

Aus dem Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. A.Tresch

„Der Einsatz von Ectoin-haltiger Inhalationslösung zur Therapie der akuten Bronchitis“

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Binh-Hai Tran

promoviert am 16.Mai 2025

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Mösges
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. K. F. Frank

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. rer. nat. Dr. rer. medic. Dipl.-Biol. M. Sc. Kija Shah-Hosseini
Herr Dr. rer. nat. Yann Reydelet

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Beobachtungsstudie wurde federführend von mir in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. nat. Dr. rer. medic. Dipl.-Biol. M. Sc. Kija Shah-Hosseini sowie Dr. rer. nat. Yann Reydelet konzipiert. Die Erstellung des Therapieregimes und der notwendigen Dokumente erfolgte durch mich. Der Ethikantrag wurde mit diesen Dokumenten durch das Team des IMSB um Prof. Dr. med. Ralph Mösges gestellt.

Die Patientenrekrutierung, Betreuung der Patienten über den Therapieverlauf sowie Erfassung der Daten erfolgte durch die kooperierenden niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen nach Anleitung von Dr. rer. nat. Yann Reydelet. Ich habe die Tagebücher konzipiert und gestaltet, Studienpakete zusammengestellt, verschickt und die zurückerhaltenen Datensätze in Form von Fragebögen und Tagebüchern in Zusammenarbeit mit Julian Schröder elektronisch verarbeitet und in einer elektronischen Datensammlung zusammengetragen.

Die statistische Verarbeitung und Auswertung der Daten wurde ohne meine Mitarbeit von Dr. Dr. M. Sc. Kija Shah-Hosseini mittels SPSS v. 23 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) durchgeführt, die Grafiken wurden ebenfalls von ihm mittels Graph-Pad Prism v. 8.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) erstellt. Die daraus gewonnenen statistischen Ergebnisse wurden von mir analysiert, interpretiert und in den klinischen Kontext gestellt.

Ich habe die Studie sowohl in der Planung als auch in der Umsetzung sowie Auswertung bis hin zu ihrem Abschluss begleitet. Es erfolgten regelmäßige Gespräche mit meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ralph Mösges zu beratenden Zwecken bezüglich meines gesamten Promotionsprozesses. Die Analyse der, in der Publikation erwähnten, Sputumproben, ihre Interpretation und Auswertung erfolgten durch die Ko-Autoren Andreas Bilstein und Klaus Unfried.

Ein zusammenfassender Bericht für die bitop AG, die diese Studie finanziert hat, wurde von mir auf Englisch verfasst.

Das Manuskript zur Veröffentlichung des Papers wurde von mir verfasst und in Zusammenarbeit mit Van-Anh Dao fertiggestellt. Die Einreichung des Papers und der Kontakt zum Verleger erfolgten durch Mitarbeiter des IMSB.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den (28.07.2024)

Unterschrift: Binh-Hai Tran

Danksagungen

Von ganzem Herzen bin ich meinen Eltern dankbar. Für alle Chancen und Möglichkeiten, die mir geschenkt wurden. Ihren unfassbaren Mut verdanke ich mein heutiges Leben!

Ich bedanke mich von ganzem Herzen bei meinem Betreuer Prof. Dr. med. Ralph Mösges, der mich mit seiner unerschütterlichen Geduld begleitet hat.

Ebenso an die Menschen, die immer an mich geglaubt haben. Ihr seid meine Familie.

Diese Arbeit widme ich sowohl meinem inneren Kind
als auch meinem zukünftigen Ich

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1.Akute Atemwegserkrankungen	9
2.2.Akute Bronchitis	11
2.3.Therapie der akuten Bronchitis	14
2.4.1. Kausale Therapieoptionen	15
2.4.2.Symptomatische Therapieoptionen	15
2.4.Ectoin	20
2.5.Assessment der Erkrankungsschwere und des Verlaufs	23
Bronchitis Severity Scale – BSS	23
Integrative Medicine Outcome Scale (IMOS)	24
Alternative Assessment-Optionen	25
2.6.Ziele der Studie	26
Rationale der Studie	26
Fragestellungen:	27
3.PUBLIKATION	27
3.1.„Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study”	27
4.DISKUSSION	36
4.1.Studienformat	36
4.2.Rekrutierung der Studiengruppe	37
4.3.Beurteilung der Therapie	39
5.LITERATURVERZEICHNIS	45
6.ANHANG	63
6.1.Abbildungsverzeichnis	63
6.2.Tabellenverzeichnis	63

Abkürzungsverzeichnis

ABSS – Acute Bronchitis Severity Score

BSS – Bronchitis Severity Scale

COVID-19 - Coronavirus SARS-CoV-2

DALYs - Disability-adjusted life years

EIL – Ectoin Inhalationslösung

EMA - European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)

fu – Follow-Up

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HRQOL - Health-Related Quality of Life

IMOS - integrative medicine outcome scale

NaCl – Natrium-Chlorid

NSAR - nichtsteroidales Antirheumatikum

SARS - Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom

SD – Standard Deviation

V1 – Visite 1

V2 – Visite 2

VAS – Visuelle Analogskala

1. Zusammenfassung

Als eine der häufigsten Krankheitsentitäten stellen Atemwegsinfekte eine enorme alltägliche Herausforderung für unsere Gesellschaft dar. Die Herausforderung besteht darin die vielfältigen Differentialdiagnosen zu erkennen und die richtige Therapie auszuwählen. Eine eindeutige Diagnosestellung ist nicht immer einfach oder gar unmöglich.

Individuell verursachen sie teilweise enormen Leidensdruck, eine erhebliche Einschränkung in der Lebensqualität und können potenziell letal verlaufen. Gesellschaftlich rangieren Atemwegsinfekte unter den häufigsten Todesursachen weltweit und verursachen dadurch enorme Kosten für das Gesundheitssystem. Zu den unkomplizierten Atemwegsinfekten zählt die akute Bronchitis.

Sie wird anhand klinischer Kriterien diagnostiziert. Fast immer geht sie mit Husten einher. Hinzu kommen zahlreiche andere unspezifische Symptome. Sie verläuft selbstlimitierend und fast immer unkompliziert. Eine weiterführende Diagnostik ist in den meisten Fällen daher nicht sinnvoll. Therapeutisch wird ein symptomatisches Konzept empfohlen. Die verfügbaren Therapieoptionen sind zahlreich ohne das eindeutige Empfehlungen durch die Leitlinien vorliegen.

Die EIL-Studie untersucht die Inhalation Ectoin-angereicherten Lösung mit der Inhalation einer reinen Kochsalzlösung als Therapie bei akuter Bronchitis. Die Ergebnisse lassen dabei auf einen positiven Therapieeffekt in beiden Gruppen schließen. Es gibt Hinweise auf einen Vorteil von Ectoin gegenüber NaCl, dessen klinische Relevanz noch weiter untersucht werden muss. Die Therapie war in beiden Gruppen sehr gut verträglich.

Im indirekten Vergleich mit der internationalen Studienlage ist eine Wirkung über der von Placebo annehmbar. Eine zuverlässigere Aussage ist aufgrund der schweren Vergleichbarkeit der Studien und fehlender Standards aber nicht möglich.

Die Herausforderungen, die Atemwegsinfekte wie akute Bronchitiden an unsere Gesellschaft stellen, erfordert einen multimodalen Ansatz. Ein effizientes und kritisch hinterfragtes Zusammenspiel unter Ausschöpfung bisheriger Erkenntnisse und sinnvoller Anwendung des medizinisch Möglichen ist gefragt. Gerade unter diesem Aspekt sollte neuen und alternativen Therapieoptionen mit Offenheit begegnet werden. Denn nur mit einem solchen Ansatz wird es möglich, die uns verfügbaren Ressourcen nachhaltig und effizient zu nutzen und gleichzeitig die Versorgung der Patient*innen zu verbessern, die unter solch alltäglichen Erkrankungen leiden.

2. Einleitung

2.1. Akute Atemwegserkrankungen

Die Covid19-Pandemie versetzt die gesamte Welt in einen Ausnahmezustand und macht die Menschen erneut darauf aufmerksam, dass akute Atemwegsinfekte zu den häufigsten akuten Erkrankungen gehören und eine bedeutende Rolle in der industrialisierten Welt spielen [1]–[3]. Atemwegsinfekte sind allerdings auch unabhängig von der aktuellen Pandemie gesundheitsökonomisch von hoher Bedeutung. Durchschnittlich erkranken in den gemäßigten Klimazonen Erwachsene drei bis viermal pro Jahr an einem akuten Atemwegsinfekt mit einer Krankheitsdauer von drei bis fünf Tagen. Die Inzidenz ist bei Erwachsenen im dritten und vierten Lebensjahrzehnt am höchsten und saisonal in der Übergangszeit zwischen Herbst und Winter bzw. Winter und Frühling [4]. Sie zählen weltweit zu den zwei häufigsten Todesursachen [5] und sind für den größten Verlust von disability-adjusted life years (DALYs) verantwortlich (vgl. Abbildung 1) [6].

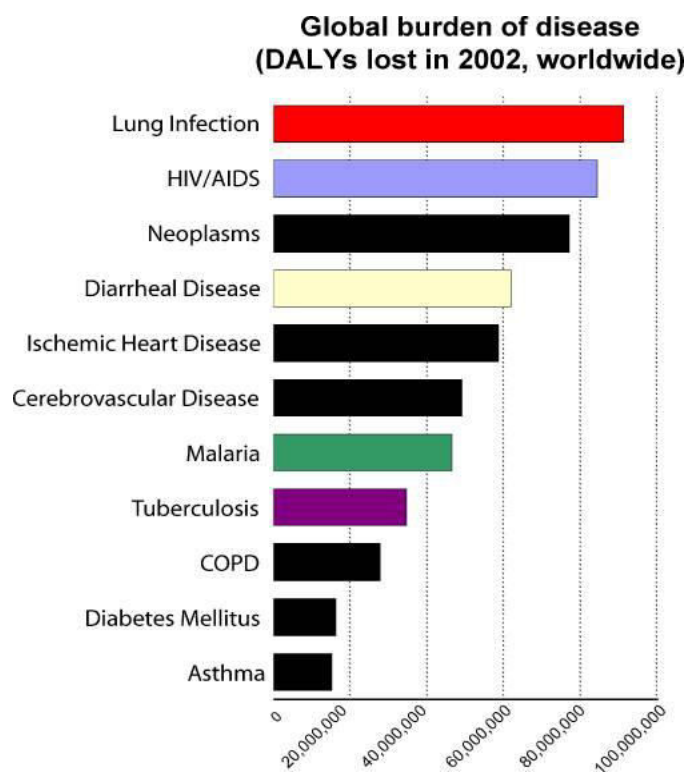


Abbildung 1 - Verlust von DALYs durch verschiedene Krankheitsentitäten[6]

Akute Atemwegserkrankungen fordern jährlich 4 Millionen Tote weltweit [7]. Mit einer Inzidenz von 8-124 pro 1000 Einwohner*innen unterer akuter Atemwegsinfekte verdeutlicht dies die Relevanz akuter Atemwegsinfekte für Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt [8]–[14].

Die Relevanz für die Bevölkerung spiegelt sich auch im Umsatz für symptomlindernde Erkältungsmedikamente wider. In Großbritannien werden jährlich mehrere hundert Millionen Pfund, in den USA mehrere Milliarden Dollar für solche Präparate ausgegeben [15]. Husten als Leitsymptom ist eines der häufigsten Symptome aufgrund derer Ärzt*innen aufgesucht werden [16]

Im Folgenden soll nun zunächst eine Einteilung der akuten Atemwegsinfektionen vorgenommen werden, ehe auf die akute Bronchitis näher eingegangen wird. Für dieses Beispiel werden verschiedene Therapieoptionen aufgezeigt und auf die Rolle von Extremolyten in Form des Ectoins eingegangen.

Im Weiteren wird ein Wert zur Beurteilung von Erkrankungsschweren akuter Bronchitiden erläutert. Dieser wird für die im Zentrum dieser Arbeit stehende Studie von Bedeutung sein. Die Studie wird vorgestellt und anschließend folgt eine kritische Diskussion hinsichtlich der Effektivität und Verträglichkeit einer Inhalationstherapie mit Ectoin bei akuter Bronchitis. Abschließend folgt eine kritische Zusammenfassung des Themas.

Einteilung von akuten Atemwegsinfektionen

Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen, welche unter dem Oberbegriff „akute Atemwegsinfektionen“ zusammengefasst werden. In Deutschland wird die Diagnose einer Erkrankung standardmäßig durch die „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“, kurz ICD-10, kodiert und letztlich definiert.

Die ICD-10 unterscheidet folgende Gruppen akuter Atemwegsinfekte [17]:

- akute Infektionen der oberen Atemwege: akute Rhinopharyngitis (Erkältungsschnupfen/common cold), akute Sinusitis, akute Pharyngitis, akute Tonsillitis, akute Laryngitis und Tracheitis, akute obstruktive Laryngitis (Krupp) und Epiglottitis
- Grippe und Pneumonie
- sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege: akute Bronchitis, akute Bronchiolitis

Anatomisch kann bei den verschiedenen Entitäten somit zwischen oberen und unteren Atemwegsinfekten differenziert werden [18]. In der Literatur finden sich diesbezüglich weitere Einteilungen der verschiedenen Atemwegsinfekte [19]–[21].

Nach Del Mar und Glasziou zählen Infektionen im Bereich zwischen Nase und unterem Respirationsstrakt, den Alveolarraum ausgenommen, zu den oberen Atemwegsinfekten [22]. Umfasst werden somit unter anderem die akute Rhinosinusitis, Pharyngitis und Laryngitis, aber auch die akute Bronchitis. Diese Definition deckt sich teilweise mit der Definition von Hueston et al. [21], der diese unterschiedlichen Entitäten als verschiedene Manifestationsformen der oberen Atemwegsinfektion

betrachtet. Zusammenfassend kommt es bei akuten Atemwegsinfekten häufig zu überlappenden Symptomen, was klinisch eine eindeutige Differenzierung und Diagnosestellung erschwert [23]–[25].

2.2. Akute Bronchitis

Gemäß ICD-10 zählt die akute Bronchitis zu den Infektionen der unteren Atemwege und wird definiert als selbst-limitierende Entzündung der großen unteren Atemwege ohne begleitende Pneumonie [26]. Schätzungsweise 5% der erwachsenen Gesamtbevölkerung in Deutschland erkranken jährlich an einer akuten Bronchitis mit typischer Häufung in den Herbst- und Wintermonaten [26]–[29]. Sie zählt zu den häufigsten Konsultationsgründen in der ambulanten Krankenversorgung mit einer durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeit von zwei bis drei Tagen pro Episode [30]–[32].

Pathophysiologisch geht man von einer multifaktoriellen Genese aus: Pathogene gelangen über die Atemluft an die Epithelzellen der großen und mittleren Atemwege und greifen diese an [33], [34]. Hierbei kann es sich auch um nicht-infektiöse Auslöser wie die Inhalation von Feinstaub, Rauch oder anderen Schadstoffen handeln [24], [35], [36].

Die erste Reaktion der Epithelzellen hierauf besteht in einer vermehrten, teilweise zähflüssigen, Schleimsekretion. Hierdurch entsteht der Hustenreiz, welcher als Leitsymptom der akuten Bronchitis gilt [37]–[39] [40]. Anschließend kommt es zur Immunreaktion mit Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Leukozyteninfiltration. Die hierdurch entstehende Entzündungsreaktion des Bronchialepithels führt zu Schleimhautschäden, Anschwellen der Schleimhaut oder auch einer weiteren Sekretionsstörung bis hin zu Hämorrhagien und Nekrosen bei schweren Verläufen. Diese körpereigene Abwehrreaktion kann eine Hypersensibilität gegenüber Schadstoffen auslösen. Eine Persistenz von Symptomen auch über mehrere Wochen über das Abklingen des eigentlichen Infekts hinaus ist daher möglich [34], [41]–[46]. Abhängig vom Pathogen sind unterschiedliche anatomische Areale des Respirationstraktes betroffen und führen somit zu den interindividuell unterschiedlichen Manifestationsformen der akuten Bronchitis [47]–[49].

Die akute Bronchitis ist meist viraler Genese [11]. Sie ist selbstlimitierenden Charakters und dauert meistens zwischen 5-14 Tagen an. Nur selten kommt es zu Komplikationen oder komplizierten Verläufen wie einer bakteriellen Superinfektion. Zu den typischen viralen Erregern zählen unter anderem Influenzaviren, Parainfluenzaviren, RS-Viren, Coronaviren oder Adenoviren. Typische, aber seltener zugrundeliegende bakterielle Erreger sind Streptokokken, *Hämophilus* spp. bis hin zu *B. pertussis* [26], [50]–[52] (vgl. Tabelle 1 - Typisches Erregerspektrum akuter Bronchitis [24], [47]–[49]).

Erregerspektrum akuter Bronchitis	
Viral	Bakteriell
Influenzavirus A Influenzavirus B RS-Virus Parainfluenzaviren Adenoviren Enteroviren Picornaviren Rhinoviren Humane Metapneumoviren Humane Coronaviren	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Hämolyisierende Streptokokken Haemophilus parainfluenzae Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Mycobacterium mageritense Mycoplasma pneumoniae Chlamydien spp. Legionella pneumophila Bordetella pertussis

Tabelle 1 - Typisches Erregerspektrum akuter Bronchitis [24], [47]–[49]

Die Diagnose einer akuten Bronchitis wird, gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), klinisch auf Basis der Anamnese und dem typischen Auskultationsbefund der Lunge gestellt. Husten stellt hierbei das führende Symptom dar. Die Verlegung der Bronchien führen zum Teil zu verschärften Atemgeräuschen mit Giemen in der Auskultation der Lunge [32]. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl an unspezifischen Symptomen, die ebenfalls vorhanden sein können (vgl. Tabelle 3) [21], [24], [38]. Ähnliche Symptome treten nicht nur bei der akuten Bronchitis auf, sondern es gibt eine Vielzahl an möglichen Differenzialdiagnosen, die ebenfalls mit einem ähnlichen klinischen Bild einhergehen (vgl. Tabelle 2) [24], [53], [54]. Eine weitere Abklärung, z.B. mittels Labor- oder Röntgenuntersuchungen, sollte aber erst beim Vorliegen eines konkreten Verdachts auf Differenzialdiagnosen durchgeführt werden [32], [54]–[56].

Symptome akuter Bronchitis
Allgemeines Krankheitsgefühl (Malaise)
Fieber oder Hypothermie
Husten
Auswurf
Dyspnoe
Cephalgien, Myalgie, Arthralgien
Brustschmerzen
Laufende Nase
Schwindel
Ohrenschmerzen
Schlafstörungen
Rasselgeräusche
Atemgeräusche (Keuchen)

Tabelle 3 – Symptome akuter Bronchitis [19], [22], [36]

Differentialdiagnosen bei akutem Husten
COVID-19
Akute Bronchitis
Allergische Rhinitis
Asthma
Exazerbierte COPD
Erkältungskrankheiten „Common Cold“
Akute Linksherzinsuffizienz
Gastroösophagealer Reflux
Malignom
Pneumonie
Postinfektiöser Husten
Sinusitis
Medikamentös-induzierter Husten
Pertussis
Influenza
Lungenembolie
„Upper airways cough syndrom“ (UACS)
Schluckstörungen mit Aspiration
Inhalation toxischer Substanzen

Tabelle 2 – Differentialdiagnosen akuten Hustens [22], [50], [51]

Nur selten gelingt jedoch der Nachweis der verursachenden Erreger [50], [57], [58]. Das Vorliegen normaler Vitalparameter und fehlende Rasselgeräusche in der Lungenauskultation sprechen eher für eine Bronchitis als für andere Infektionserkrankungen wie zum Beispiel eine Pneumonie [59]–[61]. Ausnahmen hierzu bilden ältere Menschen, bei denen eine Pneumonie nicht selten initial indolent verläuft, sodass hier früh an die Durchführung eines Röntgen-Thorax gedacht werden sollte [32]. Eine eindeutige Altersgrenze wird in diesem Zusammenhang nicht erwähnt [59], [60]. Zu den weiteren Betroffenen mit erhöhtem Risiko für komplizierte Verläufe zählen unter anderem Säuglinge und Kinder mit kardiopulmonalen oder anderen Vorerkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen; Menschen mit internistischen Vorerkrankungen oder zusätzlichen bakteriellen Infektionen der Atemwege [62].

Beeinträchtigungen der Lungenfunktion im Sinne einer Obstruktion und Verringerung der Compliance werden während der Akutphase viraler Atemwegsinfekte beschrieben[26], [58], [63]. Langzeitfolgen der akuten Bronchitis, die zu einer dauerhaften Einschränkung der Lungenfunktion führen, sind bisher allerdings nicht bekannt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen akuter Bronchitis und später diagnostiziertem Asthma bronchiale oder chronischer Bronchitis wird diskutiert. Ob die akute Bronchitis als mögliches Frühzeichen oder Risikofaktor für chronische Atemwegsinfekte gedeutet werden kann, ist aber noch nicht ausreichend geklärt [64], [65].

