

# Phytopharmaka – traditionelle Empirie oder pharmakologische Evidenz?

## Teil 2: Phytopharmaka bei Infektionen der Atemwege

Die Erkältungssaison steht vor der Tür. Husten, Rhinosinusitis, Tonsillitis und Bronchitis sind beratungsintensive Themen in der Offizin. 29 Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) befassen sich mit Erkrankungen der Atemwege, darunter drei Leitlinien, die konkrete Hinweise auf pflanzliche Drogen bzw. Arzneimittel enthalten: die S3-Leitlinie Halsschmerzen, die Leitlinie akuter und chronischer Husten der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und die S2k-Leitlinie Rhinosinusitis. Die Empfehlungsgrade zur Anwendung pflanzlicher Drogen sind in diesen Leitlinien mehr oder weniger zurückhaltend formuliert. Dennoch sind Phytopharmaka zur Therapie von Erkältungskrankheiten aus der Apotheke nicht mehr wegzudenken [17].

### Relevante Krankheitsbilder

#### Rhinosinusitis

Hinter Beschwerden wie verstopfter Nase, Kopfschmerzen und Fieber verbirgt sich häufig eine Sinusitis. Unter der akuten Rhinosinusitis wird gemäß der Leitlinie ein entzündlicher Prozess verstanden, der bei gestörtem Abfluss und gestörter Ventilation der Nasennebenhöhlen infolge einer nasalen Infektion entsteht [24]. Die Zeit bis zum kompletten Abklingen der Symptome sollte maximal 12 Wochen betragen. Dauern die Symptome länger als 3 Monate an, spricht man von einer chronischen Rhinosinusitis, für deren Entstehung eine allmähliche Obstruktion durch vermehrte Gewebebildung im ostiomeatalen Komplex (Abb. 1) sowie verschiedene Konzepte der mukosalen Entzündung diskutiert werden. Unter einer chronischen Entzündung der Nasennebenhöhlen leiden

etwa 15% der Bevölkerung der westlichen Industrieländer. Infolge der Entzündung schwellen die oberen Schleimhautschichten an und die Ausführungsgänge der Nebenhöhlen verengen sich. Die mangelhafte Belüftung und Drainage führt zu Sekretstau und Entzündungsreaktionen. Durch die Ansammlung von Arachidonsäure als Vorstufe der Prostaglandine sinkt der pH-Wert. Durch dieses saure Milieu kann die Selbstreini-

gungstätigkeit der Schleimhäute schließlich nicht mehr richtig funktionieren.

Eine Sinusitis sollte ganzheitlich und nicht als isolierte Erkrankung betrachtet werden. So leiden gemäß der Leitlinie 25 bis 30% der Allergiker, 43% der Asthmatiker, 37% der Organtransplantierten und 54 bis 68% der AIDS-Patienten an einer mehr oder weniger ausgeprägten chronischen Sinusitis [24]. Die Autoren der Leitlinie empfehlen den Einsatz von Dekongestiva, Glucocorticoid-Nasensprays und Analgetika bei bestehenden Schmerzen [24]. Eine Antibiotikatherapie ist nur bei einer eindeutigen akuten bakteriellen Rhinosinusitis unter definierten Bedingungen sinnvoll, etwa bei starken Beschwerden oder bei Patienten mit schweren Grundleiden. Die in die Leitlinie aufgenommenen Phytotherapeutika Cineol, Myrtol, Primelmischung und Extrakte aus Pelargonium sidoides sollen in diesem Beitrag näher besprochen werden.

#### Bronchitis

Bei einer akuten Bronchitis sind die größeren, verzweigten Atemwege (Bronchien) betroffen. Meist tritt zu Beginn ein trockener, dann produktiver Husten auf, häufig kommt es zu Fieber, Halsschmerzen und Schnupfen. Ebenso kann es zu einer bronchialen Obstruktion kommen. Husten kann durch entzündliche, chemische oder physikalische Reizungen der Schleimhaut der Atemwege oder durch mechanische Veränderungen ausgelöst werden und wird als sekundärer Reinigungsmechanismus der Lunge verstanden. Bei Schädigung oder Versagen der mukoziliären Clearance (primärer Reinigungsmechanismus) sorgt Husten als Schutzreflex der Luftwege für deren Befreiung von Fremdkörpern oder Schleim.

