

MMW

Fortschritte der Medizin

Originalien IV/2012

Sonderdruck

Ergänzungsband Nr. IV/2012 der MMW-Fortschritte der Medizin, 17. Dezember 2012

154. Jahrgang

Reduktion grippaler Infekte durch eine Phytoextrakt-Vitamin-Kombination

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie

Von D. Rösler, N. Fuchs, G. Markolin, B. Edler, B. Kuklinski, T. Kästenbauer

Reduktion grippaler Infekte durch eine Phytoextrakt-Vitamin-Kombination

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie

Von D. Rösler, N. Fuchs, G. Markolin, B. Edler, B. Kuklinski, T. Kästenbauer

Grippale Infekte sind die häufigsten Akuterkrankungen in den Industrieländern, die üblicherweise von Rhinoviren und Coronaviren verursacht werden. Sie treten bei Erwachsenen durchschnittlich zwei- bis viermal pro Jahr auf und zeigen eine saisonale Häufung in der kalten Jahreszeit [11]. Grippale Infekte stellen eine Hauptursache für krankheitsbedingte Fehltag und Arztbesuche dar und sind mit Produktionsverlust und Behandlungskosten verbunden. In Schweden wurde im Jahr 2010 eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 5,1 Tagen pro Arbeitnehmer und Jahr infolge grippaler Infekte erhoben. Dies war mit einem Produktionsverlust von 2,7 Milliarden Euro pro Jahr verbunden [12].

Die Behandlung grippaler Infekte ist in Ermangelung kausaler Therapien symptomorientiert. Weiters zählen auch Präventivstrategien wie Vermeidung von Keimexposition, regelmäßiges Händewaschen und diätetische Supplementation von Mikronährstoffen sowie ausreichender Obst- und Gemüsekonsum zu

Dr. med. univ. et Dr. sc. med. Dietmar Rösler, Mag. pharm. Norbert Fuchs, Mag. rer. nat. Gertrude Markolin, Mag. pharm. Bernd Edler, Institut für Nährstofftherapie Lungau, Unternberg/Österreich; Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski, Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin, Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinische Erkrankungen, Rostock; Mag. Dr. Thomas Kästenbauer, SCCM – Science Consulting & Clinical Monitoring, Wien/Österreich

Immun 44*; Ökopharm GmbH, Salzburg/Austria

Diese Arbeit wurde durch die Ökopharm GmbH, Salzburg/Austria unterstützt.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Rekurrende Infekte sind Anzeichen eines geschwächten Immunsystems und können auf eine Mangelversorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen zurückgeführt werden. Ziel der Studie war, die Wirkung einer nutriologischen Kombination mit Vitaminen, Spurenelementen und sekundären Pflanzenstoffen auf die Inzidenz und Dauer grippaler Infekte zu untersuchen.

Methoden: Gesunde Probanden mit erhöhter Keimexposition wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über einen Supplementationszeitraum von je zwölf Wochen untersucht. Die Teilnehmer dokumentierten die Einnahme der Medikation sowie das Auftreten und den Schweregrad grippaler Infekte in einem Tagebuch. Zu Studienbeginn und -ende wurde anhand von SF-36-Fragebögen die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Bei der Abschlussuntersuchung wurde die Compliance anhand der retournierten Studienmedikation und der Tagebücher geprüft und die Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit der Medikation erfragt.

Ergebnisse: Von 100 randomisierten TeilnehmerInnen beendeten 80 (38 Verum, 42 Placebo) die Studie nach Protokoll. In der Verumgruppe traten mit 60

grippalen Infekten (1,6 Infekte/12 Wo) signifikant ($p = 0,0003$) weniger Ereignisse auf als in der Placebogruppe mit 113 Episoden (2,7 Infekte/12 Wo). Auch die mittlere Anzahl von Infekttagen war unter dem Verum mit $10,0 \pm 6,7$ Tagen signifikant ($p = 0,0003$) geringer als unter Placebo mit $28,5 \pm 13,6$ Tagen. Der Schweregrad grippaler Infekte (Gripescore) und die mittlere Dauer des Krankenstandes unterschieden sich statistisch nicht zwischen der Verum- und Placebogruppe. Die globale Wirksamkeit der Prüfsubstanz wurde in der Verumgruppe signifikant ($p < 0,0001$) besser beurteilt als in der Placebogruppe. Das SF-36-Ergebnis zeigte zu Studienbeginn keinen Unterschied, war jedoch bei Studienende in sechs der acht Skalen unter Verum besser als unter Placebo.

Schlussfolgerungen: Die Einnahme des komplexen nutriologischen Prüfpräparates war mit einer signifikanten Reduktion der Inzidenz grippaler Infekte sowie deren Dauer, als auch mit einer deutlich verbesserten Vitalität, sozialen Funktionsfähigkeit und psychischem Wohlbefinden assoziiert.

Schlüsselwörter: Grippaler Infekt – Immunsystem – Polyphenol – Vitamin C – Vitamin E – Antioxidanzien – Mikronährstoffkombination

Eingereicht am 25.10.2012 – Revision akzeptiert am 13.11.2012

den üblicherweise empfohlenen Maßnahmen. Insbesondere wird die Supplementation von Vitamin C – zumindest in der kalten Jahreszeit – empfohlen. Dessen Zufuhr kann die Anzahl grippaler Infekte, nicht jedoch deren Dauer oder Schweregrad senken, wie eine randomisierte Studie in Japan gezeigt hat [21]. Das wird auch durch eine Metaanalyse bestätigt: In der Cochrane-Übersicht konnte ebenfalls kein genereller Effekt einer Vitamin-C-Gabe im Vergleich zu Placebo auf die Inzidenz grippaler Infekte beobachtet werden [5]. Allerdings wurde die Dauer grippaler Infekte durch eine Vitamin-C-Supplementation um 8% verkürzt [5].