Trotz des selbstlimitierenden und gutartigen Charakters der Erkrankung[29] ist der subjektive Leidensdruck und die Beeinträchtigung der Lebensqualität in der Akutphase der Erkrankung signifikant[66]. Erkrankte suchen daher regelmäßig ärztlichen Rat mit einem Therapiewunsch auf[26], [34].

Auch wenn aus medizinischen Gesichtspunkten keine Therapie möglich oder indiziert wäre, erhoffen sich Erkrankte durch den Arztbesuch zumindest eine Erklärung und Diagnose für ihre Beschwerden und wünschen dabei eine Berücksichtigung ihrer Meinung[67], [68]

Kommunikation zwischen Erkrankten und Behandelnden bei akuter Bronchitis

Unter diesem Gesichtspunkt muss der Kommunikation eine besondere Bedeutung beigemessen werden [69]. Denn in der ambulanten Versorgung ist es notwendig neben den rein medizinischen und wirtschaftlichen Aspekten auch die zwischenmenschliche Beziehung mit zu berücksichtigen. Die Erwartungen beider Seiten spielen hierbei eine wesentliche Rolle[70] und können bewusst und unbewusst die Medikamentenverordnungen[71] beeinflussen, teilweise sogar zu einem stärkeren Ausmaß als die rein medizinische Indikation[72].

Doch zusammenfassend deuten Studienergebnisse vielmehr darauf hin, dass die Zufriedenheit der Erkrankten am stärksten damit korreliert, ob sich die Ärzt*innen ausreichend Zeit für eine verständliche Erklärung der Diagnose und Therapieentscheidung nimmt[73]–[75]. Dies sollte daher Berücksichtigung im klinischen Alltag finden.

2.3. Therapie der akuten Bronchitis

Trotz selbstlimitierenden Charakters hat es sich eingebürgert das Krankheitsbild der akuten Bronchitis mit Polypragmasie anzugehen. Die Therapieoptionen der akuten Bronchitis können in kausale und rein symptomlindernde Therapieansätze unterteilt werden. Kausale Therapieansätze stehen in Form von antiviralen Medikamenten oder Antibiotika zur Verfügung.

Bei der symptomatischen kommen Antitussiva, Bronchospasmolytika, Mukolytika und Expektorantien, Nicht-steroidale-anti-Rheumatika (NSAR) sowie diverse Phytotherapeutika zum Einsatz [38], [76], [24], [44], [53], [77] (vgl. Tabelle 4). Allerdings besteht trotz zahlreicher Studien zu verschiedenen Therapieoptionen nur eine eingeschränkte Evidenzlage. Teilweise werden verschiedene Präparate und Endpunkte in den Studien verwendet, sodass eine direkte Vergleichbarkeit erschwert wird [78].

2.4.1. Kausale Therapieoptionen

2.4.1.1 Virostatika

Bei viral bedingten Bronchitiden ist nach Virusnachweis eine gezielte Virostatikatherapie denkbar[79]–[81]. So ist bei dem Verdacht auf eine Influenzavirus-Infektion die Gabe von Neuramidase-Inhibitoren innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn mit einer verkürzten Erkrankungsdauer von einem halben bis ganzen Tag assoziiert. Auf Grund des notwendigen Erregernachweises und des o.g. selbstlimitierenden Verlaufs einer akuten Bronchitis ist die virostatistische Therapie im klinischen Alltag nach Berücksichtigung von Therapiekosten, potentiellen unerwünschten Nebenwirkungen und Nutzen daher nur in Ausnahmefällen relevant [61], [62], [82].

1.4.1.2. Antibiotika

Bei bakteriellen Bronchitiden oder bakterieller Superinfektion nach viraler Genese kann eine Antibiotikatherapie unter strenger Indikationsstellung bei Betroffenen mit erhöhtem Risiko bzw. komplizierten Verläufen sinnvoll und effektiv sein [78], [83], [84]. Bei normalem Krankheitsverlauf ist eine antibiotische Therapie der akuten Bronchitis jedoch explizit nicht empfohlen, da sie nicht zu einer relevanten Reduktion der Krankheitsdauer führt [34], [37], [78], [85], [86].

Auswertungen der klinischen Versorgungsforschung zeigen jedoch, dass die Anwendung von Antibiotika in der Therapie dieser Erkrankungen sehr hoch ist[84], [87]–[93]. Verschiedene Kriterien wie Symptome und vorliegende Risikofaktoren der Erkrankten [94], [95], deren Erwartungshaltung [96] [97] und die Erfahrung des der Ärzt*innen [93], [98]–[100] scheinen eine übermäßige und nicht indizierte Antibiotikaverschreibung zu beeinflussen. Beispielsweise glauben viele Patient*innen, dass zur Therapie einer akuten Bronchitis Antibiotika notwendig seien[101], [102], [103].

Auch wenn die Zahl nicht indizierter Antibiotikaverordnungen in den vergangenen Jahren zurückgegangen ist, sind die aktuellen Zahlen Anbetracht der Risiko-Nutzen-Abwägung weiterhin sehr hoch [90], [104], [105]. Eine kritischere und wohlüberlegtere Anwendung ist zur Vermeidung von Kosten [106], [107], unerwünschten Arzneimittelwirkungen [34], [108], [109] sowie Bildung multiresistenter Erreger unabdingbar [99], [110]–[120].

2.4.2. Symptomatische Therapieoptionen

In der Therapie der akuten Bronchitis gibt es viele symptomlindernde Therapieoptionen, die die Krankheitsdauer nicht reduzieren, jedoch das Wohlbefinden der Erkrankten und die damit einhergehende Zufriedenheit mit der Behandlung steigern.

Expektorantien

Expektorantien sollen bei produktivem Husten die Sekretion und Viskosität des Bronchialsekretes verringern. Präparate wie N-Acetylcystein (ACC) oder Ambroxol haben bei akuten Atemwegsinfekten im klinischen Alltag einen festen Stellenwert und werden häufig verschrieben, auch wenn deren Wirksamkeit nicht ausreichend belegt ist [38], [121]. In einigen Beobachtungsstudien konnte die orale Gabe von ACC die Symptome bei akuter Bronchitis lindern [122], allerdings ist aufgrund der Studienlage die Verordnung von Expektorantien bei akuter Bronchitis, auch nach der deutschen Leitlinie [54], nicht zu empfehlen.

Antitussiva

Antitussiva dienen der Reduktion des Hustenreizes. Es kommen zentral wirksame Antitussiva wie Codein sowie peripher wirksame Präparate wie Benzonatete zum Einsatz. Auf Grund der fehlenden wissenschaftlichen Evidenz bezüglich der Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen wird der Einsatz nicht empfohlen oder erfordert eine strenge Indikationsstellung [121], [123], [124], [125], [126]. [126]–[129].

Nicht-steroidale-Antiheumatika (NSAR)

Die Einnahme von NSAR wie beispielsweise Ibuprofen kann sich positiv auf allgemeine Symptome wie Kopfschmerzen und Fieber bei Erkältungskrankheiten und Atemwegsinfekten auswirken. Im Fall der akuten Bronchitis konnten Llor et al. [130] und Hurst und Saleh [131] jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Dauer des Hustens zwischen Ibuprofen-, Antibiotika- und Placebothherapie feststellen.

Phytotherapeutika

Phytotherapie ist die Therapie von Erkrankungen durch die Einnahme von Pflanzen, Pflanzenteilen oder aus Pflanzen zubereiteten Medikamenten. Diese ist durch die Anwendung und Zubereitung ganzer Pflanzen oder Pflanzenteilen charakterisiert [132]. In Deutschland zeigt sich ein zunehmender Trend, dass die Bevölkerung im Rahmen der Selbstmedikation auf verschiedene Phytotherapeutika zurückgreift. [132], [133]. [134], [135].

Phytotherapeutika kommen bei der Therapie der akuten Bronchitis zum Einsatz [136] und finden teilweise Beachtung in verschiedenen deutschen Leitlinien, auch wenn ihre Wirkung nicht eindeutig belegbar ist [137]. Die zugrundeliegenden beschriebenen Wirkmechanismen sind vielfältig und reichen von antibiotisch wirkenden Stoffen bis zur Symptomlinderung auf verschiedene Weisen [138]–[148], [149], [150], [151], [152].

Gut untersucht ist beispielsweise das Extrakt aus den Wurzeln der südafrikanischen Arzneipflanze *Pelargonium sidoides* (EPs 7630®), welches in mehreren klinischen Studien einen positiven Effekt

bezüglich Symptomlinderung und Lebensqualität bei der Therapie akuter Bronchitis erzielen konnte [139], [153]–[157]. [158]–[162].

Auch in der traditionell fernost-asiatischen Heilmedizin gibt es pflanzliche und tierische Präparate, die bei Atemwegsinfekten zum Einsatz kommen. Ihnen wird neben symptomlindernden Effekten auch eine antiinflammatorische Komponente zugeschrieben [163]–[169].

Bei den beschriebenen unerwünschten Nebenwirkungen stehen gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund [133], [147], [153], [155], [168]–[177], speziell bei EPs7630 wurde ein möglicher Zusammenhang mit erhöhten Transaminasen und dementsprechender Leberschädigung geäußert [178].

Inhalationstherapien

Die Inhalation von vernebelter Kochsalzlösung oder anderer Wirkstoffe als Therapieoption bei pulmonalen Erkrankungen ist ein altes aber weiterhin weit verbreitetes Verfahren. Hierbei wird eine Lösung mittels eines medizinischen Geräts vernebelt, d.h. in Form feiner Tröpfchen, auch als Aerosol bezeichnet, der Luft zugesetzt [179]–[182]. In der Theorie bietet die Inhalation eine gute Möglichkeit Wirkstoffe gezielt in die Lunge zu transportieren und somit eine schnellere Wirksamkeit bei gleichzeitig niedrigerer Wirkstoffdosis und folglich weniger Nebenwirkungen zu erreichen [183], [184]. Abhängig von der Wahl der Applikationsform gibt es diverse zu berücksichtigende Unterschiede [184]–[190], sodass nicht nur der Wahl des richtigen Medikamentes, sondern auch das geeignete Inhalationsgerät entscheidend ist [191]. Die verschiedenen auf dem Markt befindlichen Geräte unterscheiden sich bezüglich ihrer Instandhaltung und Anwendung teilweise deutlich voneinander [192]–[195]. Sowohl die Patient*innen als auch Ärzt*innen müssen in der korrekten Anwendung des Gerätes geschult sein, um eine adäquate Therapie einleiten und durchführen zu können [196]–[200].

Doch nicht nur die Geräte unterscheiden sich, sondern auch die Auswahl der Inhalationsstoffe sollte mit Bedacht getroffen werden. Diese sollen im Folgenden kurz charakterisiert werden:

Beta-Sympathomimetika

Bei akuter Bronchitis zeigte die Inhalation von kurzwirksamen beta-Sympathomimetika einen positiven Effekt bei Erkrankten mit einer pulmonal obstruktiven Komponente und hypersensiblen Bronchialsystem [13], [201], [202], sodass bei Verdacht auf das Vorliegen einer Obstruktion die Anwendung erwogen werden kann.

Kortikosteroide

Davon ausgehend, dass pathophysiologisch eine relevante bronchiale Hypersensibilität bei akuter Bronchitis ähnlich wie dem Asthma bronchiale zugrunde liegt [203], [204], werden inhalative Kortikosteroide im klinischen Alltag ebenfalls angewandt. Einige Studien deuten auf eine positive Wirkung auf das Symptom Husten hin, ein genereller Nutzen konnte nicht nachgewiesen werden, sodass die standardmäßige Anwendung nicht empfohlen wird [205], [206].

Lokalanästhetika

Auch die Inhalation von Lidocain als mögliche Therapieoption für therapierefraktären Husten, sowohl bei chronischen Lungenerkrankungen als auch akuter Belastung durch Husten, wird derzeit untersucht. Die ersten Ergebnisse deuten auf eine gute Wirkung hin, wenn auch die praktische Anwendbarkeit und Sicherheit weiter untersucht werden müssen [53], [128], [207]–[210].

Wasserdampf / saline Lösungen

In der Bevölkerung findet die Anwendung von Inhalationen von diversen Mitteln auch unabhängig von ärztlichen Empfehlungen im Rahmen von Eigetherapien, medikamentös oder auch nicht-medikamentös, statt[38]. Die Inhalation von reinem und erhitztem Wasserdampf hat aufgrund ihrer einfachen Handhabung und Verfügbarkeit seit jeher einen festen Stellenwert in der Linderung von Erkältungssymptomen[211], [212]. Als Therapieoption oberer Atemwegsinfekte scheint sie bei einigen Patient*innen zur Linderung beizutragen. Ein signifikanter Effekt kann bisher jedoch noch nicht sicher nachgewiesen werden, weitere Studien sind diesbezüglich notwendig[212]–[215]. Bei Kindern mit akuter Bronchiolitis wird vermutet, dass die Inhalation von hypertonen Kochsalzlösungen durch Rückgang der Ödembildung teilweise zu einer reduzierten Hospitalisierungszeit führt, auch wenn die Studienergebnisse hierzu kontrovers sind[216]–[226].

Antitussiva	
Substanzgruppen	Einzelsubstanz
Pflanzliche Antitussiva	Spitzwegerichkraut (-extrakte) Droseralfludextrakt Thymian (-extrakte), auch in Kombination mit anderen Substanzen
Morphinderivate	Codein (Codeinphosphat, Dihydrocodeinhydrogentartrat, Dihydrocodein)
Andere chemisch definierte antitussiv wirkende Stoffe	Dextromethorphan Eprazinon Pentoxyverin (- dihydrogencitrat) Benproperin Benzonatate Carbinoxamin Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin, Chlorphenamin) Beta ₂ -Sympathomimetika Parasympatholytika (oral und inhalativ) Lokalanästhetika inhalativ (Lidocain)
Expektoranzien	
Substanzgruppen	Einzelsubstanz
Pflanzliche Expektoranzien	Andornkraut (-extrakte) Thymian (-extrakte und -kombinationen) Eukalyptusöl, Fenchelöl, Minzöl, Anisöl, Myrtenöl, Zitronenöl, Süßorangenöl, Pfefferminzöl (-kombinationen) Efeublätter (-extrakte), Fichtenspitzen (wässriger Auszug), Kampfer, Menthol, Cineol, Anethol Pelargonium sidoides (-extrakte) Andere pflanzliche Kombinationen u.a. zusammen mit Guajakolderivaten, Ephedrin und anderen Stoffen Diverse fernost-asiatische Kräuterezubereitungen
Chemisch definierte Expektoranzien	N-Acetylcystein, Carbocistein Bromhexin und Ambroxol Guaifenesin Dornase-alpha (Desoxyribonuclease)
Expektoranzienkombinationen (teils mit Antibiotika)	Ambroxol mit Doxycyclin Bromhexin mit Oxytetracyclin, Erythromycin oder Cefaclor Bromhexin mit Fenchelöl, Anisöl, Thymol Cineol /Limonenextrakt mit Oxytetracyclin
Teezubereitungen	Aus Thymianextrakt /-öl, Primelwurzel, Fenchelfrüchte, Schlüsselblumen etc.
Inhalationsmittel	Eukalyptusöl, Fichtennadelöl, Terpentinöl, pflanzlicher Expektoranzien als Inhalationslösung Natürliches Emser Salz und andere Solen
Externe Antitussiva/Expektoranzien	Lösungen zum Einreiben, bestehend aus diversen pflanzlichen Expektoranzien (insbes. Eukalyptusöl, Menthol, Kampfer, Cineol u.a.)
Homöopathika	Atropa belladonna, Bryonia und andere mehr

Tabelle 4 - In Deutschland verfügbare Therapieoptionen bei akuter Bronchitis und anderen Atemwegsinfekten [22], [41], [50], [65]

Die bisher besprochenen Heilmethoden der akuten Bronchitis haben, ungeachtet der unklaren Studienlage, einen festen Platz in der Therapie der oberen Atemwegserkrankungen.

Eines dieser Mittel, Ectoin, steht aktuell im Zentrum der Forschung. Hier setzt die Arbeit der in Kapitel 3 vorgestellten Publikation an.

2.4. Ectoin

2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-carbonsäure, Ectoin, wurde 1985 entdeckt und ist eines der Wirkstoffe, die derzeit als Therapieoption für Atemwegsinfekte erforscht werden. Ectoin ist ein so genanntes Osmolyt bzw. Extremolyt, welches in Mikroorganismen vorkommt, die in ihrem Lebensraum unter anderem hoher osmotischer Belastung ausgesetzt sind. Extremolyte werden von Organismen unter anderem als Reaktion auf hohe Salzkonzentrationen, extreme Temperaturen oder ionisierende Strahlung synthetisiert oder von der Umgebung aufgenommen [227]–[233]. Zu den biochemischen Eigenschaften von Extremolyten, die auch als kompatible Solute bezeichnet werden, zählen unter anderem eine geringe Masse, eine hohe Löslichkeit und eine osmotische Wirksamkeit. Anders als andere osmotisch wirksame Stoffe dringen sie jedoch nicht in die Zellen ein und nehmen keinen Einfluss auf den Zellstoffwechsel [228], [230], [234], [235].

Es wird vermutet, dass Ectoin bei tierischen und menschlichen Zellen durch membranstabilisierende und antiinflammatorische Eigenschaften protektiv wirkt [236]–[241]. Die günstigen Eigenschaften entstehen durch das für viele Extremolyte charakteristische Prinzip der „preferential exclusion“. Dahinter verbirgt sich ein Prozess auf molekularer Ebene, der zu einem abstoßenden Effekt zwischen Zellstrukturen wie Proteinen und Ectoin führt. Hierdurch entsteht eine erhöhte Konzentration von Ectoin um das Protein. Durch die osmotische Wirksamkeit sammeln sich folglich vermehrt Wassermoleküle um die Proteinoberfläche, sodass ein Film um Zellmembranproteine und -lipide gebildet wird, auch bezeichnet als Ectoin-Hydro-Komplex (vgl. Abbildung 2) [242]. Gleichzeitig führt diese Interaktion sowohl zu einer Stabilisierung der Proteinstruktur als auch Hydratisierung der Zelle [243]. Hierauf wird der Schutz vor Austrocknung, Strahlung und Denaturierung zurückgeführt (vgl. Abbildung 3) [242], [244]–[248].

Extremolyte wie Ectoin wirken spezieübergreifend, sodass sie auch in menschlichen und pflanzlichen Zellen ihre Wirkung entfalten können, ohne auf die Zellprozesse einzuwirken [238], [249]. Dadurch sind eine Vielzahl an Einsatzmöglichkeiten, unter anderem in der Agrarwirtschaft, der Kosmetikindustrie oder eben auch der Medizin denkbar [250]–[255]. Bisherige Ergebnisse deuten auf eine sehr gute Verträglichkeit beim Menschen hin [237], [256]–[260]. Diese Eigenschaften und vielseitigen Einsatzmöglichkeiten machen Extremolyte und insbesondere Ectoin zu einem Grundstoff, aus welchem sich begehrte Produkte mit großen wirtschaftlichen Nutzen herstellen lassen [247], [261]–[265]. Erste Studien mit Ectoin an Zellen des Respirationstraktes konnten eine reduzierte Konzentration inflammatorischer Mediatoren im Sputum, wie zum Beispiel die Anzahl neutrophiler Granulozyten nach externer Reizung nachweisen[237], [266]. Die Verwendung von Ectoin in der Therapie der akuten Bronchitis und akuten Atemwegsinfekten erscheint aufgrund der beschriebenen membranstabilisierenden und hydratisierenden Eigenschaften von Ectoin somit vielversprechend. Eine Anwendung von Ectoin zur Prävention von Atemwegsinfekten, insbesondere in Industrienationen mit erhöhter Luftverschmutzung und damit assoziiertem erhöhten Risiko, wird aktuell diskutiert[237], [249], [267].

