



Der Pflanzenextrakt Cystus052 blockiert Grippeviren

Stephan Ludwig

► Die Virusgrippe – eine der letzten großen Seuchen unserer Zeit

Influenza-A-Virusinfektionen von Mensch und Tier stellen nach wie vor ein großes medizinisches Problem dar. Neben den jährlich auftretenden epidemischen Ausbrüchen beim Menschen, die in jeder Saison allein in Deutschland zu mehreren Tausend Todesfällen und großen ökonomischen Verlusten führen, haben diese Viren auch ein pandemisches Potenzial (1). Grippepandemien haben im vergangenen Jahrhundert Millionen von Todesfällen verursacht. Auch wenn die erste Grippepandemie des 21. Jahrhunderts im Jahr 2009 relativ mild verlaufen ist, sollte dies nicht über die ständige Gefahr des Auftretens neuer und aggressiver Grippeerreger hinwegtäuschen. Auch die sporadischen, aber seit 2003 nach wie vor regelmäßig auftre-

tenden Infektionen von Menschen durch die hochpathogenen H5N1-Vogelgrippeviren mit sehr hoher Mortalität sollten als Warnzeichen verstanden werden. Die WHO ist davon überzeugt, dass wieder eine weltweite Pandemie ausbrechen wird. Die Frage ist also nicht ob, sondern wann dieses Ereignis eintreten wird.

► Prophylaxe und Therapie gegen Grippeviren – die aktuelle Situation

Die hohe Wandlungsfähigkeit von Grippeviren macht es notwendig, jährlich neue Impfstoffe gegen die epidemisch zirkulierenden Influenza-Viren zu produzieren, die aufgrund der Vorhersagen mehr oder auch weniger effektiv sein können. Beim Auftauchen völlig neuartiger Grippeviren ist die Situation noch komplizierter. Bei-

spielsweise ist es nicht sinnvoll, derzeit Impfstoffe gegen H5N1 zu produzieren, da man noch nicht weiß, ob und welche Virusvariante das Potenzial haben wird, sich in der menschlichen Population auszubreiten. Noch deutlicher wird das Problem bei der weltweiten Ausbreitung eines pandemischen Virus wie im Jahr 2009. Hier benötigt man immer noch mindestens 4–6 Monate, bis genügende Mengen eines Impfstoffs zur Verfügung stehen. Daher hat uns die Pandemie von 2009 sehr deutlich gezeigt, dass Impfungen keine Option für die Frühphase eines pandemischen Ausbruchs sind.

Ähnlich problematisch sieht die Situation bei antiviralen Medikamenten aus. Zugelassen für die breite Nutzung sind derzeit nur die Neuraminidase-Hemmer Osetamivir (Tamiflu®) und Zanamivir (Relenza®) (Abb. 1A). Gegen das darüber hinaus zugelassene Amantadin (Abb. 1A) haben Influenza-Viren bereits Resistenzen entwickelt, sodass beispielsweise die amerikanischen Gesundheitsbehörden von der Verwendung dieses Medikaments abraten (2). Resistenzen werden jedoch zunehmend auch für das weit verbreitete Osetamivir zum Problem. Schon vor einigen Jahren wurde in einer Studie bei Kindern gezeigt, dass die Resistenzraten die Angaben des Herstellers aus eigenen Studien um ein Vielfaches überstiegen (3). Auch sind bereits vermehrt resistente H5N1-Varianten aufgetreten, die beim Menschen schon zu Todesfällen geführt haben. Überdeutlich wird die Resistenzproblematik seit 2007, als in hohem Ausmaß resistente saisonale humanpathogene H1N1-Viren aufgetaucht sind, die in den Folgejahren zu einer flächendeckenden Resistenz dieses Virussubtyps in

