



## Wirksamkeit von Echinacea bei Erkältungskrankheiten?

**Abstract:** In Germany, Echinacea (E.) extracts are popular OTC preparations which are believed to exert immunomodulatory effects resulting in prevention of the common cold and in a reduction of its severity and duration. In striking contrast, a recently published well-designed clinical trial failed to show any effect of 3 different root extracts of *E. angustifolia* on rates of infection or severity of symptoms in experimental rhinovirus infections. Unfortunately, root extracts of *E. angustifolia* are not marketed in Germany suggesting that these results will have little impact on the production or public use of root extracts of *E. purpurea* and *E. pallida* in Germany. Although the design of this study appears exemplary for future trials on the clinical usefulness of herbal remedies, expected criticisms focusing on the known variability of echinacea remedies e.g. extract type, *E.* plant subspecies and *E.* plant part, may also reduce translation of the results into clinical practice (Apothekenmagazin 2005;23(10):238-239).

**Abstrakt:** In Deutschland sind Echinaceaextrakte beliebte Selbstmedikationspräparate, denen therapeutische Effekte im Sinne der Prävention und Linderung von Erkältungskrankheiten zugeschrieben werden. In krassem Gegensatz zu dieser Einschätzung hat eine kürzlich publizierte, gut angelegte und konsequent durchgeführte klinische Studie zur Prüfung der Wirkung verschiedener Wurzelextrakte von *Echinacea angustifolia* keinerlei Effekte auf die Infektionsrate und den Verlauf einer standardisierten Rhinovirusinfektion gezeigt. In Deutschland werden allerdings nur Wurzelextrakte von *E. purpurea* und *E. pallida* vermarktet, weshalb der Einfluss der Studie auf den deutschen Markt vermutlich sehr begrenzt sein wird. Auch wenn die Ergebnisse der Studie eindeutig negativ ausgefallen sind, bleibt die Interpretation der Autoren im Hinblick auf die Generalisierung ihrer Ergebnisse korrekt und vorsichtig. Insgesamt wird die damit deutlich illustrierte Erkenntnis, dass die Wirksamkeit von Echinacea bei Erkältungskrankheiten eben nicht als belegt angesehen werden kann, zum eigentlichen Verdienst dieser Studie (Apothekenmagazin 2005;23(10):238-239).

### Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Wie immer in den kalten Jahreszeiten nimmt die Häufigkeit von viral bedingten Erkältungskrankheiten um ein Vielfaches zu. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um Infektionen des Respirationstraktes, die durch eine Reihe verschiedener Viren ausgelöst werden können. Hierzu zählen u.a. Picornaviren (u.a. Rhinoviren), Coronaviren, Coxsackieviren, Adenoviren und Myxoviren. Etwa 50% der Erkältungen werden durch **Rhinoviren** verursacht, von welchen mehr als 100 Serotypen bekannt sind. Es handelt sich dabei um 28–30 nm große RNA-Viren mit sehr verschiedenen und jeweils in großer Zahl vorkommenden immunogenen Oberflächenproteinen. Normalerweise hinterlässt eine durchgemachte Infektion mit einem bestimmten Serotyp für mehrere Jahre nachweisbare Antikörper, jedoch keine lebenslange Immunität. Ein wesentliches Merkmal von Rhinoviren ist ihre Fähigkeit, viele Stunden auf Umgebungsflächen überleben zu können. Daraus resultiert auch der Ratschlag an erkrankte Personen, auf das **freundliche Händeschütteln** für bis zu sieben Tage nach Beginn der Symptomatik zu verzichten.

Typischerweise entwickelt sich bei einer Infektion ein Komplex unterschiedlicher Symptome wie Unwohlsein, Fieber, Schnupfen, Husten, Halsschmerz und Heiserkeit, der sowohl vom Serotyp des Erregers selbst, als auch von der körperlichen Konstitution und der Funktion des Immunsystems bei den Infizierten abhängt. So sind Häufigkeit, Intensität und Dauer der Symptomatik bei Kindern, alten Menschen, iatrogenen (z.B. Glukokortikoidtherapie) oder krankheitsbedingter (z.B. AIDS) Immunsuppression im Allgemeinen stärker ausgeprägt als bei gesunden Erwachsenen. Auch die Gefahr sekundärer bakterieller Infektionen (z.B. Sinusitis, Tonsillitis, Otitis media, Pneumonie) steigt bei immunsupprimierten Personen.

