoffen gegen das Influenza-A/H1N1-Virus der «Schweinegrippe»-Pandemie von Juni 2009 bis August 2010 der Fall war.

Neuraminidasehemmer

Grippeviren werden aufgrund der Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase erkannt. Über Hämagglutinin bindet das Virus an die Körperzelle und wird dann durch Endozytose in die Zelle aufgenommen. Neuraminidase wird benötigt, um die Wirtszelle nach der intrazellulären Replikation zu verlassen. Das kann durch Neuraminidaseinhibitoren wie Oseltamivir und Zanamivir verhindert werden. Oseltamivir ist bei Kindern > 1 Jahr zur Prophylaxe und Therapie bei Influenza A und B zugelassen, wobei zur Influenza B nur wenige klinische Daten vorliegen. Die Therapie soll so früh wie möglich nach Beginn der Grippe-symptomatik beginnen und ist mit 2 x 1 Tabletten für 5 Tage vorgesehen. Zur Kurzzeitprophylaxe bei Kontakt mit Grippeinfizierten wird die Therapie mit 1 x 1 Tabletten über 10 Tage empfohlen, als Prophylaxe bei einer Grippeepidemie liegen Daten für eine bis zu 12-wöchige Therapie vor. Bei 6- und 12-wöchiger Prophylaxe traten folgende Nebenwirkungen häufiger als in den Placebogruppen auf: Schmerzen, Rhinorrhö, Dyspepsie, Infektionen der oberen Atemwege. Grippeviren können gegen Neuraminidasehemmer resistent werden. Das gilt für Oseltamivir bereits für bis zu 4 Prozent der Erwachsenen und für bis zu 18 Prozent der Kinder.

Für Neuraminidasehemmer gilt, wie für die Gripeschutzimpfung, dass bestenfalls ein Schutz vor Influenza A und B resultiert, nicht vor anderen Erkältungsviren, sodass die Wirksamkeit, wie bei der Gripeschutzimpfung, auch nicht über 20 bis 30 Prozent, auf die Infekte einer Wintersaison bezogen, hinausgeht.

Phytotherapie bei grippalen Infekten

Bestimmte Pflanzenextrakte besitzen Wirkungen, die potenziell nützlich für die Be-

Tabelle 1:

Phytotherapeutika zur Behandlung von Atemwegsinfekten (Auswahl, alphabetisch nach Handelsname)

Zusammensetzung	Indikation	Handelsnamen
Primelwurzel, Thymian	Husten bei akuter Bronchitis und Erkältung	Bronchipret® TP
Roter Sonnenhut (95% Kraut, 5% Wurzel)	Steigerung der körpereigenen Abwehr, bei Anfälligkeit gegen Erkältungskrankheiten, bei fiebrigen Erkältungskrankheiten	Echinaforce®, EchinaMed®
Eukalyptus- und Myrthenblätter, Orangen- und Zitronenschalen	Akute und chronische Bronchitis, akute Sinusitis	GeloDurat®
Pelargonium-sidoides-Wurzeln	Akute Bronchitis	Kaloba®
Enzianwurzel, Schlüsselblumenblüten, Sauerampferkraut, Holunderblüten, Eisenkraut	Akute und chronische Entzündungen der Nasennebenhöhlen und der Atemwege	Sinupret®

herrschaft von Erkältungen und Influenza sein könnten (3, 4, 6): Dazu gehören antivirale, antimikrobielle, antioxidative und antiinflammatorische Eigenschaften, 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* zeigt eine Auswahl von in der Schweiz zur Therapie von Atemwegsinfekten zugelassenen Phytotherapeutika. Eine eingehende Erläuterung zu den verschiedenen pflanzlichen Arzneimitteln erfolgt im SMGP-Kurs 5 «Phytotherapie bei Erkrankungen der Atemwege» am 7. November 2013. Im Folgenden wird auf Echinacea-Extrakte eingegangen. Bei den Echinacea-Extrakten besteht – 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 unterschiedlichen 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). Sinupret® und Sinupret® forte sind in der Schweiz noch als gemahlene Droge auf dem Markt, in Deutschland bereits als neu entwickelter Trockenextrakt unter dem Handelsnamen Sinupret® extract, bei dem

die Ausgangsmenge an pflanzlicher Droge viermal höher ist. Das Präparat hat dosisabhängige antivirale, antibakterielle, antiinflammatorische und sekretolytische Effekte (10–12). Die klinische Wirksamkeit und die Verträglichkeit wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie an 386 Patienten mit akuter Rhinosinusitis geprüft (13). Im Vergleich zu Placebo waren nach zweiwöchiger Behandlung mit Sinupret® extract signifikant mehr Patienten symptomfrei.

Der Extrakt aus Pelargonium sidoides EPs®7630 wird aus den Wurzeln der Kaplandpelargonie gewonnen und ist in der Schweiz unter dem Handelsnamen Kaloba® zur Therapie der akuten Bronchitis auf der Spezialitätenliste zugelassen. Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von EPs®7630 bei akuter Bronchitis wurden in einer Metaanalyse (14) von vier Studien bei Erwachsenen sowie in randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Dosisfindungsstudien bei Kindern sowohl für die EPs®7630-Tropfen (15) als auch für die EPs®7630-Tabletten (16) bewiesen.

Neuere Studien konzentrieren sich auf eine konsistente, chemisch charakterisierte Zubereitung auf der Basis eines ethanolischen Extrakts aus den oberirdischen Teilen und den Wurzeln von Echinacea purpurea. Die Zusammensetzung der traditionellen chemischen Marker in dieser Zubereitung (Echinaforce®) geht aus *Tabelle 2* hervor.

