

Pflanzliche Immunstimulation zur Prophylaxe von Atemwegsinfekten

Epidemiologische Daten zeigen, dass Kinder unter 12 Jahren am häufigsten unter Atemwegsinfekten leiden. Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Jahren erleiden bis zu 12 Atemwegsinfekte pro Jahr (1, 2). Die akute Rhinopharyngitis (common cold) ist für etwa 70 Prozent der Schulabsenzen verantwortlich (3). Durch Atemwegsinfekte entstehen bei Kindern 85 Prozent der akuten Asthmaexazerbationen (4); weitere Komplikationen wie Otitis media, Sinusitis und Pneumonie können die Folge sein. Zudem infizieren erkrankte Kinder wiederum andere Kinder sowie ihre Eltern. Dies alles sind sehr gute Gründe für eine Prophylaxe von Atemwegsinfekten bei Kindern.

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

Die Erfahrungen der traditionellen europäischen Medizin (TEM) sind in die Monografien der Kommission E des ehemaligen deutschen Bundesgesundheitsamtes – eingesetzt als Expertengruppe für Phytopharmaka – eingegangen. Diese Kommission hat jedoch keine Hinweise auf die Dosierungen bei Kindern gegeben. Dosierungsangaben sind in der Kinderheilkunde grundsätzlich als die Bezugswerte Körpergewicht, Körperoberfläche und/oder Lebensalter zu berücksichtigen. Bei Säuglingen und Kleinkindern richtet sich die Dosierung in der Regel nach dem Körpergewicht, bei älteren Kindern nach der Körperoberfläche oder dem Alter. Nach der «Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children» können Kinderdosierungen auf der Basis von Körpergewicht und Körperoberfläche aus der Erwachsenen dosis extrapoliert werden (5). Als Faustregel gilt, dass Kinder von 6 bis 9 Jahren etwa die Hälfte, Kinder von 10 bis 12 Jahren zwei Drittel der Erwachsenen dosis erhalten. Neben den zur Verfügung stehenden Monografien wird auf vier gute und als Nachschlagewerke geeignete Lehrbücher (6–9) verwiesen. In der TEM ist zur Immunstimulation vor allem der Rote Sonnenhut (*Echinacea purpurea*) bekannt. Neue Daten der präklinischen und klinischen Forschung weisen darauf hin, dass auch der Extrakt aus *Pelargonium sidoides* zur Prophylaxe von Atemwegsinfekten geeignet und wirksam ist.

Echinacea purpurea

Indikationen für *Echinacea purpurea* herba (Purpursonnenhutkraut) sind ne-

ben der Immunstimulation die Behandlung von Infekten der Atemwege und der ableitenden Harnwege bei oraler Anwendung sowie schlecht heilende, oberflächliche Wunden bei topischer Anwendung (10). Inhaltsstoffe sind Polysaccharide, Echinacosid und Cichoriensäure. Die orale Einnahme wurde von der Kommission E 1998 auf 2 bis 3 Wochen beschränkt.

Für Kinder beträgt die Dosierung > 1 bis 4 Jahre 3 ml Presssaft, > 4 bis 10 Jahre 3 bis 5 ml und > 10 bis 16 Jahre 6 bis 9 ml. Bei topischer Anwendung liegt die Dosierungsempfehlung bei > 1- bis 16-Jährigen bei 15-prozentigem Presssaft. Die orale Anwendung wird in der Regel sehr gut vertragen. Bei parenteraler Anwendung sind dosisabhängig Schüttelfrost, kurzfristige Fieberreaktionen, Übelkeit und Erbrechen beschrieben, ferner in Einzelfällen Reaktionen vom Soforttyp im Besonderen bei bekannten Allergien auf Korbblütler.

Das im Handel befindliche *Echinacea*-Juniorpräparat enthält 380 mg Tinktur aus frischem, blühenden Kraut des Roten Sonnenhuts (Droge-Extraktionsmittel-Verhältnis [DEV] 1:12) sowie 20 mg Tinktur aus frischen Wurzeln des Roten Sonnenhuts (DEV 1:11, Auszugsmittel Ethanol 65%). Das Medikament ist indiziert zur Steigerung der körpereigenen Abwehr, bei Anfälligkeit gegenüber Erkältungskrankheiten und bei fiebrigen Erkältungskrankheiten (11, 12). Die präventive Wirksamkeit wurde in Studien mit Erwachsenen gezeigt sowie in einer in «The Lancet» publizierten Metaanalyse (13) mit insgesamt 14 Studien belegt. Darüber hinaus gibt es einige Studien mit Kindern. Taylor et al. publizierten