Häufig rekurrende Infekte gelten als Anzeichen eines geschwächten Immunsystems und können auf eine Defizienz an Vitaminen und Mineralstoffen zurückgeführt werden, wie deren direkte Assoziation mit einer erhöhten Infektanfälligkeit zeigt [4]. Das antioxidative

System zur Entgiftung freier Radikale im menschlichen Körper besteht aus Radikalabbauenden Enzymen (Glutathionperoxidase, Katalase, Superoxiddismutase) und Antioxidanzien wie Vitamin C und E, Carotinoiden und Flavonoiden. Die enzymatischen Radikalfänger hängen funktionell von essenziellen Spurenelementen wie Selen, Kupfer und Zink ab [16].

Da das Immunsystem überwiegend aus schnell proliferierenden Zellen besteht, ist es deshalb besonders auf eine ausreichende Makro- und Mikronährstoffzufuhr angewiesen. Daher ist aus ernährungsmedizinischer Sicht eine ausreichende Versorgung mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen entscheidend, um die antivirale, antibakterielle und antimykotische Funktion des Immunsystems sicherzustellen. Mit Vitaminen angereicherte getrocknete Saftkonzentrate aus Obst und Gemüse stehen ebenfalls im Interesse der Forschung und können die Plasmaspiegel

von Antioxidanzien steigern, die Zahl zirkulierender Gamma-Delta-T-Zellen um 30% erhöhen und DNA-Schäden in Lymphozyten um 40% verringern [20]. Ein polyphenolreicher Extrakt von *Cistus incanus* ssp. *creticus* inaktiviert Viren und hemmt deren Wachstum und Vermehrung [6]. In einer randomisierten Studie konnten durch einen Cistus-Extrakt die Symptome grippaler Infekte und der Entzündungsmarker CRP gesenkt werden [14].

METHODEN

Studiendesign und Probanden

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde an gesunden Probanden miterhöhter Keimexposition die Wirkung einer Mikronährstoffkombination gegenüber Placebo auf die Inzidenz grippaler Infekte sowie auf deren Dauer untersucht. Der Supplementationszeitraum betrug je zwölf Wochen und lag zwischen Jänner und Juni 2012.

Die Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und nach den Good-Clinical-Practice-Kriterien der International Conference on Harmonisation durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission für das Bundesland Salzburg zur Begutachtung vorgelegt. Da nutriologische Produkte nicht dem Arzneimittelgesetz unterliegen, erklärte sich die Ethikkommission für nicht zuständig.

Die Teilnehmer, MitarbeiterInnen eines Landeskrankenhauses in Salzburg, Österreich (ca. 60% des Studienkollektivs) und mehrerer größerer Betriebe der Umgebung mit intensivem Kundenkontakt wurden über Ziele und Inhalt der Studie informiert. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jedem Teilnehmer vor Beginn eingeholt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein: Alter 18–65 Jahre, häufig rekurrende grippale Infekte (> 3 Infekte

Tab. 1: Charakterisierung der Studienteilnehmer zu Studienbeginn, ITT-Population

	Placebo (n = 50)	Verum (n = 50)	P-Wert*
Charakterisierung und Anamnese			
männlich/weiblich	16/34	18/32	0,83 ³
Alter [Jahre]	37,9 ± 12,6	37,6 ± 11,4	0,91 ¹
BMI [kg/m ²]	22,9 ± 3,2	23,6 ± 3,8	0,32 ¹
Begleiterkrankungen	5	12	0,11 ³
Dauermedikamente	8	11	0,61 ³
Zigarettenrauchen	19	23	0,54 ³
Prüfsubstanz			
Therapiedauer, Tage	84 (83–85)	84 (84–86)	0,01 ²
Compliance, Prozent	100 (95–100)	100 (97–100)	0,19 ²
Grippaler Infekt zu Studienbeginn	5	4	0,97 ³
Grippale Infekte, letzte 12 Monate			
selten/oft	3/47	2/48	1,0 ³
Grippescore [Punkte]	16,5 ± 6,2	15,1 ± 6,6	0,27 ¹
Antibiotika-Behandlung	25	24	0,83 ³
Immuntraining	10	12	0,85 ³
Grippeimpfung	0	0	1,0 ³
Werte sind Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25. – 75. Perzentile) oder Anzahl; *P-Wert von unabhängigem t-Test ¹ , Mann-Whitney U-Test ² oder Chi-Quadrat Test ³ ; BMI: Body-Mass-Index			

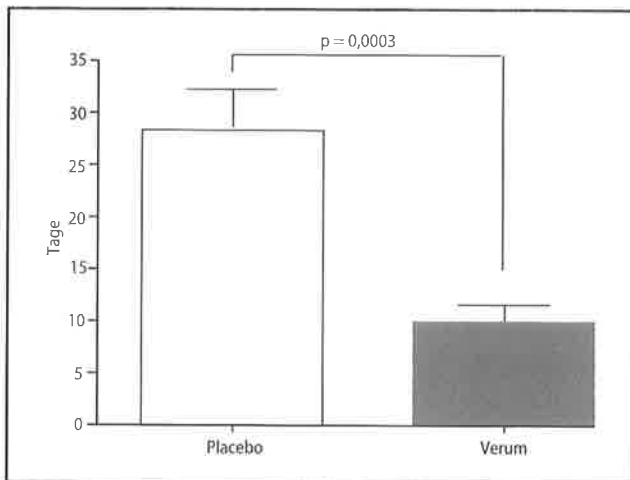


Abb. 1: Über die Studiendauer gemittelte Infekttage für Placebo- und Verumgruppe; Werte sind MW ± 1 SEM.