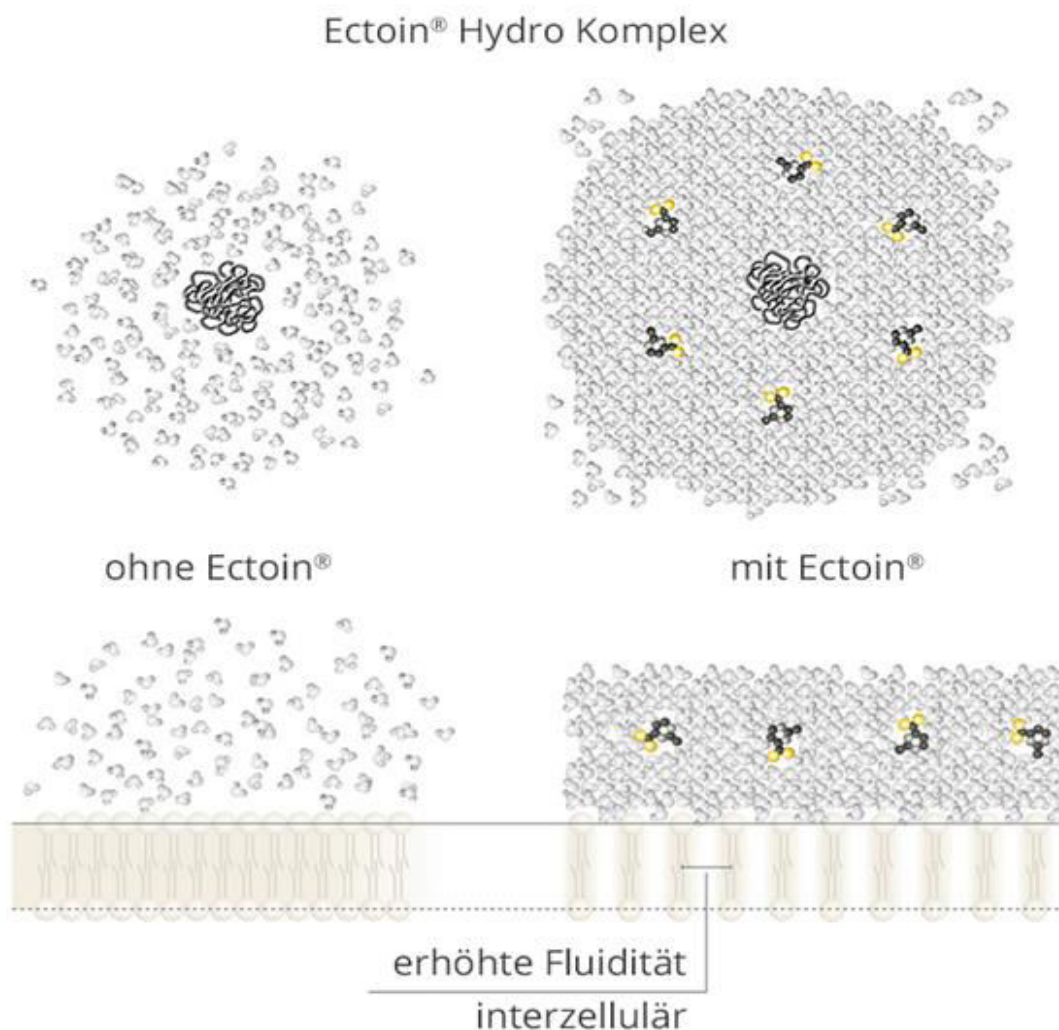


Abbildung 2 – Verteilung der Wassermoleküle um Zellproteine(oben) / -lipide(unten) ohne bzw. mit Anwesenheit von Ectoin und Bildung eines Ectoin-Hydro-Komplex (<https://www.bitop.de/de/extremolytes>) [230][242]

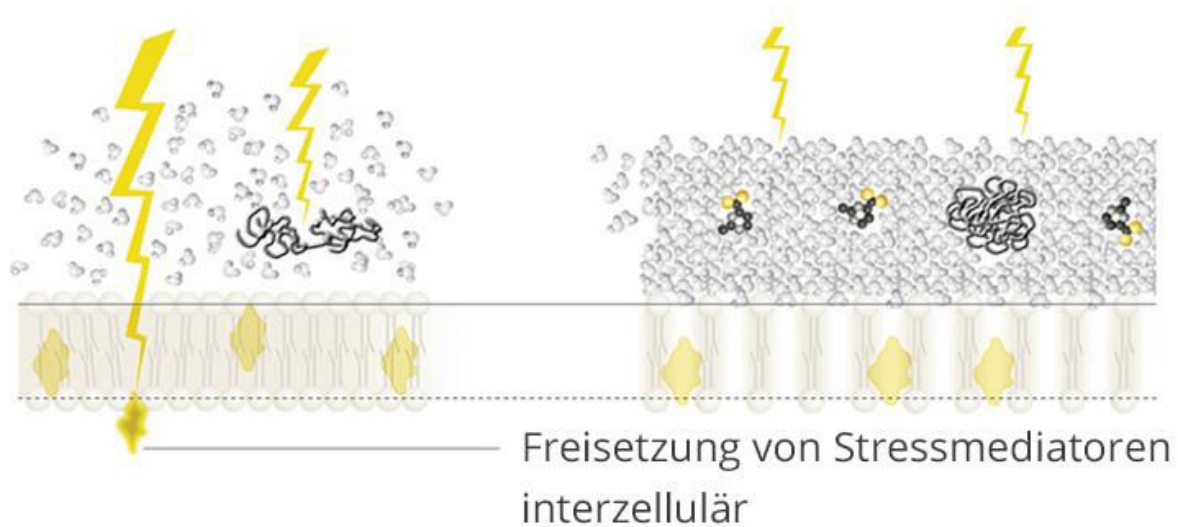


Abbildung 3 - Schützende Wirkung durch den Ectoin-Hydro-Komplex vor externen Einflüssen (<https://www.bitop.de/de/ext-remolytes>) [230][242]

Bisher wurde gezeigt, welche große Rolle akute Atemwegsinfekte in der globalen Gesundheit spielen und welche Therapieoptionen hierbei bestehen. Aufgrund zum Teil mangelhafter Evidenzlage besteht daher ein Drang, neue Wirkstoffe in der Behandlung zu erproben. Um die Rolle des Ecto-
ins in der Behandlung akuter Atemwegserkrankungen einordnen zu können, sollte der Behand-
lungserfolg mit dem anderen Therapieoptionen objektivierbar verglichen werden können. Man be-
dient sich hierbei verschiedener Bewertungsmaßstäbe, die die subjektiven Einschätzungen der Be-
fragten in objektivierbare Zahlenwerte übertragen. Eine weit verbreitete Skala zur Einschätzung ist
die „*Bronchitis Severity Scale (BSS)*“, welche hier erläutert werden soll. Auch die Integrative Medi-
cine Outcome Scale (IMOS) soll eine Berücksichtigung finden. Diese werden im Folgenden be-
schrieben, da sie eine wichtige Rolle in der Studie spielen, welche im Hauptteil dieser Arbeit analy-
siert wird.

2.5. Assessment der Erkrankungsschwere und des Verlaufs

Bronchitis Severity Scale – BSS

Die „Bronchitis Severity Scale“ (BSS) wurde 2003 das erste Mal von Matthys et al.[139] in der Literatur erwähnt und zum genaueren Assessment der Erkrankungsschwere einer akuten Bronchitis angewendet.

Die Bewertung setzt sich aus fünf Hauptsymptomen einer akuten Bronchitis zusammen[19], [268]:

- Husten
- Bestehen eines verschärften Atemgeräusches
- Thoraxschmerzen beim Husten
- Dyspnoe
- Auswurf

Vor der Vorstellung der BSS wurde dieser Symptomkomplex 1996 bereits von Dome et al. sowie Haidvogel et al. [269], [270] im Rahmen der akuten Bronchitis erwähnt. Mittlerweile findet die BSS in verschiedenen Studien Verwendung[139], [145]–[147], [168], [169], [176], [178], [271], [272].

Die Bewertung jedes dieser Symptome erfolgt dabei auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (sehr schwer). Somit ergibt sich ein maximal möglicher Wert von 20 (vgl. Tabelle 5)[25]. Der Wert ist dabei eine Kombination aus objektivierbaren Symptomen wie dem Auskultationsbefund, Husten oder Auswurf, sowie subjektiv empfundenen Symptomen wie Luftnot oder Thoraxschmerz. Folglich unterliegt die Befundung gemäß BSS der Erfahrung der Untersuchenden auf der einen Seite und dem subjektiven Befinden der Patient*innen auf der anderen.

Bronchitis Severity Scale (BSS)	
Gesamtpunktzahl BSS	Klinische Interpretation
0	Keine akute Bronchitis
1-2	Akute Bronchitis unwahrscheinlich
3-7	Milde akute Bronchitis
8-12	Mittelschwere akute Bronchitis
13-17	Schwere akute Bronchitis
18-20	Sehr schwere akute Bronchitis

Tabelle 5 - Einordnung der Erkrankungsschwere akuter Bronchitis anhand des BSS-Score [23]

Der Ansatz eines aus mehreren einzelnen Kriterien zusammengesetzten Scores kommt in der Medizin regelmäßig zum Einsatz. Insbesondere wenn verschiedene Faktoren, unter anderem die subjektive Einschätzung der Betroffenen, berücksichtigt werden müssen und ein Therapieerfolg somit nicht einfach zu evaluieren ist[273]–[280].

Im Juni 2013 wurde die BSS von dem European Medicines Agency's Committee on Herbal Medicinal Products als validiertes Messinstrument bei akuter Bronchitis akzeptiert.

Sowohl die BSS als auch die Scores ihrer einzelnen Symptome können somit als zuverlässiges Instrument zum Assessment der Erkrankungsschwere, des Therapieerfolges und zur besseren Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien eingesetzt werden[25], [281], [281]–[283]. Die Scale wird bei Kindern derzeit ebenfalls untersucht[284], [285].

Integrative Medicine Outcome Scale (IMOS)

Die BSS erhebt die Schwere einzelner Symptome. Die Ausprägung dieser entspricht jedoch nicht immer dem subjektiven Wohlbefinden der Erkrankten, denn hier liegt eine erhebliche interindividuelle Streubreite vor [85]. Vor dem Hintergrund des oft selbstlimitierenden Charakters und den diesem gegenüberstehenden gesundheitsökonomischen Auswirkungen sollte das selbstempfundene Wohlbefinden jedoch nicht vernachlässigt werden. Insbesondere zur Bewertung von Therapieoptionen sollte daher die Selbsteinschätzung der Erkrankten berücksichtigt werden.

Hierfür steht dem diagnostizierenden Mediziner unter anderem die „Integrative Medicine Outcome Scale - (IMOS)“ als ein Werkzeug zur Verfügung. Die IMOS versucht den Gesundheitsstatus im Vergleich zur Ausgangssituation darzustellen und kann sowohl von Patient*innen als auch von den Untersuchenden mit einer Punktzahl von 1-5 angegeben werden:

1 = vollständige Genesung

2 = deutliche Verbesserung

3 = leicht – mäßige Verbesserung

4 = Keine Veränderung

5 = Verschlechterung

Diese Skala versucht somit Endpunkte wie die Effektivität einer Therapie darzustellen, basierend allerdings vollkommen auf subjektiver Einschätzung[25]. Mittlerweile findet die IMOS in verschiedenen klinischen Studien Verwendung[286].

Alternative Assessment-Optionen

Eine Alternative zur Bewertung der Symptom- und somit der Erkrankungsschwere wurde von Mwacharie et al.[287] in Form des „Acute Bronchitis Severity Score“ (ABSS) vorgestellt. Er wurde mit dem Ziel erstellt, dass Erkrankte diesen auch ohne Ärzt*in sicher beantworten können und beinhaltet Fragen zu allgemeinem Wohlbefinden, Husten tagsüber sowie nächtlich, Einschränkung alltäglicher Aktivitäten sowie Fieber. Der Score wurde bei Erwachsenen ab 18 Jahren eingesetzt und scheint ebenfalls mit dem Verlauf der Erkrankung zu korrelieren. Allerdings ist er bisher noch nicht validiert.

Bei der Therapie einer akuten Bronchitis steht die Symptomkontrolle im Vordergrund. Damit wäre eine Erfassung der Lebensqualität mittels alternativer validierter Scores als Endpunkt denkbar[153]. Evans et al. haben 2002 die Therapie akuter Bronchitis mit Azithromycin bzw. Vitamin C verglichen und hierbei unter anderem die Lebensqualität in Form von „Health related quality of life“(HRQOL) erfasst[288]. Auch Matthys et al. haben die Therapie akuter Bronchitis mittels EPs7630 mit Fokus auf Lebensqualität in Form mehrerer subjektiver Parameter analysiert[175]. In beiden Studien scheint die Beeinträchtigung der Lebensqualität mit der Symptomschwere zu korrelieren.

Weitere Möglichkeiten zur Erfassung des Allgemeinzustandes können mittels einer numerischen Rating-Skala (NRS) oder einer visuellen Analogskala (VAS) erfolgen. Bei der NRS werden Punkte auf einer Zahlenskala einem entsprechenden (Empfindungs-)Zustand zugeordnet[289]. Zwischen den angegebenen Werten wird dann derjenige gewählt, der dem Zustand der Befragten am ehesten entspricht. Die alternative Methode mittels VAS wurde in der heutigen Form erstmals 1921 von Hayes und Paterson vorgestellt [290]. Ihr liegt das Prinzip zugrunde zwei entgegengesetzte Extremausprägungen eines Empfindungszustandes zu definieren und diese auf einer nicht untergliederten Linie jeweils einem der zwei Enden zuzuordnen. Die Befragten markieren ihren Empfindungszustand auf dieser Linie entsprechend ihrer subjektiven Einschätzung abhängig von der Nähe zu den Endpolen. Die Bestimmung sowohl mittels NRS als auch VAS erfolgt schnell und unkompliziert. Letztere kann Gefühle wie Schmerz oder den allgemeinen Gesundheitszustand aufgrund des kontinuierlichen Spektrums besser abbilden. Häufig werden NRS und VAS miteinander kombiniert. Sie kann vor allem die Entwicklung eines Empfindungszustandes innerhalb eines Beobachtungszeitraums bei einem einzelnen Individuum erfassen. Allerdings ist die interindividuelle Vergleichbarkeit durch den subjektiven Charakter nur begrenzt ermöglicht[291]–[293].

2.6. Ziele der Studie

Rationale der Studie

Die jährliche Inzidenz der akuten Bronchitis in Deutschland von ca. 5% der Gesamtbevölkerung verdeutlichen die klinische und ökonomische Relevanz dieser Erkrankung. Aufgrund der hauptsächlich viralen Genese und des meist unproblematisch selbstlimitierenden Charakters, empfiehlt sich ein abwartendes Prozedere. Eine Symptomkontrolle zur Verbesserung des Wohlbefindens bei der Therapie kann erfolgen. Hierfür gibt es allerdings keine standardisierten Empfehlungen.

Es hat sich eingebürgert dieses Krankheitsbild mit Polypragmasie anzugehen. Dabei sind für die meisten der eingesetzten Medikamente keinerlei messbare Vorteile gegenüber einer Nicht-Behandlung nachweisbar. Eines dieser fragwürdigen Verfahren stellt die Inhalationstherapie dar. Insbesondere ist umstritten, ob der Zusatz von pharmakologisch, chemisch oder physikalischen aktiven Substanzen zur Kochsalzlösung Vorteile bei der Inhalation bieten kann. Eines dieser Substanzen ist Ectoin - mit einem vielversprechendem Wirkstoffprofil.

Ectoin ist durch seine hydratisierenden, membranstabilisierenden sowie antiinflammatorischen Eigenschaften als Therapieoption bei der akuten Bronchitis denkbar. Die Applikation in Form einer Inhalation stellt hierbei eine Möglichkeit dar, hohe topische Wirkstoffkonzentration zu erreichen und die systemische Anreicherung zu minimieren, sodass Risiken unerwünschter Wirkungen minimiert werden können.

In der Studie „Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study“ wurde die Therapie der akuten Bronchitis mittels Inhalation von 2,5ml einer 1,3%-haltigen Ectoin Inhalationslösung mit einer reinen 0,9%-haltigen Kochsalzlösung (PARI NaCl) verglichen. Im Rahmen einer prospektiven und kontrollierten Beobachtungsstudie wurde der Effekt beider Therapien auf Wirksamkeit, Wohlbefinden und Verträglichkeit geprüft. Dafür wurden Patient*innen in ambulanten Praxen nach ärztlicher Evaluation und Entscheidung über die indizierte Therapie in die Studie eingeschlossen. Dieses Studienmodell gewährleistete aufgrund der einfachen Praktikierbarkeit eine Umsetzung im ambulanten Sektor, wo die akuten Atemwegsinfektionen am häufigsten behandelt werden. Aufgrund von anderen veröffentlichten Studien, die teilweise verblindet und Placebo-kontrolliert durchgeführt wurden, können die Ergebnisse der EIL-Studie durch ähnliche Endpunkte indirekt mit anderen Präparaten sowie einer Placebo-Gruppe verglichen werden.

Fragestellungen:

1. Zeigt sich anhand der BSS sowie des Verlaufs der einzelnen Symptom-Scores in der Therapie der akuten Bronchitis ein signifikanter Unterschied zwischen der Inhalation mit reinem Kochsalz und einer Ectoin-angereicherten Lösung über jeweils 7-10 Tage?
2. Welche Aussage kann über die Verträglichkeit der Ectoin-Inhalation, gemessen anhand der IMOS und beschriebener unerwünschter Arzneimittelwirkungen, getroffen werden?
3. Welchen Stellenwert nimmt diese Arbeit im Kontext der internationalen Studienlage bezüglich der Effektivität, gemessen anhand der BSS, sowie Verträglichkeit, gemessen mittels IMOS und auftretender Nebenwirkungen, in der Therapie akuter Bronchitis ein?
4. Welche zukünftigen Aussichten bietet diese Studie anhand der ermittelten Effektivität unter dem Aspekt einer Inhalationstherapie als Option bei akuter Bronchitis und anderen Atemwegsinfekten? Welche Aspekte bedürfen weiterer Studien?

3. Publikation

3.1. „Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study”

Hinweis zum Kapitelinhalt:

Dieses Kapitel basiert vollständig auf dem folgenden bereits veröffentlichten Artikel:

B.-H. Tran, V.-A. Dao, A. Bilstein, K. Unfried, K. Shah-Hosseini, und R. Mösges, „Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study“, *BioMed Res. Int.*, Bd. 2019, S. 7945091, 2019, doi: 10.1155/2019/7945091.

Der Artikel wurde unter der Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) veröffentlicht. Weitere Informationen: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Clinical Study

Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study

Binh-Hai Tran,¹ Van-Anh Dao,^{1,2} Andreas Bilstein ,³ Klaus Unfried,⁴ Kija Shah-Hosseini ,¹ and Ralph Mösges ^{1,2}

¹Institute of Medical Statistics and Computational Biology, Faculty of Medicine, University of Cologne, Kerpenstraße 62, 50937 Cologne, Germany

²CRI – Clinical Research International Ltd., Genter Str. 7, 50672 Cologne, Germany

³Bitop AG, Carlo-Schmid-Allee 5, 44263 Dortmund, Germany

⁴IUF Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf, Germany

Correspondence should be addressed to Ralph Mösges; ralph@moesges.de

Received 12 November 2018; Accepted 10 January 2019; Published 31 January 2019

Academic Editor: Gail B. Mahady

Copyright © 2019 Binh-Hai Tran et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Purpose. This study investigated an inhalation solution containing ectoine, a bacterial-derived extremolyte, for the treatment of acute bronchitis and acute respiratory infections in comparison with saline inhalation solution. **Methods.** This prospective, controlled, observational study comprised an inclusion visit (day 1), a final visit (day 7), and a follow-up questionnaire (day 17). The treatment itself was administered from day 1 to day 7. The Bronchitis Severity Score, patients' general health, general effectiveness of the treatment, tolerability, and adverse events were compared between two groups. **Results.** In total, 135 patients were recruited; 79 patients received ectoine inhalation solution and 56 saline inhalation solution. After treatment, symptom scores decreased significantly in both groups ($P < 0.05$); the reduction in symptom scores was slightly greater in the ectoine group than in the saline group. The first significant reduction in symptom scores ($P < 0.05$) occurred earlier in the ectoine group than in the saline group. The differences in the area under the curve for the symptoms of dyspnea and auscultation findings were significant in favor of ectoine ($P < 0.05$). After treatment, more patients and physicians in the ectoine group assessed their or their patients' condition as "completely recovered" or "greatly improved" than those in the saline group. Almost all patients and physicians assessed the tolerability of both treatments as "good" or "very good". **Conclusions.** Ectoine inhalation solution seems to be slightly more effective than saline inhalation solution for the treatment of acute bronchitis and acute respiratory infections.

1. Introduction

Acute bronchitis and acute respiratory infections are among the most common diseases for which patients seek medical advice. Respiratory infections cause 30% to 40% of all doctor visits in the UK and 75–100 million doctor visits per year in the US [1]. Acute bronchitis and acute respiratory infections are self-limited diseases typically persisting for about 2 weeks. Thus, treatment for acute bronchitis mainly comprises symptom control, improving patients' quality of life, and preventing further inflammations.

Ectoine is a natural extremolyte with inflammation-reducing properties. It was first found in microorganisms from extreme osmotic habitats. Ectoine binds strongly to water molecules and forms a hydrate shield that prevents dehydration and proteins' irreversible denaturation [2, 3]. Studies in bacteria have shown that ectoine is produced in response to high salt concentrations and extreme temperatures [4, 5]. Studies in cell culture and rodents have also shown that ectoine protects lung and skin cells against the invasion of nanoparticles and allergens [6–9]. Ectoine has versatile applications in medicine: it is used in cream for

dermatitis and antiaging [10, 11], in nasal spray for acute rhinosinusitis [12], and in nasal spray and eye drops for allergic rhinitis [13]. Furthermore, it has been envisaged as a therapy in neurodegenerative disorders [14] and organ transplantation [15].

The ectoine inhalation solution (Ectoin® inhalation solution, bitop AG, Dortmund, Germany) used in this study is a registered medical device indicated for the treatment of airway inflammations. In patients with neutrophilic lung inflammations, the application of ectoine inhalation solution significantly reduced the levels of two inflammatory factors—sputum neutrophils and nitrogen oxides [16]. Therefore, ectoine inhalation solution can be expected to be effective for the treatment of acute bronchitis and acute respiratory inflammations.