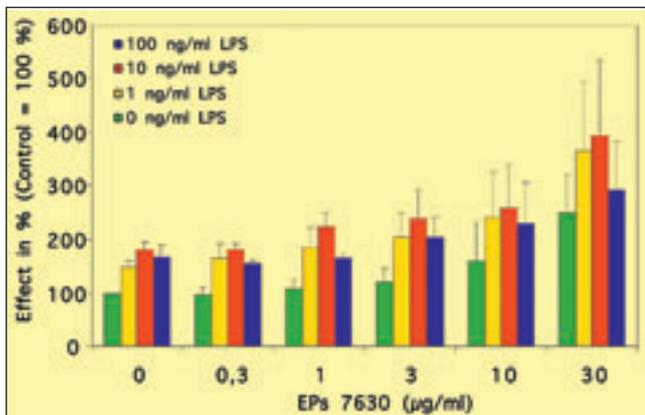


Abbildung 1: Einfluss von EPs®7630 auf die Freisetzung von HNP 1–3 aus unstimulierten und stimulierten neutrophilen Granulozyten (19)

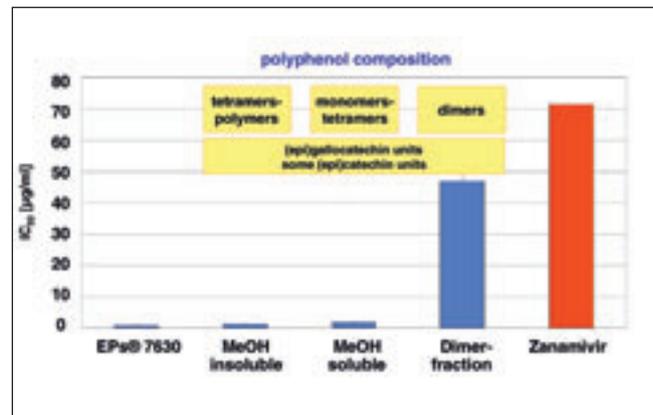


Abbildung 2: Neuraminidasehemmung: IC₅₀-Werte von EPs®7630 und einigen seiner Subfraktionen im Vergleich zu Zanamivir (20).

2003 eine Studie mit Kindern von 2 bis 11 Jahren, die nach Gabe von Echinaceapresssaft signifikant an weniger Atemwegsinfekten litten als die Kinder der Kontrollgruppe (14). Die Dosierung beträgt zur Vorbeugung bei Kindern ab 4 Jahren 3-mal täglich 1 Tablette, ab 12 Jahren 3-mal täglich 2 Tabletten, therapeutisch ab 4 Jahren 3- bis 5-mal täglich 1 Tablette, ab 12 Jahren 3- bis 5-mal täglich 2 Tabletten. Bei infektanfälligen Kindern ist eine Prophylaxe während des gesamten Winters sinnvoll, da in dieser Zeit etwa 80 Prozent der Atemwegsinfekte zu erwarten sind. Kontraindikationen sind Allergien auf Korbblütler wie beispielsweise Arnika oder Scharfgarbe. Aus grundsätzlichen Erwägungen sollten Echinaceapräparate nicht bei Autoimmunerkrankungen, Leukosen oder multipler Sklerose angewandt werden. Als Nebenwirkungen wurden in seltenen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Seit November 2009 ist ein Echinacea-Salbei-Spray (50 ml) zur Therapie der akuten Pharyngitis zugelassen. Er besteht aus dem wässrig-alkoholischen (57,3% m/m Ethanol) Frischpflanzenextrakt aus Echinacea purpurea (95% oberirdische Pflanzenteile und 5% Wurzel; Echinforce®) und einer wässrig-alkoholischen (57,3% m/m) Frischpflanzenextrakt aus Salvia officinalis (863,3 mg/ml E. purpurea Herba Tinktur, DEV 1:12; 45,5 mg/ml E. purpurea Radix Tinktur DEV 1:11; und 430,0 mg/ml S. officinalis Folia Tinktur DEV 1:17). In einer multizentrischen, randomisierten sowie doppelblinden und doppeldummy-kon-

trollierten Vergleichsstudie wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber einem antiseptischen Halspray mit Chlorhexidin und Lidocain bewiesen (15). Die Dosierung beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 6- bis 10-mal täglich 2 Sprühstöße alle 2 Stunden.