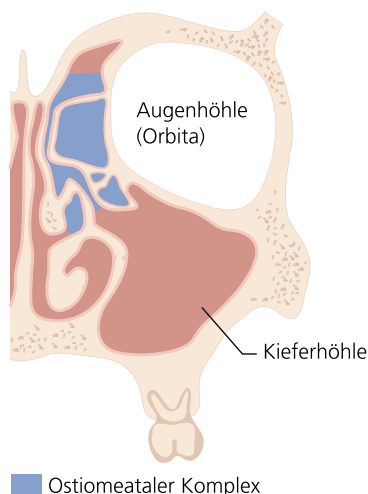


Abb. 1. Der ostiomeatale Komplex ist bedeutsam für den Sekretabfluss aus den Nasennebenhöhlen

Matthias Bastigkeit, Fachdozent für Pharmakologie, Medizinjournalist (DJV), Dorfstraße 83, 23815 Geschendorf, E-Mail: mail@bastigkeit.de

Zur Therapie der akuten unkomplizierten Bronchitis kommen Analgetika bei Bedarf und Antitussiva in Ausnahmefällen zum Einsatz [6]. Nicht empfohlen werden Antibiotika und Expektoranzien. Phytopharmaka können zur Symptomlinderung beitragen.

### Zwischenfazit

Eine Bronchitis kann sich infolge eines Etagenwechsels aus einer Sinusitis entwickeln. Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen sind u. a. eine vermehrte Schleimproduktion, Kongestion der Nasenschleimhäute und Abflussstörungen. Aufgrund der ähnlichen Pathophysiologie werden Phytopharmaka und andere Therapieverfahren bei beiden Erkrankungen gleichermaßen angewendet.

## Phytopharmakotherapie

### Cineol

Cineol stellt eine wesentliche Komponente des ätherischen Öls von *Eucalyptus globulus* (Myrtaceae) dar. Sagortchev et al. wiesen nach, dass 1,8-Cineol sehr stark ausgeprägt spasmolytisch auf die glatten Muskeln wirkt [25]. Bei fast allen klinischen Anwendungen mit Cineol spielen Histaminrezeptoren eine bedeutsame Rolle. In Untersuchungen an glatten Muskelstreifen des Meerschweinchenmagens wurde die dosisabhängige Wirkung von 1,8-Cineol auf die spontane kontraktile Aktivität untersucht. Cineol hemmt die Aktivität von Histaminrezeptoren und wirkt somit spasmolytisch und sekretolytisch.

In einer Studie von Jürgens et al. wurde gezeigt, dass Cineol den Arachidonsäure-Metabolismus beeinflusst und dadurch der Bildung von Leukotrienen, Prostaglandinen sowie Interleukin 1 und 6 entgegen wirkt. Ursache ist die Hemmung proinflammatorischer Zytokine in humanen Lymphozyten und Monozyten. Die Stärke der Antagonisierung von Leukotrienen, Prostaglandinen und Interleukin 1 war vergleichbar mit Budesonid [12].

Cineol wurde bei akuter, nicht purulenter Sinusitis in zwei prospektiven, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien getestet. In einer Untersuchung von Kehrl et al. erhielten 152 Patienten dreimal täglich zwei 100-mg-Kapseln mit Cineol [16]. Im Vergleich zur Plazebo-Gruppe konnte der Symptom-Summscore innerhalb von 4 und 7 Tagen klinisch relevant und statistisch signifikant gesenkt werden.

In einer Studie von Tesche et al. [27] mit 150 Patienten waren die Unterschiede des Symptom-Summscores zwischen 100 mg Cineol (Destillat des Eucalyptus-Öls) und einem pflanzlichen Kombinationspräparat mit fünf Komponenten (12 mg *Gentianae radix*, 36 mg *Primulae flos cum calycibus*, 36 mg *Rumicis herba*, 36 mg *Sambuci flos* und 36 mg *Verbenae herba*) nach 4 und 7 Tagen zugunsten Cineol ebenfalls klinisch relevant und signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Die bronchospasmolytische Wirksamkeit wurde klinisch in randomisierten Doppelblindstudien anhand der Verbesserung des mittleren Atemwegswiderstands bei Patienten mit obstruktiver Bronchitis nachgewiesen [9, 20].