This study investigated ectoine inhalation solution for the treatment of acute bronchitis and/or acute respiratory infections. Its effectiveness, tolerability, and safety were compared with those of normal saline inhalation solution.

2. Methods

2.1. Study Design. This prospective, patient-preference, observational study involved nine study centers in Germany from December 2015 to April 2016 (Clinicaltrials.gov identifier: NCT 02632851). It was approved by the local ethics committee at the University Hospital Cologne (reference number: EK-2015-373) and conducted in accordance with the German Medical Devices Act (Medizinproduktegesetz, MPG), section 23b. The observational study design allows for investigation of the study medication under routine medical practice; thus, randomization and placebo control are not permitted. The decision to use ectoine inhalation solution or saline inhalation solution was made by the patients before being included. Informed consent to data use was provided by all patients.

We aimed to recruit 120 patients older than 5 years of age who suffered from acute bronchitis and/or acute respiratory infections. The study lasted 17 days, comprising an inclusion visit (V1, day 1), a final visit (V2, day 7), and a follow-up questionnaire (FU, day 17). Treatment lasted 7 days, being administered from V1 to V2.

2.2. Study Medications. The ectoine inhalation solution (Ectoin® inhalation solution, bitop AG, Dortmund, Germany) used in this study contained ectoine (1.3%) and sea salt in water. The saline inhalation solution (PARI NaCl inhalation solution, PARI GmbH, Starnberg, Germany) contained 0.9% NaCl in water. Patients applied the inhalation solution two to four times a day, with each application of 2.5 ml nebulized solution being dispensed using the inhalation device CompAIR™ (OMRON Medizintechnik Handelsgesellschaft mbH, Mannheim, Germany).

2.3. Effectiveness Variables. The general health of patients was assessed by the investigators at V1 and V2 on a 4-point scale (0 = very poor, 1 = poor, 2 = moderate, and 3 = good). Patients rated their general health in patient diaries and FU questionnaires on a scale from 0% (very poor) to 100% (very good).

The Bronchitis Severity Score (BSS) was used to assess the severity of five major bronchitis symptoms: cough, chest pain when coughing, dyspnea, expectoration, and auscultation findings on a 5-point scale (0 = no symptoms, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, and 4 = very severe). Symptoms were assessed by the investigators at V1 and V2, and by patients in the patient diaries and the FU questionnaire.

The general effectiveness of the treatment was evaluated by investigators and patients independently at V2 using the Integrative Medicine Outcome Scale as “complete recovery”, “major improvement”, “slight/moderate improvement”, “no change”, or “deterioration”.

Sputum samples were analyzed using the Human XL Cytokine Array (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Sputum samples were collected at V1 and V2 as described previously [16].

2.4. Tolerability and Safety Variables. The tolerability of the treatment was assessed by investigators and patients independently at V2 as “poor”, “satisfactory”, “good”, or “very good”. All adverse events were documented, and their relations to the treatment were evaluated by the investigators.

2.5. Statistical Analyses. Data were analyzed using the statistical software package SPSS version 23 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Data were entered in the database by two persons independently to avoid errors. The corrected database underwent a plausibility test for the range of single variables. The level of statistical significance was set to 5% for all tests. The BSS and individual symptoms scores were analyzed descriptively and tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. The Wilcoxon signed-ranks test was used to detect significant differences between baseline and final symptom scores. The variables of the general effectiveness, general tolerability of the treatment, and sputum samples were analyzed descriptively. Comparisons of the baseline-adjusted symptom scores between the two groups were analyzed using the Mann-Whitney *U* test. All statistical analyses were explorative. Figures were created using GraphPad Prism version 8.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

3. Results

3.1. Study Population. In all, 135 patients were recruited; 79 patients (58.5%) received ectoine inhalation solution and 56 (41.5%) saline inhalation solution. Patients were 5 to 87 years of age; the mean age was similar between the ectoine (45.0 years) and the saline groups (45.3 years). Most patients were adults (ectoine: 91.1%, saline: 94.6%). There were more female than male patients in both groups (ectoine: 63.3% female, 36.7% male; saline: 63.6% female, 36.4% male); the distribution of female and male patients was similar between both groups. About 50% of patients suffered from bronchitis and 50% from bronchitis and acute respiratory infections (ectoine group: 46.8% and 48.2% of patients; saline group: 48.2% and 48.2% of patients, respectively); the diagnoses of two patients in each group were not specified. There were more patients who smoked >10 cigarettes/day in the ectoine

TABLE 1: Patient characteristics at baseline.

Treatment		Ectoine	Saline
Number of patients (%)		79 (58.5%)	56 (41.5%)
Age (years)	Mean $\pm$ SD	45.0 $\pm$ 20.0	45.3 $\pm$ 18.8
	Median	49.0	47.5
	Minimum	5	5
	Maximum	87	83
Age group N (%)	5–11 years old	3 (3.8%)	2 (3.6%)
	12–17 years old	4 (5.1%)	1 (1.8%)
	≥ 18 years old	72 (91.1%)	53 (94.6%)
Sex N (%)	Female	50 (63.3%)	35 (63.6%)
	Male	29 (36.7%)	20 (36.4%)
Diagnosis N (%)	Acute bronchitis	37 (46.8%)	27 (48.2%)
	Acute bronchitis and acute respiratory infections	40 (48.2%)	27 (48.2%)
Patients who smoked >10 cigarettes/day (N (%))		6 (7.6%)	2 (3.6%)
Asthma patients (N (%))		5 (6.3%)	1 (1.8%)

N: number; SD: standard deviation.

group (7.6%) than in the saline group (3.6%). There were also more asthma patients in the ectoine group (6.3%) than in the saline group (1.8%) (Table 1).

One patient in each group did not appear at V2. Six patient diaries and 13 FU questionnaires were not submitted. Data of these patients were included in the analysis using the last-value-carried-forward method.

3.2. Improvement in Bronchitis Symptoms. The physicians' assessments showed that the BSS and the individual scores for the symptoms of cough, chest pain when coughing, auscultation findings, dyspnea, and expectoration decreased significantly in both groups from V1 to V2 ($P < 0.05$) (Figure 1, Table S1). The baseline-adjusted scores were slightly greater in the ectoine group than in the saline group; the differences in these scores between the two groups were not significant ($P > 0.05$; Table 2). From V2 to FU, symptoms improved slightly in both groups (Figure 1, Table 2).

The patients' assessments also indicate that symptoms improved more in the ectoine group than in the saline group. However, comparisons of the baseline-adjusted scores did not yield significant differences between the two groups ($P > 0.05$; Figure 2, Table 3). The differences in the area under the curve for the symptoms of dyspnea ($P = 0.031$) and auscultation findings ($P = 0.011$) were significant in favor of ectoine (Table 3).

Symptoms of patients treated with ectoine improved earlier than those of patients treated with saline. The first significant reduction in the score for the symptoms of cough, chest pain when coughing, dyspnea, and auscultation findings was reported beginning on day 2 in the ectoine group ($P < 0.05$) and beginning on day 3 (cough), day 3 (chest pain when coughing), day 5 (dyspnea), and day 4 (auscultation findings) in the saline group ($P < 0.05$). The first significant reduction in the score for the symptom of expectoration began on day 5 in both groups ($P < 0.05$, Table S1).

3.3. General Effectiveness of the Treatment. After treatment, more patients in the ectoine group (73.0%) than in the

saline group (67.3%) assessed their condition as "completely recovered" or "greatly improved". Similarly, more physicians (76.6%) assessed patients treated with ectoine as being "completely recovered" or "greatly improved" than did so (72.2%) for patients treated with saline.

3.4. Improvement in General Health. The physicians' assessments showed that the patients' general health improved in both groups from V1 to V2. The mean general health score increased by 40.7% in the ectoine group and by 35.8% in the saline group from V1 to V2. In analogy to the physicians' assessments, the patients' assessments also showed that general health improved in both groups. From V1 to V2, the general health score increased by 30.6% in the ectoine group and by 30.6% in the saline group. From V1 to FU, it increased by 79.3% in the ectoine group and by 80.2% in the saline group. The first significant increase in the general health scores was reported beginning on day 2 in both groups.

3.5. Tolerability and Safety. Almost all patients and physicians assessed the ectoine inhalation solution (96.1% of patients and 97.4% of physicians) and the saline inhalation solution (96.4% of patients and 96.4% of physicians) as being "good" or "very good".

Two treatment-related adverse events occurred in the ectoine group and one in the saline group. In the ectoine group, one patient had nausea and headache immediately after inhalation, and the other patient had a dry cough that interrupted inhalation. In the saline group, one patient had a burning sensation in the throat 20 minutes after inhalation. No interventions were needed for these events. No fatalities or serious adverse events occurred in this study.

3.6. Sputum Analyses. Sputum samples were obtained from 11 patients. Samples from four patients receiving ectoine and two receiving saline were adequate for the assay. Our analysis showed that the changes from V1 to V2 in the levels of three growth factors—angiopoietin-1, epidermal growth factor, and interleukin-10—in the ectoine group

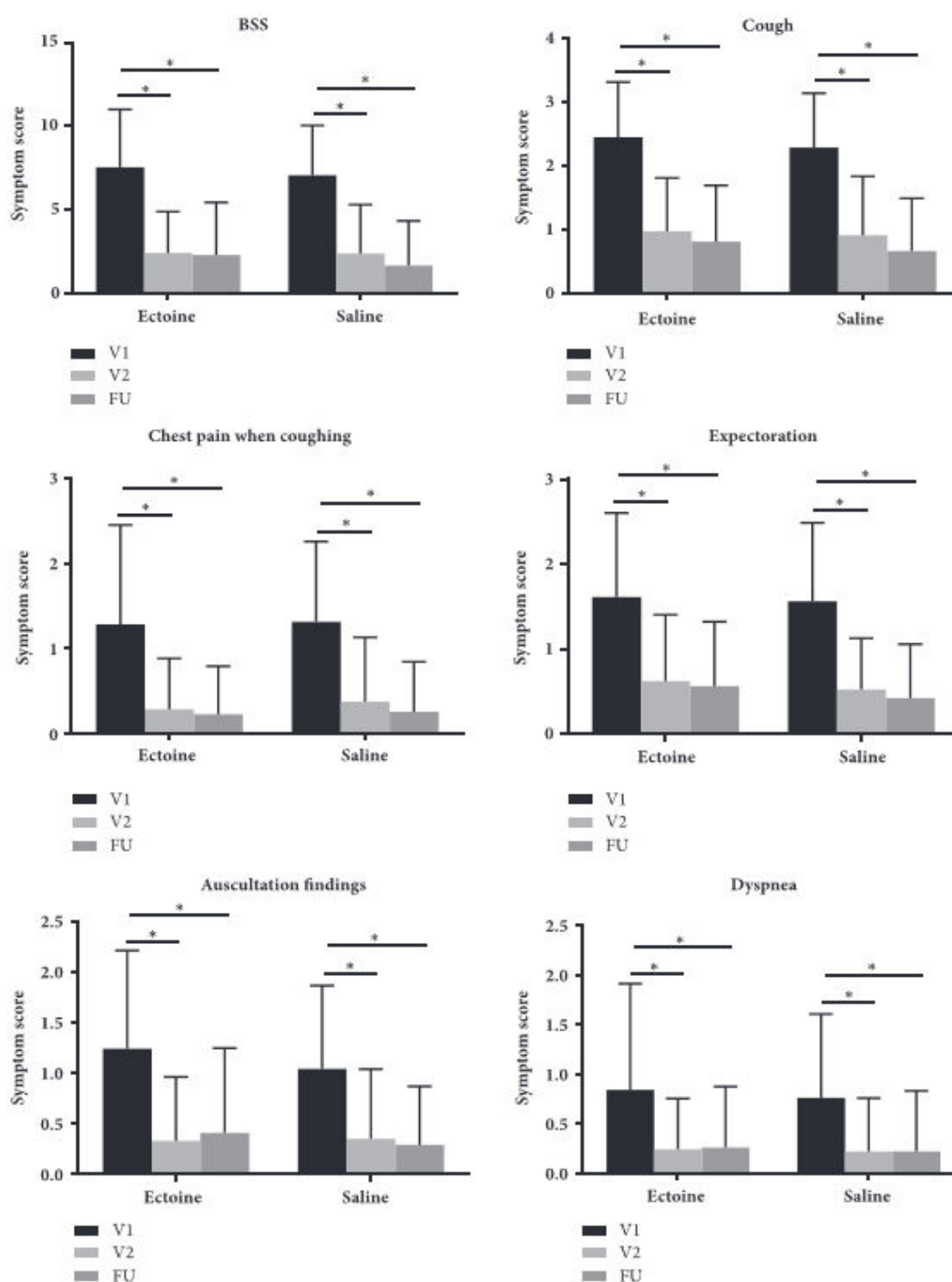


FIGURE 1: Symptom scores (mean $\pm$ SD; *P < 0.05). BSS: Bronchitis Severity Score; FU: follow-up; V1: Visit 1; V2: Visit 2.

were greater than those in the saline group (data not shown).

4. Discussion

The results of this study suggested that ectoine inhalation solution seems to be slightly more effective than normal

saline inhalation solution in the treatment of acute bronchitis and acute respiratory infections. The first significant reductions in symptom scores occurred earlier in the ectoine group than in the saline group. Patients and physicians rated the effectiveness of ectoine slightly more favorably than that of saline inhalation solution. Symptom score reductions were

TABLE 2: Reductions in symptom scores from V1 to V2 and from V1 to FU.

Variables	Treatment	Reduction in symptom score from V1 to V2 (mean $\pm$ SD)	Reduction in symptom score from V1 to FU (mean $\pm$ SD)
BSS	Ectoine	5.13 $\pm$ 3.11	5.35 $\pm$ 3.75
	Saline	4.71 $\pm$ 3.57	5.40 $\pm$ 2.98
Cough	Ectoine	1.48 $\pm$ 1.06	1.66 $\pm$ 1.09
	Saline	1.38 $\pm$ 1.25	1.60 $\pm$ 1.10
Chest pain when coughing	Ectoine	1.00 $\pm$ 1.05	1.06 $\pm$ 1.16
	Saline	0.94 $\pm$ 0.92	1.08 $\pm$ 0.81
Auscultation findings	Ectoine	0.91 $\pm$ 0.96	0.83 $\pm$ 1.16
	Saline	0.69 $\pm$ 0.88	0.76 $\pm$ 0.78
Dyspnea	Ectoine	0.61 $\pm$ 0.94	0.57 $\pm$ 1.08
	Saline	0.54 $\pm$ 0.91	0.53 $\pm$ 0.90
Expectoration	Ectoine	0.99 $\pm$ 0.97	1.13 $\pm$ 1.08
	Saline	1.04 $\pm$ 1.01	1.15 $\pm$ 0.98

BSS: Bronchitis Severity Score; FU: follow-up; SD: standard deviation; V1: Visit 1; V2: Visit 2.

TABLE 3: The area under the curve of baseline-adjusted symptom scores shown in Figure 2.

Variables	Ectoine (mean $\pm$ SD)	Saline (mean $\pm$ SD)
BSS	15.58 $\pm$ 13.88	11.81 $\pm$ 15.73
Cough	4.24 $\pm$ 4.52	3.77 $\pm$ 5.20
Chest pain when coughing	3.64 $\pm$ 4.42	2.94 $\pm$ 4.07
Dyspnea*	2.61 $\pm$ 3.71	1.40 $\pm$ 4.29
Expectoration	1.74 $\pm$ 5.39	2.08 $\pm$ 5.59
Auscultation findings*	3.36 $\pm$ 4.29	1.62 $\pm$ 3.70

* $P < 0.05$ between groups.

BSS: Bronchitis Severity Score; SD: standard deviation.

slightly greater in the ectoine group than in the saline group. The analysis of the area under the curve for the symptoms of dyspnea and auscultation findings was significantly greater in the ectoine than in the saline group, albeit in the range expected when testing more than 20 independent variables.

Because this study did not include a placebo control, we compared the BSS reductions observed in this study with those from previous studies. Similar to our study, those studies were also conducted using natural, nonpharmacological treatment modalities for bronchitis. In two studies investigating an herbal preparation from *Pelargonium sidoides*, one study showed that the mean BSS decreased by 4.3 ± 1.9 to 6.3 ± 2.0 (depending on the dose) in the active treatment group and by 2.7 ± 2.3 in the placebo group. The other study showed that the mean BSS decreased by 7.2 ± 3.1 in the active treatment group and by 4.9 ± 2.7 in the placebo group [17, 18]. In another study, the combination of thyme herb with primrose root reduced the mean BSS by 6.2, and the placebo reduced the same mean by 4.1 [19]. In yet another study, the combination of thyme herb with ivy leaves reduced the mean BSS by 6.6, whereas placebo reduced it by 5.0 [20].

Thus, the reduction in the mean BSS of 5.13 ± 3.11 in the ectoine group in our study is greater than the reductions reported for the abovementioned placebo groups. However, the reduction is smaller than that of the placebo group in another study using *Pelargonium sidoides* [21]. Ectoine seems to be inferior to *Pelargonium sidoides*, the combination of thyme herb and primrose root, and the combination of thyme herb with ivy leaves for the treatment of bronchitis. However, it is important to note that the herbal drug *Pelargonium sidoides* may cause hepatotoxicity [22]. Nevertheless, because of varying baseline parameters, direct comparisons of the BSS between studies are informative only to a limited extent.

This observational study was designed in accordance with the German Medical Devices Act, section 23b, and aimed to investigate the study medications under routine clinical practice. A placebo control is not allowed in this study design; instead, we compared ectoine inhalation solution with an active control—normal saline inhalation solution. Although this study was nonrandomized, the similar demographic characteristics at baseline allowed for a comparison of the effectiveness between the two treatments.

5. Conclusions

In this pilot study, conducted under real-life conditions, ectoine inhalation solution seems to be slightly more effective than saline inhalation solution for the treatment of acute bronchitis and acute respiratory infections. It acts faster than saline inhalation solution does. Furthermore, patients and physicians assessed ectoine inhalation solution slightly more favorably than saline inhalation solution.

Abbreviations

BSS: Bronchitis Severity Score
 FU: Follow-up
 SD: Standard deviation
 V: Visit.

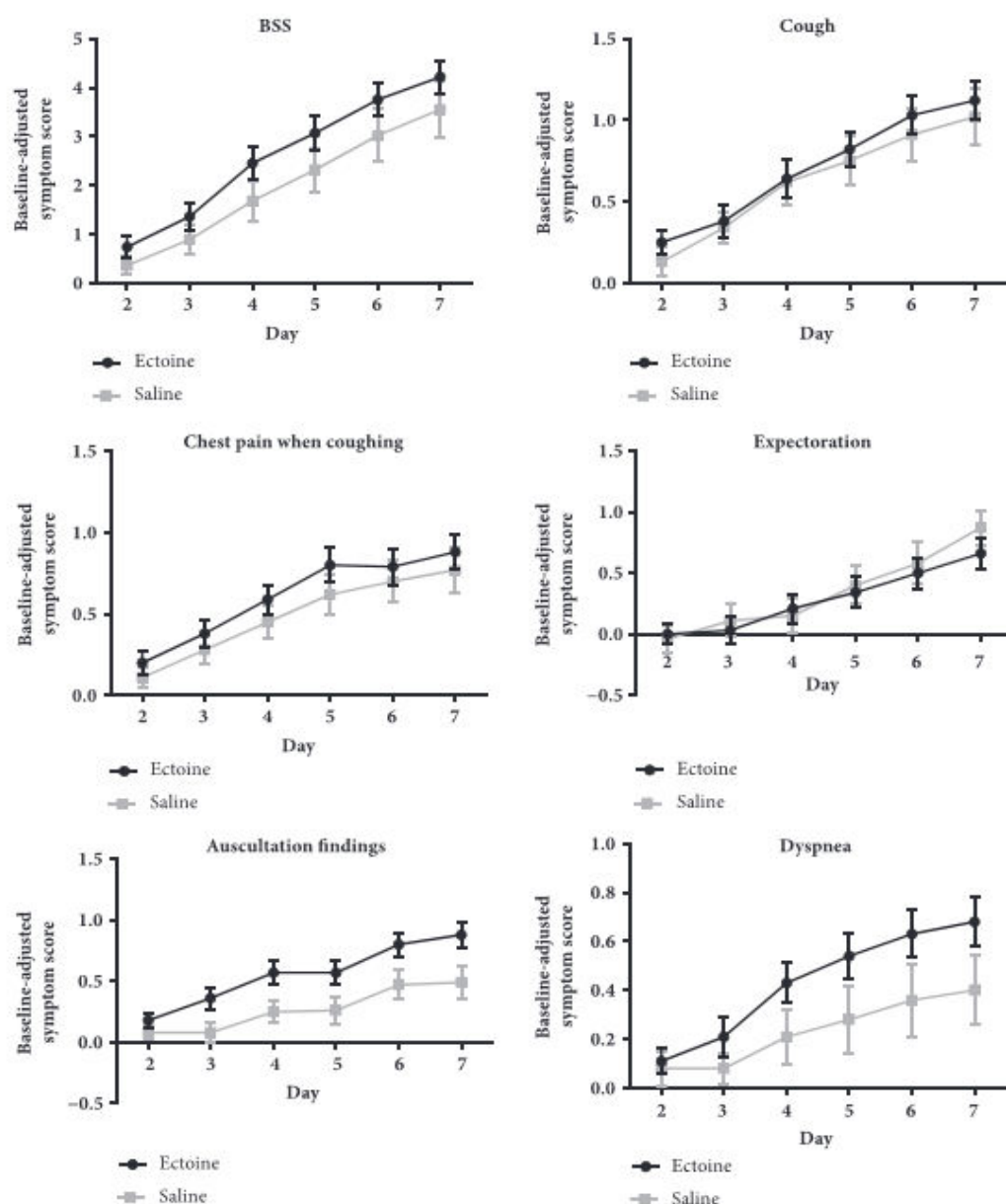


FIGURE 2: Baseline-adjusted symptom scores (mean $\pm$ SEM; analyses of the area under the curve are presented in Table 3). BSS: Bronchitis Severity Score; SEM: standard error of the mean.

