



# Von der Virus-Deaktivierung *in vitro* zur klinischen Bedeutung: ein Mundspray bei üblicher Erkältung, das Glycerol und Kabeljau-Trypsin enthält

Tanja Schütt, PhD, Matthias Löhn, PhD

Trypsin in Kombination mit Glycerol zeigte *in-vitro* eine Deaktivierung üblicher Erkältungsviren. Eine Pilotstudie und eine vergleichende multizentrische Studie untersuchten *in-vivo* die Senkung der Viruslast und die Verbesserung der Lebensqualität bei erkälteten Probanden nach Anwendung der Wirkstoffe als Rachenspray. Im Ergebnis zeigte sich eine Senkung der Viruslast, eine Verkürzung der Erkältungsdauer sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Mit dem Herbst beginnt auch die Erkältungssaison mit laufender, verstopfter Nase, trockenem, tiefsitzendem Husten, gelegentlich begleitet von Fieber, Kopfschmerzen oder Gliederschmerzen – das tägliche Geschäft der Apotheken. Da es keine Kausalbehandlung gibt, beziehen sich die Empfehlungen auf die Linderung der individuellen Symptomatik. Sämtliche Symptome sind Anzeichen für ein aktiviertes Immunsystem mit einem eindeutigen

Ziel: dem Kampf gegen die üblichen Erkältungsviren. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass weniger Viren weniger Symptome hervorrufen. Ein Ansatz hat dieses Ziel: Unterstützung des Immunsystems durch Beseitigung der Viren als Ursache des Problems.

**Tabelle:** Die virusdeaktivierende Wirkung des Mundsprays ist als  $\log_{10}$ -Reduktion und prozentuale Deaktivierung der einzelnen Virusstämme angegeben [2, 3].

| VIRUS                    | LOG <sub>10</sub> -REDUKTION (Mittelwert) | PROZENTUALE DEAKTIVIERUNG |
|--------------------------|---|---------------------------|
| Rhinovirus Typ IA        | 1,08 log <sub>10</sub>                    | 91,7 %                    |
| Rhinovirus Typ 42        | 1,14 log <sub>10</sub>                    | 92,8 %                    |
| Humanes Influenzavirus A | 1,51 log <sub>10</sub>                    | 96,9 %                    |
| RSV                      | 2,94 log <sub>10</sub>                    | 99,9 %                    |
| Adenovirus Typ 2         | 0,45 log <sub>10</sub>                    | 64,5 %                    |
| Humanes Coronavirus*     | 2,88 log <sub>10</sub>                    | 99,9 %                    |

\* Übliche humane Coronaviren wie die Typen 229E, NL63, OC43 und HKU1 rufen in der Regel leichte bis mittelschwere Erkrankungen der oberen Atemwege wie bei einer üblichen Erkältung hervor. Diese Informationen beziehen sich auf übliche humane Coronaviren und sind **nicht** mit SARS-Cov2 bzw. Covid-19 zu verwechseln [6].

## Virus-Deaktivierung – ein interessanter Ansatz bei der Behandlung von üblichen Erkältungskrankheiten

Kabeljau-Trypsin ist eine Serinprotease der Kaltwasserfische und besitzt entzündungshemmende Eigenschaften [1]. Das Enzym zeigte in Kombination mit Glycerol in vitro eine Deaktivierung mehrerer üblicher Erkältungsviren (s. Tabelle) [2, 3]. Die zahlreichen verschiedenen empfindlichen Viren machen es zu einem interessanten Anwärter für die Behandlung von üblichen Erkältungskrankheiten, wenn man bedenkt, dass über 200 serologisch unterschiedliche Virustypen beim Menschen für Infektionen der oberen Atemwege verantwortlich sind. Rhinoviren sind dabei die häufigste Ursache [4]. Daher kommt es bei Erwachsenen zu 2–4 und bei Kindern sogar zu 6–8 Erkältungsepisoden pro Jahr [5].