### Myrtol

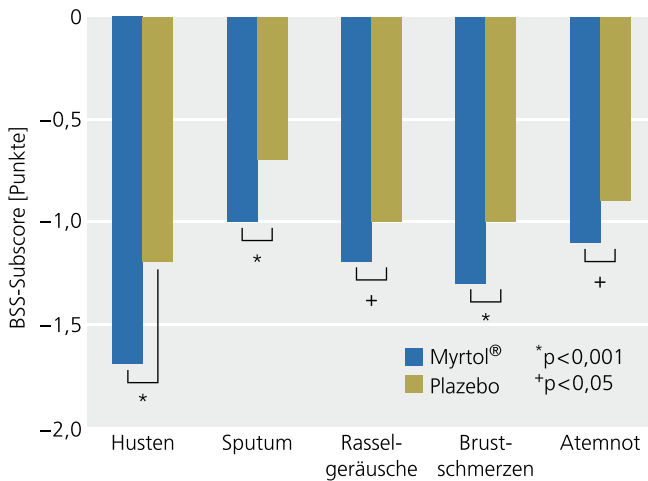
In der Behandlung der akuten und chronischen Bronchitis, aber auch der Sinusitis, hat sich Myrtol, eine zwischen 160 und 180 °C siedende Fraktion des ätherischen Öls der Myrtenblätter (*Myrtus communis*, Myrtaceae), bewährt [30]. Hauptbestandteile des ätherischen Öls sind Cineol,  $\alpha$ -Pinen und Limonen. Myrtol regt nicht nur die Zilientätigkeit der Bronchialschleimhaut an, es wirkt auch sekretolytisch und sekretomotorisch. Ferner lassen sich antimikrobielle, antioxidative, immunmodulierende sowie antiphlogistische und Schleimhaut abschwellende Effekte nachweisen [1].

Eine doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Multicenterstudie von Federspil et al. untersuchte die Wirkung von viermal täglich einer standardisierten Myrtol-Kapsel (Gelomyrtol forte®) bei Sinusitis, über einen Zeitraum von  $6 \pm 2$  Tagen. Die insgesamt 331 Patienten erhielten zusätzlich viermal zwei Hübe Xylometazolin-Nasenspray. Vor Behandlungsbeginn wurden die für den Schweregrad der Sinusitis verantwortlichen Symptome mit einem Symptomscore von 0 bis 3 ermittelt. In der Myrtol-Gruppe wurde eine signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo dokumentiert [7].

Bei der akuten, nicht komplizierten Rhinosinusitis konnte gemäß der Leitlinie durch den Nachweis der Wirksamkeit von Myrtol standardisiert in gewissen Fällen auf die Behandlung mit Antibiotika verzichtet werden [24]. Das klingt zunächst nach einem eindeutigen Benefit. Die europäischen Leitlinien empfehlen Antibiotika jedoch bei Sinusitis nahezu gar nicht, lediglich bei hohem Fieber und starken einseitigen Kiefer- oder Stirnhöhenschmerzen und Zeichen einer Augen- und Hirnbeteiligung, sodass sich dieser Nutzen relativiert.

Während einer 14-tägigen ambulanten Behandlung wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit des pflanzlichen Mukosekretolytikums bei 676 Patienten mit akuter Bronchitis getestet [20]. Verglichen wurde die Auswirkung einer viermal täglichen Gabe von 300 mg Myrtol standardisiert (Gelomyrtol forte®) auf die Symptomatik mit zweimal täglich 250 mg Cefuroxim und Plazebo. In allen drei Gruppen lag zu Studienbeginn bei über 50 % der Patienten eine Hyperreagibilität des Bronchialsystems vor. Nach einer siebentägigen Behandlung war dies in der Myrtol-Gruppe nur noch bei etwa 35 % der Patienten der Fall. Bei den mit Plazebo therapierten Patienten trat keine signifikante Besserung ein. Für das Phytopharmakon spricht weiterhin, dass der Unterschied im Behandlungseffekt zwischen Myrtol und Plazebo nach sieben Behandlungstagen ausgeprägter war als zwischen Cefuroxim und Plazebo. Der quälende Husten galt als eines der Hauptsymptome; neben der Beeinträchtigung der Tagesaktivität leidet insbesondere der für die Genesung des Patienten wichtige Nachtschlaf. Die Anzahl der Hustenattacken nahm in beiden Verum-Gruppen ab, in der Plazebo-Gruppe ergab sich keine Besserung.

Die verifizierbare Verbesserung der Messparameter spiegelt sich auch im subjektiven Wohlbefinden des Patienten wider. 70 % der Patienten aus der Myrtol-Gruppe beschrieben bereits in der zweiten Behandlungswoche ihr Allgemeinbefinden als gut oder sehr gut. In der Plazebo-Gruppe besserte sich dieser Parameter während des gesamten Behandlungszeitraums deutlich geringer; er blieb immer unter der 50%-Marke [20].



**Abb. 2.** Nach 14-tägiger Behandlung war ein standardisiertes Myrtol-Präparat (300 mg) in Hinblick auf Bronchitis-relevante Symptome gegenüber Placebo signifikant überlegen [9].

Eine klinische Studie von Gillissen et al. mit 413 Bronchitis-Patienten kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Zahl der Hustenattacken ging in der Gruppe, die zwei Wochen lang viermal täglich mit einem standardisierten Myrtol-Präparat (Gelomyrtol forte®, 300 mg pro Kapsel) behandelt wurde, deutlich rascher zurück als in der Placebo-Gruppe (Abb. 2). Die gesamte Hustendauer wurde verkürzt. In der Verum-Gruppe ergab sich ein Heilungsvorsprung von 1,5 Tagen in der ersten Woche und fünf Tagen in der zweiten Woche. Nach Aussage der Autoren konnten die Patienten schneller wieder durchatmen, hatten besonders nachts weniger Hustenanfälle und waren insgesamt schneller wieder fit [9].