Extrakt aus Pelargonium sidoides EPs®7630 (Umckaloabo)

EPs®7630 ist ein alkoholischer Extrakt (mit 12 Vol.-% Ethanol) aus den Wurzeln der südafrikanischen Pflanze Pelargonium sidoides. In 10 g des Arzneimittels sind 8 g EPs®7630 und 2 g Glycerol (85%) enthalten. Phytochemische und pharmakologische Untersuchungen zeigen, dass Polyphenole und Kumarine die wichtigsten therapeutisch wirksamen Bestandteile von EPs®7630 sind. Das Arzneimittel stimuliert die antivirale Abwehr in der akuten Phase der Infektion und hat immunmodulierende Eigenschaften durch die Freisetzung von TNF- α und NO, durch die Stimulierung der Interferonsynthese und die Hochregulierung der Aktivität natürlicher Killerzellen (16). Folgende indirekte antibakterielle Wirkungen konnten gezeigt werden:

Hemmung der bakteriellen Adhäsion an Zellen der respiratorischen Schleimhaut

Eine virale oder bakterielle Infektion beziehungsweise Superinfektion beginnt mit der Adhäsion des Erregers an der Schleimhautoberfläche. In therapeutischen Konzentrationen verminderte EPs®7630 die Adhäsion von Bakterien

(A-Streptokokken) an kultivierten Zellen der Atemwegsschleimhaut (Hep-2-Zellen, Kehlkopfzelllinie) deutlich, sodass hier von einem infektionsprophylaktischen Effekt gesprochen werden kann (17).

Hemmung der Internalisation von Bakterien in Zellen der respiratorischen Schleimhaut

Hat die Adhäsion bereits stattgefunden, verhindert der Extrakt das Eindringen (Internalisation) der Streptokokken in die Schleimhautzellen (17). Da man den internalisierten Erregern eine wichtige Rolle bei Infektrückfällen zuschreibt, kann diesem Mechanismus eine rezidivprophylaktische Wirkung zugesprochen werden.

Steigerung der Aktivität und Effektivität von Makrophagen

Darüber hinaus steigert EPs®7630 die Aktivität der Phagozyten sowie das intrazelluläre Abtöten der phagozytierten Erreger, was sich klinisch in einer schnelleren und wirkungsvolleren Immunantwort zeigt (18). Ein weiterer Vorteil ist die erhöhte Wirkung auf die Sekretomotorik im Bereich der Atemwege, die sich aus einer Erhöhung der Schlagfrequenz des respiratorischen Flimmerepithels um 33 Prozent generiert und somit eine bessere Drainage des gebildeten Schleims ermöglicht (18).

Während die Induktion der Synthese von zytotoxisch wirksamen Typ-I-Interferonen (IFN- α und IFN- γ) und die Erhöhung der zytotoxischen Aktivität humaner NK-Zellen unter Exposition mit

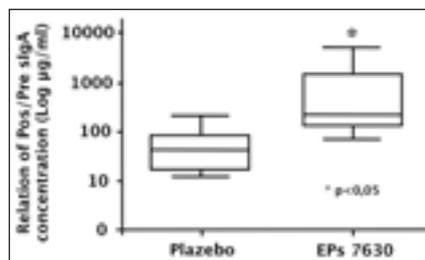


Abbildung 3: Relation salivatorischer IgA-Konzentrationen (Post- vs. Präbelastungsphase) (21).

EPs®7630 nur in Anwesenheit von Krankheitserregern gezeigt werden konnte, weisen neue Daten aus der präklinischen Forschung auf immunstimulierende, prophylaktische Wirkungen hin:

Induktion der Synthese antimikrobieller Peptide

Die humanen neutrophilen Peptide (HNP) werden von neutrophilen Granulozyten exprimiert. HNP vom Typ 1–3 besitzen starke antibakterielle, antivirale und antimykotische Wirkungen sowie immunmodulatorische und wundheilungsfördernde Effekte.

In therapeutischen Konzentrationen steigerte EPs®7630 die Freisetzung von HNP 1–3 aus unstimulierten neutrophilen Granulozyten bis zu einem Faktor von etwa 2,5. Wurden Granulozyten jedoch zunächst mit EPs®7630 vorinkubiert und dann mit Lipopolysacchariden stimuliert (Korrelat zur klinischen Erregerinvasion), ergab sich nahezu eine Vervierfachung der Freisetzung von HNP 1–3 (Abbildung 1) zeigt. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für die Freisetzung von antimikrobiellen Peptiden vom Typ BPI (bacterial permeability increasing protein), die in der antibakteriellen Abwehr eine wichtige Rolle spielen (19).

