



## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

### **Beiträge zur Reduzierung der Antibiotika-Resistenzprobleme in der Humanmedizin durch:**

- **Pflanzliche Arzneimittel**
- **Homöopathika**
- **Anthroposophika**
- **Mikrobiologische Arzneimittel**

### **Mit neuem Blick bewährte Lösungen nutzen**

Zur Reduzierung der Resistenzbildung gegen Antibiotika muss ihr Einsatz auf Fälle begrenzt werden, in denen ihre Verwendung sinnvoll und notwendig ist. Im Sinne der Antibiotika-Resistenzstrategie von Bund, EU und WHO sind weitgehende Anstrengungen notwendig, um dieses Ziel in der Praxis zu erreichen.

Es gibt wirksame Strategien in Therapie und Prävention, um die in Politik und Wissenschaft gesteckten Ziele auch zu erreichen. Einen wichtigen Beitrag bieten hierzu bereits bestehende Therapiekonzepte, die es ermöglichen, den Antibiotikaeinsatz entweder zu reduzieren, deren Nebenwirkungen zu mildern oder im Sinne einer Prävention helfen, den Einsatz ggf. ganz zu vermeiden.

Diese Langfassung der Anlage<sup>1</sup> zum BPI-Positionspapier „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“ zeigt auf und vertieft anhand von Literaturbeispielen, welche Beiträge pflanzliche Arzneimittel (Phytopharmaka), Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel zur Reduzierung der Resistenzprobleme leisten und wie diese umgesetzt werden können.

Die Probleme von Antibiotikaresistenzen lassen sich nur in gemeinsamer Anstrengung bekämpfen. Der BPI und seine Mitglieder sind sich der Relevanz bewusst und stellen sich engagiert dieser Herausforderung<sup>2</sup>. Voraussetzung für das Gelingen dieser Aufgabe ist die Nutzung aller zielführenden Therapieoptionen einschließlich Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischer Arzneimittel zur Verringerung von Antibiotikaresistenzen.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

### Der BPI fordert:

- Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel müssen bei Vorliegen der Voraussetzungen in die offiziellen Aktions- und Strategiepläne zur weltweiten Reduzierung der Antibiotikaresistenz eingebunden werden.
- Literatur über Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel muss transparent bewertet und in Behandlungsleitlinien der medizinischen Fachgesellschaften aufgenommen werden.
- Die öffentliche Forschungsförderung für aussichtsreiche Behandlungsoptionen in der Humanmedizin muss intensiviert werden.
- Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen für medizinisches Personal über den bedachten Einsatz von Antibiotika einschließlich des Beitrages von Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischen Arzneimitteln müssen verpflichtend werden.
- Die Bevölkerung muss auf Basis der Leitlinien intensiver über den viralen Ursprung vieler Infektionserkrankungen, den fehlenden Nutzen von Antibiotika bei diesen Erkrankungen sowie über den Nutzen von Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischen Arzneimitteln aufgeklärt werden.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

### Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Zusammenfassung</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1. Einleitung</b>   | <b>4</b>  |
| <b>2. Die Arzneimitteltherapien</b>  | <b>5</b>  |
| 2.1. Pflanzliche Arzneimittel  | 6         |
| 2.2. Homöopathische/Anthroposophische Arzneimittel   | 7         |
| 2.3. Mikrobiologische Arzneimittel   | 8         |
| <b>3. Gründe für nicht-indizierte Antibiotikaverschreibungen</b>   | <b>9</b>  |
| <b>4. Einsatz von Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischen Arzneimitteln als Alternative oder Begleittherapie zu Antibiotikaverordnungen</b> | <b>10</b> |
| 4.1 Phytotherapie  | 10        |
| 4.2. Homöopathische Therapie   | 12        |
| 4.3. Anthroposophische Therapie  | 14        |
| 4.4. Mikrobiologische Arzneimittel   | 16        |
| <b>5. Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel in medizinischen Leitlinien</b>   | <b>18</b> |
| <b>6. Forschungsförderung für Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel</b>   | <b>19</b> |
| <b>7. Schlussfolgerungen</b>   | <b>19</b> |
| <b>8. Forderungen</b>  | <b>20</b> |
| <b>9. Literatur</b>  | <b>21</b> |

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

### Zusammenfassung

Die Zunahme resistenter Bakterien durch einen oft unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika beim Menschen ist zu einem globalen Problem geworden. Allein die Entwicklung neuer Wirkstoffe bringt keine befriedigende Lösung. Als Bestandteil eines Gesamtkonzepts zur Reduzierung der Antibiotikaresistenzen können Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel einen substantiellen Beitrag leisten. Dies wird anhand von Beispielen aus den genannten Therapiebereichen in diesem Positionspapier gezeigt.

Die hier dargestellten Therapieoptionen müssen vermehrt in die Diskussion um Strategien zur Reduzierung der zunehmenden Antibiotikaresistenzen sowohl auf gesundheitspolitischer als auch auf wissenschaftlicher Ebene eingebracht und durch entsprechende Forschungsprogramme eingebunden werden.

### 1. Einleitung

Antibiotika gehören zu den bedeutendsten Fortschritten der Medizin des 20. Jahrhunderts und sind seit ihrer Einführung vor weit über einem halben Jahrhundert unverzichtbar bei der Behandlung von Infektionskrankheiten geworden. Da jedoch Mikroorganismen zunehmend resistent gegen Antibiotika (Antibiotikaresistenz) werden, wirken viele Medikamente nicht mehr oder nur unzureichend. Bereits im Jahr 2011 warnte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) vor einem „post-antibiotischen Zeitalter“: Menschen könnten wieder an Infekten sterben, die dank Antibiotika seit Jahrzehnten gut behandelbar waren.

Gleichzeitig entstehen der Wirtschaft hohe Kosten durch Krankheitstage sowie teure und unwirksame Behandlungen. Zusätzlich wächst immer mehr die Erkenntnis, dass Antibiotika die Mikroflora beim Menschen, die essentiell für ein gut funktionierendes Immunsystem ist, ungünstig beeinflussen. Ein Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes und Krebs ebenso wie mit Asthma, atopischem Ekzem und entzündlichen Darmerkrankungen wird diskutiert.

Im Jahr 2011 wurden in Deutschland im ambulanten Versorgungsbereich nahezu 38 Mio. Antibiotikaverordnungen mit 358 Mio. definierten Tagesdosen (defined daily doses, DDD) getätigt<sup>3</sup>. Die Gesamtmenge des Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Bereich beläuft sich nach Schätzungen auf ca. 500-600 Tonnen pro Jahr. Dies macht ungefähr 85 Prozent des gesamten Antibiotikaverbrauchs in der Humanmedizin aus.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

In zahlreichen Untersuchungen konnte der fehlende Nutzen von Antibiotika beispielsweise bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen gezeigt werden. Über 90 Prozent der Atemwegsinfekte (Erkältung, akute Bronchitis, akute Sinusitis) sind viraler Natur. Eine antibiotische Behandlung ist demnach nicht wirksam, unnötig und oft mit unangenehmen Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen und Durchfall verbunden.

Die relevanten Therapie-Leitlinien äußern sich sehr restriktiv zum Einsatz von Antibiotika, bieten allerdings keine entsprechenden Alternativen an. Ziel muss es deshalb sein, die Befolgung dieser Empfehlungen zu ermöglichen und für die verbliebene „therapeutische Lücke“, für die Antibiotika nicht (mehr) indiziert sind, andere Therapien zu etablieren und Verordnungssicherheit zu schaffen.

Mögliche Maßnahmen zur Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes und damit der Verringerung der Resistenzbildung müssen nicht neu erfunden werden. Die Einbeziehung von Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischen Arzneimitteln in Behandlungs- und Prophylaxe-Strategien bei Infekten kann einen wichtigen Beitrag leisten, um einen effizienteren Einsatz von Antibiotika und effektive Präventionsmaßnahmen herbeizuführen. Dabei können die Allgemeingesundheit von Menschen durch einen verbesserten Immunstatus erhöht sowie Erkrankungsraten, Krankheitskosten und Antibiotikaeinsatz reduziert werden. Dies soll im Folgenden für den Bereich Humanmedizin am Beispiel der Phytotherapie, der Homöopathie/Anthroposophie sowie der Anwendung mikrobiologischer Arzneimittel verdeutlicht werden.