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wertet in ihrer Leitlinie zum akuten Husten zwei Myrtol-Studien mit hohen Evidenz- und Empfehlungsgraden (Ia und Ib) aus. Beide Untersuchungen dokumentieren, dass das Phytopharmakon die Symptome der akuten Bronchitis lindert und die Genesungsdauer verkürzt.

### Primelmischung

Eine Mischung aus Extrakten von Eisenkraut, Enzianwurzel, Holunderblüten, Schlüsselblumenblüten und Sauerampferkraut (Sinupret®) steht in unterschiedlichen Stärken und Darreichungsformen zur Behandlung von akuten und chronischen Entzündungen der Nasennebenhöhlen zur Verfügung. Die Pflanzen enthalten große Mengen von Flavonoiden, die entzündungshemmende, virostatistische und antimikrobielle Wirkungen entfalten [30]. In Studien konnten die sekretolytischen, sekretomotorischen und antiphlogistischen Eigenschaften des Trockenextrakts teilweise belegt werden [23, 32].

Bei der Behandlung der radiologisch gesicherten akuten bakteriellen Rhinosinusitis mit Nasennebenhöhlenverschattung ließen sich mit dem Kombinationspräparat zusätzlich zur Basistherapie mit Antibiotika und abschwellenden Nasentropfen additive therapeutische Effekte erzielen. Angenommen wird, dass die Reduktion der Viskosität des nasalten Sekrets zu einer Sekretionssteigerung und zu einer höheren Ansprechrate in der symptomatischen Phase der akuten Rhinosinusitis führt

[22]. Eine multizentrische, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie mit 380 Patienten, die unter akuter viraler Rhinosinusitis litten, ergab über einen Therapiezeitraum von 14 Tagen eine Wirksamkeit am dritten Behandlungstag. Im Mittel trat eine signifikante Symptomverbesserung 3,8 Tage früher ein als in der Placebo-Gruppe [13].

Auch antivirale Effekte im Sinne einer Replikationshemmung typischer Atemwegsviren wurden nachgewiesen. Das Phytopharmakon hemmt unter anderem humane Rhinoviren, Respiratory-Syncytial-Viren, Adenoviren und Influenzaviren [10].

Die Studie von Virgin et al. aus der Mukoviszidose-Forschung hat auf molekularer Ebene einen wichtigen Wirkungsmechanismus entschlüsselt. Bei Atemwegsinfekten wie Rhinosinusitis ist die mukoziliäre Clearance erheblich gestört. Dies führt unter anderem zur Austrocknung der Schleimhaut und zur Bildung von hochviskösem Schleim. Die Verbesserung der mukoziliären Clearance ist auch bei der Sinusitis-Behandlung ein wichtiges Therapieziel. Dadurch wird die Drainage und Ventilation des gestörten Nasennebenhöhlensystems ermöglicht. Bei der Clearance spielen Chloridkanäle des respiratorischen Epithels eine wichtige Rolle. Bei der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) beispielsweise ist die Funktion dieser Kanäle genetisch gestört. Der bedeutsamste Signalweg ist der CFTR-Kanal (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Das Kombinationspräparat stimuliert den Chloridionen-Transport an diesem Kanal stärker als der bislang stärkste bekannte Aktivator, Forskolin. Durch die dosisabhängige verstärkte Chloridionen-Sekretion wird die Viskosität des Schleims gemindert, die mukoziliäre Clearance und die Zilienschlagfähigkeit des Epithels gefördert [32].

Die Studie wurde mit dem höher dosierten Präparat Sinupret® extract durchgeführt. Laut Hersteller ist die Konzentration von Bioflavonoiden in Sinupret® extract um das 3,3-Fache höher als in Sinupret® forte. Sinupret® extract ist ausschließlich für Erwachsene ab 18 Jahren zugelassen und darf nur zur Akuttherapie der Rhinosinusitis eingesetzt werden. Die dosisabhängige Wirkungskurve lässt die Wirkung des hochdosierten Präparats auf die Chloridkanäle erkennen. Es kommt jedoch die Frage auf, ob erkannt wurde, dass die übliche Formulierung unterdosiert war und dies durch die Modifizierung kompensiert wurde.