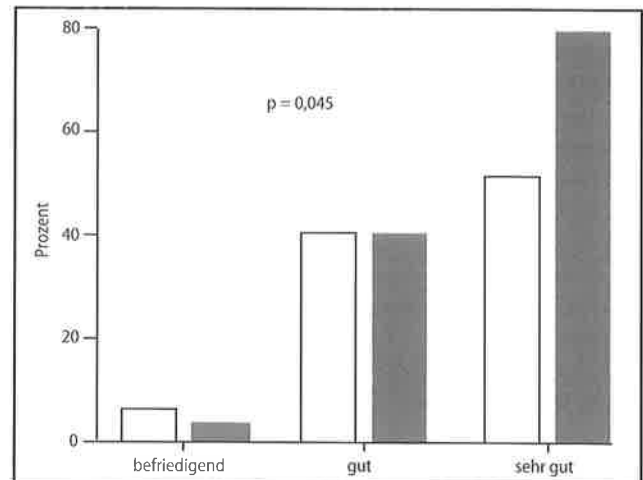


Abb. 2: Globale Beurteilung der Verträglichkeit durch die TeilnehmerInnen; Werte sind Prozent der TeilnehmerInnen je Beurteilung für die Placebo- (weiß) und Verumgruppe (grau).

im letzten Jahr), gute Compliance absehbar, schriftliches Einverständnis. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und Stillzeit, immunsuppressive oder -stimulierende Therapie, gravierende sonstige Erkrankungen, Supplementation mit Multivitaminpräparaten im letzten Monat vor Studienbeginn, chronische Erkrankungen der Atemwege, diagnostizierte Influenza und Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage. Als Abbruchkriterium wurde eine Compliance von < 80% definiert.

Zielkriterien

Als Hauptzielkriterien wurden

- neu auftretende grippale Episoden,
- grippebedingte Fehltage (Krankenstandstage),
- Infektdauer (Tage mit grippalen Symptomen) und
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) definiert.

Nebenzielkriterien waren Begleitsymptome sowie Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der Prüfsubstanz.

Studienmedikation

Die TeilnehmerInnen wurden durch eine computergenerierte Randomisierungsliste entweder der Verum- oder der Placebogruppe zugeteilt. Sie sollten

über zwölf Wochen dreimal täglich (morgens, mittags, abends) je eine Kapsel einnehmen.

- Beim Verum handelte es sich um eine nutriologische Kombination mit Vitaminen, Spurenelementen und sekundären Pflanzenstoffen (Immun 44®). Zusammensetzung und Dosierung des Prüfpräparats (siehe Zusatztable unter www.mmw.de) zielen auf die wechselseitig abhängigen Funktionen von Mikronährstoffen zur Unterstützung eines physiologischen Immunstoffwechsels ab.
- Das Placebo wurde in äußerlich dem Verum gleichenden weißen Kapseln, bestehend aus geschmacksneutraler Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), gefüllt und den TeilnehmerInnen wie die aktive Prüfsubstanz in neutralen braunen Glasflaschen ausgehändigt.

Studienverlauf

Die Basisuntersuchung erfolgte zum Zeitpunkt der Patienteninformation und Randomisierung. Es wurden anamnestische Daten erhoben, der Body Mass Index (BMI) ermittelt sowie Anzahl, Verlauf und Therapie grippaler Infekte der letzten zwölf Monate erfragt.

Der Schweregrad der grippalen Infekte wurde anhand des Grippescores be-

urteilt. Der Grippescore erfasste die folgenden Symptome in fünf Schweregraden: Fieber, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Husten, Schnupfen, Halsschmerzen, Ohrenscherzen, Schwitzen. Weiters erhielten die TeilnehmerInnen ein Tagebuch, um die Einnahme der Medikation sowie das Auftreten und den Schweregrad grippaler Infekte (Grippescore) zu dokumentieren.

Nach zwölf Wochen wurden alle TeilnehmerInnen zur Abschlussuntersuchung eingeladen, die Studienmedikation zurückgenommen und ein Fragebogen zur Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit der Prüfsubstanz eingesetzt. Die SF-36-Fragebögen wurden von allen TeilnehmerInnen zu Beginn und zu Studienende ausgefüllt.

Die Compliance wurde während der Studie anhand des Teilnehmertagebuchs und nach der Studie durch Zählen der retournierten Kapseln durch eine von der Studie unabhängige Person geprüft.

Statistik

Die Kalkulation der Gruppengröße erfolgte auf Basis folgender Annahmen: als Faktor $k(\alpha/\beta)$ wird bei $\alpha = 5\%$ und $\beta = 20\%$ laut Tabelle ein Wert von 15.698 angenommen [24]. Als Erfolg wird die Verringerung der Krankheitstage um einen Tag angesehen, das entspricht bei

angenommenen sieben Krankheitstagen in drei Monaten einer Reduktion um nahezu 15% (exakt: 14,29%). Für die Standardabweichung der individuellen Differenzen der Krankheitstage (σ) wird der Faktor 2 festgelegt. Damit ergibt sich für die benötigte Fallzahl (n) ein Wert von 62,78. Die Untergrenze wird damit bei 65 Probanden festgesetzt.

Die Datenanalyse wurde nach Intention-to-treat (ITT) und per Protokoll (PP) durchgeführt. Von den ausgeschlossenen TeilnehmerInnen lagen keine abschließenden Ergebnisse, insbesondere auch zu Anzahl und Schwere grippaler Infekte, vor und konnten daher im Vergleich zu Studienende nicht berücksichtigt werden.