Es wird Zeit, dass Lösungsansätze und Konzepte aus diesen Bereichen auch im politischen und wissenschaftlichen Umfeld sowie in geplanten Forschungsprogrammen ankommen.

### **2. Die Arzneimitteltherapien**

Im vorliegenden Positionspapier stehen therapeutische Konzepte wie Phytotherapie, Homöopathie, Anthroposophische Medizin und die Therapie mit mikrobiologischen Arzneimitteln im Fokus. Die hier betrachteten Arzneimittel sind weitestgehend den „Besonderen Therapierichtungen“ im Arzneimittelgesetz (Anthroposophika, Homöopathika und Phytopharmaka) zuzurechnen, hinzukommen mikrobiologische Arzneimittel.

Vielfach werden diese Verfahren im europäischen Raum als CAM (Complementary and Alternative Medicine) bezeichnet und im deutschsprachigen Raum der Komplementärmedizin

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

zugeordnet. Diese Begrifflichkeit wird jedoch nur teilweise von Herstellern und Fachverbänden mitgetragen. Dies liegt u. a. darin begründet, dass es bei den einzelnen Therapiekonzepten und Arzneimitteln eine große Varianz der Evidenz gibt. Viele Verfahren werden bereits seit langer Zeit angewendet, sodass bei deren Einsatz auf langjährige Erfahrung zurückgegriffen werden kann. Daneben hat es aber in den letzten Jahrzehnten auch viele Forschungsaktivitäten zum wissenschaftlichen Nachweis zur Wirksamkeit der Verfahren und zur Therapie gegeben. So führten die Ergebnisse hochwertiger klinischer Studien u. a. bereits zur Aufnahme von bestimmten Präparaten/Wirkstoffen in wissenschaftlich-medizinische Leitlinien.

### **2.1. Pflanzliche Arzneimittel**

Bei pflanzlichen Arzneimitteln (Phytopharmaka) handelt es sich um Arzneimittel, die als wirksame Bestandteile ausschließlich Zubereitungen aus Pflanzen oder Pflanzenteilen enthalten (z. B. Extrakte, Presssäfte oder Destillate). Phytopharmaka werden in verschiedenen Darreichungsformen genutzt wie z. B. als Arzneitees, Kapseln, Tabletten, Tropfen, Salben oder Presssäfte. Sie enthalten eine Vielzahl an Inhaltsstoffen, die in ihrer Gesamtheit den Wirkstoff eines pflanzlichen Arzneimittels bilden. Isolierte Einzelstoffe, auch wenn sie pflanzlichen Ursprungs sind, zählen nicht zu den Phytopharmaka.

Pflanzliche Arzneimittel, wie spezifische Extrakte aus Pelargonium, Thymian, Primel oder Efeu, aber auch Mischdestillate aus rektifiziertem Eukalyptusöl, Süßorangenöl, Myrtenöl und Zitronenöl greifen durch unterschiedliche Wirkmechanismen in das Krankheitsgeschehen ein. Für einzelne Präparate wurden antientzündliche, antioxidative, antibakterielle oder antivirale Wirkungen nachgewiesen. Solche Phytopharmaka konnten ihren Nutzen auch in klinischen Prüfungen belegen, z. B. bei Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen, und erfüllen die strengen Kriterien der evidenzbasierten Medizin.

Liegt ein viral bedingter Atemwegsinfekt vor, können mit pflanzlichen Arzneimitteln nachweislich die Symptome gelindert und der Krankheitsverlauf verkürzt werden. Dies wurde in placebokontrollierten Studien für einige Phytopharmaka mit deutlich positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen.

Die positiven Studienergebnisse fanden z. B. Erwähnung in der HNO/DEGAM-S2k-Leitlinie Rhinosinusitis<sup>4</sup> sowie in der S3-Leitlinie Husten der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin<sup>5</sup>. Trotzdem sind Phytopharmaka insgesamt in den Behandlungsrichtlinien leider immer noch unterrepräsentiert. Dabei sind Phytopharmaka mit guter

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

Evidenz und entsprechender Leitlinienempfehlung für den niedergelassenen Arzt ein probates Mittel, um den Therapieerfolg bestmöglich zu gewährleisten und damit der Erwartungshaltung des Patienten gerecht zu werden.

### **2.2. Homöopathische/Anthroposophische Arzneimittel**

Die Homöopathische Medizin geht auf den Arzt und Apotheker Dr. Samuel Hahnemann (1755-1843) zurück. Grundlage ist das Ähnlichkeits- bzw. Gleichheitsprinzip, das Hahnemann mit „Similis similibus curentur“ (Ähnliches möge mit Ähnlichem geheilt werden) bzw. „Aequalia aequalibus curentur“ (Gleiches möge mit Gleichem geheilt werden) zum Ausdruck brachte. Wie die Anthroposophische Medizin handelt es sich um eine ganzheitliche Therapieform, bei der Krankheit als individueller Prozess verstanden wird, der den Menschen in seiner Gesamtpersönlichkeit betrifft. Für die kontrollierte Herstellung der Arzneimittel werden natürliche Ausgangsstoffe verwendet, vorwiegend Pflanzen, Mineralien, tierische Materialien sowie Mikroorganismen. Das Arzneimittelspektrum vervielfacht sich durch das Angebot verschiedener homöopathischer Darreichungsformen in geeigneten homöopathischen Konzentrationen (Potenzen).

Die Anthroposophische Medizin (Anthroposophie griech. „die Weisheit vom Menschen“) basiert auf der zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Rudolf Steiner entwickelten anthroposophischen Geisteswissenschaft. Sie erweitert die naturwissenschaftlich ausgerichtete Schulmedizin und zählt zu den komplementärmedizinischen Therapien. Durch eine erweiterte Betrachtungsweise des Menschen erhalten Ärzte neue Einblicke in die Zusammenhänge von Gesundheit und Krankheit. Dieser Ansatz gewinnt in dem heute viel diskutierten Prinzip der Salutogenese (Gesunderhaltung) neue Aktualität. Eine individuelle, eigenverantwortliche Medizin, in der konventionelle zusammen mit komplementären Arzneimitteln für eine bestmögliche Therapie des Patienten angewendet werden, wird dadurch befördert.

Anthroposophische Arzneimittel werden aus Natursubstanzen – Mineralien (z. B. Quarz, Kalk, Antimonit) und Metallen (z. B. Silber, Gold, Eisen), Heilpflanzen (z. B. Ringelblume, Arnika, Eichenrinde) und tierischen Bestandteilen (z. B. Biene, Ameise, Schlangengifte) – hergestellt, die zu Arzneimitteln mit nur einem Wirkstoff oder in Kombination zu Komplexarzneimitteln verarbeitet werden. Auch bei ihnen gibt es verschiedene Darreichungsformen und Potenzen.



## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

Selbstverständlich unterliegen Homöopathika und Anthroposophika wie bei jedem anderen pharmazeutischen Herstellverfahren der Behördenaufsicht.

Das Ziel von homöopathischen/anthroposophischen Behandlungen ist im Sinne einer „Reiz-Regulations-Therapie“ die Anregung und Unterstützung der körpereigenen Selbstheilungs- und Regulationsvorgänge sowie eine gleichzeitige Aktivierung der körpereigenen Abwehr (Immunregulation). Dadurch richtet sich die Behandlung nicht primär gegen den Krankheitserreger. Somit entfällt - als großer Vorteil - das Risiko der Resistenzentwicklung des Erregers mit der Folge der Wirkminderung oder des vollständigen Wirkverlustes der Therapieform.

Wenn nötig, ist eine Kombination mit anderen Arzneimitteln wie Antibiotika möglich. Neben einer schnellen Symptomverbesserung und Gesundung sind weitere Therapievorleile das Einsparen bzw. der verringerte Einsatz von Antibiotika und/oder Antipyretika (fiebersenkende Arzneimittel) sowie das geringere Nebenwirkungspotenzial.