Data Availability

The data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Conflicts of Interest

Binh-Hai Tran, Van-Anh Dao, and Kija Shah-Hosseini declare that they have no conflicts of interest. Andreas Bilstein is an employee of bitop AG (Dortmund, Germany). Klaus Unfried reports grants from bitop AG (Dortmund,

Germany). Ralph Mösges reports personal fees from ALK, grants from ASIT biotech, personal fees from Allergopharma, personal fees from Allergy Therapeutics, grants and personal fees from Bencard, grants from Leti, grants, personal fees, and nonfinancial support from Lofarma, nonfinancial support from Roxall, grants and personal fees from Stallergenes, grants from Optima, personal fees from Friulchem, personal fees from Hexal, personal fees from Servier, personal fees from Klosterfrau, nonfinancial support from Atmos, personal fees from Bayer, nonfinancial support from Bionorica, personal fees from FAES, personal fees from GSK, personal fees

from MSD, personal fees from Johnson & Johnson, personal fees from Meda, personal fees and nonfinancial support from Novartis, nonfinancial support from Otonomy, personal fees from Stada, personal fees from UCB, nonfinancial support from Ferrero, grants from bitop AG, grants from Hulka, personal fees from Nuvo, and grants from Ursapharm, outside the submitted work.

Acknowledgments

This study was funded by bitop AG (Dortmund, Germany). We thank Yann Reydelet for his contribution to the project management and Gena Kittel for editing the manuscript. We also thank the patients who participated in this study.

Supplementary Materials

Supplementary Table 1. Exact *P* values for the analyses of (1) baseline adjusted symptom scores (V2 – V1) as assessed by the investigators, (2) AUCs, and (3) daily baseline adjusted symptom scores as assessed by the patients. (Supplementary Materials)

References

- [1] P. Kardos, S. Lehl, W. Kamin, and H. Matthys, "Assessment of the effect of pharmacotherapy in common cold/acute bronchitis – the Bronchitis Severity Scale (BSS)," *Pneumologie*, vol. 68, no. 08, pp. 542–546, 2014.
- [2] G. Zaccari, I. Bagyan, J. Combet et al., "Neutrons describe ectoine effects on water H-bonding and hydration around a soluble protein and a cell membrane," *Scientific Reports*, vol. 6, no. 1, Article ID 31434, 2016.
- [3] G. Lentzen and T. Schwarz, "Extremolytes: natural compounds from extremophiles for versatile applications," *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 72, no. 4, pp. 623–634, 2006.
- [4] T. Bernard, M. Jebbar, Y. Rassouli, S. Himdi-Kabbab, J. Hamelin, and C. Blanco, "Ectoine accumulation and osmotic regulation in *Brevibacterium linens*," *Journal of General Microbiology*, vol. 139, no. 1, pp. 129–136, 1993.
- [5] J. Bursy, A. U. Kuhlmann, M. Pittelkow et al., "Synthesis and uptake of the compatible solutes ectoine and 5-hydroxyectoine by *Streptomyces coelicolor* A3(2) in response to salt and heat stresses," *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 74, no. 23, pp. 7286–7296, 2008.
- [6] U. Sydlik, I. Gallitz, C. Albrecht, J. Abel, J. Krutmann, and K. Unfried, "The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 180, no. 1, pp. 29–35, 2009.
- [7] H. Peuschel, U. Sydlik, S. Grether-Beck et al., "Carbon nanoparticles induce ceramide- and lipid raft-dependent signalling in lung epithelial cells: a target for a preventive strategy against environmentally-induced lung inflammation," *Particle and Fibre Toxicology*, vol. 9, no. 1, p. 48, 2012.
- [8] M. Kroker, U. Sydlik, A. Autengruber et al., "Preventing carbon nanoparticle-induced lung inflammation reduces antigen-specific sensitization and subsequent allergic reactions in a mouse model," *Particle and Fibre Toxicology*, vol. 12, no. 1, article no. 20, 2015.
- [9] K. Unfried, M. Kroker, A. Autengruber, M. Gotić, and U. Sydlik, "The compatible solute ectoine reduces the exacerbating effect of environmental model particles on the immune response of the airways," *Journal of Allergy*, vol. 2014, Article ID 708458, 7 pages, 2014.
- [10] U. Heinrich, B. Garbe, and H. Tronnier, "In vivo assessment of ectoin: a randomized, vehicle-controlled clinical trial," *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 20, no. 4, pp. 211–218, 2007.
- [11] A. Marini, K. Reinelt, J. Krutmann, and A. Bilstein, "Ectoine-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial," *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 27, no. 2, pp. 57–65, 2014.
- [12] A. Eichel, J. Wittig, K. Shah-Hosseini, and R. Mösges, "A prospective, controlled study of SNS01 (ectoine nasal spray) compared to BNO-101 (phytotherapeutic dragees) in patients with acute rhinosinusitis," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 29, no. 7, pp. 739–746, 2013.
- [13] N. Werkhäuser, A. Bilstein, and U. Sonnemann, "Treatment of allergic rhinitis with ectoine containing nasal spray and eye drops in comparison with azelastine containing nasal spray and eye drops or with cromoglycic Acid containing nasal spray," *Journal of Allergy*, vol. 2014, Article ID 176597, 13 pages, 2014.
- [14] C. D. Jorge, N. Borges, I. Bagyan, A. Bilstein, and H. Santos, "Potential applications of stress solutes from extremophiles in protein folding diseases and healthcare," *Extremophiles*, vol. 20, no. 3, pp. 251–259, 2016.
- [15] T. Pech, I. Ohsawa, M. Praktikno et al., "A natural tetrahydropyrimidine, ectoine, ameliorates ischemia reperfusion injury after intestinal transplantation in rats," *Pathobiology*, vol. 80, no. 2, pp. 102–110, 2013.
- [16] K. Unfried, U. Krämer, U. Sydlik et al., "Reduction of neutrophilic lung inflammation by inhalation of the compatible solute ectoine: a randomized trial with elderly individuals," *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 11, no. 1, pp. 2573–2583, 2016.
- [17] A. G. Chuchalin, B. Berman, and W. Lehmacher, "Treatment of acute bronchitis in adults with a pelargonium sidoides preparation (EPs 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *Explore: The Journal of Science and Healing*, vol. 1, no. 6, pp. 437–445, 2005.
- [18] H. Matthys, V. Lizogub, F. Malek, and M. Kieser, "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*, vol. 26, no. 6, pp. 1413–1422, 2010.
- [19] B. Kemmerich, "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," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 57, no. 09, pp. 607–615, 2007.
- [20] B. Kemmerich, R. Eberhardt, and H. Stammer, "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," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 56, no. 09, pp. 652–660, 2006.
- [21] H. Matthys and M. Heger, "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*, vol. 23, no. 2, pp. 323–331, 2006.

- [22] A. Douros, E. Bronder, F. Andersohn et al., "Herb-induced liver injury in the berlin case-control surveillance study," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 1, p. 114, 2016.

4. Diskussion

Zuerst wird das gewählte Studienformat kritisch betrachtet. Anschließend werden die Ergebnisse anhand der in 2.2. aufgeführten Fragen nähergehend diskutiert.

4.1. Studienformat

Die EIL-Studie wurde als Beobachtungsstudie ausgelegt. Hierunter versteht man Studien, in welcher die Behandelnden und Erkrankten gemeinsam die gewählte Therapie festlegen.

Ein Vorteil dieses Studienformates liegt darin, dass die Verträglichkeit der gewählten Inhalationstherapien nah am klinischen Alltag gut beurteilt werden ohne dabei aktiv in den Behandlungsprozess einzugreifen. Zum Vergleich der Inhalationstherapien mit Ectoin beziehungsweise reinem Kochsalz mit Fokus auf Verträglichkeit, Therapieadhärenz und möglichen Unterschieden zwischen beiden Therapien ist die Beobachtungsstudie ein geeignetes Studienformat[294], [295].

Allerdings ist die gewonnene Evidenz aufgrund des nicht-interventionellen Charakters und somit fehlender Randomisierung und Placebokontrolle eingeschränkt. Mögliche signifikante Unterschiede hinsichtlich der Patientenpopulation in beiden Armen durch eine fehlende Verblindung können entstehen. Dies umfasst unter anderem Geschlechterverteilung, Alter, Erkrankungsschwere sowie Vorerkrankungen. Letztlich zeigen sich in der EIL-Studie trotz fehlender Randomisierung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen bezüglich der demographischen Parameter.

Anwendung von Symptomtagebüchern

Die zusätzliche Verwendung von Tagebüchern in der vorliegenden Studie hatte zum Ziel, den Gesundheitszustand nicht nur isoliert an V1 und V2 zu bestimmen, sondern auch deren Verlauf über den Therapiezeitraum abbilden zu können. Dies erfolgte durch Bestimmung der „area under the curve“ (AUC) zwischen V1 und V2, baseline-adjustiert zu Tag 1 der Therapie.

Durch die Anwendung von Symptomtagebüchern besteht die Möglichkeit Therapieerfolge zwischen zwei Alternativen tageweise miteinander zu vergleichen. Es können genauere Aussagen über die verstrichene Zeit bis zu einem gewissen Therapieeffekt getroffen werden[296], [297].

Allerdings ist bei akuter Bronchitis ein rasches Abklingen der Symptome innerhalb weniger Tage möglich. Dadurch besteht am Ende des Beobachtungszeitraums die Möglichkeit, dass die Patient*innen in beiden Therapiearmen unabhängig von der eigentlichen Therapie bereits vollständig genesen sind. Eine genaue Differenzierung dieser Fälle ist nachträglich nicht möglich, da der Symptombeginn in der Studie nicht separat erfragt wurde.

BSS als Symptom-Assessment

Die Wahl der BSS zur Beurteilung der Intensität einer akuten Bronchitis ist aufgrund der weiten Verbreitung und der Etablierung in vielen Studien gerechtfertigt. Zur Berücksichtigung der

subjektiven Einschränkungen für die Erkrankten wäre jedoch die Wahl anderer Skalen zur direkten Erfassung der Lebensqualität möglicherweise spezifischer gewesen. Zum Teil wird der Leidensdruck zwar durch die BSS dargestellt, da diese sich aus der Schwere einzelner Symptome zusammensetzt. Allerdings stellt dies nur eine indirekte Korrelation zur Lebensqualität her.

4.2. Rekrutierung der Studiengruppe

Auswahl der Patient*innen

Der Einschluss der Patientinnen und Patienten erfolgte nach Diagnosestellung einer akuten Bronchitis mit eventuell begleitendem Infekt der oberen Atemwegsinfekte. Da die Diagnosestellung einer akuten Bronchitis klinisch erfolgt und die Abgrenzung zu anderen Atemwegsinfekten bei fehlendem Goldstandard von Faktoren wie der Erfahrung des Behandlers abhängig ist, ergibt sich eine gewisse diagnostische Unsicherheit, die auch von anderen Studien beschrieben wird [37], [298], [299]. Insgesamt wurden Patient*innen aus 8 HNO-ärztlichen Praxen und einer Praxis für Allgemeinmedizin mit Zusatzbezeichnung Allergologie eingeschlossen. Hierdurch soll eine möglichst hohe Kompetenz in der Diagnosestellung erreicht werden.

Ein weniger selektiertes Kollektiv wäre durch den Einschluss von Erkrankten aus hausärztlichen Praxen möglich gewesen, da sich viele Patient*innen mit akuten Atemwegsinfekten initial hausärztlich vorstellen und sich nicht direkt in einer HNO-Praxis vorstellen.

In anderen ähnlich aufgebauten Studien zur akuten Bronchitis wurden bei Studieneinschluss diverse zudem weitere Kriterien berücksichtigt. In der vorliegenden Studie wurden Faktoren wie Symptombeginn, Komedikation, Vorerkrankungen oder Erkrankungsschwere nicht als zusätzliche Auswahlkriterien bei Studieneinschluss erfragt, was theoretisch eine genauere Analyse der Ergebnisse ermöglicht hätte.

Symptombeginn

In einigen Vergleichsstudien wurde ein Zeitraum von weniger als 48h zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung als Voraussetzung zum Studieneinschluss gewählt. Wird der Symptombeginn nicht berücksichtigt können frischere Infektionen von späteren Erkrankungsstadien nicht voneinander getrennt werden. Somit besteht das Risiko, dass die gemessenen Therapieerfolge durch eine unbekannte Anzahl von bereits selbst limitierenden Verläufen mit spontaner Symptomverbesserung verfälscht werden. Andererseits werden bei strengeren Einschlusskriterien bezüglich des Symptombeginns möglicherweise Patient*innen ausgeschlossen, die sich zwar in späteren Krankheitsstadien befinden aber aufgrund eines hohen Leidensdruck ebenfalls von einer Therapie profitieren würden[168]. In zukünftigen Studien sollte die vergangene Zeit seit Symptombeginn berücksichtigt oder zumindest dokumentiert werden.

Begleitmedikation

Das Studienprotokoll der EIL-Studie legte keine Limitierungen bezüglich eventueller Begleitmedikation fest. Erkrankte durften die Inhalationstherapie grundsätzlich ergänzen. Diese Möglichkeit wurde im Aufnahmegespräch weder explizit erwähnt noch verboten.

Ob relevante Beeinflussungen durch eine Ko-Medikation vorliegen, kann aus der vorliegenden Studie nicht abgeleitet werden. Zur weiteren Beurteilung über das beobachtete Medikament sollten hier weitere Studien angeschlossen werden, um dieser Fragestellung weiter nachzugehen.

Relevante Vorerkrankungen

Relevante Vorerkrankungen wurden im Aufnahmegespräch miterfasst, fanden jedoch keine weitere Berücksichtigung in der Auswertung. In der Literatur bleibt die akute Bronchitis auch bei schweren Verläufen eine selbstlimitierende Erkrankung mit unkompliziertem Verlauf. Nichtsdestotrotz ist eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch zugrundeliegende Vorerkrankungen bei der vorliegenden Studie nicht auszuschließen. Insbesondere Erkrankungen, deren Symptome sich mit denen der akuten Bronchitis überschneiden können die Ergebnisse verfälschen. Solche Patienten sollten in zukünftigen Studien bereits im Studienprotokoll besonders berücksichtigt werden.

Erkrankungsschwere

Für eine möglichst zuverlässige Erfassung der Erkrankungsschwere erfolgte die Beurteilung in der EIL-Studie durch eine Kombination von objektivierbaren Kriterien als auch die subjektive Einschätzung der Patient*innen.

Die Erkrankungsschwere zu Therapiebeginn ist aufgrund des selbstlimitierenden Charakters einer akuten Bronchitis möglicherweise relevant, um den Wirkeintritt und -effekt einer Therapie zu beurteilen. Da die Erkrankung auch ohne Therapie rasch abheilen kann, lassen sich Therapieeffekte anhand der BSS bei geringerer Gesamtpunktzahl eventuell schwieriger darstellen. In Subgruppenanalysen von Matthys et al. wird bei Patienten mit einem höheren BSS-Wert an V1 eine größere Differenz zwischen V1 und V2 beobachtet[139], [154].

In der vorliegenden Studie lag zwischen der BSS in beiden Therapiearmen kein signifikanter Unterschied. Ähnliche Ausgangs-Scores fanden sich auch in anderen Bronchitis-Studien[156]. Gruenwald et al. berichten 2005 zudem von einer Varianz im Assessment der Erkrankungsschwere abhängig von den Untersuchenden, die zu einer größeren Differenz der BSS-Werte zwischen Beginn und Ende der Therapie führt[147]. Mögliche Varianzen in der Bestimmung der BSS sind somit aufgrund objektiver und subjektiver Anteile nicht zu vermeiden, mindern allerdings nicht die Auswertbarkeit[25], [281]–[283].

Die initiale Erkrankungsschwere wurde bei der Auswertung des Therapieerfolges in der EIL-Studie nicht differenziert berücksichtigt. Dies könnte in zukünftigen Studien in Form von

Subgruppenanalysen Berücksichtigung finden, um Therapieoptionen und -erfolge bei akuter Bronchitis zwischen unterschiedlichen Schweregraden zu differenzieren. Ein Mindestpunktzahl in der BSS wäre in weiteren Studien als Einschlusskriterium ebenfalls in Betracht zu ziehen, um mögliche Therapieeffekte eindeutiger zu erkennen.

4.3. Beurteilung der Therapie

Zeigt sich anhand der BSS sowie des Verlaufs der einzelnen Symptom-Scores in der Therapie der akuten Bronchitis ein signifikanter Unterschied zwischen der Inhalation mit reinem Kochsalz und einer Ectoin-angereicherten Lösung über jeweils 7-10 Tage?

Bei Therapieende gaben in beiden Therapiearmen mehr als zwei Drittel der Patient*innen eine deutliche Verbesserung oder vollständige Genesung an. Diese Einschätzung wurde durch die Behandelnden bestätigt. Erfasst wurde diese Effektivität mittels einer 4-Punkte-Skala. In den Symptomtagebüchern wurde das Allgemeinbefinden zusätzlich mittels einer VAS erfragt. Die prozentuale Verbesserung des Allgemeinbefindens über den gesamten Therapieverlauf einschließlich der Folgeuntersuchung, die mittels Fragebogen erfolgte, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Nach Auswertung der BSS und den einzelnen Symptom-Scores ergeben sich aus dem direkten Vergleich zwischen Inhalation von Ectoin-angereicherter Lösung und Kochsalz lediglich geringe Unterschiede in den Punktwerten. Bei den Symptomen „Dyspnoe“ und „Atemgeräuschen/Auskultationsbefunden“ findet sich über den Therapieverlauf ein signifikanter Unterschied der AUC zugunsten der Ectoin-Gruppe ($p > 0,05$). Bei beiden Symptomen ist zu erwähnen, dass der durchschnittliche Ausgangswert an V1 bereits auf einem eher geringen Wert lag. Für die Kategorie „Dyspnoe“ lag dieser in der Ectoin- und NaCl-Gruppe bei 0,84 vs. 0,76, für „Atemgeräusche/Auskultationsbefunde“ bei 1,24 vs. 1,04. Welchem Leidensdruck diese Werte entsprechen und wie hoch somit die klinische Relevanz des Unterschiedes zwischen beiden Gruppen ist, lässt sich schlussendlich nicht objektiv beurteilen. Hierzu hätten die Erkrankten beim Aufnahmegespräch angeben können wie sehr sie durch die einzelnen Symptome eingeschränkt sind

In diesem Falle wäre die zusätzliche Erfassung der direkten Lebensqualität, beispielsweise in Form von „Health related quality of life“ (HRQOL), möglicherweise aussagekräftiger als der einfache Symptom-Score. In weiteren Studien wäre die genauere Analyse der Lebensqualität und ihre Korrelation mit den entsprechenden Symptomwerten sicherlich ein zusätzlich zu beobachtender Aspekt.

In den restlichen Auswertungen der Einzelsymptome und der BSS zeigt sich bis auf die Kategorie „Auswurf“ ein numerischer Vorteil der Ectoin-Gruppe gegenüber der Kochsalzinhalation [300]. Dieser ist jedoch nicht signifikant und es bedarf weiterer Studien.

Auch ohne Therapie ist aufgrund des natürlichen Verlaufes der akuten Bronchitis eine spontane und signifikante Verbesserung der Symptome und somit des BSS zu erwarten. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es sinnvoll bei der Beurteilung von Therapieoptionen zusätzlich die Dauer bis zum Eintreten einer Besserung näher zu betrachten[173]. Hierzu wurden die Tagebucheinträge der einzelnen Symptome bezüglich des Eintretens einer signifikanten Besserung bezogen auf Tag 1 der Therapie ausgewertet.