## Von in vitro zu in vivo: Applikation über Mundspray – sechsmal täglich

Es wird beschrieben, dass Rhinoviren sich am besten bei 33 °C vermehren [7]. Dennoch wurden sie auch in den unteren Atemwegen nachgewiesen [7]. Dies könnte eine Folge des schnellen mukoziliären Transports und der Reinigung der Nase vor der Virus-Inokulation und der vermehrten Mundatmung nach der Virus-Inokulation aufgrund der verstopften Nase sein. Der Oropharynx scheint als Tor zu den unteren Atemwegen ein Bereich zu sein, wo alles zusammenläuft und in dem eine viruseinfangende Schutzschicht aus Kabeljau-Trypsin und Glycerol sehr sinnvoll ist. Die physiologische „Auswaschung“ ist der Schritt, der die Häufigkeit der Applikation festlegt, da

die Aktivitätshalbwertszeit von Kabeljau-Trypsin bei der menschlichen Körpertemperatur mit ca. 0,7 Tagen recht lang ist [8].

**Klinische Relevanz bei einer üblichen Erkältung: Die Senkung der Rhinoviruslast im Oropharynx um über 99 % bei gleichzeitiger signifikanter Abnahme der Symptomschwere führte zu einer Verkürzung der Erkältungsdauer um die Hälfte und einer Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit einer üblichen Erkältung.**

**In einer erfolgreichen Pilotstudie bei 46 gesunden Probanden, die mit Rhinovirus-16 infiziert wurden,** wurde eine Infektionsrate von 76 % erzielt. Die Behandlung mit dem Mundspray sechsmal täglich über 10 Tage führte zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtviruslast (Median von  $7,4 \times 10^3$  Kopien/ml) im Oropharynx im Vergleich zur Placebogruppe ( $6,3 \times 10^{11}$  Kopien/ml,  $p = 0,023$ ). Dies entspricht einer Senkung der Gesamtviruslast um über 99 % [8]. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Tage mit Symptomen einer üblichen Erkältung durch das Mundspray signifikant von 6,5 auf 3,0 Tage verkürzt ( $p = 0,014$ ) [9].

**Konfirmatorische, prospektive, randomisierte Studie mit parallelen Gruppen und 267 Teilnehmern mit einer natürlich erworbenen Erkältung.** Die Wirksamkeit des Mundsprays wurde hinsichtlich der Lebensqualität nach dem Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21 (WURSS-21 Lebensqualität-Skala), dem Jackson-Score (ein Bewertungssystem, mit dem die subjektiven Bewertungen von 8 Atemwegssymptomen der Teilnehmer erfasst wurden) und der Lebensqualitätskomponente (QoL) beurteilt [10].