Die Daten wurden mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Verteilung überprüft und entsprechende Darstellungen bzw. Tests für normalverteilte Daten (t-Test für unabhängige und abhängige Daten) und für nicht-normalverteilte Daten (Mann-Whitney U-Test und Wilcoxon Test) verwendet. Häufigkeiten wurden mittels Vierfeldertabelle dargestellt und statistische Unterschiede mittels Chi-

Quadrat-Test berechnet. Es wurden nur zweiseitige p-Werte berücksichtigt und ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Analysen erfolgten mittels Medcalc 12.3 (www.medcalc.be).

ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 100 TeilnehmerInnen zu gleichen Teilen in die beiden Prüfgruppen randomisiert. Während der Laufdauer der Studie zogen 20 Teilnehmer (8 aus der Placebo- und 12 aus der Verumgruppe) ihr Einverständnis zurück oder wurden wegen mangelnder Compliance ($< 80\%$) ausgeschlossen. Somit bestand die ITT-Studienpopulation aus 80 TeilnehmerInnen, 38 in der Verum- und 42 in der Placebogruppe. Die Drop-out-Rate war zwischen Placebo- und Verumgruppe statistisch nicht unterschiedlich ($p = 0,45$).

Die Charakteristika aller 100 TeilnehmerInnen waren zu Baseline zwischen Verum- und Placebogruppe vergleichbar (Tab. 1). Das mittlere Alter war in beiden Gruppen etwa 38 Jahre und der

BMI lag mit circa 23 kg/m^2 im Normalbereich. Die Compliance war in beiden Gruppen mit einem Median von je 100% vergleichbar. Bezüglich akuter oder anamnestischer grippaler Infekte der letzten zwölf Monate gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe (Tab. 1).

Neu auftretende grippale Infekte

Insgesamt traten 113 grippale Infektionen in der Placebogruppe und 60 grippale Episoden in der Verumgruppe auf. Die TeilnehmerInnen der Verumgruppe litten mit 1,6 Infekten in zwölf Wochen signifikant ($p = 0,0003$) seltener (41%) an einem Infekt als jene der Placebogruppe mit 2,7 grippalen Episoden.

Der Schweregrad grippaler Infekte wurde mittels Grippescore im Teilnehmertagebuch erfasst und auf Wochenbasis für die TeilnehmerInnen beider Gruppen ausgewertet. Bedingt durch die geringe Anzahl grippaler Infekte in der Verumgruppe wurde der Grippescore über die gesamte Therapiedauer für beide Gruppen berechnet. Diese Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied

Tab. 2: Gesundheitszustand der Teilnehmer zu Studienbeginn, ITT-Population

	Placebo			Verum			P-Wert*
	Median	25 P	75 P	Median	25 P	75 P	
Körperliche Funktionsfähigkeit	95	90	100	98	95	100	0,08
Körperliche Rollenfunktion	100	75	100	100	50	100	0,72
Körperliche Schmerzen	74	51	100	84	51	100	0,27
Allgemeine Gesundheit	72	57	82	72	64	82	0,48
Vitalität	60	45	70	65	45	80	0,11
Soziale Funktionsfähigkeit	88	63	100	100	75	100	0,44
Emotionale Rollenfunktion	100	100	100	100	92	100	0,68
Psychisches Wohlbefinden	76	64	84	80	64	88	0,33

Dargestellt sind transformierte Skalenwerte von 0–100. Ein höherer Zahlenwert drückt einen besseren Gesundheitszustand aus. Werte sind Median und 25.–75. Perzentile. *P-Wert von Mann-Whitney U-Test

($p = 0,76$) im Grippescore zwischen Verum- und Placebogruppe.

Grippebedingte Fehltag

Insgesamt waren 30 Krankenstandstage in der Placebo- und 18 in der Verumgruppe zu verzeichnen. Die mittlere Dauer des Krankenstands war mit $2,5 \pm 3,6$ Tagen in der Placebogruppe der mit $1,5 \pm 2,2$ Tagen in der Verumgruppe statistisch nicht unterschiedlich ($p = 0,42$).

Infektdauer

Die Summe aller Tage mit grippalen Infekten war hingegen mit 342 Tagen in der Placebogruppe signifikant höher als in der Verumgruppe mit 120 Tagen. Die mittlere Anzahl der Infekttage über zwölf Wochen betrug in der Placebogruppe $28,5 \pm 13,6$ Tage vs. $10,0 \pm 6,7$ Tage in der Verumgruppe ($p = 0,0003$) und ist in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Gesundheitszustand, gemessen mittels SF-36, unterschied sich zu Studienbeginn statistisch nicht signifikant ($p >$

$0,05$) zwischen den beiden Prüfgruppen (Tab. 2). Zu Studienende hingegen waren sechs der acht Skalen (körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden) des SF-36 in der Verumgruppe signifikant besser als in der Placebogruppe (Tab. 3).

Verträglichkeit, Wirksamkeit

Die Verträglichkeit der Prüfsubstanz wurde zu Studienende von den TeilnehmerInnen global als „gut“ bis „sehr gut“ beurteilt. Keiner der TeilnehmerInnen hat zu Studienende von konkreten Beschwerden nach der Einnahme der Prüfsubstanz berichtet. In der Verumgruppe war die Beurteilung der Verträglichkeit geringfügig besser ($p = 0,045$) als in der Placebogruppe (Abb. 2).

Bei Studienende wurde ebenfalls die globale Wirksamkeit beurteilt. Die TeilnehmerInnen der Verumgruppe beurteilten die Wirksamkeit der Prüfsubstanz signifikant ($p < 0,0001$) besser als die TeilnehmerInnen der Placebogruppe (Abb. 3).