Entgegen der vielfach kolportierten Meinung, dass diese Therapieverfahren nicht den wissenschaftlichen Nachweis erbringen, ist nach dem derzeitigen Stand die Wirksamkeit homöopathischer und anthroposophischer Arzneimittel besonders bei akuten wie auch chronischen Infekten der oberen und unteren Atemwege belegt.

### **2.3. Mikrobiologische Arzneimittel**

Erst moderne Sequenzierungstechniken erlauben die gemeinsame Erforschung aller - zu einem beachtlichen Anteil noch unbekannter - Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln (Mikrobiom) und deren ökologische Bedeutung. Ihr therapeutischer Nutzen ist allerdings für einige dieser Mikroorganismen schon lange bekannt und bezieht sich nicht nur auf lebende, sondern auch auf abgetötete, inaktivierte Zellen, Zellbestandteile und sogar reine Stoffwechselprodukte oder deren Kombination.

Sie alle bieten bei der Infektbehandlung einen entscheidenden Mehrfachnutzen, in dem sie einerseits das menschliche Mikrobiom eines Individuums, wie die Mikroflora des Darmes, stärken und andererseits zusätzlich das Wachstum sowie die Ausbreitung von Krankheitserregern im Darm hemmen (Antagonismus). Eine Gewöhnung/Therapieresistenz, so wie sie bei Antibiotika zunehmend zu beobachten ist, findet nicht statt.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

Die medizinische Anwendung bestimmter Bakterien (mikrobiologische Therapie) hat seit ihren Ursprüngen vor 100 Jahren eine klare Bedeutung in der Verhinderung und Behandlung von leichten bis mittelschweren Infekten. Im Vordergrund standen zunächst Harnwegs- und Darminfekte, die durch spezielle *Escherichia coli*-Stämme behandelt werden konnten. Heute sind sie erfolgreich als Arzneimittel auf dem Markt etabliert.

Nach und nach wurden Wirkmechanismen entdeckt, die durch Aktivierung des Immunsystems, Induktion körpereigener Abwehrkräfte und Wachstumshemmung gegenüber Infektionseimen bei Durchfällen und Darmentzündungen beschrieben werden können.

Viele klinische Studien sind in den letzten Jahren zu den unterschiedlichen Arten von Lactobazillen und Bifidobakterien durchgeführt worden. Metaanalysen kommen zu dem Schluss, dass eine positive Wirkung gegeben ist.

### 3. Gründe für nicht-indizierte Antibiotikaverschreibungen

- **Alternativen werden in Leitlinien unzureichend berücksichtigt**

Zwar sind die wissenschaftlichen Therapieleitlinien von einem bedenkenlosen und breiten Einsatz von Antibiotika abgerückt und empfehlen sie nur noch bei nachgewiesener bakterieller Ursache bestimmten Patientengruppen, schweren Krankheitsverläufen oder Komplikationen. Einen Ersatz für die Antibiotikaverordnungen bieten die Therapieleitlinien aber bislang kaum oder gar nicht, sodass auf das gewohnte Verordnungsverhalten zurückgegriffen wird, ohne sich neuen Erkenntnissen anzupassen.

- **Alternativen sind Medizinern nicht bekannt**

Vielen Ärzten heutzutage sind Alternativen aus dem Bereich Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel nicht bekannt, da sie nicht oder nur in geringem Maße Bestandteil des Curriculums des Medizinstudiums sind. Daraus resultiert, dass die Mehrheit der heute Studierenden beim Abschluss über kein oder allenfalls ein Basiswissen verfügt.

- **Mangelnder Zugang zu einer effektiven Diagnostik**

Ohne den Einsatz spezifischer Schnelltestverfahren ist eine Unterscheidung zwischen der viralen oder bakteriellen Natur eines Infekts oft nicht möglich. Im Praxisalltag findet in der Regel selten eine genaue Bestimmung der Erreger einer Infektion

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

statt. Zum Teil werden die Schnelltests auch nur reaktiv bei Nachfrage durch den Patienten als Selbstzahlerleistung angeboten.

- **Erwartungshaltung der Patienten**

Patienten glauben oft, Antibiotika wären die einzige oder schnellste Antwort auf einen Infekt. Werden sie nicht verordnet, kommt dies für sie einer Nichtbehandlung gleich. Auch wenn den Ärzten bewusst ist, dass eine Antibiotikatherapie nicht indiziert ist, kommen sie dieser Erwartungshaltung nicht selten entgegen<sup>6</sup>. Im Praxisalltag fehlt den Ärzten oft die Zeit für eine fundierte Aufklärung.

#### **4. Einsatz von Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischen Arzneimitteln als Alternative oder Begleittherapie zu Antibiotikaverordnungen**

Verfügbare Therapieoptionen zielen auf unterschiedliche Stadien der Erkrankungen ab:

- **Prävention eines Infektes**
- **Infektbeginn und Infektverlauf**
- **Rezidivprophylaxe**

Es folgen nun Beispiele zu den vorgestellten Arzneimitteltherapien. Bei ihrem Einsatz sowohl alternativ als auch zusätzlich zu einer Antibiotikaverordnung wurden positive Effekte dokumentiert.

##### **4.1. Phytotherapie**

Infektionen der oberen und unteren Atemwege sind der mit Abstand häufigste Grund für das Ausstellen einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung und haben daher eine enorme volkswirtschaftliche Bedeutung<sup>7</sup>. Um den Infektverlauf günstig zu beeinflussen, haben schon bei Infektbeginn eine effektive Behandlung der subjektiv stark beeinträchtigenden Symptome Husten und Schnupfen sowie eine Verkürzung der Genesungszeit und somit eine schnellere Wiederherstellung der aktiven Teilnahme am gesellschaftlichen Leben einen zentralen Stellenwert in der Therapie.

Hierzu stehen seit Jahrzehnten bewährte und evidenzbasierte Therapieoptionen mit pflanzlichen Arzneimitteln zur Verfügung. In großen placebokontrollierten Multi-Center-Studien

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

konnten die Linderung der Symptome und die Verkürzung der Genesungszeit bei Atemwegsinfektionen nachgewiesen werden:

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit eines Mischdestillats aus rektifiziertem Eukalyptusöl, Süßorangenöl, Myrtenöl und Zitronenöl an 413 Patienten mit einer akuten Bronchitis untersucht<sup>8</sup>. In allen Studienendpunkten war das Prüfpräparat gegenüber Placebo statistisch signifikant überlegen. Im Vergleich zur Placebo-Therapie zeigten sich u. a. eine signifikante Reduktion der Hustenanfälle, ein signifikant höherer Behandlungserfolg sowie eine Verkürzung der Genesungszeit um zwei Tage in der ersten Behandlungswoche und vier Tage in der zweiten Behandlungswoche. Die Verträglichkeit war sehr gut und mit dem Placebo vergleichbar. Weitere placebokontrollierte klinische Studien bestätigten die signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bei akuten und chronischen Atemwegserkrankungen der oberen und unteren Atemwegserkrankungen<sup>9-11</sup>.

In einer multizentrischen prospektiven, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 468 erwachsenen Patienten wurde die Wirksamkeit und Sicherheit eines Spezialextraktes, der aus den Wurzeln von *Pelargonium sidoides* hergestellt wird, in der Behandlung der akuten Bronchitis nachgewiesen<sup>12</sup>. Der Behandlungserfolg war in der Verumgruppe signifikant größer als unter Placebo. Durch die Gabe des Spezialextraktes wurde die Krankheitsdauer signifikant um etwa 2 Tage verkürzt und am Tag 7 waren in der Verumgruppe 84% der Patienten wieder arbeitsfähig gegenüber 43% unter Placebo. Die Ergebnisse dieser Studie wurden durch weitere placebokontrollierte Studien bei Erwachsenen und Kindern bestätigt<sup>13-18</sup>. Auch für andere Indikationen, wie z. B. Sinusitis<sup>19</sup>, Tonsillitis<sup>20</sup> oder Rhinopharyngitis<sup>21</sup> wurden randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit positiven Ergebnissen durchgeführt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Trockenextraktes einer Pflanzenkombination aus Enzianwurzel, Eisen- und Ampferkraut sowie Holunder- und Schlüsselblumenblüten wurde bei akuter viraler Rhinosinusitis in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Prüfung mit 386 Patienten nachgewiesen<sup>22</sup>. Die Beschwerden wurden in klinisch relevantem Ausmaß und statistisch signifikant gebessert. Gegenüber dem Verlauf unter Placebo klangen die Symptome um ca. 2,5 Tage früher ab. Eine Antibiotikatherapie fand dabei nicht statt. Der Anteil an Patienten ohne objektive Zeichen einer viralen Rhinosinusitis, beurteilt anhand von Ultraschalluntersuchungen, war nach der Therapie mit der Pflanzenkombination signifikant höher (73,2%) als nach Placebothherapie (61,6%). Die Verträglichkeit des pflanzlichen Arzneimittels und des Placebos war vergleichbar. Über 95% der Patienten und

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

Prüfärzte bewerteten die Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen mit „gut“ oder „sehr gut“. Weitere Datenanalysen in einer größeren Patientenpopulation zusammen mit einer gleichartigen Studie mit dem gleichen Präparat bestätigten diese Ergebnisse<sup>23</sup>. Für Indikationen wie akute Bronchitis und Tonsillitis sind weitere Studien zur Wirksamkeit pflanzlicher Wirkstoffe veröffentlicht<sup>24-26</sup>.