Unter Inhalation mit Ectoin trat bei den Symptomen „Husten“, „Dyspnoe“, „Brustschmerz während des Hustens“ und „Auskultationsbefunde“ bereits an Tag 2 eine signifikante Besserung auf ($p < 0,05$). In der Kochsalz-Gruppe traten signifikante Veränderungen erst ein bis drei Tage später auf. Die Inhalation mit Ectoin scheint somit einen zeitlichen Vorteil gegenüber der Kochsalzgruppe zu bieten. Auch hier stellt sich jedoch die Frage nach der klinischen Relevanz. Die Relevanz des Zeitvorteils einer Therapie sollte insbesondere in Relation zum natürlichen Verlauf der Erkrankung betrachtet werden. Eine genauere Darstellung der Korrelation zwischen erhobenen Befunden und klinischen Leidensdruck wäre rückblickend aufschlussreich gewesen.

Abschließend ist zu sagen, dass die Studie signifikante Unterschiede zwischen beiden Inhalationstherapien zugunsten der Inhalation mit Ectoin aufgezeigt hat. Allerdings sind diese Ergebnisse in zukünftigen Studien zu verifizieren.

Welche Aussage kann über die Verträglichkeit der Ectoin-Inhalation, gemessen anhand der IMOS und beschriebener unerwünschter Arzneimittelwirkungen, getroffen werden?

Die Verträglichkeit wurde von fast allen Patient*innen und Ärzt*innen als „gut“ oder „sehr gut“ bezeichnet. Zwei unerwünschte Nebenwirkungen mit möglichem Bezug zur Inhalation von Ectoin, in Form von Schwindel bzw. Kopfschmerzen unmittelbar nach Anwendung, wurden beschrieben. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Schwindel und Kopfschmerzen können ebenfalls beim Hyperventilations-Syndrom auftreten[301], [302], sodass die angewandte Atemtechnik relevant wird. Es bestehen jedoch keine Information darüber wie die Patient*innen die Inhalationstherapie konkret durchgeführt haben. Ob die Instruktionen zu Therapiebeginn durch die Behandelnden unmissverständlich und ausreichend waren oder ob sie adäquat umgesetzt werden konnten bleibt unklar. In weiteren Studien sollte versucht werden mögliche Anwenderfehler zu desmaskieren. Möglichkeiten hierzu wären Checklisten für beide Seiten oder ein zusätzliches Handout mit stichwortartiger Darstellung der Anwendung, welches nach mündlicher Instruktion ausgehändigt wird.

Beide Therapiearme waren letztlich gut bis sehr gut verträglich und es lag eine hohe Therapieadhärenz vor. Betrachtet man die Rate unerwünschter Nebenwirkungen bei Anwendung von Antibiotika, die bei 10-36% beschrieben werden, ist die Inhalationstherapie deutlich nebenwirkungsärmer[47], [303], [304]. Unter dem Gesichtspunkt der Verträglichkeit scheint die Inhalationstherapie bei akuter Bronchitis eine Alternative anderen Therapieformen zu sein.

Welchen Stellenwert nimmt diese Arbeit im Kontext der internationalen Studienlage bezüglich der Effektivität, gemessen anhand der BSS, sowie Verträglichkeit, gemessen mittels I-MOS und auftretender Nebenwirkungen, in der Therapie akuter Bronchitis ein?

In der vorliegenden Studie wurde eine Inhalationstherapie zur Therapie akuter Bronchitis angewandt. Diese ist bei Atemwegsinfekten etabliert und kann zur Symptomlinderung beitragen. Beide Studienarme inhalieren Kochsalz als Therapie- bzw. als Lösungsmittel für das Ectoin, was an sich bereits als symptomatische Therapie bezeichnet werden kann[211], [212]. Im Falle der akuten Bronchitis wird eine inhalative Therapie jedoch nicht regelhaft verordnet [188], [305]. Die aktuelle Studienlage bietet diesbezüglich somit nur eingeschränkte Informationen anhand derer man die Wirkung von Inhalationstherapien bei akuter Bronchitis im Vorfeld einschätzen und im Nachhinein vergleichen könnte[214], [306], [307].

In der vorliegenden EIL-Studie wurde die Inhalation von Ectoin-haltiger Kochsalzlösung gegen Inhalation reiner Kochsalzlösung betrachtet. Eine Vergleichsgruppe mit Placebo war in der Studie nicht vorgesehen. Das Fehlen einer Placebo-Gruppe ermöglicht keine Aussagen in wieweit eine Inhalationstherapie sich grundsätzlich auf den Erkrankungsverlauf auswirkt.

Vergleicht man jedoch den Verlauf der BSS in anderen Studien, in welchen lediglich ein Placebo zum Einsatz kam, so zeigt sich in diesen eine geringere Besserung in den Placebo-Gruppen als bei der Anwendung von Ectoin. Allerdings ist hierbei auf ein z.T. anderes Studien-Design hinzuweisen, welche die Vergleichbarkeit der Studien eingeschränkt [147], [148], [153], [154], [161], [168], [169], [173], [176], [177], [272], [308].

Der BSS-Verlauf bei Inhalation mit Ectoin oder NaCl bei akuter Bronchitis lässt sich teilweise mit Ergebnissen anderer Studien vergleichen. Pelargoniumwurzelextrakt, EPs7630, wird in mehreren Studien mit insgesamt mehr als 3000 Patient*innen eine positive Wirkung bezüglich des BSS-Verlaufs in der symptomatischen Therapie der akuten Bronchitis und anderer Atemwegsinfektionen zugeschrieben[156], [178], [309]. Diverse andere Präparate aus Efeublatt-, Thymianextrakten oder einer traditionellen koreanischen Kräutermischung (HL301) wurden in der Therapie akuter Bronchitis ebenfalls unter Anwendung der BSS untersucht [147], [148], [168], [169], [172], [173].

Ein Unterschied lag im durchschnittlichen BSS-Score bei Therapiebeginn, der in anderen Studien höher lag als in der EIL-Studie. Dies könnte daran liegen, dass häufig ein BSS von mindestens 5 zur Teilnahme an der Studie gefordert wurde. Die Anwendung einer Mindestgröße in der EIL-Studie hätte neben bereits erwähnten Vorteilen eine bessere Vergleichbarkeit mit diversen Studien ermöglicht. Aber auch unabhängig hiervon ist die Gewährleistung einer Vergleichbarkeit insgesamt schwierig. Die Dauer bis zum Re-Assessment an V2 unterschied sich ebenfalls zwischen den Studien und betrug zwischen 5 und 10 Tagen[147], [168]

In vier Studien wurde die Effektivität nach IMOS anhand der Patient*innen mit „deutlicher Verbesserung“ oder „vollständiger Genesung“ am Therapieende näher betrachtet. Hier ordnen sich die Ergebnisse der Inhalation von Ectoin und NaCl in die internationale Studienlage mit vergleichbaren Ergebnissen ein. Ein Vorteil gegenüber Placebo scheint zu bestehen, auch wenn der indirekte Vergleich nur eine begrenzte Aussagekraft ermöglicht (vgl. Tabelle 6).

Studien (n= Patientenzahl der Studie)	IMOS: Score von 1 oder 2 an V2	
	Verum	Kontrollgruppe
Chuchalin 2005[153], (n=124)	EPs7630 - 84,4%	Placebo - 30,0%
Matthys 2007 [272], (n= 217)	EPs7630- 89,9%	Placebo - 65,1%
Matthys 2010 (Dosis 1-3)[161] (n=406)	EPs7630 (30mg/60mg/90mg) - 39,2% / 69,3% / 77%	Placebo - 10,8%
Yoon 2020[168], (n=166)	HL301- 70,89%	Placebo - 48,75%
EIL-Studie [300] (n=135)	Ecton-Inhalation - 73%	NaCl-Inhalation - 67,3%

Tabelle 6 - Anteil der Patienten, die an V2 eine „deutliche Verbesserung“ (2) oder „vollständige Genesung“ (1) bei der IMOS angegeben haben. Kontrollgruppe war bis auf die EIL-Studie mit einer NaCl-Inhalation stets Placebo

Erwähnenswert ist die Schwankungsbreite der Ergebnisse in den verschiedenen Placebo-Gruppen. Dies ist eventuell durch den klinischen Verlauf dieser Erkrankung begründet und ist möglicherweise ein Erklärungsansatz für die zahlreichen verfügbaren Therapieoptionen bei gleichzeitig nur wenigen klaren Empfehlungen mit starker Evidenz (vgl. Tabelle 4).

Zusammenfassend verdeutlicht das bisher diskutierte die Herausforderung an die Auswertung der internationalen Datenlage und deren Vergleich.

Die Daten bestätigen allerdings, trotz dieser begrenzten Vergleichbarkeit, die Inhalation von Ectoin und/oder Kochsalz als mögliche Therapieoption bei akuter Bronchitis.

Welche zukünftigen Aussichten bietet diese Studie anhand der ermittelten Effektivität unter dem Aspekt einer Inhalationstherapie als Option bei akuter Bronchitis und anderen Atemwegsinfekten? Welche Aspekte bedürfen weiterer Studien?

Das Fehlen eindeutiger Therapieempfehlungen bei akuter Bronchitis ermöglicht eine Vielzahl von Therapiealternativen, sowohl aktuell als auch zukünftig. Der im Vordergrund stehende symptomatische Therapieansatz erlaubt die Freiheit, unter Wahrung der Patientensicherheit, auf individuelle Patientenwünsche einzugehen.

Frei verkäufliche Phytotherapeutika oder andere alternative Therapieoptionen, sei es für akute Bronchitis oder Krankheit jeglicher Art, vermitteln das Gefühl eines günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnis. In der Bevölkerung findet sich hier bereits eine nicht zu vernachlässigende Nachfrage. Weltweit wurde 2017 der Umsatz von Phytotherapeutika auf etwa 107 Milliarden US-Dollar geschätzt [310], [311]. In Deutschland haben bis zu 73% bereits pflanzliche Mittel zur Symptomlinderung bei akuten Atemwegsinfekten verwendet [119],[120].

In der EIL-Studie wird in beiden Therapiearmen Kochsalz inhaliert, entweder pur oder als Lösungsmittel für das Ectoin. Dies kann bereits als eine symptomatische Therapie bezeichnet werden kann[211], [212]. In diesem Kontext zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die Inhalation von Ectoin und Kochsalz eine gut verträgliche Therapieoption mit positivem Effekt auf die Symptomschwere darstellt. Darüber hinaus deuten einige Ergebnisse auf einen Vorteil der Inhalation von Ectoin gegenüber reinem Kochsalz hin. Die klinische Relevanz ist durch die vorliegende Studie jedoch noch nicht eindeutig zu beurteilen.

Zusätzlich gibt es derzeit noch keine weiteren Daten zur optimalen Wirkstoffkonzentration von Ectoin im Aerosol bzw. den konzentrationsabhängigen Wirkunterschieden, da es sich um die erste Studie zur Inhalationstherapie mit Ectoin bei akuter Bronchitis handelt. Hier sind weitere Studien zur Dosisfindung notwendig, da der Einsatz von Extremolyten bei akuten Atemwegsinfekten in der Theorie vielversprechend klingt.

Ebenso bietet die internationale Studienlage nur begrenzt Daten zur Inhalationstherapie bei akuter Bronchitis und somit noch viele Ansatzpunkte zur weiteren Forschung. Dies stellt sowohl eine Chance als auch Herausforderung zugleich dar.

Denn bei ambulant durchgeführten Therapieformen häufiger Erkrankungen wie der akuten Bronchitis müssen zusätzlich zum Therapieansprechen weitere Faktoren berücksichtigt werden. Die möglicherweise relativ hoch ausfallenden Kosten einer Inhalationstherapie mittels Vernebler müssen unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit kritisch abgewogen werden[312]–[315]. Außerdem muss unter Berücksichtigung der molekularen Eigenschaften des Wirkstoffes die Auswahl eines korrekten Verneblers erfolgen[191], [195], [316]zu klären[317], [318]. Des Weiteren spielen weitere Faktoren wie die korrekte Technik in der Anwendung eine Rolle, da der Aufwand einer Inhalationstherapie im Vergleich zur Einnahme von Tabletten deutlich aufwendiger ist [184], [185], [190], [199], [200], [319], [320]. Dies sind zu berücksichtigende Faktoren, die die regelhafte Verordnung einer Inhalationstherapie bei akuter Bronchitis erschweren können. Bei anderen Atemwegsinfekten bietet eine Inhalationstherapie mit Ectoin möglicherweise ein vorteilhafteres Kosten-Nutzen-Verhältnis im Vergleich zu den bereits etablierten Therapieformen. Dies müsste in weiteren Studien unter näherer Betrachtung der gesundheitsökonomischen Faktoren untersucht werden.

Dieser Aufwand kann neben den negativen Aspekten allerdings auch mögliche positive Einflüsse auf Therapieadhärenz und Zufriedenheit mit der gesamten Therapie für die Erkrankten haben. Das Gefühl, dass sich behandelnde Ärzt*innen ausreichend Zeit für Diagnosestellung und Therapieentscheidung nimmt beeinflusst möglicherweise schon vor Therapiebeginn die innere Haltung, mit der diese dann begonnen wird[98], [321]. Die Bedeutung eines solchen Placebo-ähnlichen Effekt ist auch in der EIL-Studie nicht auszuschließen.

In Zeiten von SARS und COVID-19 bekommt die akute Bronchitis mit ihren zahlreichen Differentialdiagnosen besondere Aufmerksamkeit[37], [322]. Für eine gute Versorgung von Erkrankten und Förderung eines angemessenen und gewissenhaften Umgangs mit den verschiedenen Therapieoptionen muss der Kommunikation zwischen Behandelnden und Erkrankten ein adäquater Stellenwert eingeräumt werden[323], [324], um die individuell optimale Therapie zu wählen.

Es bleibt abzuwarten welchen Stellenwert Ectoin, aber auch die Inhalationstherapie als grundsätzliche Therapieoption, bei der Therapie akuter Bronchitis und möglicherweise auch anderen Atemwegsinfekten einnehmen wird.

5. Literaturverzeichnis

- [1] G. L. Kirkpatrick, „THE COMMON COLD“, *Prim. Care Clin. Off. Pract.*, Bd. 23, Nr. 4, S. 657–675, Dez. 1996, doi: 10.1016/S0095-4543(05)70355-9.
- [2] T. J. M. Verheij, A. A. Kaptein, und J. D. Mulder, „Acute Bronchitis: Aetiology, Symptoms and Treatment“, *Fam. Pract.*, Bd. 6, Nr. 1, S. 66–69, Jan. 1989, doi: 10.1093/fampra/6.1.66.
- [3] N. Ly und L. F. McCaig, „National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2000 outpatient department summary“, *Adv. Data*, Nr. 327, S. 1–27, Juni 2002.
- [4] H. D. Brede, „Atemwegserkrankungen: Bagatellerkrankungen oder ernstzunehmende Störungen?“, *Therapiewoche*, Bd. 47, Nr. 2, 1997.
- [5] A. Zumla u. a., „Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options“, *Lancet Infect. Dis.*, Bd. 14, Nr. 11, S. 1136–1149, Nov. 2014, doi: 10.1016/S1473-3099(14)70828-X.
- [6] J. P. Mizgerd, „Lung Infection—A Public Health Priority“, *PLOS Med*, Bd. 3, Nr. 2, S. e76, Jan. 2006, doi: 10.1371/journal.pmed.0030076.
- [7] T. Ferkol und D. Schraufnagel, „The Global Burden of Respiratory Disease“, *Ann. Am. Thorac. Soc.*, Bd. 11, Nr. 3, S. 404–406, März 2014, doi: 10.1513/AnnalsATS.201311-405PS.
- [8] R. A. Garibaldi, „Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: Incidence, etiology, and impact“, *Am. J. Med.*, Bd. 78, Nr. 6, Supplement 2, S. 32–37, Juni 1985, doi: 10.1016/0002-9343(85)90361-4.
- [9] W. Himmel, H. Sandholzer, und M. M. Kochen, „Sickness certification in general practice“, *Eur. J. Gen. Pract.*, Bd. 1, Nr. 4, S. 161–166, Jan. 1995, doi: 10.3109/13814789509161630.
- [10] R. Gonzales und M. A. Sande, „Uncomplicated Acute Bronchitis“, *Ann. Intern. Med.*, Bd. 133, Nr. 12, S. 981–991, Dez. 2000, doi: 10.7326/0003-4819-133-12-200012190-00014.
- [11] T. Heikkinen und A. Järvinen, „The common cold“, *The Lancet*, Bd. 361, Nr. 9351, S. 51–59, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
- [12] B. Badura, M. Litsch, und C. Vetter, *Fehlzeiten-Report: Psychische Belastung am Arbeitsplatz Zahlen, Daten, Fakten aus allen Branchen der Wirtschaft*. Springer-Verlag, 2013.
- [13] L. A. Becker, J. Hom, M. Villasis-Keever, und J. C. van der Wouden, „Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis“, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd, 2015. Zugegriffen: 7. Juli 2016. [Online]. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001726.pub5/abstract>
- [14] Å. Örtqvist, „Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults“, *Eur. Respir. J.*, Bd. 20, Nr. 36 suppl, S. 40s–53s, Juli 2002, doi: 10.1183/09031936.02.00309002.
- [15] A. H. Morice, „Epidemiology of Cough“, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, Bd. 15, Nr. 3, S. 253–259, Mai 2002, doi: 10.1006/pupt.2002.0352.
- [16] „National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2011 Outpatient Department Summary Tables“, 2011.
- [17] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), „ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020“, Köln, 2020. [Online]. Verfügbar unter: www.dimdi.de – Klassifikationen – Downloads – ICD-10-GM – Version 2021
- [18] Health life media team, „Understanding Acute Respiratory Illness | Health Life Media“. <https://healthlifemedia.com/healthy/acute-respiratory-illness/> (zugegriffen 10. April 2021).
- [19] W. F. Holmes, J. T. Macfarlane, R. M. Macfarlane, und R. Hubbard, „Symptoms, signs, and prescribing for acute lower respiratory tract illness.“, *Br. J. Gen. Pract.*, Bd. 51, Nr. 464, S. 177–181, März 2001.
- [20] J. Macfarlane, „Lower respiratory tract infection and pneumonia in the community“, *Semin. Respir. Infect.*, Bd. 14, Nr. 2, S. 151–162, Juni 1999.
- [21] W. J. Hueston, A. G. I. Mainous, E. N. Dacus, und J. E. Hopper, „Does Acute Bronchitis Really Exist?“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 49, Nr. 5, S. 401–401, Mai 2000.
- [22] C. Del Mar und P. Glasziou, „Upper respiratory tract infection“, *Clin. Evid.*, Nr. 7, S. 1391–1399, Juni 2002.

- [23] T. Schaberg, G. Gialdroni-Grassi, G. Huchon, P. Leophonte, F. Manresa, und M. Woodhead, „An analysis of decisions by European general practitioners to admit to hospital patients with lower respiratory tract infections. The European Study Group of Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) of the European Respiratory Society.“, *Thorax*, Bd. 51, Nr. 10, S. 1017–1022, Jan. 1996, doi: 10.1136/thx.51.10.1017.
- [24] C. Tannhof, „Akute Bronchitis“, *Dr. - J. Wissen Für Klin. Prax.*, Bd. 2, Nr. 4, S. e213–e215, 2011, doi: 10.1016/j.dcjwkp.2011.10.004.
- [25] P. Kardos, S. Lehl, W. Kamin, und H. Matthys, „Assessment of the Effect of Pharmacotherapy in Common Cold/Acute Bronchitis – the Bronchitis Severity Scale (BSS)“, *Pneumologie*, Bd. 68, Nr. 08, S. 542–546, Aug. 2014, doi: 10.1055/s-0034-1377332.
- [26] R. P. Wenzel und A. A. I. Fowler, „Acute Bronchitis“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 355, Nr. 20, S. 2125–2130, Nov. 2006, doi: 10.1056/NEJMcp061493.
- [27] J. G. Ayres, „Seasonal pattern of acute bronchitis in general practice in the United Kingdom 1976-83.“, *Thorax*, Bd. 41, Nr. 2, S. 106–110, Feb. 1986, doi: 10.1136/thx.41.2.106.
- [28] V. Benson und M. A. Marano, „Current estimates from the National Health Interview Survey, 1995“, *Vital Health Stat. 10.*, Nr. 199, S. 1–428, Okt. 1998.
- [29] J. Macfarlane u. a., „Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community“, *Thorax*, Bd. 56, Nr. 2, S. 109–114, Feb. 2001, doi: 10.1136/thorax.56.2.109.
- [30] J. E. DeLozier und R. O. Gagnon, „National Ambulatory Medical Care Survey: 1989 Summary: (608802007-001)“. American Psychological Association, 1991. doi: 10.1037/e608802007-001.
- [31] R. A. Meza, C. Bridges-Webb, G. P. Sayer, D. A. Miles, V. Traynor, und S. Neary, „The management of acute bronchitis in general practice: results from the Australian Morbidity and Treatment Survey, 1990-1991“, *Aust. Fam. Physician*, Bd. 23, Nr. 8, S. 1550–1553, Aug. 1994.
- [32] D. Knutson und C. Braun, „Diagnosis and Management of Acute Bronchitis“, *Am. Fam. Physician*, Bd. 65, Nr. 10, S. 2039, Mai 2002.
- [33] G. Kicska, H. Zhuang, und A. Alavi, „Acute Bronchitis Imaged with F-18 FDG Positron Emission Tomography“, *Clin. Nucl. Med.*, Bd. 28, Nr. 6, S. 511–512, Juni 2003, doi: 10.1097/01.RLU.0000067518.82194.DF.
- [34] C. Llor und L. Bjerrum, „Antibiotic prescribing for acute bronchitis“, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, Bd. 14, Nr. 7, S. 633–642, Juli 2016, doi: 10.1080/14787210.2016.1193435.
- [35] H. Qiu, L. W. Tian, V. C. Pun, K. Ho, T. W. Wong, und I. T. S. Yu, „Coarse particulate matter associated with increased risk of emergency hospital admissions for pneumonia in Hong Kong“, *Thorax*, Bd. 69, Nr. 11, S. 1027–1033, Nov. 2014, doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205429.
- [36] N. T. T. Nhung, C. Schindler, T. M. Dien, N. Probst-Hensch, L. Perez, und N. Künzli, „Acute effects of ambient air pollution on lower respiratory infections in Hanoi children: An eight-year time series study“, *Environ. Int.*, Bd. 110, S. 139–148, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.envint.2017.10.024.
- [37] S. S. Braman, „Chronic Cough Due to Acute Bronchitis: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines“, *Chest*, Bd. 129, Nr. 1, Supplement, S. 95S-103S, Jan. 2006, doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.95S.
- [38] S. Fischer und Hecker, „Diagnostik und Therapie von Atemwegsinfekten in der Allgemeinarztpraxis“, Aug. 2003, Zugegriffen: 8. Juli 2020. [Online]. Verfügbar unter: <http://hdl.handle.net/11858/00-1735-0000-000D-F0E6-7>
- [39] „bronchitis-akut.jpeg (2048×1656)“. <https://www.medpertise.de/upload/cache/width2048/uploads/media/c/b/bronchitis-akut.jpeg> (zugegriffen 26. Februar 2023).
- [40] H. H. Publishing, „Acute Bronchitis“, *Harvard Health*. https://www.health.harvard.edu/a_to_z/acute-bronchitis-a-to-z (zugegriffen 10. April 2021).
- [41] S. Engel, „THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL CATARRH AND OF ACUTE AND CHRONIC BRONCHITIS“, *J. Clin. Pathol.*, Bd. 11, Nr. 4, S. 302–305, Juli 1958.
- [42] J. J. Walsh, L. F. Dietlein, F. N. Low, G. E. Burch, und W. J. Mogabgab, „Bronchotracheal Response in Human Influenza: Type A, Asian Strain, as Studied by Light and Electron Microscopic Examination of Bronchoscopic Biopsies“, *Arch. Intern. Med.*, Bd. 108, Nr. 3, S. 376–388, Sep. 1961, doi: 10.1001/archinte.1961.03620090048006.