### Ein Ratschlag für Apotheker?

Viele betroffene Patienten suchen den Rat des Apothekers bei der Auswahl von Fertigarzneimitteln, die im Wesentlichen der Linderung

der Symptomatik dienen sollen. Dabei stehen für Fieber, Schnupfen und quälenden Hustenreiz nachweislich wirksame Arzneistoffe wie Antipyretika, Sympathomimetika und Antitussiva zur Verfügung. Andererseits werden auch viele Arzneistoffe mit zweifelhafter Wirksamkeit gerade in den Wintermonaten extensiv beworben und daher von vielen Patienten nachgefragt. Dies gilt auch für Phytopharmaka wie Zubereitungen aus **Echinaceaextrakten**, die einer Infektion vorbeugen bzw. den Verlauf der Erkrankung mildern und verkürzen sollen. Wer versucht, sich nach evidenzbasierten Kriterien anhand klinischer Studien einen Überblick zur „immunmodulatorischen“ Wirksamkeit von Echinaceaextrakten zu verschaffen, sieht sich mit einer Vielzahl von Studien mit positiven und negativen Ergebnissen konfrontiert, deren Analyse trotz eines eher positiven Trends gegenüber Placebo zu Zweifeln Anlass gibt (1). Hinzu kommt, dass – wenn auch selten – über Unverträglichkeiten bis hin zum Angioödem (siehe hierzu auch den klinischen Fallbericht in dieser Ausgabe) berichtet wurde (2). Schließlich wissen wir nicht, ob und wie viele negativ ausgegangene Studien nicht publiziert worden sind; eine potentielle Verfälschung der Gesamtdatenlage, die seit langem als „publication bias“ bekannt ist (2,3). Heute möchte ich Ihnen über eine klinische Studie zu Echinaceaextrakten berichten. Dabei kommt es mir nicht darauf an, Ihnen einen **Ratschlag** zur Empfehlung bzw. Ablehnung eines entsprechenden Fertigarzneimittels zu geben. Ich möchte den Schwerpunkt eher darauf legen, dass auch mit Phytopharmaka gut angelegte und unabhängig finanzierte klinische Studien möglich sind, die uns eine rationale Nutzen/Risiko-Bewertung sehr viel leichter machen können.

### Das Studienprotokoll

Es handelt sich um eine **randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte** klinische Studie, welche die prophylaktische und kurative Wirksamkeit verschiedener Echinaceaextrakte anhand mehrerer „subjektiver“ (z.B. Patientenangaben zur Symptomatik) und „objektiver“ Messwerte (z.B. Viruslast, Zytokinquantifizierung, Serologie), sowie auch an einer großen Kohorte unter Verwendung eines standardisierten Infektionsmodells untersucht hat. In der vom **NCCAM**



In Deutschland werden nur Wurzelextrakte von *Echinacea purpurea* (Abb.) und *Echinacea pallida* vermarktet.

(National Center for Complementary and Alternative Medicine) gesponsort und bereits verschiedentlich diskutierte Studie haben Turner et al. Echinaceaextrakte an einer Modellinfektion bei insgesamt 399 jungen ( $20,8 \pm 3,3$  Jahre), gesunden, überwiegend weißen (79% der Kohorte) und überwiegend weiblichen (60% der Kohorte) Probanden evaluiert (4). Als Modellvirus diente der gut bekannte **Rhinovirus Typ 39**. Es wurden nur Probanden mit nachgewiesener Empfindlichkeit (kein oder niedriger Antikörpertiter) gegenüber der Infektion eingeschlossen. Geprüft wurden Wurzelextrakte von *E. angustifolia*, die mit superkritischem Kohlendioxid, 60%igem oder 20%igem Ethanol gewonnen wurden, gegen Placebo. Der **eigentliche Versuch** begann mit einer 7-tägigen Einnahme von  $3 \times 1,5$  ml Studienmedikament. Danach wurde mit dem standardisierten Studienvirus infiziert und es folgte eine 5-tägige Isolationsphase in einem Hotelzimmer.