Sinupret®-Zubereitungen werden in den (Fach-)Medien durchaus kritisch diskutiert. Prof. Dr. Peter Sawicki, bis Mitte 2010 Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), bewertete das Präparat als „eine Mischung aus verschiedenen Pflanzenextrakten ohne nachgewiesenen Nutzen bei Virusinfekten und Infekten der oberen Atemwege“. Seiner Meinung nach ist das Medikament (mit Ausnahme des Sirups) grundsätzlich nur zur Behandlung der Infektion der Nasennebenhöhlen zugelassen – also nicht bei grippalen Symptomen [19]. Der Hersteller verweist auf eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie von Jund et al., bei der 190 Patienten mit maximal dreitägiger Erkrankung und mildem bis mäßigem Gesichtsschmerz über 15 Tage mit dreimal einer Tablette BNO 1016 (Sinupret® extract) oder

Plazebo behandelt wurden. In der Verum-Gruppe gaben die Probanden zwei Tage früher an, eine symptomatische Linderung zu verspüren [14].

### Zwischenfazit

Laut Leitlinie bestehen Hinweise auf symptomlindernde Wirkungen von Myrtol und Cineol bei akuter, nicht eitrigem Rhinosinusitis und Bronchitis und von der Primelmischung bei der akuten, bakteriellen Form der Rhinosinusitis.

### Umckaloabo

Ein Extrakt aus der südafrikanischen Staude *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae) wird angewendet zur symptomatischen Behandlung der akuten Bronchitis. Der Name Umckaloabo stammt aus der Zulu-Sprache und beschreibt die Beschwerden einer Atemwegserkrankung. Er setzt sich zusammen aus „umKhulane“ (schwerer Husten) und „uHlabo“ (schneidender Schmerz in der Brust).

Der Extrakt enthält unter anderem methoxylierte, teilweise auch sulfatierte Cumarine, Gallussäure sowie ihre Methyl-ester und Proanthocyanidine [30]. Den enthaltenen Gerbstoffen wird eine antibakterielle und antivirale Wirkung nachgesagt. Pelargonium-Extrakte stimulieren die antivirale Abwehr in der akuten Phase der Infektion und setzen Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und Stickstoffmonoxid (NO) frei; durch die Stimulierung der Interferonsynthese wird die Bildung von Phagozyten angeregt [15].

Die Adhäsion von Bakterien (A-Streptokokken) an kultivierten Zellen der Atemwegsschleimhaut (Hep-2-Zellen, Kehlkopfzelllinie) wird deutlich vermindert, sodass in vitro von einem infektionsprophylaktischen Effekt ausgegangen werden kann [3].

Vom Hersteller postulierte Wirkungen der Pelargonium-Extrakte sind: Protektion der Schleimhautzellen, Verminderung der Haftfähigkeit der Erreger, Mobilisation von Immunzellen, direkte antibakterielle Wirkung, Wirkung gegen Viren, schleimlösender Effekt.

In einer kontrollierten Studie von Bereznoy et al. wurden 143 Kinder mit einer Streptokokken-Tonsillopharyngitis über sechs Tage mit einem Pelargonium-Extrakt (EPs 7630, Umckaloabo®) dreimal täglich 20 Tropfen behandelt. Das Ergebnis war eine Reduktion des Tonsillopharyngitis Severity Scores (TSS) und eine Verkürzung der Symptombdauer um zwei Tage im Vergleich zu Plazebo. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ( $p < 0,0001$ ) [2].

Über die Wirksamkeit und das Nutzen-Risiko-Potenzial von Pelargonium-Extrakten wird in der Literatur sehr unterschiedlich geurteilt. Nach Meinung des Arztes Dr. Berthold Musselmann kann ein Extrakt aus *Pelargonium sidoides* rechtzeitig eingesetzt, die mittlere Zeit der Arbeitsunfähigkeit um etwa zwei Tage verkürzen [21].

In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration klingt die Zusammenfassung dagegen eher negativ [31]: Es wurden zehn randomisierte Studien ausgewertet, acht von ihnen be-

### Exkurs: Leberschäden durch Pelargonium-Extrakte?

Zwischen 2004 und Januar 2012 wurden den Behörden 30 Fallberichte gemeldet, die die Einnahme von Pelargonium-Extrakt mit leberspezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang brachten. Der Hepatologe Professor Dr. Rolf Teschke ist der Auffassung, dass die Datenerhebung und die Schlussfolgerungen fehlerhaft sind. Seiner Meinung nach hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Kausalitätsbeurteilung einen WHO-Standard verwendet, der nicht leberspezifisch ist. Das doppelte Meldesystem beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und bei der AkdÄ sei zudem fragwürdig und berge die Gefahr doppelter Zählungen. Im Jahr 2012 gaben Fach- und Laienmedien Entwarnung, Pelargonium sei rehabilitiert und nicht lebertoxisch [28, 29].