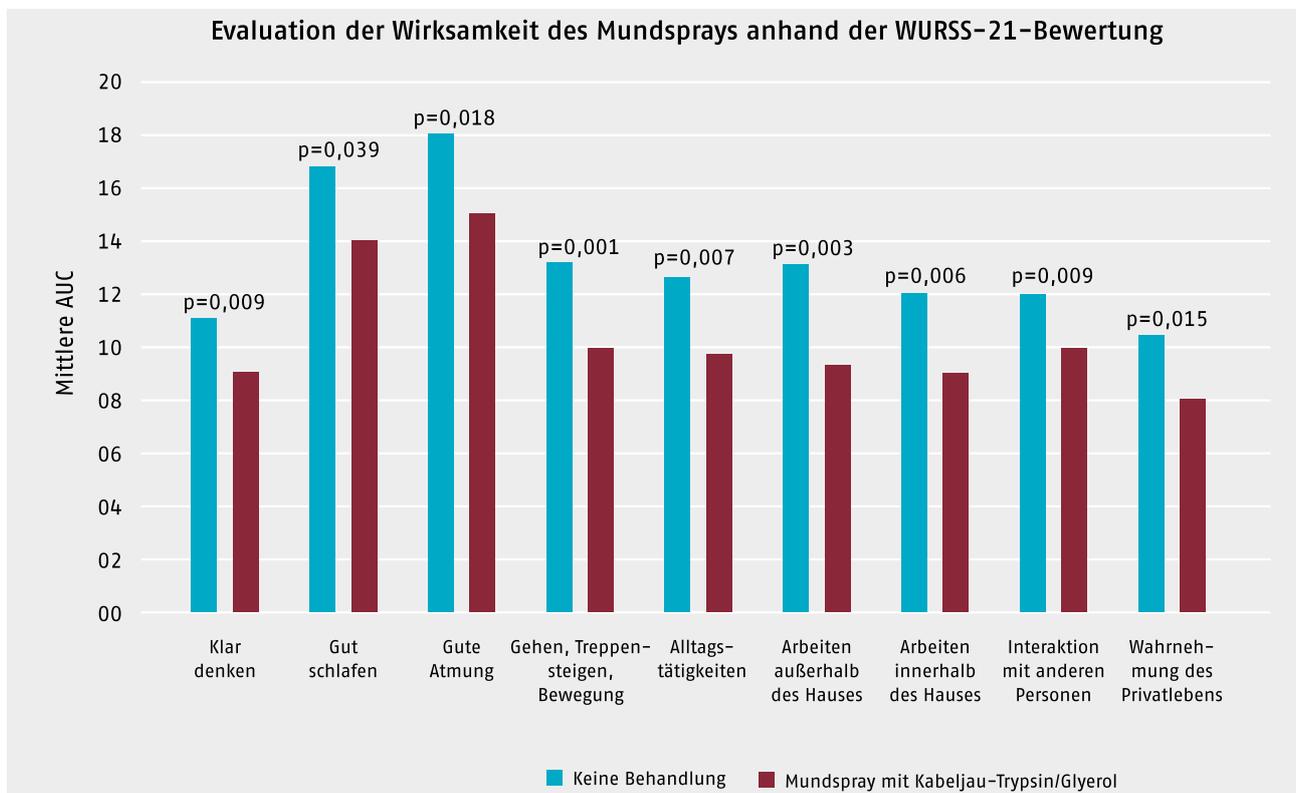


Abbildung: Evaluation der Wirksamkeit des Mundsprays anhand der WURSS-21-Bewertung. Die Lebensqualität wurde bewertet und als mittlere AUC des Teilscores der einzelnen Punkte von Tag 1–7 dargestellt. Je höher der Score ist, desto negativer ist die Auswirkung auf die Lebensqualität [10]

Alle drei Symptomskalen wiesen eine statistisch signifikante Verbesserung aus. Die Lebensqualitätsparameter waren klar denken, gut schlafen, gute Atmung, Gehen, Treppensteigen, Bewegung, Alltagstätigkeiten, Arbeiten innerhalb und außerhalb des Hauses, Interaktion mit anderen Personen, Wahrnehmung des Privatlebens. Interessanterweise ging der Bedarf an zusätzlicher Medikation zur Linderung der Erkältungssymptome ebenfalls zurück [10].

**Evidenz im Alltag: Umfragen ergaben eine Senkung der Krankheitstage in verschiedenen Gruppen wie Wettkampf- und Ausdauerathleten, älteres Pflegepersonal oder Vorschulpersonal.** Eine übliche Erkältung ist nicht lebensbedrohlich, fühlt sich jedoch gelegentlich so an, da die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt ist. Dies geht mit Arbeitsunfähigkeit und mangelnder Alltagsbewältigung einher. Unterschiedlich aufgebaute Fragebögen haben einheitlich eine Reduktion der Krankheitstage ergeben, wenn das Mundspray zu einem frühen Zeitpunkt einer üblichen Erkältung angewendet wird. Untersucht wurden die Gruppen Wettkampfathleten [11], Ausdauerathleten [12, 13], Vorschulpersonal [14] und älteres Pflegepersonal [15].