ZUSAMMENFASSUNG

Infektionen mit Influenza-A-Viren (»Virusgrippe«) sind nach wie vor eine große gesundheitliche Bedrohung für die Menschheit. Die letzte, relativ mild verlaufene Influenza-Pandemie im Jahr 2009 hat deutlich gezeigt, dass Impfstoffe für die Frühphase einer Pandemie keine Option darstellen. Auch die derzeit zugelassenen antiviralen Medikamente sind kritisch zu sehen, da eine ständige Zunahme von resistenten Influenza-Virusvarianten zu beobachten ist. Dies zeigt, dass wir dringend neue antivirale Agenzien gegen die Influenza benötigen. Pflanzenprodukte aus der traditionellen Medizin können hier eine sichere und wirksame Alternative sowohl für die Therapie als auch für die Prophylaxe sein. Dieser Übersichtsartikel stellt den Pflanzenextrakt Cystus052 aus der graubehaarten Zistrose in den Mittelpunkt, für den nicht nur eine Wirkung gegen Grippeviren gezeigt wurde, sondern der auch über einen neuartigen antiviralen Mechanismus wirkt: Die Viren werden durch eine nicht-pharmakologische Wechselwirkung mit den Extraktbestandteilen am Eindringen in die Wirtszelle gehindert.

Schlüsselwörter

Influenza, Virus, *Cistus incanus* L., Wirkmechanismus

der gesamten nördlichen Hemisphäre geführt haben (4). Daher kann man durchaus davon ausgehen, dass ein in Zukunft neu auftretendes Grippevirus bereits resistent gegen Tamiflu® oder Relenza® sein könnte. Dass zudem seit einiger Zeit Präparate wie Tamiflu® wegen angeblich großer Nebenwirkungen und Zweifel an der Wirksamkeit aufgrund neuer Auswertungen veröffentlichter Studien bei Fachleuten stark in der Kritik stehen, sei hier nur am Rande erwähnt (5).

Fachleute sind sich daher einig: Es besteht der dringende Bedarf an neuen und sicheren Grippemitteln, die schnell zur Verfügung stehen und die keine Tendenz zur Ausbildung von viralen Resistenzen aufweisen.

➤ Polyphenolhaltige Pflanzenprodukte mit antiviraler Aktivität

Aufgrund der aktuellen Situation rücken Pflanzenprodukte aus der traditionellen Medizin zur Abwehr von Grippeviren mehr und mehr in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen (6). Besonders befördert wird diese Entwicklung auch durch die aktuelle »Public Health Research Agenda for Influenza« der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die in ihren Forschungsempfehlungen zu neuen Interventionsstrategien ausdrücklich die Erforschung von Natur-

produkten gegen Influenza mit einschließt (7). Obwohl es eine Vielzahl von Untersuchungen zur antiviralen Aktivität von Pflanzenprodukten gibt, ist die Anzahl der Studien, welche die Mechanismen im Detail erforschen und die eine Wirksamkeit im Tiermodell oder Patienten zeigen, leider noch sehr begrenzt.

Ein besonderes antivirales Potenzial scheinen jedoch Pflanzenextrakte mit einem hohen Gehalt an natürlichen Polyphenolen zu haben. Diese Stoffklasse umfasst eine große Gruppe von ca. 8000 verschiedenen Substanzen (8). Das aktuelle Wissen über Absorption, Bioverfügbarkeit und Metabolismus von Polyphenolen ist noch gering. Generell kann jedoch die Aussage getroffen werden, dass niedermolekulare Polyphenole von Zellen aufgenommen werden und hier zumeist eine antioxidative Wirkung haben, während hochmolekulare Polyphenole nicht metabolisiert werden (9). Eine Vielzahl von Untersuchungen deutet auf antivirale oder antibakterielle Wirkungen polyphenolischer Verbindungen (10–13), und mehrere dieser Publikationen weisen eine antivirale Wirkung gegen Influenza-Viren in Zellkultur und Tiermodell nach (14–18).

Während einige polyphenolische Verbindungen, wie beispielsweise das Resveratrol, ein niedermolekulares Polyphenol aus dem Rotwein (19), oder Pflanzenex-

trakte aus *Geranium sanguineum* L. (20) ihre antivirale Wirkung intrazellulär zu entfalten scheinen, wirken andere polyphenolische Pflanzenprodukte durch physikalische Interaktion mit dem Virus und werden nicht von Zellen aufgenommen (21). Beispielsweise binden polyphenolische Catechine aus Grüntee wie Epigallocatechingallat oder Epicatechingallat an das Oberflächenprotein Hämagglutinin von Influenza-Viren (22) und reduzieren damit die Infektiosität der Erreger (23). Mit Cystus052 wurde ein weiterer Pflanzenextrakt identifiziert, für den dieses antivirale Wirkprofil gilt (24) (Abb. 1B).