DISKUSSION

Die Einnahme der Mikronährstoffkombination war in der Verumgruppe mit einer um 41% geringeren Infektrate assoziiert. Die Krankenstandstage infolge grippaler Infekte sowie deren Schweregrad waren hingegen nicht signifikant mit der Therapieform verbunden. Ein deutlicher Therapieeffekt war jedoch bei der Anzahl an Tagen mit grippalen Symptomen zu beobachten. Diese Infekttage waren in der Verumgruppe mit 120 Tagen signifikant seltener als in der Placebogruppe mit 342 Tagen. Die Verringerung der Infektzahl und Infekttage durch das Verum wird durch ein verbessertes körperliches und seelisches Wohlbefinden reflektiert, wie an den Ergebnissen des SF-36 abzulesen ist.

Die Laufzeit der vorliegenden Studie wurde in den Spätwinter und Frühling gelegt, um eine hohe Infektrate zu erzielen. Möglicherweise wären durch einen früheren Beginn der Studie im Hochwinter mehr Infekte und ein noch deutlicherer Therapieeffekt zu beobachten gewesen.

Die Wahl von Anzahl, Dauer und Schweregrad grippaler Infekte als primä-

Tab. 3: Gesundheitszustand der Teilnehmer zu Studienende

	Placebo			Verum			P-Wert*
	Median	25 P	75 P	Median	25 P	75 P	
Körperliche Funktionsfähigkeit	100	90	100	100	95	100	0,21
Körperliche Rollenfunktion	100	100	100	100	100	100	0,002
Körperliche Schmerzen	79	52	100	100	74	100	0,03
Allgemeine Gesundheit	75	62	87	91	77	100	< 0,0001
Vitalität	65	50	75	80	70	90	0,0002
Soziale Funktionsfähigkeit	100	75	100	100	100	100	0,0007
Emotionale Rollenfunktion	100	100	100	100	100	100	0,08
Psychisches Wohlbefinden	80	68	88	88	84	96	0,0002

Dargestellt sind transformierte Skalenwerte von 0–100. Ein höherer Zahlenwert drückt einen besseren Gesundheitszustand aus. Werte sind Median und 25. – 75. Perzentile. *P-Wert von Mann-Whitney U-Test

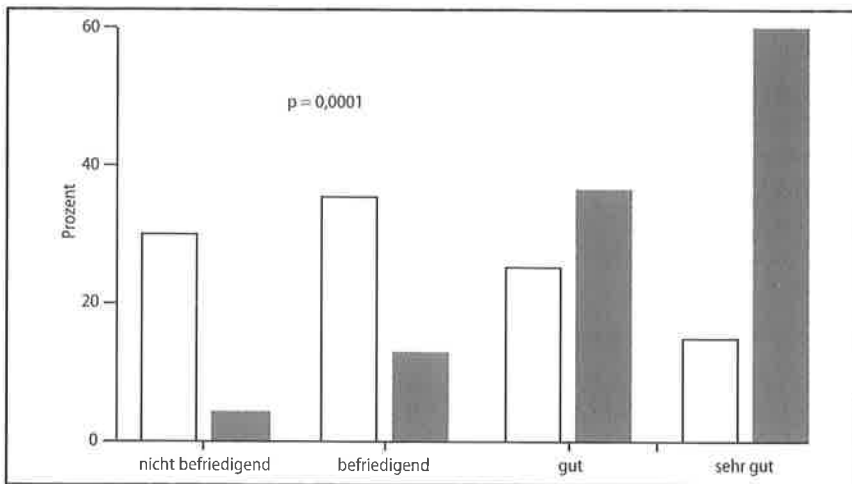


Abb. 3: Globale Beurteilung der Wirksamkeit durch die TeilnehmerInnen; Werte sind Prozent der TeilnehmerInnen je Beurteilung für die Placebo- (weiß) und Verumgruppe (grau).

re Endpunkte beruht auf einer subjektiven Einschätzung durch die Studienteilnehmer. Diese Selbstbeurteilung von Symptomen, vor allem wenn sie nur leicht ausgeprägt sind, macht die Dauer eines Infektes nur schwer fassbar. Allerdings wäre eine objektive Erfassung grippaler Symptome durch Dritte bei einer Studiendauer von drei Monaten nicht durchführbar. Durch die doppelblinde Natur der Studie sollte aber die Erfassung der grippalen Symptome keinem Bias unterliegen und durch die tägliche Erfassung im Tagebuch zuverlässige Daten liefern. Der SF-36-Fragebogen erlaubt eine reproduzierbare und zuverlässige Beurteilung des gesundheitlichen und seelischen Wohlbefindens. Auch hier waren, bei allerdings hohem Ausgangsniveau, günstige Effekte durch das Verum festzustellen. Dieser Befund bestärkt die im Bereich Infektrate und Infektdauer gefundenen Therapieeffekte.

Selbstbeurteilung führt zu größerer Schwankungsbreite der Daten

Die subjektive Einschätzung des Schweregrades eines grippalen Infektes führt zu einer größeren Schwankungsbreite der Daten. Auch waren vor allem in der Verumgruppe die absoluten Infektzahlen gering, so dass eine Auswertung des Schweregrades auf Wochenbasis statistisch nicht sinnvoll erschien. Daher

wurde der Grippe-score für jede Gruppe über die gesamte Studiendauer berechnet und verglichen. Der summierte Schweregrad grippaler Episoden über zwölf Wochen war durch die Therapie nicht beeinflusst.