### Schlussfolgerung

Kabeljau-Trypsin/Glycerol konnte in vitro mehrere übliche Erkältungsviren deaktivieren, was es zu einem vielversprechenden Anwärter für die Behandlung einer üblichen Erkältung macht. Als Mundspray in vivo verabreicht konnte es die Rhinoviruslast im Oropharynx um über 99 % senken. Klinische Studien haben den Machbarkeitsnachweis erbracht und belegen eine signifikante Abnahme der Symptomschwere einer üblichen Erkältung, die zu einer Verkürzung der Erkältungsdauer um die Hälfte und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität bei mehreren Parametern geführt hat. Die praktische Anwendung als Mundspray ermöglicht eine einfache und hygienische Behandlung der Erkältung auch bei laufender oder verstopfter Nase und sogar als Ergänzung zu anderen symptomatischen Behandlungen. Die positiven Ergebnisse von Alltagsumfragen sprechen dafür, dass verschiedene Patientengruppen eindeutig profitiert haben. Dies führt unweigerlich zu folgender Frage: Wer kommt sehr oft mit üblichen Erkältungsviren in Kontakt? Eltern mit kleinen Kindern, Apothekenpersonal ..., die Liste scheint unendlich zu sein.

### Literatur

1. Gudmundsdóttir A and Pálsdóttir HM. Atlantic cod trypsins: from basic research to practical applications. *Mar Biotechnol* (NY). 2005;7(2):77–88.
2. Stefansson et al, A medical device forming a protective barrier that deactivates four major common cold viruses. *Virology Research Reviews* 2017;1(5):1–3.
3. Stefansson B, Gudmundsdóttir Á, Clarsund M. ColdZyme forms a protective barrier in the throat that deactivates five major common cold viruses. *Swedish Otolaryngology Congress*, Apr 2018. <https://www.enzymatica.se/files/Main/18091/2752911/999769.pdf> (Zugriff 25.09.2020)
4. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–25.
5. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–9.
6. Common Human Coronaviruses. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases; <https://www.cdc.gov/coronavirus/general-information.html> (Zugriff 25.09.2020)
7. Greenberg SB. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):555–71.
8. Stefansson B, Helgadóttir L, Olafsdóttir S, Gudmundsdóttir A, Bjarnason JB. Characterization of cold-adapted Atlantic cod (*Gadus morhua*) trypsin I-kinetic parameters, autolysis and thermal stability. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2010 Feb;155(2):186–94.
9. Clarsund, M., Fornbacke, M., Uller, L., Johnston, S. and Emanuelsson, C. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Study on ColdZyme® Mouth Spray against Rhinovirus-Induced Common Cold. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:125–35.
10. Lindberg F. Multi-symptom Relief and Improvement of Quality of Life - A Comparative Multicenter Trial on ColdZyme® Mouth Spray in Common Cold. Presentation at the Swedish ENT days 2009 <https://mb.cision.com/Main/18091/2752910/999768.pdf> and <https://www.enzymatica.se/files/Main/PDF/LindbergetalMultisymptomReliefandImprovementofQoLAComparativeMulticenterTrialonColdZymeinCommonColdENTDays912AprilMOSE.pdf> (Zugriff 09/2020)
11. Blom, U. and Nelson, I. User Experience of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Competitive Athletes. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2018;8:13–20.
12. Davison G. Pilot study: Does ColdZyme® mouth spray reduce upper respiratory tract infection incidence or duration in endurance athletes? *J Otol Rhinol* 2018, Vol. 7.
13. Davison G, et al. ColdZyme® Mouth Spray reduces duration of upper respiratory tract infection symptoms in endurance athletes under free living conditions. *European Journal of Sport Science*, 2020.
14. Clarsund M. Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Preschool Staff. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:136–40.
15. Clarsund M, Persson C. Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Elderly Care Personnel. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:12–7. doi: 10.4236/ojrd.2017.71002.

Interessenkonflikt: T. Schütt und M. Löhn sind Angestellte von Sanofi.

Offenlegung: Medical Writing und Publikation finanziert von Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

### Informationen zum Manuskript

Eingereicht am: 20.11.2020

Angenommen am: 03.01.2021

Veröffentlicht am: 16.08.2021