### Die Messwerte

Während der gesamten Versuchsdauer wurden mit verschiedenen anerkannten Methoden sowohl subjektive als auch objektive Messwerte erhoben. Wichtigster subjektiver Messwert und primärer Endpunkt der Behandlungsphase war der von den Probanden berichtete **Schweregrad der Symptomatik**. Die **Verblindung** wurde durch zweimalige Befragung der Probanden danach, ob sie das ihnen verabreichte Studienmedikament als Verum oder als Placebo einschätzten, abgesichert. Objektive Messwerte waren die als primärer Endpunkt der Prophylaxephase dienende **Infektionsrate** (Nachweis der Viren in Nasenschleimproben und Messung der Antikörpertiter), die **Entzündungsaktivität** (Bestimmung der Interleukin-8 Konzentration und der Zahl polymorphkerniger Leukozyten) und die **Sekretionstätigkeit** der Nasenschleimhaut (Gewicht des 24 h-Sekretes).

### Die Ergebnisse

Kurz gesagt, es waren bei keinem der genannten primären Endpunkte bzw. Messwerte signifikante oder auch nur gewichtigere numerische Unterschiede festzustellen. So lagen z.B. die Infektionsraten bei 81–92% (Placebo 85–90%, Extrakte 81–92%). Danach hatten die geprüften Extrakte **keinen Einfluss auf die Infektionsrate**.

Ähnliches gilt auch für den zweiten primären Endpunkt. Die Extrakte erwiesen sich an jedem der fünf Postinfektstudientage als **symptomatisch wirkungslos**. Somit kann weder von einer prophylaktischen noch von einer kurativen Wirksamkeit der verwendeten Wurzelextrakte ausgegangen werden.

### Die Interpretation der Autoren

In ihrer Diskussion gehen die Autoren auf die Frage der Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse ein und betonen, dass es viele **Einwände** dagegen geben kann zu schlussfolgern, dass die klar negativen Ergebnisse der Studie die Unwirksamkeit von Echinaceaextrakten belegen. Als mögliche Einwände führen sie die potentielle Variabilität von Echinaceaextrakten aus verschiedenen Pflanzenspezies, die Art der Extraktion, den verwendeten Pflanzenteil, möglicherweise in den Extrakten nicht enthaltene, jedoch pharmakologisch wirksame Inhaltsstoffe und auch grundsätzlich mögliche Unterschiede durch Zuchtort und -jahreszeit an. Sie schreiben schließlich, dass es **überhaupt schwierig** sei, schlüssige Nachweise für die Unwirksamkeit von Echinacea bei Erkältungskrankheiten beizubringen. Diese vorsichtige Interpretation sollte all jenen als **Vorbild** dienen, die selbst bei den heute gut bekannten strengen Kriterien zur Beurteilung klinischer Studien die Wirkung von Echinacea zur Prophylaxe und Linderung von Erkältungskrankheiten als belegt ansehen. Die **Wahrheit** ist, dass wir es nicht wirklich wissen. Dies so deutlich demonstriert zu haben, erscheint mir persönlich **das wichtigste Verdienst** dieser Studie zu sein. Schließlich sollten bei der genaueren Betrachtung klinischer Studien auch die Qualität der Lektorengutachten und Herausgeber hochrangiger Zeitschriften gewürdigt werden, die ein gewisses Maß an Sicherheit gegen immer wieder vorkommende betrügerische Datengenerierung bieten (5,6).

Herzlichst  
Ihr

### Literatur

- Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD000530.
- arznei-telegramm: *Arzneimittelkursbuch 2002/03*. Berlin, A.V.I. Arzneimittel-Verlags GmbH, 2002.
- Sampson W. Studying Herbal Remedies. N Engl J Med 2005;353:337-339.
- Turner RB, Bauer R, Woelkart K, Hulsey TC, Gengemi JD. An Evaluation of Echinacea angustifolia in Experimental Rhinovirus Infection. N Engl J Med 2005;353:341-348.
- White C. Suspected research fraud: difficulties of getting at the truth. BMJ 2005;331:281-288.
- Smith R. Investigating the previous studies of a fraudulent author. BMJ 2005;331:288-291.