Therapieeffekt nicht auf einzelne Wirksubstanzen zurückzuführen

Der beobachtete Therapieeffekt lässt sich aufgrund der komplexen Natur des verwendeten Präparates nicht auf einzelne Wirksubstanzen zurückführen. In Summe kann die Prüfsubstanz als antiviral, antioxidativ und immunstabilisierend bezeichnet werden. Dass eine antioxidative Behandlung mit aus natürlichen Rohstoffen gewonnenen Produkten signifikante Effekte auf die Konzentration von Antioxidanzien im Serum oder auf Marker des oxidativen Stresses haben, zeigt eine Reihe von Studien zu gemischten Obst- und Gemüseextrakten, die kürzlich in einem Review zusammengefasst wurden [8].

Cistus-incanus-Extrakt

Der im Prüfpräparat enthaltene polyphenolreiche Cistus-*incanus*-Extrakt kann das Wachstum und die Vermehrung von Viren hemmen und diese auch inaktivieren, wie an Zellkulturen und im Mausmodell für ein Vogelgrippe-A-Virus (H7N7) gezeigt worden ist [6]. Die Wir-

kung des Cistus-Extrakts dürfte durch dessen Bindung an die Virosoberfläche und konsekutive Bindungshemmung an Zellrezeptoren begründet sein [7]. Die Wirkung des Cistus-Extrakts konnte 2009 auch an Menschen gezeigt werden [14]. Der Schweregrad grippaler Infekte, als auch C-reaktives Protein als Entzündungsmarker, wurden durch die Polyphenolbehandlung signifikant gesenkt [14]. Die Behandlung mit ebenfalls sehr polyphenolreichem grünem Tee ergab weniger deutliche Effekte [15]. Schütz et al. konnten 2010 Kurzeffekte eines polyphenolhaltigen Getränkes auf akute grippale Infekte demonstrieren. Patienten mit einem akuten (< 24 h) andauernden Infekt wurden mit Placebo oder dem polyphenolhaltigen Getränk über zehn Tage therapiert. In der Verumgruppe war ein deutlicherer Abfall der Grippe-symptome zu beobachten. Zu Therapieende waren unter Verum signifikant mehr Patienten beschwerdefrei als unter Placebo [23].

Vitamine, Carotinoide, Flavonoide und Spurenelemente

Das Prüfpräparat enthält auch die antioxidativ wirkenden Vitamine C und E, Carotinoide, Flavonoide sowie die Spurenelemente Zink und Selen in einer die Referenzwerte (Recommended Daily Allowances, RDA) deutlich übersteigenden Konzentration. Die im Prüfpräparat eingesetzten Dosierungen von Vitaminen und Mineralstoffen liegen innerhalb der von verschiedenen Expertengruppen angegebenen Safe Upper Intake Levels [19]. Der Tolerable Upper Intake Level (kurz UL) bezeichnet die maximale langfristige Gesamtzufuhr eines Nährstoffes, die auch für sensitive Personen einer gesunden Bevölkerungsgruppe kein Risiko für die Entwicklung von Gesundheitsbeeinträchtigungen beinhaltet [2]. In einer kontrollierten 5-Jahresstudie konnten Sasazuki et al. zeigen, dass hochdosierte Vitamin-C-Gaben von 500 mg (entspricht 625% RDA) täglich die Infektrate bei chronischen Gastritis-Patienten signifikant senken kann. Die Therapie hatte allerdings keinen Einfluss auf Dauer und

Schweregrad der grippalen Episoden [21]. Die Gabe von Vitamin E wurde in einer kontrollierten klinischen Studie an älteren Personen über ein Jahr lang untersucht [18]. Es wurden alle Teilnehmer täglich mit Vitaminen und Spurenelementen versorgt; die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich eine Kapsel mit 200 IU Vitamin E. Die Autoren konnten keine Auswirkungen der Vitamin-E-Gabe auf die Anzahl der Tage mit Infektionen der unteren oder oberen Atemwege ausmachen. Jedoch fanden sie unter Vitamin-E-Gabe eine signifikant geringere Inzidenz von grippalen Infekten [18]. Vitamin E in Form von Lebertran und in Kombination mit einem Multivitamin-Mineralstoffpräparat konnte die Anzahl von respiratorischen Infekten der oberen Atemwege bei Kleinkindern senken [17].

Ähnliche Effekte wurden auch in den Niederlanden bei älteren Personen bezüglich der Carotinoid-Konzentration im Plasma festgestellt [25]. Die Kohorte mit den höchsten Carotinoid-Konzentrationen hatte weniger akute respiratorische Infekte als die Personen mit den niedrigsten Carotinoid-Werten. Die Autoren konnten aber ebenfalls keine Assoziation zum Schweregrad der Infektion feststellen [25].

Die Effekte einer Zink-Supplementation auf grippale Infekte wurden in mehreren Studien untersucht und kürzlich zusammengefasst [13]. Der Autor kommt zu dem Schluss, dass nur höherdosiertes Zink eine günstige Wirkung auf die Infektionsdauer hat. In einer groß angelegten kontrollierten Studie an älteren Personen in Frankreich wurde die Wirkung niedrig dosierten Zinks und Selens auf den Status des Immunsystems und auf grippale Infekte untersucht, ohne eindeutige Ergebnisse liefern zu können [10].

Mikronährstoffkombinationen in praxi oft erfolgreich

Aus pharmakologischer Sicht mag die Heterogenität und Vielfalt der eingesetzten Mikronährstoffe im Prüfpräparat unbefriedigend erscheinen, da sich die Interpretation der positiven Effekte des

eingesetzten Präparates nicht auf Pharmakon-Rezeptor-Wirkungen reduzieren lassen.

