Christoph Bachmann

Echinaforce Hotdrink ist Oseltamivir ebenbürtig: Eine klinische Studie beweist die Nichtunterlegenheit

Echinacea

Echinacea purpurea L., der Sonnenhut (Roter Sonnenhut, Purpursonnenhut), ist ein Vertreter der Gattung *Echinacea* aus der Familie der Asteraceen. Die Pflanze stammt ursprünglich aus Nordamerika, wo sie von den indigenen Völkern für verschiedene Anwendungen als Arzneipflanze eingesetzt wurde. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Arzneipflanze nach Europa gebracht, wo sie seither kultiviert wird. Neben der Spezies «*purpurea*» werden auch die Arten *Echinacea angustifolia* sowie *Echinacea pallida* medizinisch verwendet. Die verschiedenen Echinaforce-Extrakte sind ethanolische Auszüge aus den Wurzeln von *E. purpurea*. Ein anderes *Echinacea*-Präparat wird als Presssaft des ganzen Krautes in den Handel gebracht.

Zu den wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen von *E. purpurea* gehören in erster Linie Alkylamide, aber auch ätherische Öle, Glykoproteine sowie Kaffeesäurederivate.

Zahlreiche pharmakologische und klinische Studien belegen die Wirksamkeit von *Echinacea*-Extrakten zur Behandlung und Prävention von Influenza (siehe z.B. [2–4]). Der grossen Anzahl von positiven Studien steht ein Cochrane-Review gegenüber [5], der die Wirksamkeit von *Echinacea* infrage stellt. Es ist aber bekannt, dass sich die Cochrane Collaboration der Phytotherapie gegenüber sehr kritisch verhält und über verschiedene pflanzliche Arzneimittels Reviews publiziert hat, die deren Wirksamkeit weitge-

hend infrage stellen, obwohl eine grosse Reihe von positiven Studien das Gegenteil belegt.

Echinaforce Hotdrink (in der Folge Hotdrink genannt) ist ein Spissumextrakt, der aus den Tinkturen des frischen Krautes (DEV 1:12, Auszugsmittel Ethanol 65%) und der frischen Wurzel von *E. purpurea* (DEV 1:11, Auszugsmittel Ethanol 65%) hergestellt und als Heissgetränk angewendet wird.

Oseltamivir

Oseltamivir ist ein antiviraler Wirkstoff, der neben anderen, ähnlichen Substanzen zur Klasse der Neuraminidase-Hemmer gehört. Diese hemmen die Vermehrung von Viren und können so die Dauer und den Schweregrad einer viral bedingten Influenza vermindern. Wie ihr Name sagt, hem-

men sie bei Influenza-A- und -B-Viren das Enzym Neuraminidase, das für die Freisetzung neu gebildeter Viren aus den Wirtszellen verantwortlich ist. Wichtig für eine effektive Wirksamkeit ist der möglichst frühe Beginn der Behandlung [6].

Studiendesign

Die hier beschriebene Studie wurde als randomisierte, doppelblinde Doppel-Dummy- und Parallelgruppen-Studie angelegt und hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit des Hotdrinks zur Behandlung akuter Influenza-Symptome mit Oseltamivir zu vergleichen.

Die in die Studie eingeschlossenen Probanden mit einer diagnostizierten akuten Influenza begannen so früh wie möglich mit der Behandlung. Dafür nahmen sie während 10 Tagen entwe-

Tab. 1. Schema der Dosierung

Tag	Hotdrink-Gruppe	Oseltamivir-Gruppe
1–5	3 × 5 ml Hotdrink Verum 2 × 1 Oseltamivir Placebo	2 × 1 Oseltamivir Verum 3 × 5 ml Hotdrink Placebo
6–10	3 × 5 ml Hotdrink Verum 2 × 1 Oseltamivir Placebo	2 × 1 Oseltamivir Placebo 3 × 5 ml Hotdrink Placebo

der dreimal täglich 5 ml Hotdrink (in etwa 150 ml heissem Wasser) oder während 5 Tagen zweimal täglich 1 Tablette Oseltamivir und weitere 5 Tage zweimal täglich eine Oseltamivir-Placebotablette ein.

Die Hotdrink-Gruppe nahm gleichzeitig während 10 Tagen zweimal täglich 1 Oseltamivir-Placebotablette ein. Die Oseltamivir-Gruppe nahm neben der beschriebenen Dosierung während 10 Tagen auch ein Hotdrink-Placebo ein (Tab. 1).

Alle Probanden führten ein Symptome-Tagebuch und notierten dort während der Studie oder bis zur Genesung am Morgen und am Abend die beobachteten Grippe-symptome. Dazu gehörten Husten, Schnupfen, Halsschmerzen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Fieber usw. Die Beurteilung wurde folgendermassen ausgedrückt: 0 = abwesend; 1 = mild; 2 = moderat; 3 = schwer.

Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Patienten, bei denen nach 1, nach 5 und nach 10 Tagen die Grippe-symptome besser oder verschwunden waren. Als Wiedergesundung (Recovery) wurde der erste Tag definiert, an dem die Symptome abends nicht mehr vorhanden oder nur noch mild waren.

Als sekundäre Endpunkte galten weitere Grippe-symptome wie Körpertemperatur, Schlafstörungen, der Bedarf an erlaubter Komedikation, Arbeitsfähigkeit/Arbeitsunfähigkeit sowie Komplikationen in Zusammenhang mit der Influenza.

Probanden

Gemäss Studiendesign wurden Personen mit einer diagnostizierten Influenza in die Studie aufgenommen und möglichst früh mit den Studienpräparaten behandelt. Es wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Antibiotische/antivirale Therapie innerhalb des letzten Monats vor Studienbeginn.

Tab. 2. Symptome, die bei Baseline von den Probanden als moderat oder schwer bezeichnet wurden

Symptom	Oseltamivir-Gruppe, %	Hotdrink-Gruppe, %
Fieberhaftigkeit	69,03	69,27
Husten	76,15	82,82
Kopfschmerzen	54,31	67,19
Müdigkeit	75,64	80,21
Gliederschmerzen	58,88	70,31
Halsschmerzen	48,22	44,79
Unwohlsein	20,82	20,84
Schnupfen	59,39	66,67
Hitze- und Kältegefühl	61,42	59,16

- Grippeimpfung innerhalb der letzten 12 Monate.
- Eine vermutete bakterielle Infektion.
- Bronchitis.
- Behandlung mit Steroiden oder immunsuppressiven Substanzen.
- Schwangerschaft/Stillzeit.
- Schwerwiegende Erkrankungen wie chronische Herzbeschwerden, Asthma, Diabetes usw.

Total wurden 473 Probanden mit frühen Grippe-symptomen in die Studie aufgenommen. Davon konnten 203 in der Hotdrink-Gruppe sowie 217 in der Oseltamivir-Gruppe ausgewertet werden. Ihr Alter bewegte sich zwischen 12 und 70 Jahren. Ihre demographischen Daten wiesen keine statistisch relevanten Unterschiede auf.

Auch bei den aufgetretenen Grippe-symptomen konnte bei den beiden Behandlungsgruppen kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 2 zeigt die von den Patienten als moderat oder schwer bezeichneten Symptome.

Der Patientenflow und die Drop-outs wurden dokumentiert.

Alle Resultate wurden statistisch ausgewertet.

Resultate

Tabelle 3 zeigt die Auswertung in Bezug auf die Wiedergesundung der beiden Behandlungsgruppen nach 1, nach 5 und nach 10 Tagen sowie für

den ganzen Behandlungszeitraum. Weiterhin wird die Nichtunterlegenheit des Hotdrinks gegenüber Oseltamivir in Bezug auf die Wiedergesundung gezeigt. Bei den Therapieversagern nach 10 Tagen konnte eine nichtsignifikante Überlegenheit des Hotdrinks gegenüber Oseltamivir festgestellt werden:

- Therapieversager Hotdrink: 9,9%.
- Therapieversager Oseltamivir: 15,2%.

Subgruppenauswertungen

Nachweisbarkeit von Influenzaviren

Als eine der Subgruppenauswertungen wurde ermittelt, bei welcher Prozentzahl der Probanden nach 1, nach 5 und nach 10 Tagen im Nasenschleim keine Influenza-A- oder -B-Viren mehr nachweisbar waren (Tab. 4):

Diese Zahlen belegen wiederum die Nichtunterlegenheit des Hotdrinks verglichen mit Oseltamivir. Im Gegenteil: Am Tag 10 zeigte sich eine signifikante Überlegenheit des Hotdrinks ($p = 0,0365$).

Grippe-symptome

Als weitere Subgruppenauswertung wurde in beiden Studiengruppen das Verschwinden der individuellen Grippe-symptome beobachtet. In beiden Behandlungsgruppen verschwanden die individuellen Symptome rasch, ohne dass zwischen den beiden Behandlungsgruppen ein Unterschied feststellbar war. Beim Verschwinden der Hauptsymptome einer Influenza (Husten, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen) wurde eine nichtsignifikante Überlegenheit ($p > 0,05$) für die Hotdrink-Gruppe beobachtet. In Bezug auf die Normalisierung der Körpertemperatur (Fieberfreiheit innerhalb von 2 Tagen), der Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit und der Schlafstörungen liessen sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine Unterschiede feststellen.