Im Rahmen der Stufe 2 des Stufenplanverfahrens hat das BfArM die Aufnahme folgender Textpassagen in die Produktinformationen von Pelargonium-haltigen Arzneimitteln verfügt, die auch bei nach der HMPC-Monographie registrierten Arzneimitteln aufgenommen werden müssen:

- „Fälle von Leberschäden und Hepatitis wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von <...> berichtet. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Einnahme von <...> sofort zu beenden und einen Arzt aufzusuchen, wenn Zeichen einer Leberschädigung auftreten.“ (Fachinformation)
  - „Beenden Sie die Einnahme von <...> und suchen Sie einen Arzt auf, wenn bei Ihnen Zeichen einer Leberschädigung auftreten (z. B. Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunkler Urin, starke Schmerzen im Oberbauch... [etc.])“ (Gebrauchsinformation)
- Außerdem werden Pelargonium-haltige Zubereitungen als Arzneimittel in der EURD(EU reference date)-Liste aufgeführt, für die alle fünf Jahre ein Sicherheitsbericht (PSUR) anzufertigen ist. Damit sind nach Auskunft des BfArM ausreichend Sicherheitsmaßnahmen getroffen.

Die EMA erwähnt explizit den Extrakt EPs® 763 (enthalten in Umckaloabo®) und spricht ihn vom Verdacht der Hepatotoxizität frei, betont aber auch, dass dies nicht für alle Pelargonium-Extrakte gelte. Auch die Beeinflussung der Blutgerinnung, gerade in Verbindung mit Gerinnungshemmern wie Phenprocoumon, wird im EMA-Report erwähnt, für EPs® 763 aber weitestgehend ausgeschlossen. Hinsichtlich der Wirksamkeit erkennt die Behörde zwar die Studiendaten an, spricht sich jedoch noch für weitere Studien mit klarer(er) Indikationszuordnung aus, um eine abschließende Bewertung zur Wirksamkeit geben zu können.

Da die Firma Hexal keine wissenschaftlichen Beweise liefern konnte, dass ihr registriertes Produkt Pelasya mit dem zugelassenen Arzneimittel Umckaloabo vergleichbar ist, erging es im März 2014 eine einstweilige Verfügung vom Landgericht Ulm, mit der vergleichende Werbung untersagt wurde [33].

scheinigten eine ausreichende Qualität. Indikationen waren Bronchitis bei Erwachsenen und Kindern. Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz zur Behandlung von Infektionen der Atemwege als niedrig oder sehr niedrig bewertet, da nur wenige Studien pro Krankheitsbild existieren und die Studien vom Hersteller der Extrakte durchgeführt wurden.

Lange diskutiert wurde eine schädigende Wirkung der Pelargonium-Extrakte auf die Leber (siehe **Exkurs**).

Der HMPC-Report (Committee on Herbal Medicinal Products) der EMA bewertet Pelargonium-Extrakte ebenfalls nicht positiv. Basierend auf den klinischen Daten zur Anwendung bei der symptomatischen Behandlung von akuter Bronchitis, Sinusitis, Tonsillopharyngitis und Erkältung sei die Wirksamkeit nicht richtig erwiesen. Die Kommission räumt ein, dass wegen der langen Verfügbarkeit eines deutschen Produkts über einen Zeitraum von 30 Jahren allenfalls die symptomatische Behandlung von Erkältungen akzeptiert werden kann. Auf dieser Grundlage wurde der Extrakt aus der Pelargonienwurzel als traditionelles pflanzliches Arzneimittel eingestuft. Zugelassen wurde Umckaloabo zur Behandlung einer akuten Bronchitis; die Anwendung bei Nasennebenhöhlenentzündungen ist noch in der Diskussion.

Die Kommission E hat Pelargoniumwurzel nicht bearbeitet.

**Zwischenfazit**

Laut DEGAM-Leitlinie kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Umckaloabo bei Husten bis zum Vorliegen eindeutiger Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden.

**Meerrettich und Kresse**

Ein Kombinationspräparat aus Kapuzinerkresse (*Tropaeolum majus*, Tropaeolaceae) und Meerrettich (*Armoracia rusticana*, Brassicaceae) (**Angocin®**) wird seit Jahren zur unterstützenden Therapie bei Infektionen im Bereich der Atemwege und der ableitenden Harnwege angewendet. Wirksame Bestandteile sind Senföle (Isothiocyanate), die in vitro eine breite antibakterielle Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien aufweisen. Die Senföle werden im Dünndarm vollständig resorbiert. Eine Resistenzbildung oder eine Schädigung der körpereigenen Darmflora wurden nicht beobachtet. Zudem wird der Synthese bakterieller Toxine entgegen gewirkt [11].