In den beispielhaft aufgeführten Studien konnte mit höchster Evidenz die Wirksamkeit des jeweils geprüften pflanzlichen Arzneimittels belegt werden. So wurden sowohl Symptome effektiv gelindert als auch die Krankheitsdauer verkürzt. Positive Ergebnisse im Sinne der evidenzbasierten Medizin gibt es auch für weitere Therapiefelder wie chronische Atemwegserkrankungen (z. B. COPD) oder Harnwegsinfekte. Zusätzlich zur nachgewiesenen Wirksamkeit dieser Präparate liegt bereits ein fundiertes Wissen über die wichtigsten Wirkweisen vor. So wird durch den Einsatz verschiedener Phytopharmaka der natürliche Selbstreinigungsmechanismus der Atemwege aktiviert<sup>27-30</sup>. Aber auch antientzündliche und antivirale Wirkungen dieser Wirkstoffe konnten nachgewiesen werden<sup>31-35</sup>. Zur vollständigen Aufklärung der multifaktoriellen Wirkung von pflanzlichen Arzneimitteln sind allerdings noch weitere Untersuchungen notwendig, um die bereits nachgewiesene evidenzbasierte Wirksamkeit detailliert nachvollziehen zu können.

### **4.2. Homöopathische Therapie**

Ziel einer Behandlung von Infektionserkrankungen mit homöopathischen Arzneimitteln ist die Anregung und Unterstützung der körpereigenen Selbstheilungskräfte, die insbesondere Regulationsvorgänge des Immunsystems betreffen. Die positive Wirkung dieser Arzneien wurde in mehreren Studien bei akuten Infekten wie Sinusitis, Otitis media oder grippalen Infekten bestätigt.

Bei Infektionen der oberen Atemwege konnte für homöopathische Einzelmittel wie Calcarea carb, Pulsatilla oder Sulphur in einer offenen, randomisierten Studie mit 169 Kindern unter 10 Jahren gezeigt werden, dass ein klinisch relevanter Effekt zugunsten der homöopathischen Behandlung versus der allopathischen Behandlung hinsichtlich Symptomverbesserung wie auch der Symptombdauer vorlag<sup>36</sup>.

In einer weiteren Studie an 500 Patienten mit Infekten der oberen wie auch der unteren Atemwege inklusive Allergien sowie akuten Ohrbeschwerden wurde ebenfalls mit individualisierten, homöopathischen Einzelmitteln z. B. Pulsatilla, Hepar sulphuris, Lycopodium

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

Sulphur, Belladonna, Ferrum phosphoricum, Phosphorus oder Spongia versus einer konventionellen Therapie gearbeitet<sup>37</sup>. Die Wirksamkeit der homöopathischen Therapie war vergleichbar mit der konventionellen Therapie.

Die erfolgreiche Behandlung akuter respiratorischer Symptome mit homöopathischen Einzelmitteln (z. B. Belladonna, Pulsatilla, Hepar sulphuris, Mercurius solubilis, Phosphorus, Lycopodium clavatum, Sulphur) wurde auch in einer internationalen, multizentrischen, nicht randomisierten, vergleichenden Kohortenstudie an 1577 Patienten in Europa, Russland und den USA dokumentiert<sup>38</sup>. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass die homöopathische Behandlung bei akuten respiratorischen Symptomen und Ohrbeschwerden vergleichbar mit einer konventionellen Therapie ist.

Die Anwendung von Komplexhomöopathika/Kombinationshomöopathika ist ebenfalls eine Behandlungsoption bei grippalen Infekten. In einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie bei Patienten mit akuten grippalen Infekten wurden zwei Parallelgruppen untersucht. Die eine Gruppe wurde konventionell schulmedizinisch und die andere Gruppe mit einer homöopathischen Mischung aus Avonitum napellus, Bryonia und Eupatorium perfoliatum behandelt<sup>39</sup>. Hier zeigte sich ebenfalls eine Gleichwertigkeit beider Behandlungsmöglichkeiten in Bezug auf die Symptomheilung wie Husten, Kopfschmerz, Fieber etc., wobei von den Ärzten das Homöopathikum als global besser verträglich eingestuft wurde.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an 155 Patienten mit chronisch-rezidivierender Rhinosinusitis belegt die signifikante Verbesserung der Symptome durch homöopathische Nasentropfen<sup>40</sup>. Dabei wurde mit einer Mischung aus Euphorbium, Pulsatilla, Luffa operculata, Mercurius biiodatus, Mucosa nasalis suis, Hepar sulfuris, Argentum nitricum und Nosode behandelt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Anwendungsbeobachtung bei einer Gruppe von 100 Kindern unter 12 Jahren mit den Diagnosen Grippe und grippaler Infekt<sup>41</sup>. Hier wurde mit einer Mischung aus Aconitum, Bryonia, Eupatorium perfoliatum, Lachesis und Phosphorus behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung des Homöopathikums bei 70 Prozent der Patienten bereits nach 1 - 3 Tagen eine Besserung der Symptomatik zu erreichen war.

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in einer weiteren Anwendungsbeobachtung mit einem aus Pilzen gewonnenen Homöopathikum erzielt<sup>42</sup>.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

Neben den genannten Studien zeigen auch immunologisch-serologische Untersuchungen die Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel. In einer placebokontrollierten, randomisierten Studie erhielten 83 Probanden während der Grippesaison 1993/94 ein Komplexhomöopathikum/Kombinationshomöopathikum in Tabletten- und Ampullenform im Vergleich zu Placebo<sup>43</sup>. Behandelt wurde mit einer Mischung aus Aconitum, Bryonia, Eupatorium perfoliatum, Lachesis und Phosphorus. Untersucht wurde der Einfluss auf die Aktivierung des spezifischen Immunsystems, in dem der Anstieg des Neuraminidase-Antikörpers im Patienten-Serum gemessen wurde. Die Gruppe, die mit dem Homöopathikum behandelt wurde, zeigte im Vergleich zum Behandlungsbeginn und zur Placebogruppe nach 3 Wochen Behandlung einen signifikanten Anstieg des Neuraminidase-Antikörpertiters. In einer zweiten klinisch kontrollierten und randomisierten Studie dieser Arbeitsgruppe wurde bei 80 Patienten ebenfalls der Neuraminidase-Antikörpertiter nach Gabe einer Influenzavakzine im Vergleich zu einem Placebo bestimmt<sup>44</sup>. Drei Wochen nach der Impfung waren die Neuraminidase-Antikörpertiter im Vergleich zur Placebogruppe signifikant angestiegen. Interessanterweise war die Höhe des gemessenen Neuraminidase-Antikörpertiters vergleichbar mit der Patientengruppe, die mit dem Homöopathikum behandelt worden war. Die Ergebnisse dieser Studien lassen die Schlussfolgerung zu, dass mit der präventiven Behandlung durch das homöopathische Arzneimittel ein mit einer Impfung vergleichbarer Infektionsschutz erzielt werden kann.