Tab. 3. Wiedergesundung

	Nach 1 Tag		Nach 5 Tagen		Nach 10 Tagen		Total	
	Hotdrink	Oseltamivir	Hotdrink	Oseltamivir	Hotdrink	Oseltamivir	Hotdrink	Oseltamivir
Wiedergesundung, %	1,5	4,1	50,2	48,8	90,1	84,8		
Mann-Whitney-Statistik	0,4867		0,5070		0,5268		0,5068	
Konfidenzintervall	0,48871–0,52265							

Komplikationen

Bei der Anzahl der festgestellten Komplikationen (respiratorische und gastrointestinale) zeigte sich ein Vorteil für die Hotdrink-Gruppe, der nahe der Signifikanz war ($p = 0,079$). In beiden Behandlungsgruppen wurden nur bei 1,8% (Oseltamivir) bzw. 2,0% (Hotdrink) der Probanden Antibiotika eingesetzt.

Bei der Verwendung von zusätzlichen Medikamenten konnte zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Beurteilung der Behandlung

Als gut bis sehr gut wurden die vorgenommenen Behandlungen von Prüfarzten und Probanden folgendermassen (% aller Beteiligten) beurteilt:

- Oseltamivir: Prüfarzte: 91,2%; Probanden: 86,2%.
- Hotdrink: Prüfarzte: 91,6%; Probanden: 87,2%.

Sicherheit

26 Patienten (11,4%) der Hotdrink-Gruppe berichteten von 31 sowie 32 Patienten der Oseltamivir-Gruppe von 44 unerwünschten Ereignissen. 10 dieser unerwünschten Ereignisse wurden in Zusammenhang mit den Studienmedikamenten in Zusammenhang

Tab. 4. Nachweisbarkeit von Influenza-A- oder -B-Viren im Nasenschleim nach 1, 5 und 10 Tagen

Nach 1 Tag, %		Nach 5 Tagen, %		Nach 10 Tagen, %	
Hotdrink	Oseltamivir	Hotdrink	Oseltamivir	Hotdrink	Oseltamivir
0	0	45,0	42,9	95,0	76,2

gebracht, 4 davon in der Hotdrink-Gruppe sowie 6 in der Vergleichsgruppe. Dies führte bei 5 Probanden in der Hotdrink-Gruppe bzw. 12 in der Oseltamivir-Gruppe zum Behandlungsstopp. Gastrointestinale Beschwerden traten in der Oseltamivir-Gruppe fünfmal häufiger auf als in der Hotdrink-Gruppe. Es wurde jedoch von keinen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen berichtet, und auch die Laborparameter blieben innerhalb der Norm.

In beiden Behandlungsgruppen wurde die Verträglichkeit der Studienpräparate von über 90% der Probanden (95,6% Hotdrink; 93% Oseltamivir) als gut bis sehr gut bezeichnet.

Diskussion

Der Echinaforce Hotdrink stellt eine neue Einnahmeform von *E. purpurea* dar. In der hier beschriebenen Studie wurde seine Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von Influenza A und B mit dem Goldstandard Oseltamivir verglichen. Das Studiendesign entsprach früheren Studi-

en, welche die Überlegenheit von Oseltamivir gegenüber Placebo dokumentierten. Die Probanden wurden durchschnittlich nach 25,1 h nach Auftreten der ersten Symptome in die Studie aufgenommen. Unter diesen Bedingungen wurde die Nichtunterlegenheit von Echinaforce Hotdrink gegenüber Oseltamivir in Bezug auf die Wiedergenesung dokumentiert.

Trotz leicht stärkerer Symptome bei Baseline erreichten die Symptome nach 2–3 Tagen gleiche Werte. Am Ende der Behandlung waren in der Hotdrink-Gruppe mehr Patienten genesen als in der Vergleichsgruppe.

Fazit

Der Echinaforce Hotdrink zeigte sich in dieser Studie verglichen mit dem Neuraminidase-Hemmer Oseltamivir als gleichwertig und in Bezug auf die Sicherheit als überlegen. Damit empfiehlt sich dieses OTC-Präparat als wirksame und sichere Behandlung beginnend im Frühstadium einer Influenza.

Literatur

- 1 Rauš K, Pleschka S, Klein P, Schoop R, Fisher P: Effect of an *Echinacea*-based hot drink versus oseltamivir in influenza treatment: a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015;77:66–72.
- 2 Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R: Safety and efficacy profile of *Echinacea purpurea* to prevent common cold episodes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:841315.
- 3 Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI: Evaluation of echinaceae for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7: 473–480.

- 4 Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB: Anti-viral 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* 2009;6:197–206.
- 5 Karsch-Völck M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K: *Echinacea* for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD000530.
- 6 Treanor J, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG: Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000;283:1016–1024.