- [43] A. J. Polito und D. Proud, „Epithelia cells as regulators of airway inflammation“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 102, Nr. 5, S. 714–718, Nov. 1998, doi: 10.1016/s0091-6749(98)70008-9.
- [44] R. H. Albert, „Diagnosis and Treatment of Acute Bronchitis“, *Am. Fam. Physician*, Bd. 82, Nr. 11, S. 1345–1350, Dez. 2010.
- [45] J. I. Ward u. a., „Efficacy of an Acellular Pertussis Vaccine among Adolescents and Adults“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 353, Nr. 15, S. 1555–1563, Okt. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa050824.
- [46] M. H. Ebell, J. Lundgren, und S. Youngpairoj, „How Long Does a Cough Last? Comparing Patients' Expectations With Data From a Systematic Review of the Literature“, *Ann. Fam. Med.*, Bd. 11, Nr. 1, S. 5–13, Jan. 2013, doi: 10.1370/afm.1430.
- [47] T. Fahey, N. Stocks, und T. Thomas, „Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults“, *BMJ*, Bd. 316, Nr. 7135, S. 906–910, März 1998.
- [48] A. Golovatiouk und A. G. Chuchalin, „Wirksamkeit eines Extraktes aus Pelargonium sidoides (EPs 7630) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit akuter Bronchitis“, in *Phytopharmaka VII*, V. Schulz, N. Rietbrock, I. Roots, und D. Loew, Hrsg. Heidelberg: Steinkopff, 2002, S. 3–12. doi: 10.1007/978-3-642-57528-0_1.
- [49] A. G. Mosser u. a., „Quantitative and Qualitative Analysis of Rhinovirus Infection in Bronchial Tissues“, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Bd. 171, Nr. 6, S. 645–651, März 2005, doi: 10.1164/rccm.200407-970OC.
- [50] J. T. Macfarlane, R. M. Macfarlane, D. H. Rose, A. Colville, und A. Guion, „Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community“, *The Lancet*, Bd. 341, Nr. 8844, S. 511–514, Feb. 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)90275-L.
- [51] J. K. Louie u. a., „Characterization of Viral Agents Causing Acute Respiratory Infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the Influenza Season“, *Clin. Infect. Dis.*, Bd. 41, Nr. 6, S. 822–828, Sep. 2005, doi: 10.1086/432800.
- [52] P. Kardos u. a., „Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten“, *Pneumologie*, Bd. 73, Nr. 3, S. 143–180, März 2019, doi: 10.1055/a-0808-7409.
- [53] A. M. Hart, „Evidence-based diagnosis and management of acute bronchitis“, *Nurse Pract.*, Bd. 39, Nr. 9, S. 32–39, Sep. 2014, doi: 10.1097/01.NPR.0000452978.99676.2b.
- [54] C. Heintze, K. Krüger, S. Gehrke-Beck, und F. Holzinger, „DEGAM-Leitlinie Nr.11: Husten“. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Februar 2014. Zugegriffen: 11. April 2021. [Online]. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwurfe/053-013_Husten/Langfassung_Leitlinie_Husten_20140323.pdf
- [55] G. Worrall, „Acute bronchitis“, *Can. Fam. Physician*, Bd. 54, Nr. 2, S. 238–239, Feb. 2008.
- [56] A. M. Harris, L. A. Hicks, und A. Qaseem, „Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults“, *Ann. Intern. Med.*, Bd. 164, Nr. 6, S. 425–434, März 2016, doi: 10.7326/M15-1840.
- [57] J. S. Jonsson, J. A. Sigurdsson, K. G. Kristinsson, M. Guönadóttir, und S. Magnusson, „Acute bronchitis in adults: How close do we come to its aetiology in general practice?“, *Scand. J. Prim. Health Care*, Bd. 15, Nr. 3, S. 156–160, Jan. 1997, doi: 10.3109/02813439709018507.
- [58] D. A. R. Boldy, S. J. Skidmore, und J. G. Ayres, „Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine“, *Respir. Med.*, Bd. 84, Nr. 5, S. 377–385, Sep. 1990, doi: 10.1016/S0954-6111(08)80072-8.
- [59] J. P. Metlay u. a., „Influence of Age on Symptoms at Presentation in Patients With Community-Acquired Pneumonia“, *Arch. Intern. Med.*, Bd. 157, Nr. 13, S. 1453–1459, Juli 1997, doi: 10.1001/archinte.1997.00440340089009.
- [60] J. P. Metlay, W. N. Kapoor, und M. J. Fine, „Does This Patient Have Community-Acquired Pneumonia?: Diagnosing Pneumonia by History and Physical Examination“, *JAMA*, Bd. 278, Nr. 17, S. 1440–1445, Nov. 1997, doi: 10.1001/jama.1997.03550170070035.

- [61] R. Gonzales u. a., „Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Uncomplicated Acute Bronchitis: Background“, *Ann. Intern. Med.*, Bd. 134, Nr. 6, S. 521–529, März 2001, doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00021.
- [62] H. Worth u. a., „Prophylaxe und Therapie von bronchialen Infektionen: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie“, *Med. Klin.*, Bd. 92, Nr. 12, S. 699–704, Dez. 1997, doi: 10.1007/BF03044665.
- [63] H. A. Williamson, „Pulmonary function tests in acute bronchitis: evidence for reversible airway obstruction“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 25, Nr. 3, S. 251–256, Sep. 1987.
- [64] H. A. Williamson und P. Schultz, „An association between acute bronchitis and asthma“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 24, Nr. 1, S. 35–38, Jan. 1987.
- [65] J. S. Hallett und R. L. Jacobs, „Recurrent acute bronchitis: the association with undiagnosed bronchial asthma“, *Ann. Allergy*, Bd. 55, Nr. 4, S. 568–570, Okt. 1985.
- [66] J. A. Linder, D. E. Singer, und R. S. Stafford, „Association between antibiotic prescribing and visit duration in adults with upper respiratory tract infections“, *Clin. Ther.*, Bd. 25, Nr. 9, S. 2419–2430, Sep. 2003, doi: 10.1016/S0149-2918(03)80284-9.
- [67] C. Sanchez-Menegay, E. S. Hudes, und S. R. Cummings, „Patient expectations and satisfaction with medical care for upper respiratory infections“, *J. Gen. Intern. Med.*, Bd. 7, Nr. 4, S. 432–434, Juli 1992, doi: 10.1007/BF02599162.
- [68] R. L. Kravitz, D. W. Cope, V. Bhrany, und B. Leake, „Internal medicine patients' expectations for care during office visits“, *J. Gen. Intern. Med.*, Bd. 9, Nr. 2, S. 75–81, Feb. 1994, doi: 10.1007/BF02600205.
- [69] J. W. Cals u. a., „Public beliefs on antibiotics and respiratory tract infections: an internet-based questionnaire study“, *Br. J. Gen. Pract.*, Bd. 57, Nr. 545, S. 942–947, Dez. 2007, doi: 10.3399/096016407782605027.
- [70] S. Webb und M. Lloyd, „Prescribing and referral in general practice: a study of patients' expectations and doctors' actions.“, *Br. J. Gen. Pract.*, Bd. 44, Nr. 381, S. 165–169, Apr. 1994.
- [71] J. Cockburn und S. Pit, „Prescribing behaviour in clinical practice: patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations--a questionnaire study“, *BMJ*, Bd. 315, Nr. 7107, S. 520–523, Aug. 1997, doi: 10.1136/bmj.315.7107.520.
- [72] C. P. Bradley, „Factors which influence the decision whether or not to prescribe: the dilemma facing general practitioners.“, *Br. J. Gen. Pract.*, Bd. 42, Nr. 364, S. 454–458, Nov. 1992.
- [73] R. M. Hamm, R. J. Hicks, und D. A. Bembien, „Antibiotics and respiratory infections: are patients more satisfied when expectations are met?“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 43, Nr. 1, S. 56–62, Juli 1996.
- [74] C. Llor und L. Bjerrum, „Antibiotic prescribing for acute bronchitis“, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, Bd. 14, Nr. 7, S. 633–642, Juli 2016, doi: 10.1080/14787210.2016.1193435.
- [75] R. Gonzales u. a., „Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background“, *Ann. Intern. Med.*, Bd. 134, Nr. 6, S. 521–529, März 2001, doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00021.
- [76] K. Kraft, „Stellenwert pflanzlicher Antitussiva und Expektorantien. Symptomatische Phytotherapie bei Husten“, *Pharm. Unserer Zeit*, Bd. 37, Nr. 6, S. 478–483, 2008, doi: 10.1002/pauz.200800287.
- [77] A. Gillissen und S. Zielen, „Bronchitis, Bronchiolitis und Lungenemphysem“, *Med. Ther.* 20052006, S. 988–995, 2005, doi: 10.1007/3-540-27385-9_105.
- [78] S. M. Smith, T. Fahey, J. Smucny, und L. A. Becker, „Antibiotics for acute bronchitis“, *Cochrane Database Syst. Rev.*, Nr. 6, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.
- [79] G. Höffken u. a., „Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009“, *Pneumologie*, Bd. 63, Nr. 10, S. e1–e68, Okt. 2009, doi: 10.1055/s-0029-1215037.
- [80] L. P. Van Voris, R. F. Betts, F. G. Hayden, W. A. Christmas, und R. G. Douglas, „Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1“, *JAMA*, Bd. 245, Nr. 11, S. 1128–1131, März 1981, doi: 10.1001/jama.245.11.1128.
- [81] W. L. Wingfield, D. Pollack, und R. R. Grunert, „Therapeutic Efficacy of Amantadine HCl and Rimantadine HCl in Naturally Occurring Influenza A2 Respiratory Illness in Man“, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196909112811102>, 14. Januar 2010.

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM196909112811102> (zugegriffen 20. Dezember 2020).

- [82] T. Jefferson, M. A. Jones, P. Doshi, C. B. D. Mar, L. Dooley, und R. Foxlee, „Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults“, *Cochrane Database Syst. Rev.*, Nr. 3, 2011, doi: 10.1002/14651858.CD001265.pub3.
- [83] P. Little u. a., „Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial“, *Lancet Infect. Dis.*, Bd. 13, Nr. 2, S. 123–129, Feb. 2013, doi: 10.1016/S1473-3099(12)70300-6.
- [84] I. Petersen, A. M. Johnson, A. Islam, G. Duckworth, D. M. Livermore, und A. C. Hayward, „Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database“, *BMJ*, Bd. 335, Nr. 7627, S. 982, Nov. 2007, doi: 10.1136/bmj.39345.405243.BE.
- [85] J. A. Linder und D. E. Singer, „Health-related Quality of Life of Adults with Upper Respiratory Tract Infections“, *J. Gen. Intern. Med.*, Bd. 18, Nr. 10, S. 802–807, Okt. 2003, doi: 10.1046/j.1525-1497.2003.21246.x.
- [86] P. H. Orr, K. Scherer, A. Macdonald, und M. E. Moffatt, „Randomized placebo-controlled trials of antibiotics for acute bronchitis: a critical review of the literature“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 36, Nr. 5, S. 507–512, Mai 1993.
- [87] C. C. Butler u. a., „Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries“, *BMJ*, Bd. 338, Juni 2009, doi: 10.1136/bmj.b2242.
- [88] A. E. Akkerman, J. C. van der Wouden, M. M. Kuyvenhoven, J. P. Dieleman, und T. J. M. Verheij, „Antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Dutch primary care in relation to patient age and clinical entities“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 54, Nr. 6, S. 1116–1121, Dez. 2004, doi: 10.1093/jac/dkh480.
- [89] R. Gonzales u. a., „A Cluster Randomized Trial of Decision Support Strategies for Reducing Antibiotic Use in Acute Bronchitis“, *JAMA Intern. Med.*, Bd. 173, Nr. 4, S. 267–273, Feb. 2013, doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1589.
- [90] M. L. Barnett und J. A. Linder, „Antibiotic Prescribing for Adults with Acute Bronchitis in the United States, 1996–2010“, *JAMA*, Bd. 311, Nr. 19, S. 2020–2022, Mai 2014, doi: 10.1001/jama.2013.286141.
- [91] S. A. Dosh, J. M. Hickner, A. G. I. Mainous, und M. H. Ebell, „Predictors of Antibiotic Prescribing for Nonspecific Upper Respiratory Infections, Acute Bronchitis, and Acute Sinusitis“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 49, Nr. 5, S. 407–407, Mai 2000.
- [92] S. Bent, S. Saint, E. Vittinghoff, und D. Grady, „Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis“, *Am. J. Med.*, Bd. 107, Nr. 1, S. 62–67, Juli 1999, doi: 10.1016/S0002-9343(99)00167-9.
- [93] P. P. Dempsey, A. C. Businger, L. E. Whaley, J. J. Gagne, und J. A. Linder, „Primary care clinicians’ perceptions about antibiotic prescribing for acute bronchitis: a qualitative study“, *BMC Fam. Pract.*, Bd. 15, Dez. 2014, doi: 10.1186/s12875-014-0194-5.
- [94] S. L. Aspinall, C. B. Good, J. P. Metlay, M. K. Mor, und M. J. Fine, „Antibiotic prescribing for presumed nonbacterial acute respiratory tract infections“, *Am. J. Emerg. Med.*, Bd. 27, Nr. 5, S. 544–551, Juni 2009, doi: 10.1016/j.ajem.2008.04.015.
- [95] A. Dallas u. a., „Antibiotic prescribing for respiratory infections: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early-career doctors in primary care“, *Fam. Pract.*, Bd. 32, Nr. 1, S. 49–55, Jan. 2015, doi: 10.1093/fampra/cmu069.
- [96] A. A. Wilson, L. A. Crane, P. H. Barrett, und R. Gonzales, „Public beliefs and use of antibiotics for acute respiratory illness“, *J. Gen. Intern. Med.*, Bd. 14, Nr. 11, S. 658–662, Nov. 1999, doi: 10.1046/j.1525-1497.1999.08118.x.
- [97] N. Britten und O. Ukoumunne, „The influence of patients’ hopes of receiving a prescription on doctors’ perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey“, *BMJ*, Bd. 315, Nr. 7121, S. 1506–1510, Dez. 1997, doi: 10.1136/bmj.315.7121.1506.
- [98] R. M. Hamm, R. J. Hicks, und D. A. Bembien, „Antibiotics and respiratory infections: are patients more satisfied when expectations are met?“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 43, Nr. 1, S. 56–62, Juli 1996.

- [99] S. Coenen, B. Michiels, D. Renard, J. Denekens, und P. Van Royen, „Antibiotic prescribing for acute cough: the effect of perceived patient demand“, *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.*, Bd. 56, Nr. 524, S. 183–190, März 2006.
- [100] L. Brookes-Howell u. a., „Understanding variation in primary medical care: a nine-country qualitative study of clinicians’ accounts of the non-clinical factors that shape antibiotic prescribing decisions for lower respiratory tract infection“, *BMJ Open*, Bd. 2, Nr. 4, S. e000796, Jan. 2012, doi: 10.1136/bmjopen-2011-000796.
- [101] I. Welschen, M. Kuyvenhoven, A. Hoes, und T. Verheij, „Antibiotics for acute respiratory tract symptoms: patients’ expectations, GPs’ management and patient satisfaction“, *Fam. Pract.*, Bd. 21, Nr. 3, S. 234–237, Juni 2004, doi: 10.1093/fampra/cmh303.
- [102] R. Gonzales, A. Wilson, L. A. Crane, und P. H. Barrett, „B: What’s in a name? Public knowledge, attitudes, and experiences with antibiotic use for acute bronchitis“, *Am. J. Med.*, Bd. 108, Nr. 1, S. 83–85, Jan. 2000, doi: 10.1016/S0002-9343(99)00314-9.
- [103] M. J. Emslie und C. M. Bond, „Public knowledge, attitudes and behaviour regarding antibiotics—a survey of patients in general practice“, *Eur. J. Gen. Pract.*, Bd. 9, Nr. 3, S. 84–90, Sep. 2003, doi: 10.3109/13814780309160410.
- [104] Linder JA, „Antibiotic prescribing for acute respiratory infections—success that’s way off the mark: Comment on “a cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis”“, *JAMA Intern. Med.*, Bd. 173, Nr. 4, S. 273–275, Feb. 2013, doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1984.
- [105] J. P. Donnelly, J. W. Baddley, und H. E. Wang, „Antibiotic Utilization for Acute Respiratory Tract Infections in U.S. Emergency Departments“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 58, Nr. 3, S. 1451–1457, März 2014, doi: 10.1128/AAC.02039-13.
- [106] P. Little, „Delayed prescribing of antibiotics for upper respiratory tract infection“, *BMJ*, Bd. 331, Nr. 7512, S. 301–302, Aug. 2005.
- [107] M. Moore u. a., „Effect of antibiotic prescribing strategies and an information leaflet on longer-term reconsultation for acute lower respiratory tract infection“, *Br. J. Gen. Pract.*, Bd. 59, Nr. 567, S. 728–734, Okt. 2009, doi: 10.3399/bjgp09X472601.
- [108] N. Shehab, P. R. Patel, A. Srinivasan, und D. S. Budnitz, „Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events“, *Clin. Infect. Dis.*, Bd. 47, Nr. 6, S. 735–743, Sep. 2008, doi: 10.1086/591126.
- [109] J. J. Smucny, L. A. Becker, R. H. Glazier, und W. McIsaac, „Are Antibiotics Effective Treatment for Acute Bronchitis? A Meta-Analysis“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 47, Nr. 6, S. 453–454, Dez. 1998.
- [110] P. Nordberg, D. L. Monnet, und O. Cars, „Antibacterial drug resistance“, *Backgr. Doc. WHO Proj. Prior. Med. Eur. World*, 2005.
- [111] C. Nathan und O. Cars, „Antibiotic Resistance — Problems, Progress, and Prospects“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 371, Nr. 19, S. 1761–1763, Nov. 2014, doi: 10.1056/NEJMp1408040.
- [112] S. W. Dickey, G. Y. C. Cheung, und M. Otto, „Different drugs for bad bugs: antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance“, *Nat. Rev. Drug Discov.*, Bd. 16, Nr. 7, S. 457–471, Juli 2017, doi: 10.1038/nrd.2017.23.
- [113] R. S. Irwin und J. M. Madison, „The diagnosis and treatment of cough“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 343, Nr. 23, S. 1715–1721, Dez. 2000, doi: 10.1056/NEJM200012073432308.
- [114] S. L. Ackerman, R. Gonzales, M. S. Stahl, und J. P. Metlay, „One size does not fit all: evaluating an intervention to reduce antibiotic prescribing for acute bronchitis“, *BMC Health Serv. Res.*, Bd. 13, Nr. 1, Nov. 2013, doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-13-462>.
- [115] M. E. J. L. Hulscher, J. W. M. van der Meer, und R. P. T. M. Grol, „Antibiotic use: How to improve it?“, *Int. J. Med. Microbiol.*, Bd. 300, Nr. 6, S. 351–356, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.ijmm.2010.04.003.
- [116] H. Seppälä u. a., „The Effect of Changes in the Consumption of Macrolide Antibiotics on Erythromycin Resistance in Group A Streptococci in Finland“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 337, Nr. 7, S. 441–446, Aug. 1997, doi: 10.1056/NEJM199708143370701.
- [117] J. T. Magee, E. L. Pritchard, K. A. Fitzgerald, F. D. J. Dunstan, und A. J. Howard, „Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in community practice: retrospective study, 1996–8“, *BMJ*, Bd. 319, Nr. 7219, S. 1239–1240, Nov. 1999, doi: 10.1136/bmj.319.7219.1239.