Darüber hinaus zeigen aktuelle Ergebnisse aus der Grundlagenforschung, dass homöopathische Arzneimittel aus Extrakten von verschiedenen Mikroorganismen antiinfektiöse Mechanismen des angeborenen Immunsystems stimulieren und zudem antientzündlich wirken können<sup>45-47</sup>. Auch immunologische und antimikrobielle Wirkungen eines Extraktes aus *E. coli* konnten experimentell nachgewiesen werden<sup>48</sup>.

### **4.3. Anthroposophische Therapie**

Anthroposophische Arzneimittel fördern im Rahmen einer individuellen Therapie die Selbstheilungskräfte von Patienten und verbessern deren Immunstatus. Viele Anwendungsbeobachtungen demonstrieren ihre gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Infekten der oberen und unteren Atemwege und Otitis media. Ihr Einsatz kann aber auch die Anwendung von Antibiotika reduzieren. Dass dies ohne negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf möglich ist, zeigen folgende Studien:

Eine nicht-randomisierte multinationale Kohortenstudie in 29 Hausarztpraxen verglich bei 1016 Patienten im Alter  $\geq 1$  Monat mit akuten Infekten der oberen Atemwege und des Ohrs

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

die anthroposophische und schulmedizinische Behandlung von Husten, Rhinorrhö, Hals-, Nebenhöhlen- oder Ohrschmerzen<sup>49</sup>.

Die anthroposophische Therapie führte zu einem signifikant geringeren Antibiotikaverbrauch (5,5 % Patienten vs. schulmedizinisch 33,6 % Patienten), günstigeren Krankheitsverläufen, einer geringeren Anzahl von Nebenwirkungen und höherer Therapiezufriedenheit. Eine Sekundäranalyse dieser Studie bei 529 Kindern < 18 Jahre mit Infekten der oberen Luftwege und des Ohr mit ähnlich unterschiedlichen Antibiotikaverschreibungen (5,0 % Patienten vs. 25,6 %) ergab, dass die Antibiotikaverordnungsrate im anthroposophischen Setting auch beim Vergleich mit aktuelleren Beobachtungsstudien mit ähnlichen Patienten in ähnlichen Settings für konventionelle Behandlungsmethoden niedriger war<sup>50</sup>. Daneben reduzierten die Anthroposophika bei Kindern auch deutlich den Analgetika/Antipyretikaeinsatz und es zeigte sich eine schnellere Besserung, Beschwerdefreiheit und eine höhere Elternzufriedenheit. In beiden Auswertungen verändert eine sorgfältige multiple Adjustierung die Ergebnisse nicht. Eine Limitierung der Kinderauswertung ist, dass die Ergebnisse nur auf Eltern übertragen werden können, die primär einen anthroposophisch behandelnden Arzt konsultieren. Wie weit Antibiotika vermeidbar gewesen wären, wenn eine anthroposophische Behandlung üblicherweise schulmedizinisch behandelten Kindern angeboten worden wäre, verbleibt unklar. Hier ist zu vermuten, dass der Nutzen für die anthroposophischen Medikamente noch deutlich höher ausgefallen wäre.

Eine multizentrische Beobachtungsstudie zum Verordnungsverhalten anthroposophisch orientierter Ärzte bei akuten Infekten der oberen Atemwege bestätigte hinsichtlich des Antibiotikaeinsatzes die Ergebnisse der vergleichenden Kohorten-Studie mit einer Antibiotikaverschreibungsrate bei der Erstkonsultation von 5,5 % bei 19.050 Erkrankungsfällen<sup>51</sup>.

Die Reduktion einer antibiotischen Behandlung durch eine anthroposophische Therapie ist auch bei stationären Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, die leitliniengerecht primär antibiotisch zu behandeln ist, möglich, wie eine retrospektive Fallserie von 18 Patienten mit einer Pneumonie der Risikoklassen III (15 Pat.), IV (2 Pat.) und V (1 Pat) zeigt<sup>52</sup>. Die Patienten erhielten jeweils individuell zusammengestellte Arzneimittelkombinationen - häufig mit Zubereitungen aus *Achillea millefolium*, *Petasites officinalis*, *Echinacea* und Ingwer. Nur zwei Patienten benötigten Antibiotika, die Krankheitsverläufe waren günstig, Komplikationen und Todesfälle traten nicht auf. Hier weiter zu forschen ist wichtig, um bei potentiell allopathisch nicht mehr behandelbaren Erkrankungen Ersatz zu haben.



## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

### 4.4. Mikrobiologische Arzneimittel

Die mikrobiologischen Arzneimittel weisen mit einer großen Fülle an wissenschaftlichen Daten zur Wirkungsweise und Effektivität in allen Phasen rund um einen Infekt ein klares Alleinstellungsmerkmal vor. Sie eignen sich daher nicht nur zur Anwendung im Rahmen von „Einzeltherapien“, sondern können alle anderen hier beschriebenen, etablierten Therapieformen begleitend in ihrer Wirkung unterstützen.

Mikrobiologische Arzneimittel haben nicht nur einen immunmodulierenden und damit das Immunsystem unterstützenden Effekt, sie spielen auch eine entscheidende Rolle bei der Infektvorbeugung und der Rezidivprophylaxe. Sie werden von Ärzten und Therapeuten bereits seit Jahrzehnten erfolgreich bei Infekten der Atemwege, des Verdauungstraktes und im Urogenitalbereich eingesetzt. Ausführliche Hintergründe zu den dahinterstehenden Wirkmechanismen sind bereits in der Literatur veröffentlicht<sup>53</sup>.

Das sekretorische Immunglobulin A (sIgA) umgibt Schleimhäute wie einen Schutzmantel und fängt Bakterien, Viren und Pilze, aber auch unverdaute Nahrungspartikel ab. Der Mechanismus der Infektvorbeugung beruht auf einer Steigerung dieses Effektes. Diese Wirkung wurde bei einem auf dem Markt bereits erhältlichen *Enterococcus faecalis*-Produkt wissenschaftlich nachgewiesen<sup>54-56</sup>.

Außerdem wurde, mit Blick auf hochdosiert gegebene probiotische Lactobazillen (Milchsäurebakterien), der protektive Effekt vor Urogenitalinfekten erklärt, dem ein hoher Stellenwert bei der Infektprophylaxe in der Gynäkologie zugeschrieben wird<sup>57</sup>.

Für die Überwindung akuter Infekte liegen zahlreiche Daten vor allem zu den Lactobazillen und Enterococcen vor. Insbesondere Behandlungserfolge bei bakteriell verursachten Durchfällen und Atemwegsinfekten sowie im Bereich der Gynäkologie sind wissenschaftlich gesichert. So konnte gezeigt werden, dass oral eingenommene Präparate mit *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 und *Lactobacillus fermentum* RC-14 ohne zusätzliche Gabe von Antibiotika eine komplikationsfreie Überwindung von Hefeinfekten, bakteriell bedingten Vaginosen und Harnwegsinfekten ermöglichen<sup>58</sup>.

Der *E. coli* Nissle-Stamm, die medizinische Hefe *Saccharomyces boulardii* sowie *Lactobacillus rhamnosus* GG helfen bei Durchfällen unterschiedlicher Genese<sup>59-63</sup>. Wachstumshemmung und Bindung von Krankheitskeimen sowie Stimulierung körpereigener antibiotisch wirksamer Stoffe bilden hierfür die Grundlage<sup>64-67</sup>.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

*Enterococcus faecalis* ist wirksam bei Entzündungen der Atemwege (Sinusitis, Rhinitis), denn der bereits genannte erhöhte IgA-Level ist nicht nur bei der Prophylaxe von Bedeutung, sondern führt bei einer bereits manifestierten Erkrankung auch zu einer schnellen Symptomlinderung<sup>56,68,69</sup>. Es wurde mit LGG5X sogar ein *Lactobacillus*-Stamm beschrieben, der bei Schweinen, die mit dem humanpathogenen Rotavirus „AttHRV“ infiziert wurden, u. a. eine Verstärkung der Rotavirus-spezifischen Gedächtnis-B-Zellen-Antwort hervorruft<sup>70</sup>. Bei einer erneuten Infektion mit AttHRV erinnert sich das Immunsystem besser an seine zuvor erfolgreich eingesetzte Strategie. In weiterführenden Forschungen stellte sich heraus, dass Rotavireninfektionen in demselben menschenähnlichen Modell auch mit *E. coli*-Bakterien (Stamm Nissle) erfolgreich eingesetzt werden können.