Die Wirksamkeit von Kapuzinerkresse und Meerrettich bei erhöhter Infektanfälligkeit der Atem- und Harnwege ist in mehreren Studien dokumentiert [4, 8, 11, 26].

Eine Anwendungsbeobachtung von Goos et al. bescheinigt der pflanzlichen Kombination eine vergleichbar gute Wirksamkeit bei Atemwegsinfektionen wie Sinusitis und Bronchi-

**Tab. 1. Erwähnung (+) der im Artikel besprochenen Phytopharmaka, ohne Hinweis auf den Grad der Evidenz einer Wirkung oder Wirkungslosigkeit**

	Monographie Arzneibuch	ESCOF	Kommission E	Leitlinie [6, 24]	Arzneimittel	NEM/ traditionell
Cineol	+		+	+	+	
Myrtol	-		+	+	+	
Primelmischung	Als Monodrogen	Teilweise für die Droge	Teilweise für die Droge	+	+	
Pelargonium	+	-	-	+	+	-
Kapuzinerkresse und Meerrettich	-	+	+	+	+	

+ : erwähnt/definiert als; - : nicht erwähnt/definiert als; ESCOP: European Scientific Cooperative on Phytotherapy; NEM: Nahrungsergänzungsmittel

tis sowie Harnwegsinfektionen wie Antibiotika, bei weniger Nebenwirkungen. In die Beobachtung eingeschlossen wurden 1654 Patienten, die entweder an einer akuten Sinusitis, Bronchitis oder Blasenentzündung litten. In der Prüfgruppe traten lediglich bei 7 von 412 Patienten im Indikationsgebiet akute Sinusitis Nebenwirkungen auf, während unter Antibiose 6 von 122 Patienten über Nebenwirkungen berichteten [11].

Eine neuere Studie von Fintelmann et al. kommt zu dem Ergebnis, dass die Kombination sogar Erkältungen vorbeugen kann [8]. Insgesamt ist die Studienlage dennoch dürftig. Für die Empfehlung im Rahmen der Selbstmedikation ist bedeutsam, dass Patienten mit Hypothyreose keine Präparate mit Senfölglykosiden einnehmen sollten, da diese die Aufnahme von Iod in die Schilddrüse hemmen.

Eine Monographie der Kommission E wurde nicht erstellt, vorhanden ist lediglich eine Stoffcharakteristik der Kommission. Die Kommission befürwortet die medizinische Anwendung von Kapuzinerkressenkraut innerlich adjuvant bei Infekten der ableitenden Harnwege und adjuvant bei Katarrhen der Luftwege sowie äußerlich adjuvant bei leichten Muskelschmerzen.

**Phytopharmaka versus Synthetika**

Expektoranzien haben einen festen Stellenwert in der Therapie der Sinusitis und Bronchitis. Aus den Leitlinien geht jedoch hervor, dass auch für chemisch definierte Substanzen ein Nachweis für die Verkürzung der Krankheitsdauer und -intensität bei einer Stirnhöhlenentzündung fehlt. Für Acetylcystein, Ambroxol und Bromhexin konnten keine klinisch signifikanten Effekte auf Lungenfunktion, Bronchialschleim, systemische Oxygenierung und/oder Beatmungsnotwendigkeit nachgewiesen werden, sodass keine Empfehlung zur Behandlung eines „Common Cold“ oder einer akuten Bronchitis ausgesprochen werden kann [6].

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass diese neutralen und kritischen Empfehlungen einem pflanzlichen Mischpräparat mit fünf Bestandteilen (**Sinupret®**) eine Wirksamkeit zuerkennen.

Nicht alle pflanzlichen Mittel sind jedoch den chemischen überlegen. Die Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde schätzt die Studienlage zu Phytopharmaka bei der chro-

nischen Sinusitis als nicht ausreichend ein. Für zahlreiche pflanzlichen Therapeutika wird aus offenen Studien oder empirischen Befunden von positiven Wirkungen bei Sinusitis und Bronchitis berichtet, ohne dass jedoch ein Nachweis nach wissenschaftlichen Maßstäben erbracht wurde.

## Zusammenfassung

Sinusitis und Bronchitis gehören zu den häufigsten Infektionen der Atemwege. Die entsprechenden Leitlinien erwähnen die Therapie mit Phytopharmaka und sprechen Substanzen wie Cineol und Myrtol sowie Kombinationspräparaten mit Primelwurzel eine gute Wirksamkeit zu. Eine Übersicht über die in den Leitlinien erwähnten Phytopharmaka enthält **Tabelle 1**. Zu Pelargonium-Extrakten treffen die Leitlinienautoren keine abschließenden Aussagen. Weitere Metaanalysen zum Effekt der Phytopharmaka sind erforderlich, um sichere Therapieempfehlungen geben zu können [6].