Ernährungsmedizinische Therapieansätze mit hochkomplexen Mikronährstoff-Formeln mögen daher zwar schwer im Sinne pharmakologischer Studiendesigns interpretierbar sein, führen in praxi aber viel häufiger zum therapeutischen Erfolg [1, 3, 9, 22]. Der Grund für dieses scheinbar positive Paradoxon liegt einerseits in den komplexen, physiologischen Nährstoffbedürfnissen des Immunstoffwechsels und andererseits in der daraus folgenden Notwendigkeit, die nutriologische Verbesserung der Immunkompetenz nicht mit isolierten Einzel-Mikronährstoffen, sondern nach physiologischen Gesichtspunkten anzusetzen.

Fazit

Obwohl im Rahmen dieser Studie die Einnahme des komplexen nutriologischen Prüfpräparates mit einer signifikanten Reduktion der Inzidenz grippaler Infekte sowie deren Dauer assoziiert war, sollten der präventive und therapeutische Effekt der getesteten Mikronährstoffkombination durch weitere Studien untersucht werden.

Reduction of influenza-like infections by a phytoextract-vitamin-combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study

Background: Recurrent infections are signs of a weakened immune system, and can be traced to a lack of vitamins and minerals. The objective of this study was to investigate the effect of a nutriological combination of vitamins, trace elements and phytochemicals on the incidence and duration of influenza-like infections.

Methods: Healthy subjects at risk of increased infection exposure took part in a randomized, double-blind, placebo controlled study, each involving a supplementation period of 12 weeks. The occurrence and severity of influenza-like infections and resort to study medication was documented by diary entries. SF-36 questionnaires to measure the health-related quality of life were completed at the start and end of the study. At final examination compliance was examined with respect to returned study medication, diaries and a questionnaire administered to evaluate the effect, safety, and tolerability of the test substance.

Results: Of 100 randomized participants, 80 (38 test treatment and 42 placebo) completed the study according to the protocol. In the test treatment group there were 60 influenza-like infections (1.6 infections/12 weeks), significantly fewer ($p = 0.0003$) compared with the placebo group with 113 episodes (2.7

infections/12 weeks). Further, the average number of days that the infection lasted was shorter in the test treatment group at 10.0 ± 6.7 days, which was significantly shorter ($p = 0.0003$) than the placebo group at 28.5 ± 13.6 days. The influenza-like symptom score and the mean duration of sick leave did not differ statistically between groups. Participants in the test treatment group assessed the global effectiveness of the test substance significantly better ($p < 0.0001$) than the participants of the placebo group. At the beginning of the study there was no difference between groups with respect to SF-36 results. However, at the completion of the study 6 of the 8 scales of SF-36 in the test treatment group were significantly better compared with the placebo group.

Conclusion: In summary, consumption of the complex nutriological test preparation was associated with a significant reduction in the incidence of influenza-like infections, as well as their duration, and it was associated with significantly improved vitality, social functioning, and psychological well-being.

Keywords: Influenza-like infections – Immune system – Polyphenol – Vitamin C – Vitamin E – Antioxidants – Micronutrient combination

LITERATUR

1. Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC, Foley KL, Michielutte R. Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 138 (2003), 365–371.
2. Broenstrup A. Zusammenstellung von tolerierbaren oberen Zufuhrmengen für Makro- und Mikronährstoffe. Stand März 2006. <http://www.dge.de/pdf/ws/Zusammenstellung-UL-Makro-und-Mikronaehrstoffen.pdf> (aufgesucht am 31.10.2012).
3. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 340 (1992), 1124–1127.
4. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr* 56 Suppl 3 (2002), S73–76.
5. Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) (2007).
6. Droebner K, Ehrhardt C, Poetter A, Ludwig S, Planz O. CYSTUS052, a polyphenol-rich plant extract, exerts anti-influenza virus activity in mice. *Antiviral Research* 76 (2007), 1–10.
7. Ehrhardt C, Hrinčius ER, Korte V, et al. A polyphenol rich plant extract, CYSTUS052, exerts anti influenza virus activity in cell culture without toxic side effects or the tendency to induce viral resistance. *Antiviral Research* 76 (2007), 38–47.
8. Esfahani A, Wong JMW, Truan J, et al. Health effects of mixed fruit and vegetable concentrates: a systematic review of the clinical interventions. *JAM Coll Nutr* 30 (2011), 285–294.
9. Fuchs N, Markolin G, Kuklinski B, et al. Results of an open study for evaluating the effectiveness and tolerance of adjuvant administration of the ISF nutrient program in HIV positive patients. *Wien Med Wochenschr.* 146 (1996), 483–493.
10. Girodon F, Galan P, Monget AL, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *MIN. VIT. AOX. geriatric network. Arch Int Med* 159 (1999), 748–754.
11. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet* 361 (2003), 51–59.

12. Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell LO. Allergic rhinitis and the common cold – high cost to society. *Allergy* 65 (2010), 776–783.
13. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J* 5 (2011), 51–58.
14. Kalus U, Grigorov A, Kadecki O, Jansen J-P, Kiese-wetter H, Radtke H. *Cistus incanus* (CYSTUS052) for treating patients with infection of the upper respiratory tract. A prospective, randomised, placebo-controlled clinical study. *Antiviral Research* 84 (2009), 267–271.
15. Kalus U, Kiese-wetter H, Radtke H. Effect of CYSTUS052 and green tea on subjective symptoms in patients with infection of the upper respiratory tract. *Phytotherapy Research* 24 (2010), 96–100.
16. Klotz L-O, Kröncke K-D, Buchczyk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr* 133 (2003), 1448S–1451S.
17. Linday LA, Shindldecker RD, Tapia-Mendoza J, Dolitsky JN. Effect of daily cod liver oil and a multivitamin-mineral supplement with selenium on upper respiratory tract pediatric visits by young, inner-city, Latino children: randomized pediatric sites. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113 (2004), 891–901.
18. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 292 (2004), 828–836.
19. Ministry of Family and consumer Affairs/Danish Veterinary and Food Administration., Division for Nutrition: Safe upper intake levels for vitamins and minerals, 26.9.2006. http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/documents/denmark_annex2.pdf (aufgesucht am 31.10.2012).
20. Nantz MP, Rowe CA, Nieves C, Percival SS. Immunity and antioxidant capacity in humans is enhanced by consumption of a dried, encapsulated fruit and vegetable juice concentrate. *J Nutr* 136 (2006), 2606–2610.
21. Sasazuki S, Sasaki S, Tsubono Y, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 60 (2006), 9–17.
22. Schmoranz F, Fuchs N, Markolin G, Carlin E, Sakr L, Sommeregger U. Influence of a complex micronutrient supplement on the immune status of elderly individuals. *Int J Vitam Nutr Res* 79 (2009), 308–318.
23. Schütz K, Sass M, de With A, Graubaum H-J, Grünwald J. Immune-modulating efficacy of a polyphenol-rich beverage on symptoms associated with the common cold: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centric clinical study. *Br J Nutr* 104 (2010), 1156–1164.
24. Schumacher M, Schulgen G. *Methodik klinischer Studien*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2008.
25. Van der Horst-Graat JM, Kok FJ, Schouten EG. Plasma carotenoid concentrations in relation to acute respiratory infections in elderly people. *Br J Nutr* 92 (2004), 113–118.

Die Datenerhebung, Analyse und editorielle Assistenz wurde durch die Ökopharm GmbH, Salzburg/Austria gesponsert.

Für die Verfasser:

Dr. med. univ. et Dr. sc. med.

Dietmar Rösler

Institut für Nährstofftherapie Lungau

A-5585 Unternberg, Moosham 29

Tel.: +43 (0) 6476 805-600

Fax: +43 (0) 6476 805-666

E-Mail: office@intl.at

Zusatztable 1. Zusammensetzung des Verums* (Tagesdosis = 3 Kapseln)

	Immunrelevante physiologische Funktion	pro Tagesdosis (= 3 Kapseln)	RDA**
Cistus-Plantovir®	Virus-Hemmung	50,0 mg	
standardisiert auf Gesamtpolyphenole	Amphiphile Antioxidanzien	32,5 mg	
Biologisch aktive Vitamine (aus PHYTO-PANMOL®-B-KOMPLEX)			
Vitamin B1: als Aneurin, TPP, TTP	Mitochondrialer Cofaktor im Citratzyklus	4,2 mg	380%
Vitamin B2: als Riboflavin, FMN, FADH	Cofaktor der Glutathionreduktase	4,8 mg	342%
Vitamin B3: als Niacin, NADH, NADPH	Strukturbestandteil der Antioxidanzien NADH und NADPH	24,0 mg	150%
Vitamin B5: als Pantothensäure, Coenzym A	Strukturbestandteil von Coenzym A	18,0 mg	300%
Vitamin B6: als Pyridoxin, Pyridoxol, Pyridoxamin	Cofaktor zellulärer Transaminasen	6,0 mg	427%
Vitamin B7: als Biotin, Biocytin	Strukturbestandteil von Carboxylasen	446 mcg	890%
Folsäure: als Folsäure, Folate	Methylgruppeldonator	600 mcg	300%
Vitamin B12: als Cyanocobalamin, Methylcobalamin	Regeneration oxidierten Glutathions	3 mcg	123%
Vitamin E		30,0 mg	250%
Vitamin E: als Tocopherol	Steigerung der zellulären Immunantwort (NK-Zellen)	2,1 mg	
Tocotrienole	Lipophile Antioxidanzien	2,4 mg	
Carotinoide: als Alpha-Carotin	Lipophiles Antioxidans	0,07 mg	
Beta-Carotin	Provitamin A (Zelldifferenzierung)	2,0 mg	
Lutein	Lipophiles Antioxidans	1,0 mg	
Zeaxanthin	Lipophiles Antioxidans	0,06 mg	
Andere Carotinoide		0,04 mg	
Vitamin C	Unspezifisches hydrophiles Antioxidans	180,0 mg	225%
Vitamin K	Lipophiles Antioxidans	30 mcg	40%
Vitamin D3	Zelldifferenzierung	20 mcg	400%
Mineralstoffe und basische Elektrolyte			
Magnesium	Elektrolythomöostase	100,0 mg	27%
Natrium		23,6 mg	
Spurenelemente			
Zink	Strukturbestandteil der Superoxiddismutase (SOD)	15,0 mg	150%
Eisen	Funktionsbestandteil enzymatischer Antioxidanzien (Flavoproteine, Katalasen, Peroxidasen)	14,0 mg	100%
Mangan	Strukturbestandteil der Superoxiddismutase (SOD)	2,0 mg	100%
Kupfer	Strukturbestandteil von Metallothionein und SOD	500 mcg	50%
Selen	Strukturbestandteil der Glutathionperoxidase	100 mcg	182%
Molybdän	Cofaktor der Xanthinoxidase	80 mcg	160%
Chrom	Glucosetoleranzfaktor GTF	60 mcg	150%
Weitere wertbestimmende Faktoren			
Bioflavonoide	Amphiphile Antioxidanzien	60,0 mcg	
Lycopin	Lipophiles Antioxidans	300 mcg	

*Handelspräparat in Österreich: Immun44®; **RDA = Recommended Daily Allowances