Im Vergleich zu *Lactobazillen* wird unter *E. coli* Nissle verstärkt die Virenlast im Darminhalt gesenkt (mittlere Virenlast [FFU/ml]: Placebo  $7 \times 10^4$ , *Lactobacillus* GG:  $6,8 \times 10^4$ , *E. coli* Nissle:  $0,95 \times 10^4$ ), die Durchfalldauer verkürzt (mittlere Durchfalldauer [Tage]: Placebo: 4,8; *Lactobacillus* GG: 3,6; *E. coli* Nissle: 1,5), immunaktive B-Zellen werden aktiviert (IgA-Bildung) und Rotaviren gebunden<sup>71,72</sup>.

Klarzustellen ist jedoch, dass die meisten medizinischen Probiotika keine direkt antivirale Wirkung besitzen, sondern dem Organismus durch eine Stärkung der Immunantwort dabei helfen, viral bedingte Infekte schneller und nachhaltiger zu überwinden.

Wir wissen heute, dass sich häufende akute Infekte die Ausbildung einer chronischen Infektion fördern können. Die Bedeutung einer effektiven Rezidivprophylaxe ist also nicht zu verkennen. Eine rezidiv-protective Wirkung von *Enterococcus faecalis* wurde bereits für Patienten mit chronischer Bronchitis und für chronisch rezidivierende hypertrophische Sinusitis in doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien beschrieben<sup>55,56</sup>. Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikante Reduzierung des Rezidivrisikos auf 43% (Bronchitis) und 49% (Sinusitis) gegenüber Placebo.

Sollte eine antibiotische Behandlung schließlich, z. B. wegen der besonderen Schwere eines bakteriellen Infekts, doch notwendig sein, können probiotische *Lactobazillen*, bei paralleler Einnahme zum Antibiotikum, die Schleimhaut-assoziierten Nebenwirkungen, wie Diarrhöe, bei Menschen aller Altersgruppen verhindern<sup>73-77</sup>. Dies wurde in einer Meta-Analyse zur Bewertung des Bakterienstammes *Lactobacillus rhamnosus* GG noch einmal bestätigt<sup>78</sup>.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die medizinische Hefe, da sie im Gegensatz zu Bakterien unempfindlich gegenüber den antibiotischen Wirkstoffen ist. Unbedenklich kann

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

sie ohne Wirkverlust in der Praxis in Kombination mit der Antibiose gegen die Antibiotika-assoziierte Diarrhöe eingesetzt werden. Die Reduzierung des typischen Nebenwirkungsrisikos verbessert die Patienten-Adhärenz und damit den Therapierfolg. Sich wiederholende Antibiotika-Zyklen werden vermieden. Auch kann *Saccharomyces boulardii* Antibiotika-Resistenzen nicht aufnehmen oder verbreiten<sup>79</sup> (Szajewska et al. 2016). Dies gilt in gleichem Maße für inaktivierte Bakterien (bei *Helicobacter*-Infektionen)<sup>80</sup> oder *E. coli*-Extrakte.

Im Hinblick auf den Einsatz von Probiotika, die lebensfähige Mikroorganismen enthalten, befindet sich die Medizin bereits in einem Umdenkprozess. Starke Impulse kommen dabei, wie beschrieben, aus der Mikrobiomforschung, aber auch von Ärzten und Therapeuten, die Probiotika seit Jahrzehnten erfolgreich einsetzen sowie der Gesundheitspolitik (Gemeinsamer Bundesausschuss - G-BA). Tatsächlich können bereits derzeit am Markt befindliche Probiotika einen erheblichen Beitrag zur Verminderung des Einsatzes von Antibiotika in den niedergelassenen Praxen leisten.

### **5. Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel in medizinischen Leitlinien**

Gerade fehlende Ersatzempfehlungen in den medizinischen Leitlinien sind von großer Brisanz. Als Beispiel kann hier die „Diagnosis and Management of Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines“ genannt werden<sup>81</sup>. Laut dieser Guideline soll bei akuter Bronchitis und Erkältungskrankheiten in der ersten Erkrankungswoche kein Antibiotikum eingesetzt werden. Eine Ersatztherapie wird jedoch nicht angegeben, es verbleibt eine Lücke in der Therapieempfehlung.

Phytotherapeutika, homöopathische/anthroposophische und mikrobiologische Arzneimittel haben in der medizinischen Versorgung eine große Erfolgsgeschichte. Den Vertretern dieser therapeutischen Verfahren ist es ein großes Anliegen, weiterhin wissenschaftliche Nachweise zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapien zu erbringen. Für einige Präparate wurde bereits in klinischen Studien eine klinisch relevante, hohe Wirksamkeit gezeigt. In einzelnen Fällen wurden diese bereits in die entsprechenden Leitlinien aufgenommen (z. B. DEGAM-Leitlinie zu Rhinosinusitis<sup>4</sup>, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps<sup>82</sup>). Andere wurden jedoch noch nicht adäquat in Leitlinien berücksichtigt. Bei der Erarbeitung und Aktualisierung der Behandlungsleitlinien durch die jeweiligen Fachgesellschaften ist eine vollständige wissenschaftliche Einbeziehung aller Therapieverfahren notwendig.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

### **6. Forschungsförderung für Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel**

Obwohl im Praxisalltag bereits erfolgreich angewendet, liegen für seit langem etablierte nicht-antibiotikabasierte Therapieverfahren aktuell nur wenige hochwertige klinische Prüfungen vor. Dieser Umstand verhindert oft die Übernahme vielfach bewährter Behandlungsstrategien in die Therapieleitlinien. Damit geht dem Klinikalltag und so auch dem Patienten eine Vielzahl an Einsparungsmöglichkeiten zum Antibiotikaeinsatz verloren. Es sind also weitere umfangreiche Forschungen erforderlich, um zusätzliche Evidenzen für diese Therapieoptionen zu schaffen, die den moderneren Anforderungen entsprechen und die Aufnahme in die Therapieleitlinien ermöglichen. Daher wird hier dringend eine öffentliche Forschungsförderung benötigt, um der berechtigten Forderung nach wissenschaftlichen Studien nachzukommen. Dies soll einerseits ein schnelles Schließen der vorhandenen Therapie- und Versorgungslücken ermöglichen und andererseits dazu beitragen, neue Vermeidungsstrategien zum frühzeitigen Antibiotikaeinsatz zu generieren.

### **7. Schlussfolgerungen**

Für einige Präparate aus dem Bereich der Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischen Arzneimittel ist ein klinischer Nutzen belegt und die strengen Kriterien der evidenzbasierten Medizin werden erfüllt. Folgerichtig sind sie in einigen Behandlungsleitlinien bereits berücksichtigt. Andere Präparate aus diesen Therapiebereichen sind allerdings trotz guter Studienlage noch nicht angemessen in den Leitlinien integriert. Diese müssen zukünftig bei der Erstellung/Aktualisierung von Leitlinien und Guidelines entsprechend aufgenommen werden. Dies ist gerade in solchen Leitlinien relevant, bei denen von einem bedenkenlosen und breiten Einsatz der Antibiotika abgerückt wurde, ohne adäquate Ersatztherapien anzubieten.

Der Einsatz von Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischen Arzneimitteln kann zu einem geringeren Antibiotikaeinsatz und damit zu einer Reduzierung von Resistenzbildungen führen. Die Arzneimittel dieser bewährten Therapieverfahren stellen somit eine sinnvolle Alternative, Ergänzung und Erweiterung zur Infektprävention, Rezidivprophylaxe und Akutbehandlung von Infekten und Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege sowie Harninfekten, etc. dar. Weitere Forschung ist notwendig, um den Erfolg der erwähnten Behandlungsmöglichkeiten im Praxisalltag klinisch zu dokumentieren und durch entsprechende Daten aus klinischen Studien zu untermauern. Eine wichtige Zukunftsaufgabe

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

be ist es, spezielle Forschungsprogramme und Förderungsmaßnahmen zur Bestätigung dieser Therapiemaßnahmen zu etablieren und zu unterstützen.