➤ Cystus052, ein Pflanzenextrakt aus der graubehaarten Zistrose

Die graubehaarte Zistrose (*Cistus incanus* L., auch *C. creticus* L. oder *C. villosus* L.), gehört zur Familie der Zistrosengewächse (Cistaceae) (Abb. 2). Die Gattung *Cistus* ist mit etwa 20 Arten hauptsächlich im Mittelmeerraum verbreitet. Von der Art *Cistus incanus* werden seit Jahrhunderten die zur Blütezeit gesammelten einjährigen oberirdischen Pflanzenteile zu Genusszwecken eingesetzt und arzneilich verwendet (25, 26). Cystus052 ist ein Extrakt aus einer speziellen Varietät von *Cistus incanus*. Der Trockenextrakt wird durch wässrige Extraktion aus den Pflanzenbestandteilen gewonnen und wird als polyphenolreiche

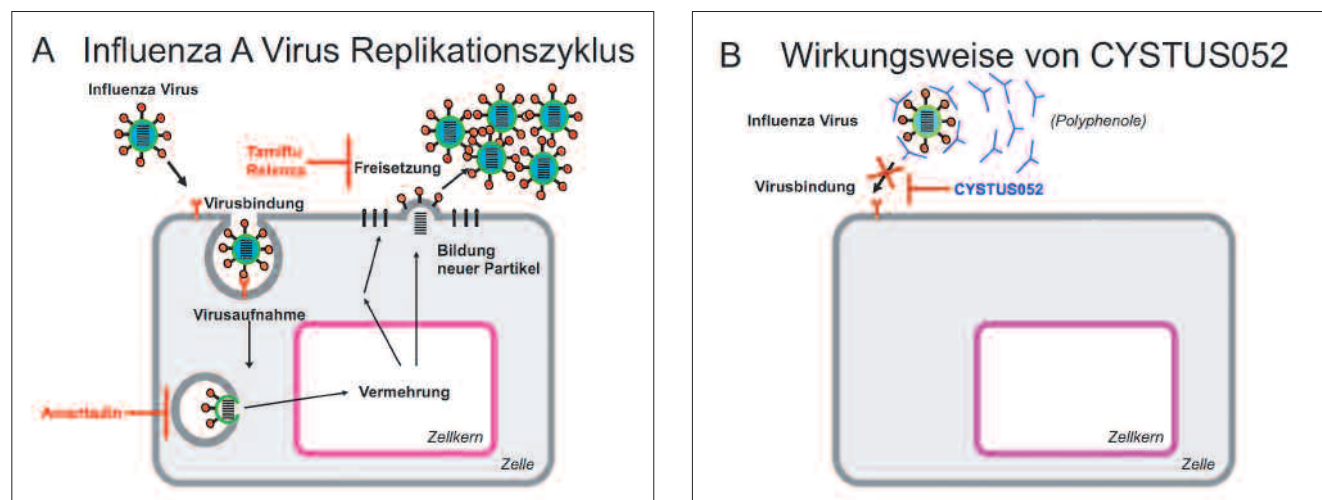


Abb. 1: Antivirale Mechanismen von Oseltamivir und Amantadin im Vergleich zu Cystus052. **A)** Grippeviren binden mit dem Oberflächenprotein Hämagglutinin an die Zelloberfläche, was schließlich zur Aufnahme der Partikel in die infizierte Zelle und zur Vermehrung führt. Die antiviralen Medikamente Amantadin und Tamiflu® bzw. Relenza® können die Aufnahme der Viren nicht verhindern, sondern wirken nach Aufnahme in die Zelle bzw. bei der Freisetzung neuer Viruspartikel. **B)** Die in Cystus052 enthaltenen Extraktbestandteile, vermutlich hochpolymere Polyphenole, binden unspezifisch an die Virusoberfläche und behindern so die Bindungsfähigkeit des viralen Oberflächenproteins Hämagglutinin an die Zellmembran.

Pflanz Zubereitung entweder als Halspastille oder als ■Sud■ vertrieben. Die meisten der wasserlöslichen sekundären Inhaltsstoffe werden der Gruppe der Flavonoide und Polyphenole zugerechnet.