### Herbal medicines against respiratory diseases – traditional empiricism or pharmacological evidence?

Sinusitis and bronchitis belong to the most frequent respiratory infections. The relevant guidelines mention the therapy with herbal substances and assign a good activity to cineole and Myrtol as well as to combination preparations with cowslip. There is no final statement of the guidelines' authors concerning the extract of Pelargonium sidoides. Further studies will be necessary to give reliable therapeutic recommendations.

### Literatur

- Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K. Der Einfluss des pflanzlichen Sekretolytikums Gelomyrtol forte auf die mukoziliäre Clearance der Kieferhöhle. *Laryngorhinootologie* 1995;74:733–7.
- Bereznoy VV, Riley DS, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med* 2003;9:68–79.
- Conrad A, et al. Extract of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) inhibits the interactions of group A streptococci and host epithelia in vitro. *Phyto-medicine* 2007;14(Suppl VI):52–9.
- Conrad A, et al. In-vitro-Untersuchungen zur antibakteriellen Wirksamkeit einer Kombination aus Kapuzinerkressenkraut (*Tropaeoli majoris herba*) und Meerrettichwurzel (*Armoraciae rusticanae radix*). *Drug Res* 2006;56:842–9.
- de las Heras B, Hortelano S. Molecular basis of the anti-inflammatory effects of terpenoids. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:28–39.
- DEGAM-Leitlinie Nr. 11 – Husten. Stand 2014.
- Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis – Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo. *Laryngorhinootologie* 1997;76:23–7 EL Ib.
- Fintelmann V, et al. Efficacy and safety of a combination herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* and *Armoraciae rusticanae radix* for the prophylactic treatment of patients with respiratory tract diseases: A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Abstract. Accepted by *Curr Med Res Opin* 2013, doi: 10.1185/03007995.2012.742048.
- Gillissen A, et al. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug Res* 2013;63:19–27.
- Glatthaar-Saalmüller B, et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine* 2011;19:1–7.
- Goos KH, Albrecht U, Schneider B. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines pflanzlichen Arzneimittels mit Kapuzinerkressenkraut und Meerrettich bei akuter Sinusitis, akuter Bronchitis und akuter Blasenentzündung im Vergleich zu anderen Therapien unter den Bedingungen der täglichen Praxis. *Arzneim Forsch/Drug Res* 2006;56:249–57.
- Jürgens UR, Engelen T, Racke K, et al. Inhibitory activity of 1,8-cineol on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:281–7.
- Jund R, et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 2012;50:417–26.
- Jund R, Mondliger M, Steindl H, Stammer H, et al., on behalf of the ARhiSi II study group. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 2012;50:417–26.
- Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory principles of Pelargonium sidoides. *Phytother Res* 2001;15:122–6.
- Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114:738–42.
- Kraft K. Phytotherapie bei Atemwegserkrankungen. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2013;34:280–3.
- Kreindler JL, et al. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:439–43.
- Kurth N. Sinupret, Meditonsin, Echinacea und Co.: Das taugen die Erkältungsmittel aus der Werbung. *Spiegel online*, 06.03.2014.
- Matthys H, et al. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung* 2000;50:700–11.
- Musselmann B. Heilpflanzen – Phytotherapie und Naturheilverfahren bei Atemwegserkrankungen. *ZKM* 2011;5:32–8.
- Neubauer N, Mätz R. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar-coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine* 1994;1:177–81.
- Rossi A, et al. The novel Sinupret® dry extract exhibits antiinflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia* 2012;83:715–20.
- S2k-Leitlinie „Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. 03/2011.
- Sagortchev P, Lukanov J, Beer AM. Untersuchungen zu den Wirkungen von 1,8-Cineol auf die Aktivität von Histaminrezeptoren. *Z Phytother* 2012;33:P05.
- Siebenand S. Phytopharmakon versus Antibiotikum. *Pharmazeutische Zeitung* 6/2006.
- Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, et al. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:1355–9.
- Teschke R, Frenzel C, Wolff A, Herzog J, et al. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med* 2013;13:7–12.
- Teschke R, Frenzel C, et al. Spontaneous reports of primarily suspected herbal hepatotoxicity by Pelargonium sidoides: was causality adequately ascertained? *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;63:1–9. doi:10.1016/j.yrtph.2012.02.009. Epub 2012 Feb 21.
- Teuscher E, Melzig MF, Lindequist U. Biogene Arzneimittel. 6. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 2004.
- Timmer A, et al. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD006323; doi: 10.1002/14651858.CD006323.pub2.
- Virgin F, Zhang S, Schuster D, Azbell C, et al. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope* 2010;120:1051–6.
- www.deutsche-apotheker-zeitung.de