### 8. Forderungen

Maßnahmen zur Reduzierung der zunehmenden Antibiotikaresistenzen müssen die Rahmenbedingungen für Verordnungen/Empfehlungen von Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischen Arzneimitteln verbessern.

Dazu zählen:

- Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel müssen bei Vorliegen der Voraussetzungen in die offiziellen Aktions- und Strategiepläne zur weltweiten Reduzierung der Antibiotikaresistenz eingebunden werden.
- Literatur über Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologische Arzneimittel muss transparent bewertet und in Behandlungsleitlinien der medizinischen Fachgesellschaften aufgenommen werden.
- Die öffentliche Forschungsförderung für aussichtsreiche Behandlungsoptionen in der Humanmedizin muss intensiviert werden.
- Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen für medizinisches Personal über den bedachten Einsatz von Antibiotika einschließlich des Beitrages von Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischen Arzneimitteln müssen verpflichtend werden.
- Die Bevölkerung muss auf Basis der Leitlinien intensiver über den viralen Ursprung vieler Infektionserkrankungen, den fehlenden Nutzen von Antibiotika bei diesen Erkrankungen s von Phytopharmaka, Homöopathika, Anthroposophika und mikrobiologischer Arzneimittel aufgeklärt werden.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapier „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

### 9. Literatur

1. [Anlage zum BPI-Positionspapier „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“ \(www.bpi.de\)](http://www.bpi.de)
2. [BPI-Positionspapier „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“ \(www.bpi.de\)](http://www.bpi.de)
3. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.
4. Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, et al. S2k-Leitlinie Rhinosinusitis 017/049 (HNO) und 053-012 (DEGAM). Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO), April 2017.
5. Beck S, Dini L, Heintze C, Holzinger F, Stöter C. DEGAM – Leitlinie Nr. 11 – Husten, 2014.
6. Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N. Influence of patient’s expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. British Medical Journal, 1997;315:1211-1214.
7. Techniker Krankenkasse. Gesundheitsreport 2015.  
<https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/718612/Datei/4110/Gesundheitsreport-2015.pdf>
8. Gillissen A, Wittig T, Ehmen M, Krezdorn H, de Mey C. A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial on the Efficacy and Tolerability of GeloMyrtol® forte in Acute Bronchitis. Drug Research. 2013;63(01):19-27.
9. Matthys H, de Mey C, Carls C, Rys A, Geib A, Wittig T. 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. Arzneimittel-Forschung. 2000;50(8):700-11.
10. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol standardisiert\* bei der Therapie der akuten Sinusitis - Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Plazebo. Laryngo-Rhino-Otol. 1997;76(1):23-7.
11. Meister R, Wittig T, Beuscher N, de Mey C. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in long-term treatment of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled study. Study Group Investigators. Arzneimittel-Forschung. 1999;49(4):351-8.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

12. Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10 Suppl 4:7-17.
13. Chuchalin AG, Berman B, Lehmacher W. Treatment of acute bronchitis in adults with a pelargonium *sidoides* preparation (EPs 7630): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Explore (NY)*. 2005;1(6):437-45.
14. Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(2):323-31.
15. Matthys H, Lizogub VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(6):1413-22.
16. Kamin W, Maydannik V, Malek F, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis - a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2010;48(3):184-91.
17. Kamin W, Maydannik V, Malek F, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis. *Acta Paediatrica*. 2010;99(4):537-43.
18. Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA, Kieser M. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatrics International*. 2012;54(2):219-26.
19. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009;47(1):51-8.
20. 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(5):68-79.
21. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a pelargonium *sidoides* preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY)*. 2007;3(6):573-84.
22. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50(4):417-26.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

23. Jund R, Mondigler M, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Oto-laryngologica*. 2015;135(1):42-50.
24. Berger T. Verträglichkeit und Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparats: Anwendungsbeobachtung bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden Infektionen der oberen Atemwege. *MMW, Fortschritte der Medizin Originalia*. 2008;150(2):85-90.
25. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittel-Forschung*. 2006;56(9):652-60.
26. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittel-Forschung*. 2007;57(9):607-15.
27. Lai Y, Dilidaer D, Chen B, Xu G, Shi J, Lee RJ, et al. In vitro studies of a distillate of rectified essential oils on sinonasal components of mucociliary clearance. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2014;28(3):244-8.
28. Begrow F, Bockenholt C, Ehmen M, Wittig T, Verspohl EJ. Effect of myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: ciliary beat frequency and mucociliary clearance as parameters. *Advances in Therapy*. 2012;29(4):350-8.
29. Neugebauer P, Mickenhagen A, Siefer O, Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures--exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine*. 2005;12(1-2):46-51.
30. Zhang S, Skinner D, Hicks SB, Bevenssee MO, Sorscher EJ, Lazrak A, et al. Sinupret activates CFTR and TMEM16A-dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance. *PLoS One*. 2014;9(8):e104090.
31. Cao L, Chen Y, Zhao Y, Zhang H, Wang S, Wang Z, et al. Effect of Myrtol standardized on mucus hypersecretion and clearance of *Pseudomonas aeruginosa* in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Arzneimittel-Forschung*. 2011;61(12):685-92.
32. Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine*. 2003;10 Suppl. 4:18-24.
33. Theisen LL, Muller CP. EPs(R) 7630 (Umckaloabo(R)), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Research*. 2012;94(2):147-56.



## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

34. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, Haunschild J, Sautebin L, Werz O. The novel Sinupret(R) dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715-20.
35. Glatthaar-Saalmuller B, Rauchhaus U, Rode S, Haunschild J, Saalmuller A. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret(R) against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19(1):1-7.
36. Steinsbekk A, Bentzen N, Fønnebø V, Lewith G. Self treatment with one of three self selected, ultramolecular homeopathic medicines for the prevention of upper respiratory tract infections in children. A double-blind randomized placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(4):447-455.
37. Riley D, Fischer M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Altern Complement Med*. 2001;7(2):149-59.
38. Haidvogel M, Riley DS, Heger M, Brien S, Jong M, Fischer M, Lewith GT, Jansen G, Thurneysen AE. Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: a comparative study on outcome in the primary care setting. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:7
39. Rabe A. Homöopathikum und konventionelle Therapie im Vergleich. *Der Allgemeinarzt*. 2003;20:1522-1523.
40. Weiser M, Clasen BPE. Randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der homöopathischen Euphorbium compositum-Nasentropfen S bei chronischer Sinusitis. *Forschende Komplementärmedizin*. 1994;1:251-259.
41. Gottwald R, Weiser M. Homöopathische Behandlung von grippalen Infekten bei Kindern. *Ärztzeitschrift für Naturheilverfahren*. 2000;41(6):348-353.
42. Heidl R. Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit NOTAKEHL. *SANUM-Post*. 2001;56:20-26.
43. Brydak LB, Denys A. The evaluation of humoral response and the clinical evaluation of a risk-group patients' state of health after administration of the homeopathic preparation Gripp-Heel during the influenza epidemic season 1993/94. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol*. 1999;5(4):223-227.
44. Brydak LB, Ordynska E, Wasilewski B, Rudnicka H, Regnery H, Cox N. Immunogenicity of Trivalent Subunit Influenza Vaccine in Elderly People with Chronic Medical Conditions Vaccinated in 1993 in Poland. *Antiinfective Drugs and Chemotherapy*. 1997;15(1):9-12.
45. Helal R, Bader G, Melzig MF. Stimulation of lysozyme release by selected microbial preparations. *Pharmazie*. 2012;67: 564–566.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