► Cystus052 wirkt antiviral gegen Grippevirus-Infektionen

Im Jahr 2007 wurde in zwei parallelen Studien erstmals eine überraschend starke antivirale Aktivität von Cystus052 gegen humane und aviäre Influenza-Viren in Zellkultur gezeigt (18, 24), u.a. für hochpathogene Erreger der Subtypen H5N1 und H7N7. In der Zwischenzeit konnte die antivirale Wirkung auch für das pandemische H1N1-Virus und weitere Virustypen wie Influenza-B-Viren bestätigt werden, sodass von einer breiten Wirksamkeit der Extrakte auch auf potenzielle neue Influenza-Erreger ausgegangen werden kann. Cystus052-Gabe führte in diesen Untersuchungen, im Gegensatz zum vergleichend verwendeten Virustatikum Amantadin, nicht zur Bildung resistenter Virusvarianten (24). In einer aktuellen Studie, in der die Wirkung von Cystus052 gegen verschiedene in Deutschland isolierte H5N1-Viren vergleichend zu Tamiflu® untersucht wurde, konnte eine starke antivirale Aktivität des Extrakts gegen alle untersuchten H5N1-Viren aufgezeigt werden, auch gegen solche Isolate die phänotypisch resistent gegen Tamiflu® waren (27). Interessanterweise zeigte Cystus052 in diesen

Studien eine bis zu 100-mal stärkere antivirale Aktivität als Tamiflu® in den für Zellkultur üblicherweise verwendeten Konzentrationen (27).

Die in der Zellkultur gezeigte antivirale Aktivität konnte im Tiermodell bestätigt werden: Die Behandlung von Mäusen mit einem Cystus052-Aerosol konnte bei den infizierten Mäusen das Auftreten von Krankheitssymptomen vollständig blockieren (18). Auch die Viruslast in den Lungen der infizierten Tiere war deutlich reduziert (C. Ehrhardt und S. Ludwig, unveröffentlichte Daten).

In der Zwischenzeit wurden auch erste klinische Untersuchungen mit dem Extrakt in einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie bei akuten Infektionen der oberen Atemwege durchgeführt, die in Bezug auf das (allerdings kleine) Influenza-Virus-infizierte Studienkollektiv die Ergebnisse der Zell- und Tierexperimente bestätigen konnte (28).

► Untersuchungen zum Wirkmechanismus von Cystus052

Eine Reihe verschiedener Experimente belegte, dass Cystus052 keinerlei schädigenden Wirkung auf die Wirtszelle hat. So zeigte der Extrakt weder einen Einfluss auf die Morphologie noch auf Proliferation, Metabolismus oder Überlebensfähigkeit von Zellen (24). Diese Beobachtung ist auch

für ein Naturprodukt nicht trivial. Beispielsweise zeigte in parallelen Untersuchungen ein Extrakt aus *Echinacea purpurea*, der auch im Bereich pflanzlicher Mittel gegen grippale Infekte zur Anwendung kommt, selbst in einer 5-fachen Verdünnung der vom Hersteller empfohlenen Konzentration einen deutlich negativen Einfluss auf das Erscheinungsbild und die Vermehrungsfähigkeit der gleichen Zellen (C. Ehrhardt und S. Ludwig, unveröffentlichte Daten).

Das Fehlen einer zellulären Reaktion auf die Behandlung mit Cystus052 bei gleichzeitiger antiviraler Wirkung veranlasste weitere Untersuchungen zum Wirkmechanismus. Insbesondere wurde der Frage nachgegangen, ob der Extrakt in der Lage ist, molekulare Vorgänge in der Zelle zu aktivieren, oder solche Vorgänge, die durch andere Faktoren in Zellen ausgelöst werden (z.B. durch Wachstumsfaktoren oder Zytokine), zu blockieren. Nach der gesetzlichen Definition wären dies Indizien für eine pharmakologische Wirkung des Extrakts.