Im Labor wurde nachgewiesen, dass Echinaforce® in menschlichen Zellkulturen und Gewebemodellen stark antiviral (17–20),

Tabelle 2:

Zusammensetzung von Echinaforce®*

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

*Konzentrationsangaben der genannten Marker in µg/ml

selektiv antibakteriell (21) sowie stark anti-inflammatorisch (22–24) wirkt. Die antivirale Wirkung war besonders stark bei Viren, die Membranen besitzen. Neben Herpes-simplex-Virus-Typ 1 (HSV-1) und respiratorischem Syncytial-Virus (RSV) waren in vitro auch alle getesteten human-pathogenen und aviären Stämme des Influenza-A-Virus sowie das Influenza-B-Virus empfindlich (19, 20). Die antivirale Wirksamkeit wurde auch an einem standardisierten, dreidimensionalen Zellkulturmodell aus menschlichem Atemwegsepithel (25) untersucht, das in vitro so gezüchtet werden konnte, dass Gewebearchitektur und Differenzierungsmuster erhalten bleiben. Die durch Rhinoviren induzierten Entzündungsreaktionen wurden durch Echinaforce® aufgehoben, was sich in der signifikanten Reduktion der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8 zeigte (26). In einer Übersichtsarbeit (27) habe ich 2011 die dreifache Wirkung von Echinaforce® dargestellt: Inaktivierung von Erkältungs- und Grippeviren, Inaktivierung bestimmter pathogener respiratorischer Bakterien sowie Hemmung der proinflammatorischen Antwort, welche durch die Erreger induziert wird. Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Langzeitprävention durch Echinaforce® wurde in einer an 755 Personen an der Universität Cardiff/Wales durchgeführten randomisierten, prospektiven, plazebokontrollierten Doppelblindstudie bewiesen (28). Dabei zeigte sich eine signifikant bessere Prävention gegenüber Plazebo, die besonders ausgeprägt in den Gruppen der Raucher, der Personen mit viel Stress und mit Schlafmangel war.

Bei akuter Pharyngitis kann die direkte, sofortige Wirksamkeit mit einer Kombination aus Echinaceakraut- und -wurzelextrakt

mit einem Salbeiextrakt durch synergistische antivirale Effekte gesteigert werden. EchinaMed® Halsschmerzspray zeigte sich in einer randomisierten Doppelblindstudie dem Schweizer Marktführer Collunosol® nicht unterlegen (29).

Echinaforce® Resistenztropfen und EchinaMed® Resistenztabletten sind nach der vorhandenen Studienlage und aus meiner Erfahrung in der Praxis sowohl zur Therapie von Erkältung und Grippe als auch zur Kurzzeit- und Langzeitprophylaxe indiziert. ♦

Anschrift des Referenten:

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

Hochwangstr. 3

7302 Landquart

andreas@schapowal.ch

Literatur:

- Gwaltney JM: Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002; 112: 135–185.
- 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.
- Roxas M, Jurenka J: Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. *Altern Med Rev* 2007; 12: 25–48.
- Hudson JB: The use of herbal extracts in the control of influenza. *J Med Plant Res* 2009; 3 (13): 1189–1195.
- Hudson J, Towers GHN: Phytomedicines as antivirals. *Drugs of the future*. 1999; 24 (3): 295–320.
- Wang X, Jia W, Zhao A, Wang X: Anti-influenza Agents from Plants and Traditional Chinese Medicine. *Phytother Res* 2006; 20: 335–341.
- 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.
- 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.
- 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.
- Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus U, Rode S, Haunschild J, Saalmüller A: Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine* 2011; 19(1): 1–7.
- Rossi A et al: The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fito-terapia* 2012; 83(4): 715–720.
- Virgin F, Zhang S, Schuster D, Azbell C, Fortenberry J, Sorscher EJ, Woodworth BA: The bioflavonoid compound, Sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *The Laryngoscope* 2010; 120(5): 1051–1056.
- Jund R, Mondliger M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C on behalf of the ARHiSi II study group: Clinical efficacy of a dry extract of five herbal

drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 2012; 50(4): 417–426.

14. Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E: Pelargonium sidoides for acute bronchitis: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 2008; 15: 378–385.

15. Kamin W, Maydannik V, Malek FA, Kieser M: Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(3): 184–191.

16. Kamin W, Maydannik V, Malek FA, Kieser M: Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. *Acta Paediatrica* 2009; DOI:10.1111/j.1651-2227.2009.01656.x.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Sharma S, Anderson SM, Schoop R, Hudson JB: Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized Echinacea extract (Echinaforce): Dual actions against respiratory bacteria. *Phytomedicine* 2010; 17: 563–568.

22. Sharma M, Schoop R, Hudson JB: Echinacea as an anti-inflammatory agent: the influence of physiologically relevant parameters. *Phytother Res* 2008; 23: 863–867.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. Schapowal A: The Triple Action of the Herbal Medicine Echinaforce® in the Treatment of Colds and Flu-Like Infections. *Schweiz Z Ganzheitsmedizin* 2011; 23: 40–44 (DOI: 10.1159/000323357).

28. Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R: Safety and Efficacy of Echinacea purpurea to prevent common cold episodes: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; DOI:10.1155/2012/841315.

29. Schapowal A, Berger D, Klein P, Suter A: Echinacea/Sage or Chlorhexidine/Lidocaine for treating acute sore throats: a randomized double-blind trial. *Eur J Med Res* 2009; 14: 406–412.