46. Schopohl P. Einfluss mikrobieller und pflanzlicher Bestandteile auf das angeborene Immunsystem im Kontext inflammatorischer Prozesse. Dissertation Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin, 2015.
47. Meier SM, Muqaku B, Ullmann R, Bileck A, Kreutz D, Mader JC, Knasmüller S, Gerner C. Proteomic and Metabolomic Analyses Reveal Contrasting Anti-Inflammatory Effects of an Extract of *Mucor Racemosus* Secondary Metabolites Compared to Dexamethasone. PLoS ONE. 2015;10(10): e0140367.doi:10.1371/journal.pone.0140367.
48. Camerlink I, Ellinger, Bakker EJ, Lantinga EA. Homeopathy as replacement to antibiotics in the case of *Escherichia coli* diarrhoea in neonatal piglets. Homeopathy. 2010;99:57-62.
49. Hamre HJ, Fischer M, Heger M, Riley D, Haidvogel M, Baars E, Bristol E, Evans M, Schwarz R, Kiene H. Anthroposophic vs. conventional therapy of acute respiratory and ear infections: a prospective outcomes study. Wiener Klinische Wochenschrift. 2005;117(7-8):256-68.
50. Hamre HJ, Glockmann A, Schwarz R, Riley DS, Baars EW, Kiene H, Kienle GS. Antibiotic use in children with acute respiratory or ear infection: prospective observational comparison of anthroposophic and conventional treatment under routine primary care conditions. Evidence Based Complementary and Alternative Medicine. 2014; Article ID 243801. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/243801>.
51. Jeschke E, Luke C, Ostermann T, Tabali M, Hubner J, Matthes H. Verordnungsverhalten anthroposophisch orientierter Ärzte bei akuten Infektionen der oberen Atemwege [Prescribing practices in the treatment of upper respiratory tract infections in anthroposophic medicine]. Forsch Komplement Med. 2007;14(4):207-15.
52. Geyer U, Diederich K, Kusserow M, Laubersheimer A, Kramer K. Inpatient treatment of community-acquired pneumonias with integrative medicine. Evidence Based Complementary and Alternative Medicine. 2013;2013:578274. doi: 0.1155/2013/578274.
53. Bischoff SC. Probiotika, Präbiotika und Symbiotik. 2009 . Thieme Verlag, 104 Seiten.
54. Ottendorfer D, Zimmermann K, Taborski B, Thoma W, Thoma H, Schade I. Immunologische ex-vivo-Untersuchungen zum Wirkmechanismus von humanen *Enterococcus faecalis* Bakterien (Symbioflor 1) an Miniaturschweinen. Forschende Komplementärmedizin 1995;2:302-309.
55. Habermann W, Zimmermann K, Skarabis H, Kunze R, Rusch V. Einfluss eines bakteriellen Immunstimulans (humane *Enterococcus faecalis*-Bakterien) auf die Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit chronischer Bronchitis. Arzneimittelforschung. 2001; 51(II):931-37.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

56. Habermann W, Zimmermann K, Skarabis H, Kunze R, Rusch V. Verminderung der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit chronisch rezidivierender hypertrophischer Sinusitis unter Behandlung mit einem bakteriellen Immunstimulans (*Enterococcus-faecalis*-Bakterien humaner Herkunft). *Arzneimittelforschung*. 2002; 52(8): 622-627
57. Slačanac V, Hardi J, Lučan M, Božanić, R. Prevention of urogenital infections by oral administration of probiotic lactobacilli. *Mljekarstvo*. 2010;60:156-165.
58. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;30:49-52.
59. Henker J, Laass M, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG, Elze M, Wolff C, Schulze J. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers. *Eur J Pediatr*. 2007;166(4):311-8.
60. Henker J, Laass MW, Blokhin BM, Maydannik VG, Bolbot YK, Elze M, Wolff C, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(6):494-9.
61. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):24-62.
62. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-152.
63. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, Ramirez N, Orsi M, Rondon L, Sdepanian V, Xóchihua L, Ybarra M, Zablah RA. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199-216.
64. Sonnenborn U, Schulze J. The non-pathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 - features of a versatile probiotic. 2009;21:122-158.
65. Rund SA, Rohde H, Sonnenborn U, Oelschlaeger TA. Antagonistic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 on EHEC strains of serotype O104:H4 and O157:H7. *Int J Med Microbiol*. 2013;303(1):1-8.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

66. Schlee M, Wehkamp J, Altenhoefer A, Oelschlaeger TA, Stange EF, Fellermann K. Induction of human beta-defensin 2 by the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is mediated through flagellin. *Infect Immun.* 2007;75(5): 2399-2407.
67. Mündel M, Schroeder BO, Zimmermann K, Huber H, Nuding S, Beisner J, Fellermann K, Stange EF, Wehkamp J. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human beta-defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunol.* 2009;2(2):166-172.
68. Behnsen J, Deriu E, Sassone-Corsi M, Raffatellu M. Probiotics: Properties, Examples, and Specific Applications. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013. doi: 10.1101/cshperspect.a010074
69. Kraft K, Stange R. Lehrbuch Naturheilverfahren. Hippokrates-Verlag 2009.
70. Wen K, Liu F, Li G, Bai M, Kocher J, Yang X, Wang H, Clark-Deener S, Yuan L. Lactobacillus rhamnosus GG Dosage Affects the Adjuvanticity and Protection Against Rotavirus Diarrhea in Gnotobiotic Pigs. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015;60(6):834–843.
71. Kandasamy S, Vlasova AN, Fischer D, Kumar A, Chattha KS, Rauf A, Shao L, Langel SN, Rajashekara G, Saif LJ. Differential Effects of *Escherichia coli* Nissle and *Lactobacillus rhamnosus* Strain GG on Human Rotavirus Binding, Infection, and B Cell Immunity. *J Immunol.* 2016;196(4):1780-1789.
72. Vlasova AN, Shao L, Kandasamy S, Fischer DD, Rauf A, Langel SN, Chattha KS, Kumar A, Huang HC, Rajashekara G, Saif LJ. *Escherichia coli* Nissle 1917 protects gnotobiotic pigs against human rotavirus by modulating pDC and NK-cell responses. *Eur J Immunol.* 2016;46(10):2426-2437.
73. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J. Pediatr.* 1999, 135:564-568.
74. Cremonini F, Di Caro S, Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, Nista EC, Lupascu A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Dig. Liver Dis.* 2002;34:S78-S80.
75. Cremonini F, Videlock EJ. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhoea. *Evid. Based Med.* 2013;18:71-72.
76. Hawrelak J, Whitten D, Myers S. Is *Lactobacillus rhamnosus GG* effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion.* 2005. doi:http://dx.doi.org/10.1159/000087637.
77. Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13:128-34.

## Hintergrundpapier mit Literaturlauswertung zur Anlage des BPI-Positionspapiers „Antibiotika und Resistenzen: Lösungsansätze aus der pharmazeutischen Industrie“

78. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015;42:1149-57.
79. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(3):495-506.
80. Holz C, Busjahn A, Mehling H, Arya S, Boettner M, Habibi H, Lang C. Significant Reduction in Helicobacter pylori Load in Humans with Non-viable Lactobacillus reuteri DSM17648: A Pilot Study“. 2015;7(2): 91-100.
81. Irwin RS. Diagnosis and Management of Cough. Chest. 2006;129(1\_suppl).
82. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology, 2012;50(1):1-12.

Der **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)** vertritt mit seiner mehr als 60-jährigen Erfahrung auf den Gebieten der Arzneimittelforschung, -entwicklung, -zulassung, -herstellung und -vermarktung das breite Spektrum der pharmazeutischen Industrie auf nationaler und internationaler Ebene. Rund 250 Unternehmen mit etwa 78.000 Mitarbeitern haben sich im BPI zusammengeschlossen. Dazu gehören klassische Pharma-Unternehmen, Pharma-Dienstleister, Unternehmen aus dem Bereich der Biotechnologie, der pflanzlichen Arzneimittel und der Homöopathie/Anthroposophie.

Ziel des BPI ist es, das Gesundheitswesen patientenorientiert und zukunftsichernd weiterzuentwickeln. So beteiligt sich der Verband intensiv an der gesundheitspolitischen Reformdiskussion. Um sicherzustellen, dass Patienten die für sie notwendigen Medikamente und Therapien erhalten, setzt sich der Verband für die Sicherung der Vielfalt qualitätsorientierter Arzneimittel aller Therapierichtungen ein. Der BPI ist im kontinuierlichen Dialog mit der Politik, den Akteuren des Gesundheitswesens und der Öffentlichkeit.