Ein sehr sensitives Nachweissystem, das schnell auf zelluläre Veränderungen reagiert und auch in körpereigenen Immunreaktionen eine Rolle spielt, ist die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B. Diese Aktivierung lässt sich durch den Abbau des Proteins I κ B nachweisen. Während in den Experimenten das Zytokin TNF (Tumornekrosefaktor) schnell zu einem Abbau von I κ B, also zur Aktivierung des zellulären Signalfaktors NF- κ B führte, war dies für Cystus052 nicht nachweisbar (24). Interessanterweise war der Extrakt umgekehrt auch nicht in der Lage, den TNF-induzierten Abbau von I κ B zu blockieren (24). Dieses Experiment zeigte klar, dass Cystus052 weder intrazellulär wirkt noch durch Wechselwirkung mit dem TNF-Rezeptor auf der Zelloberfläche agiert. Da die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B durch TNF auch über oxidative Intermediate vermittelt wird und mithin durch Antioxidanzien gehemmt werden kann, zeigten diese Experimente gleichzeitig das Fehlen einer antioxidativen Wirkung von Cystus052.

In der Folge wurden eine Reihe weiterer Liganden-Rezeptor-Signalsysteme von Zel-



© Dr. Georgios Pandalis, Glandorf

Abb. 2: Die graubehaarte Zistrose (*Cistus incanus* L.); verwendet werden die oberirdischen Teile.

len auf ihre Beeinflussbarkeit durch Cystus052 untersucht. Beispielfhaft sei hier die Stimulation mit dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) genannt, welcher zur Aktivierung des EGF-Rezeptors und nachfolgender Aktivierung der Kinasen ERK und PI3K führt. Während Cystus052 wiederum keinerlei Effekte zeigte, waren vergleichend eingesetzte natürliche Gerbstoffe, wie Eichenrindenextrakt sehr wohl in der Lage, PI3K-Aktivierung auszulösen, also auf intrazelluläre Signalwege zu wirken (C. Ehrhardt und S. Ludwig, unveröffentlichte Daten). Gleiche Befunde ergaben sich für Rezeptor-Signalwege, die durch das antivirale Zytokin Interferon ausgelöst werden.

➤ Keine pharmakologische Wirkung

Zusammenfassend kann damit das Fazit gezogen werden, dass Cystus052 weder in der Lage ist, rezeptorvermittelte Signale in der Zelle auszulösen, noch die Aktivierung dieser Prozesse durch natürliche Liganden von Rezeptoren zu hemmen. Damit erfüllt Cystus052 definitionsgemäß nicht die Voraussetzungen für eine pharmakologische Wirkung. Zellen scheinen also gewissermaßen inert gegen eine Wirkung dieses Extrakts zu sein.

Da Cystus052 in Analogie zu obigen Befunden auch nicht in der Lage war, die Zugänglichkeit von Virusrezeptoren auf der Zelloberfläche zu maskieren, stellte sich an dieser Stelle die Frage über die eigentliche antivirale Wirkweise des Extrakts. Eine Antwort lieferten Untersuchungen mit Hühnererythrozyten, an die Grippeviren binden und diese dadurch agglutinieren können. Während die Behandlung der Erythrozyten mit Cystus052 keinerlei Hämagglutination bewirkte, konnte durch Vorinkubation von Viren mit dem Extrakt die virusvermittelte Vernetzung effektiv geblockt werden (24). Dies zeigt an, dass durch eine Maskierung der Virusoberfläche mit Extraktbestandteilen die Fähigkeit der Viren, an Zellrezeptoren zu binden, unterbunden wird und somit der Viruseintritt in Zellen gehemmt ist. In mikroskopischen Immunfluoreszenzstudien des Viruseintritts machte sich dieser Effekt durch eine Färbung viraler Bestandteile deutlich,

die an der Zelloberfläche zurückgehalten wurden (24).

Die Übertragbarkeit der In-vitro-Versuche wurde im Tiermodell (Maus) bestätigt: Aerosolische Behandlung mit antiviral wirksamen Konzentrationen von Cystus052 über mehrere Tage zeigte keinerlei Beeinflussung von Körpergewicht, Vitalität oder Körpertemperatur der Versuchstiere (18). Das Ausbleiben dieser Anzeichen deutete darauf hin, dass Nebenwirkungen nicht auftraten (18). Dies könnte durch die fehlende Resorption der aktiven Bestandteile und mithin des Ausbleibens einer systemisch pharmakologischen Wirkung oder metabolischen Aktivierung erklärt werden. Die Tatsache, dass antivirale Wirkung nur durch direkte topische Gabe als Aerosol in die Mauslunge und nicht p.o. zu erzielen war und der Befund, dass Effekte auf eine systemische Immunreaktion ausblieben (18), unterstützen diese Vermutung.