Hemmung der Neuraminidase

Zu interessanten Ergebnissen führte eine Untersuchung zur Hemmung der Neuraminidase im Vergleich mit Zanamivir (Relenza®). Die IC50 (Konzentration bei der 50% der Neuraminidase gehemmt werden) lag im untersuchten Modell für EPs®7630 bei etwa 1 µg/ml, während bei Zanamivir für denselben Effekt eine Konzentration von über 70 µg/ml, also die 70-fache Konzentration benötigt, wurde (Abbildung 2) (20). Auch hier

zeigte sich der Gesamtextrakt am effektivsten im Vergleich zu den einzelnen Subfraktionen. Zu bedenken ist, dass es sich hier um ein In-vitro-Modell handelt, das einen prophylaktischen beziehungsweise therapeutischen Einsatz bei grippalen Infekten denkbar erscheinen lässt. Ob sich der Effekt auch klinisch zeigt, müssen weitere Untersuchungen klären.

Erhöhung der salivatorischen IgA-Konzentration

Membrangebundene Immunglobuline vom Typ A (IgA) finden sich insbesondere auf den Schleimhäuten des Orintestinal- und Atemtrakts. Sie stellen eine wesentliche erste Barriere gegen eindringende Krankheitserreger dar. Luna et al. sahen im plazebokontrollierten Doppelblindversuch bei Leistungssportlern eine deutliche signifikante Erhöhung der salivatorischen IgA-Konzentration, wenn die Sportler über einen Zeitraum von 4 Wochen vor einem Marathonlauf 3-mal täglich 30 Tropfen EPs®7630 zu sich nahmen (Abbildung 3) (21).

EPs®7630 ist seit November 2007 in der Schweiz unter dem Handelsnamen Umkaloabo® zur Therapie der akuten Bronchitis ab 2 Jahren rezeptfrei erhältlich. Die Dosierung beträgt in der Altersklasse 2 bis 5 Jahre 3-mal 10 Tropfen, 6 bis 12 Jahre 3-mal 20 Tropfen und über 12 Jahre 3-mal täglich 30 Tropfen. Zur Bronchitisbehandlung ist eine Therapie über 2 bis 3 Wochen empfehlenswert, zur Prophylaxe gegebenenfalls während der Wintermonate. Kontraindikationen sind bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Pelargoniumextrakt oder andere Inhaltsstoffe, Leber- oder Nierenerkrankungen sowie eine erhöhte Blutungsneigung. Letzteres ist eine Vorsichtsmaßnahme wegen der im Extrakt enthaltenen Kumarine, die mit Wirksamkeitsbestimmend sind, jedoch keinen Einfluss auf die Blutgerinnung haben. Als Nebenwirkungen treten selten Überempfindlichkeitsreaktionen wie zum Beispiel Hautausschläge auf, gelegentlich auch Magen-Darm-Beschwerden.

Die Ergebnisse der bislang in grossem Umfang vorliegenden Untersuchungen zu den Wirkmechanismen von EPs®7630 erlauben im Wesentlichen zwei Schlussfolgerungen für deren klinische Bedeu-

tung: Einerseits zeigen sich prophylaktische Wirkungen gegenüber viralen beziehungsweise bakteriellen Super-/Infektionen der Atemwege, andererseits sind mildere und kürzere Krankheitsverläufe bei manifesten Infekten zu erwarten.

Die bisher durchgeführten randomisierten, doppelblinden klinischen Studien bei Erwachsenen (22–24) und Kindern (25) mit akuter Bronchitis und Erwachsenen mit akuter Sinusitis maxillaris (26) sowie COPD (27) scheinen diese Schlussfolgerungen ebenso zu bestätigen wie eine aktuelle Anwendungsbeobachtung bei Leistungssportlern (28). ◉

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Dr. h.c. Andreas Schapowal
 Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
 Facharzt FMH für Allergologie und klinische Immunologie, Psychosomatische und psychosoziale Medizin (SAPPM), Delegierte Psychotherapie (FMPP), Manuelle Medizin (SAMM)
 Hochwangstr. 3, 7302 Landquart
 E-Mail: andreas@schapowal.ch

Literatur:

1. Turner RB. Epidemiology, pathogenesis and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 531–540.
2. Johnston SL. Cromolyns: treatment for the common cold? *Clinical and Experimental Allergy* 1996; 26: 989–994.
3. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163(24): 487–494.
4. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson B et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225–1229.
5. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. CPMP, Revision 1, Draft 5, 16.7.1996.
6. Schwabe D, Staib AH. Arzneimittel im Kindesalter. In: Rietbrock N, Staib AH, Lowe D (Hrsg.): *Klinische Pharmakologie*. 3. Auflage, Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1996.
7. Schilcher H. *Phytotherapie in der Kinderheilkunde – Handbuch für Ärzte und Apotheker*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2. Auflage 1992.
8. Kooperation Phytopharmaka (Hrsg.): *Kinderdosierungen von Phytopharmaka*. Kooperation Phytopharmaka, Bonn, 3. Auflage 2002.
9. Wichtl M. *Teedrogen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 3. Auflage 1997.
10. Monographie: *Echinacea purpurea herba*. *BAnz* 1989; 43: 122–123.

11. Monographie: *Echinacea purpurea* radix. BAnz 1992; 162: 391–393.
12. Brinkeborn RM et al. Echinaforce® and other *Echinacea* fresh plant preparations in the treatment of the common cold. *Phytomedicine* 1999; 6/1: 1–5.
13. Shah SA et al. Evaluation of *echinacea* for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 473–80.
14. Taylor JA, Weber W, Standish L, Quinn H, Goesling J, McGann M, Calabrese C. Efficacy and safety of *Echinacea* in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290 (21): 2824–2830.
15. Schapowal A, Berger D, Klein P, Suter A: Eine Kombination von Salbei/*Echinacea* oder Chlorhexidin/Lidocain zur Behandlung akuter Halsschmerzen. Eine randomisierte, doppelblinde Studie. *Phytotherapie* 2009; 30: 275–284.
16. Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunmodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytotherapy Res* 2001; 15: 122–126.
17. Conrad A et al. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs®7630) inhibits the interactions of group A streptococci and host epithelia in vitro. *Phytomedicine* 2007; 14 (Suppl. VI): 52–59.
18. Conrad A et al. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs®7630) improves phagocytosis, oxidative burst, and intracellular killing of human peripheral blood phagocytes in-vitro. *Phytomedicine* 2007; 14 (Suppl. VI): 46–51.
19. Koch E, Wohn C. *Pelargonium sidoides* root extract EPs®7630 stimulates release of antimicrobial peptides from neutrophilic granulocytes in human whole blood. *Planta medica* 2007; 73: 846.
20. Janecki AJ, Kiderlen AF, Kolodziej H. In vitro evaluation of EPs®7630 for its ability to inhibit neuraminidase using sodium (4-methyl-umbelliferyl- α -D-N-acetylneuraminate) as substrate. *Planta Med* 2009; 75: 989.
21. Luna L et al. Immune response to *Pelargonium sidoides* extract EPs®7630 (Umckaloabo®) in serum and nasal mucosa in athletes after exhaustive exercise. *Z. Phytother* 2009; 30 (Suppl. 1): 11.
22. Golovatiouk A, Chuchalin AG. Wirksamkeit eines Extraktes aus *Pelargonium sidoides* (EPs®7630) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit akuter Bronchitis. In: Schulz V, Rietbock N, Roots I, Loew D (Hrsg.): *Phytopharmaka VII – Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopff, Darmstadt, 2002; 3–12.
23. Mathys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of extract of *Pelargonium sidoides* (EPs®7630) in adults with acute bronchitis. *Phytomedicine* 2003, 10, Suppl IV: 7–17.
24. Chuchalin AG et al. Treatment of acute bronchitis in adults with a *Pelargonium sidoides* preparation (EPs®7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Explore* 2005; 1: 437–445.
25. Mathys H, W Kamin, P Funk, M Heger. *Pelargonium sidoides* preparation (EPs®7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine* 2007, 14: 69–73.
26. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs®7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2009; 47: 52–58.
27. Matthys H et al. Wirksamkeit und Verträglichkeit von EPs®7630 bei Erwachsenen mit COPD – eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie. *Pneumologie* 2009; 63 (Suppl 1): 87.
28. Schwarz L. Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von EPs®7630 (Umckaloabo®) bei Leistungssportlern mit akuter Bronchitis. Universität des Saarlandes, Institut für Sport- und Präventivmedizin, 2009.