➤ Schlussfolgerungen und Ausblick

Aufgrund des dringenden Bedarfs an neuen Interventionsstrategien gegen die Influenza empfiehlt auch die WHO, einen stärkeren Fokus auf die Untersuchung von Naturprodukten aus der traditionellen Medizin zu legen (7). Cystus052 ist ein vielversprechendes Beispiel für ein solches Produkt: Eine nachweisbare antivirale Aktivität ist hier nach bisherigen Untersuchungen mit dem Fehlen von Nebenwirkungen und dem Ausbleiben von Resistenzen verbunden. Der Wirkmechanismus des Extrakts ist für ein Grippemittel vollkommen neu und bislang in dieser Form noch nicht bekannt. Nach den bisherigen Erkenntnissen kann man für den Extrakt die Eigenschaft postulieren, durch chemisch-physikalische Interaktionen das Virus unspezifisch zu blockieren und damit die Infektion von Zellen zu verhindern (Abb. 1B). Einem solchen unspezifischen Angriff kann sich der Erreger nicht durch Mutation seiner Oberflächenprotein-Gene entziehen, Resistenzen bleiben daher aus. Die »Maskierung« der Virusoberfläche führt zu einer starken antiviralen Wirkung beim gleichzeitigen Ausbleiben von Effekten auf die Wirtszelle, die sich regelrecht inert gegenüber dem Extrakt verhält.

Bleibt die Frage nach der molekularen Identität der wirksamen Extraktbestandteile. Aufgrund von Wirkungsanalogien zu früheren Studien (22, 23) ist es wahrscheinlich, dass hochpolymere Polyphenole dafür verantwortlich sind, das virale Pathogen durch physikalische und reversible Interaktion mit Proteinen an der Virusoberfläche davon abzuhalten, an die Zielzellen zu binden. Die genaue Identität der wirksamen Bestandteile muss allerdings in Fraktionierungsstudien noch abschließend geklärt werden.

Aus der Gesamtschau der in diesem Artikel zusammengefassten Untersuchungen kann man den Schluss ziehen, dass eine Behandlung mit Cystus052 zu keinerlei zellulärer Reaktion führt, insofern der Extrakt definitionsgemäß auch keine pharmakologische Wirkung auf Zellen oder den Organismus hat. Dies ist wahrscheinlich auf die fehlende zelluläre Resorption der wirksamen Extraktbestandteile zurückzuführen.

Die fehlende systemische Aufnahme hat jedoch auch Nachteile: Die Extrakte können nur bei topischer Gabe wirken, beispielsweise durch Inhalation eines Aerosols oder Benetzung der Mundschleimhaut durch Extraktbestandteile. Wie auch tierexperimentell gezeigt, hat eine orale Gabe keine Wirkung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Cystus052 eine vielversprechende neue Option für die antivirale Behandlung von saisonalen und neu auftretenden Grippeviren darstellt. Dies gilt nicht nur für eine mögliche Therapie sondern insbesondere auch – wegen des sehr geringen Nebenwirkungsrisikos – für eine gezielte Prophylaxe, beispielsweise im akuten Expositionsfall.

Prof. Dr. Stephan Ludwig
Institut für Molekulare Virologie (IMV),
Zentrum für Molekularbiologie der
Entzündung (ZMBE)
Westfälische-Wilhelms-Universität Münster
Von-Esmarch-Str. 56
48149 Münster
ludwigs@uni-muenster.de

■ Online
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1286041>

LITERATUR

- 1 Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM et al., eds. *Fields Virology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2007: 1691–1740
- 2 Bright RA, Shay DK, Shu B et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295: 891–894
- 3 Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759–765
- 4 Lackenby A, Thompson CI, Democratis J. The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 626–638
- 5 Jefferson T, Jones MA, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub3
- 6 Ludwig S. Disruption of virus-host cell interactions and cell signaling pathways as an anti-viral approach against influenza virus infections. *Biol Chem* 2011; 392: 837–847
- 7 World Health Organization. WHO Public Health Research Agenda for Influenza. Geneva: WHO; 2010; <http://www.who.int/influenza/resources/research/en/>
- 8 Harborne J. Plant polyphenolics. In: Bell E, Charlwood B, ed. *Encyclopedia of Plant Physiology*. Vol. 8. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1980: 329–395
- 9 Manach C, Scalbert A, Morand C et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727–747
- 10 Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry* 1991; 30: 3875–3883
- 11 Cos P, De Bruyne T, Hermans N et al. Proanthocyanidins in health care: current and new trends. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1345–1359
- 12 Cos P, Vanden Berghe D, De Bruyne T, Vlietinck AJ. Plant substances as antiviral agents: an update (1997–2001). *Current Organic Chemistry* 2003; 7: 1163–1180
- 13 Taguri T, Tanaka T, Kouno I. Antibacterial spectrum of plant polyphenols and extracts depending upon hydroxyphenyl structure. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 2226–2235
- 14 Serkedjieva J. Antiinfective activity of a plant preparation from *Geranium sanguineum* L. *Pharmazie* 1997; 52: 799–802
- 15 Serkedjieva J, Gegova G, Mladenov K. Protective efficacy of an aerosol preparation, obtained from *Geranium sanguineum* L., in experimental influenza infection. *Pharmazie* 2008; 63: 160–163
- 16 Oxford JS, Lambkin R, Guralnik M et al. Pre-clinical in vitro activity of QR-435 against influenza A virus as a virucide and in paper masks for prevention of viral transmission. *Am J Ther* 2007; 14: 455–461
- 17 Oxford JS, Lambkin R, Guralnik M et al. In vivo prophylactic activity of QR-435 against H3N2 influenza virus infection. *Am J Ther* 2007; 14: 462–468
- 18 Droebner K, Ehrhardt C, Poetter A et al. CYSTUS052, a polyphenol-rich plant extract, exerts anti-influenza virus activity in mice. *Antiviral Res* 2007; 76: 1–10
- 19 Palamara AT, Nencioni L, Aquilano K, et al. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J Infect Dis* 2005; 191: 1719–1729
- 20 Murzakhmetova M, Moldakarimov S, Tancheva L et al. Antioxidant and prooxidant properties of a polyphenol-rich extract from *Geranium sanguineum* L. in vitro and in vivo. *Phytother Res* 2008; 22: 746–751
- 21 Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *J Nat Prod* 1996; 59: 205–215
- 22 Song JM, Lee KH, Seong BL. Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Res* 2005; 68: 66–74
- 23 Nakayama M, Suzuki K, Toda M et al. Inhibition of the infectivity of influenza virus by tea polyphenols. *Antiviral Res* 1993; 21: 289–299
- 24 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 Res* 2007; 76: 38–47
- 25 Peterleit F, Kolodziej H, Nahrstedt A. Flavon-3-ols and proanthocyanidins from *Cistus incanus*. *Phytochemistry* 1991; 30: 981–985
- 26 Danne A, Peterleit F, Nahrstedt A. Proanthocyanidins from *Cistus incanus*. *Phytochemistry* 1993; 34: 1129–1133
- 27 Droebner K, Haasbach E, Mueller C et al. The polyphenol rich plant extract CYSTUS052 is highly effective against H5N1 and pandemic H1N1v influenza A virus. *Influenza Other Respi Viruses* 2011; 5 (Suppl. 1): 237–239
- 28 Kalus U, Grigorov A, Kadecki O et al. *Cistus incanus* (CYSTUS052) for treating patients with infection of the upper respiratory tract. A prospective, randomised, placebo-controlled clinical study. *Antiviral Res* 2009; 84: 267–271

SUMMARY

The plant extract Cystus052 blocks influenza viruses

Infections with Influenza A viruses are still a serious burden for mankind. Although the recent influenza pandemic in 2009 took a rather mild course, the relatively long time period since a vaccine was available highlighted the fact, that vaccination is not an option for the early phase of a pandemic outbreak. In addition, the increasing incidence of resistance to the currently licensed influenza drugs indicates the urgent need for novel antiviral agents against influenza. Antiviral acting plant products from traditional medicine could be a promising alternative for prevention and therapy of influenza. This article highlights findings regarding the plant extract Cystus052 from the Mediterranean plant pink rockrose. This extract has been shown to be an efficient antiviral against influenza viruses in cell culture and animals. It acts via a novel mechanism, namely non-pharmacological interaction with the virus particle to prevent entry into host cells.

Key words

Influenza, virus, *Cistus incanus* L., mode of action