- [118] H. Goossens, M. Ferech, R. Vander Stichele, und M. Elseviers, „Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study“, *The Lancet*, Bd. 365, Nr. 9459, S. 579–587, Feb. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)17907-0.
- [119] C. C. Butler u. a., „Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices“, *Br. J. Gen. Pract.*, Bd. 57, Nr. 543, S. 785–792, Okt. 2007.
- [120] M. Woodhead u. a., „Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version“, *Clin. Microbiol. Infect.*, Bd. 17, S. E1–E59, Nov. 2011, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
- [121] S. M. Smith, K. Schroeder, und T. Fahey, „Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings“, *Cochrane Database Syst. Rev.*, Nr. 11, 2014, doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
- [122] H. H. Gerards und U. Vits, „[Therapy of bronchitis. Successful single-dosage treatment with N-acetylcysteine, results of an administration surveillance study in 3,076 patients]“, *Fortschr. Med.*, Bd. 109, Nr. 34, S. 707–710, Nov. 1991.
- [123] S. S. Braman, „Chronic Cough Due to Acute Bronchitis: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines“, *Chest*, Bd. 129, Nr. 1, Supplement, S. 95S–103S, Jan. 2006, doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.95S.
- [124] D. C. Bolser und P. W. Davenport, „Codeine and cough: an ineffective gold standard“, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 7, Nr. 1, S. 32–36, Feb. 2007, doi: 10.1097/ACI.0b013e3280115145.
- [125] R. Eccles, S. Morris, und M. Jawad, „Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection“, *J. Clin. Pharm. Ther.*, Bd. 17, Nr. 3, S. 175–180, 1992, doi: 10.1111/j.1365-2710.1992.tb01289.x.
- [126] A. Gillissen, S. Tasci, S. Ewig, H. Schäfer, und S. Zielen, „Sinn und Unsinn von Antitussiva“, *Internist*, Bd. 42, Nr. 1, S. 134–145, Jan. 2001, doi: 10.1007/s001080050732.
- [127] I. M. Paul u. a., „Effect of Dextromethorphan, Diphenhydramine, and Placebo on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents“, *Pediatrics*, Bd. 114, Nr. 1, S. e85–e90, Juli 2004, doi: 10.1542/peds.114.1.e85.
- [128] K. Truesdale und A. Jurdi, „Nebulized Lidocaine in the Treatment of Intractable Cough“, *Am. J. Hosp. Palliat. Med.*, Sep. 2012, doi: 10.1177/1049909112458577.
- [129] P. V. Dicpinigaitis, Y. E. Gayle, G. Solomon, und R. D. Gilbert, „Inhibition of cough-reflex sensitivity by benzonatate and guaifenesin in acute viral cough“, *Respir. Med.*, Bd. 103, Nr. 6, S. 902–906, Juni 2009, doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.008.
- [130] C. Llor u. a., „Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial“, *BMJ*, Bd. 347, Okt. 2013, doi: 10.1136/bmj.f5762.
- [131] J. R. Hurst und A. D. Saleh, „Neither anti-inflammatory nor antibiotic treatment significantly shortens duration of cough in acute bronchitis compared with placebo“, *Evid. Based Med.*, Bd. 19, Nr. 3, S. 98–98, Jan. 2014, doi: 10.1136/eb-2013-101643.
- [132] K. Kraft und R. März, „Die wissenschaftliche Basis der Phytotherapie“, *Z. Für Phytother.*, Bd. 27, Nr. 6, S. 279–283, Dez. 2006, doi: 10.1055/s-2007-967720.
- [133] E. Ernst, „Harmless Herbs? A Review of the Recent Literature“, *Am. J. Med.*, Bd. 104, Nr. 2, S. 170–178, Feb. 1998, doi: 10.1016/S0002-9343(97)00397-5.
- [134] D. Ä. G. Ärzteblatt Redaktion Deutsches, „Allensbach-Studie ‚Naturheilmittel 2002‘: Die Selbstmedikation boomt“, *Deutsches Ärzteblatt*, 26. April 2002. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/31330/Allensbach-Studie-Naturheilmittel-2002-Die-Selbstmedikation-boomt> (zugegriffen 10. Juli 2020).
- [135] Institut für Demoskopie Allensbach, „Naturheilmittel 2010 - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Befragung“. Juli 2010. Zugegriffen: 11. April 2021. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ifd-allensbach.de/studien-und-berichte/veroeffentlichte-studien/weiterestudien/9.html>
- [136] L. Wagner u. a., „Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis“, *Complement. Med. Res.*, Bd. 22, Nr. 6, S. 359–368, 2015, doi: 10.1159/000442111.
- [137] P. Kardos, „Phytotherapy in acute bronchitis: what is the evidence?“, *Clin. Phytoscience*, Bd. 1, Nr. 1, S. 1, Aug. 2015, doi: 10.1186/s40816-015-0003-2.

- [138] E. Ernst, R. März, und Ch. Sieder, „A controlled multi-centre study of herbal versus synthetic secretolytic drugs for acute bronchitis“, *Phytomedicine*, Bd. 4, Nr. 4, S. 287–293, Dez. 1997, doi: 10.1016/S0944-7113(97)80035-9.
- [139] H. Matthys, R. Eisebitt, B. Seith, und M. Heger, „Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial“, *Phytomedicine*, Bd. 10, S. 7–17, Jan. 2003, doi: 10.1078/1433-187X-00308.
- [140] M. Stauss-Grabo und S. Atiye, „Efeu – eine traditionelle Heilpflanze in der modernen Phytotherapie“, *Z. Für Phytother.*, Bd. 30, Nr. 06, S. 289–291, Dez. 2009, doi: 10.1055/s-0030-1247119.
- [141] „European Medicines Agency. HMPC meeting report on Community herbal monographs, guidelines and other activities“, EMA/HMPC/ 301544/2013, Juni 2013. Zugegriffen: 25. November 2020. [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/hmpc-meeting-report-community-herbal-monographs-guidelines-other-activities-13-14-may-2013_en.pdf
- [142] The Committee on Herbal Medicinal Products, „Assessment report on *Hedera helix* L., folium Revision 2“, 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf (zugegriffen 23. November 2020).
- [143] H. Häberlein und L. Prenner, „Ein Meilenstein in der Efeu-Forschung: ein biophysikalischer und zellbiologischer Beitrag zum Wirkungsmechanismus.“, in *Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie*, 2005, S. S9.
- [144] C. Greunke, A. Hage-Hülsmann, T. Sorkalla, N. Keksel, F. Häberlein, und H. Häberlein, „A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β 2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells“, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, Bd. 31, S. 92–98, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.002.
- [145] B. Kemmerich, R. Eberhardt, und H. Stammer, „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“, *Arzneimittelforschung*, Bd. 56, Nr. 09, S. 652–660, Sep. 2006, doi: 10.1055/s-0031-1296767.
- [146] B. Kemmerich, „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“, *Arzneimittelforschung*, Bd. 57, Nr. 09, S. 607–615, Sep. 2007, doi: 10.1055/s-0031-1296656.
- [147] J. Gruenwald, H.-J. Graubaum, und R. Busch, „Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Thyme and Primrose Root in Patients with Acute Bronchitis“, *Arzneimittelforschung*, Bd. 55, Nr. 11, S. 669–676, Nov. 2005, doi: 10.1055/s-0031-1296916.
- [148] A. Schaefer, M. S. Kehr, B. M. Giannetti, M. Bulitta, und C. Staiger, „A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough“, *Pharm. - Int. J. Pharm. Sci.*, Bd. 71, Nr. 9, S. 504–509, Sep. 2016, doi: 10.1691/ph.2016.6712.
- [149] H. Matthys, C. de Mey, C. Carls, A. Ryś, A. Geib, und T. Wittig, „Efficacy and Tolerability of Myrtol Standardized in Acute Bronchitis“, *Arzneimittelforschung*, Bd. 50, Nr. 08, S. 700–711, Aug. 2000, doi: 10.1055/s-0031-1300276.
- [150] A. Gillissen, T. Wittig, M. Ehmen, H. G. Krezdorn, und C. de Mey, „A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial on the Efficacy and Tolerability of GeoMyrtol® forte in Acute Bronchitis“, *Drug Res.*, Bd. 63, Nr. 01, S. 19–27, Jan. 2013, doi: 10.1055/s-0032-1331182.
- [151] A. Schüller, „Untersuchungen zur antibakteriellen Wirkung eines senföhlhaltigen Pflanzenpräparates (Angocin® Anti-Infekt N) auf mundpathogene Keime“, 2017, doi: 10.6094/UNIFR/11613.
- [152] K.-H. Goos, U. Albrecht, und B. Schneider, „Wirksamkeit und Verträglichkeit eines pflanzlichen Arzneimittels mit Kapuzinerkressenkraut und Meerrettich bei akuter Sinusitis, akuter Bronchitis und akuter Blasenentzündung im Vergleich zu anderen Therapien unter den Bedingungen der täglichen Praxis“, *Arzneimittelforschung*, Bd. 56, Nr. 03, S. 249–257, März 2006, doi: 10.1055/s-0031-1296717.

- [153] A. G. Chuchalin, B. Berman, und W. Lehmacher, „Treatment of Acute Bronchitis in Adults With a Pelargonium Sidoides Preparation (EPs® 7630): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial“, *EXPLORE J. Sci. Heal.*, Bd. 1, Nr. 6, S. 437–445, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.explore.2005.08.009.
- [154] H. Matthys und M. Heger, „B. EPs® 7630-solution – an effective therapeutic option in acute and exacerbating bronchitis“, *Phytomedicine*, Bd. 14, Supplement 1, S. 65–68, März 2007, doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.017.
- [155] H. Matthys und P. Funk, „EPs 7630 Improves Acute Bronchitic Symptoms and Shortens Time to Remission. Results of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial“, *Planta Med.*, Bd. 74, Nr. 06, S. 686–692, Mai 2008, doi: 10.1055/s-2008-1074519.
- [156] H. Matthys, „EPs 7630 in Acute Respiratory Tract Infections – A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials“, *J. Lung Pulm. Respir. Res.*, Bd. 3, Nr. 1, Feb. 2016, doi: 10.15406/jlpr.2016.03.00068.
- [157] H. Matthys und P. Funk, „Pelargonium sidoides preparation EPs 7630 in COPD: health-related quality-of-life and other patient-reported outcomes in adults receiving add-on therapy“, *Curr. Med. Res. Opin.*, Bd. 34, Nr. 7, S. 1245–1251, Juli 2018, doi: 10.1080/03007995.2017.1416344.
- [158] O. Kayser und H. Kolodziej, „Antibacterial activity of extracts and constituents of Pelargonium sidoides and Pelargonium reniforme“, *Planta Med.*, Bd. 63, Nr. 6, S. 508–510, Dez. 1997, doi: 10.1055/s-2006-957752.
- [159] O. Kayser, H. Kolodziej, und A. F. Kiderlen, „Immunomodulatory principles of Pelargonium sidoides“, *Phytother. Res. PTR*, Bd. 15, Nr. 2, S. 122–126, März 2001, doi: 10.1002/ptr.785.
- [160] A. Conrad u. a., „Extract of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro“, *Phytomedicine*, Bd. 14, S. 52–59, März 2007, doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.018.
- [161] H. Matthys, V. G. Lizogub, F. A. Malek, und M. Kieser, „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“, *Curr. Med. Res. Opin.*, Bd. 26, Nr. 6, S. 1413–1422, Juni 2010, doi: 10.1185/03007991003798463.
- [162] P. Neugebauer, A. Mickenhagen, O. Siefer, und M. Walger, „A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures—exemplary measurements under Pelargonium sidoides extract (EPs 7630)“, *Phytomedicine*, Bd. 12, Nr. 1, S. 46–51, Jan. 2005, doi: 10.1016/j.phymed.2003.11.005.
- [163] T. Wu, X. Yang, X. Zeng, und P. Poole, „Traditional Chinese medicine in the treatment of acute respiratory tract infections“, *Respir. Med.*, Bd. 102, Nr. 8, S. 1093–1098, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.rmed.2008.03.015.
- [164] L. Jiang, K. Li, und T. Wu, „Chinese medicinal herbs for acute bronchitis“, *Cochrane Database Syst. Rev.*, Bd. 2012, Nr. 2, Feb. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD004560.pub4.
- [165] X.-Y. Hu u. a., „*Andrographis paniculata* (Chuān Xīn Lián) for symptomatic relief of acute respiratory tract infections in adults and children: A systematic review and meta-analysis“, *PLoS ONE*, Bd. 12, Nr. 8, Aug. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0181780.
- [166] P. Wang, X. Liao, Y.-M. Xie, Y. Chai, und L.-H. Li, „Tanreqing injection for acute bronchitis disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials“, *Complement. Ther. Med.*, Bd. 25, S. 143–158, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.ctim.2016.02.008.
- [167] Y. Lyu, S. jung Park, E. J. Lee, J. H. Jeon, I. C. Jung, und Y. C. Park, „A Systemic Review of Clinical Trials Using Medication for Acute Bronchitis: A Pre-study on the Development of Traditional Korean Medicine Clinical Practice Guideline“, *J. Korean Med.*, Bd. 38, Nr. 1, S. 93–111, März 2017, doi: 10.13048/jkm.17009.
- [168] S. W. Yoon u. a., „HL301 in the treatment of acute bronchitis: a phase 2b, randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter study“, *Korean J. Intern. Med.*, Bd. 35, Nr. 1, S. 133–141, Jan. 2020, doi: 10.3904/kjim.2018.181.
- [169] M. J. Park u. a., „Efficacy and safety of HL301 in the treatment of acute bronchitis and acute exacerbation of chronic bronchitis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study“, *Curr. Med. Res. Opin.*, Bd. 33, Nr. 5, S. 919–925, Mai 2017, doi: 10.1080/03007995.2017.1295030.

- [170] S. Fazio u. a., „Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix¹ extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: A prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients“, *Phytomedicine*, Bd. 16, Nr. 1, S. 17–24, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.phymed.2006.05.003.
- [171] C. Lang, P. Röttger-Lüer, und C. Staiger, „A Valuable Option for the Treatment of Respiratory Diseases: Review on the Clinical Evidence of the Ivy Leaves Dry Extract EA 575®“, *Planta Med.*, Bd. 81, Nr. 12/13, S. 968–974, Apr. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1545879.
- [172] O. Marzian, „[Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. Non-interventional postmarketing surveillance study confirms the benefit and safety of a syrup made of extracts from thyme and ivy leaves]“, *MMW Fortschr. Med.*, Bd. 149, Nr. 27-28 Suppl, S. 69–74, Juni 2007.
- [173] A. Schaefer, F. Ludwig, B. M. Giannetti, M. Bulitta, und A. Wacker, „Efficacy of two dosing schemes of a liquid containing ivy leaves dry extract EA 575 versus placebo in the treatment of acute bronchitis in adults“, *ERJ Open Res.*, Bd. 5, Nr. 4, Okt. 2019, doi: 10.1183/23120541.00019-2019.
- [174] C. Kähler, T. Derezinski, J. Bocian-Sobkowska, A. Keckeis, und G. Zacke, „Spicae aetheroleum in uncomplicated acute bronchitis: a double-blind, randomised clinical trial“, *Wien. Med. Wochenschr.*, Bd. 169, Nr. 5, S. 137–148, Apr. 2019, doi: 10.1007/s10354-017-0612-0.
- [175] H. Matthys, V. G. Lizogub, P. Funk, und F. A. Malek, „B. Pelargonium sidoides bei akuter Bronchitis – Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiebeurteilung aus Patientensicht unter Behandlung mit EPs 7630“, *Wien. Med. Wochenschr.*, Bd. 160, Nr. 21, S. 564–570, Dez. 2010, doi: 10.1007/s10354-010-0847-5.
- [176] W. Kamin, V. Maydannik, F. Malek, und M. Kieser, „Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis“, *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992, Bd. 99, Nr. 4, S. 537–543, Apr. 2010, doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01656.x.
- [177] U. Cwientzek, B. Ottillinger, und P. Arenberger, „Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract“, *Phytomedicine*, Bd. 18, Nr. 13, S. 1105–1109, Okt. 2011, doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.014.
- [178] A. Timmer, J. Günther, E. Motschall, G. Rücker, G. Antes, und W. V. Kern, „Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections“, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Zugriffen: 5. Juli 2016. [Online]. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006323.pub3/abstract>
- [179] B. Gandevia, „Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders“, *Postgrad. Med. J.*, Bd. 51, Nr. 7 SUPPL, S. 13–20, 1975.
- [180] P. J. Anderson, „History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs“, *Respir. Care*, Bd. 50, Nr. 9, S. 1139–1150, Sep. 2005.
- [181] M. Sanders, „Inhalation therapy: an historical review“, *Prim. Care Respir. J.*, Bd. 16, Nr. 2, S. 71–81, März 2007, doi: 10.3132/pcrj.2007.00017.
- [182] S. W. Stein und C. G. Thiel, „The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review“, *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, Bd. 30, Nr. 1, S. 20–41, Feb. 2017, doi: 10.1089/jamp.2016.1297.
- [183] J. S. Patton und P. R. Byron, „Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs“, *Nat. Rev. Drug Discov.*, Bd. 6, Nr. 1, Art. Nr. 1, Jan. 2007, doi: 10.1038/nrd2153.
- [184] A. Ari, „Aerosol Therapy in Pulmonary Critical Care“, *Respir. Care*, Bd. 60, Nr. 6, S. 858–879, Juni 2015, doi: 10.4187/respcare.03790.
- [185] S. P. Newman, „Therapeutic inhalation agents and devices“, *Postgrad. Med.*, Bd. 76, Nr. 5, S. 194–207, Okt. 1984, doi: 10.1080/00325481.1984.11698763.
- [186] J. L. Rau, „The Inhalation of Drugs: Advantages and Problems“, *Respir. Care*, Bd. 50, Nr. 3, S. 367–382, März 2005.
- [187] S. Dhuper u. a., „Efficacy and Cost Comparisons of Bronchodilator Administration Between Metered Dose Inhalers with Disposable Spacers and Nebulizers for Acute Asthma Treatment“, *J. Emerg. Med.*, Bd. 40, Nr. 3, S. 247–255, März 2011, doi: 10.1016/j.jemermed.2008.06.029.
- [188] T. Daniels, N. Mills, und P. Whitaker, „Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis“, *Cochrane Database Syst. Rev.*, Nr. 4, 2013, doi: 10.1002/14651858.CD007639.pub2.

- [189] T. Iwanaga, Y. Tohda, S. Nakamura, und Y. Suga, „The Respimat® Soft Mist Inhaler: Implications of Drug Delivery Characteristics for Patients“, *Clin. Drug Investig.*, Bd. 39, Nr. 11, S. 1021–1030, Nov. 2019, doi: 10.1007/s40261-019-00835-z.
- [190] R. J. Guleria und K. M. Thakkar, „Nebulizer practices among paramedics in India“, *Lung India Off. Organ Indian Chest Soc.*, Bd. 36, Nr. 1, S. 80–81, 2019, doi: 10.4103/lungindia.lungindia_147_18.
- [191] A. S. Melani, „Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician“, *Acta Bio-Medica Atenei Parm.*, S. 14, 2008.
- [192] L. Lannefors, „Inhalation therapy: practical considerations for nebulisation therapy“, *Phys. Ther. Rev.*, Bd. 11, Nr. 1, S. 21–27, März 2006, doi: 10.1179/108331906X98976.
- [193] A. C. Boyter und R. Carter, „How do patients use their nebuliser in the community?“, *Respir. Med.*, Bd. 99, Nr. 11, S. 1413–1417, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.rmed.2005.03.004.
- [194] G. Balzano u. a., „Effectiveness and Acceptability of a Domiciliary Multidrug Inhalation Treatment in Elderly Patients with Chronic Airflow Obstruction: Metered Dose Inhaler Versus Jet Nebulizer“, *J. Aerosol Med.*, Bd. 13, Nr. 1, S. 25–33, Jan. 2000, doi: 10.1089/jam.2000.13.25.
- [195] H. Walz-Jung, I. Krämer, und W. Kamin, „Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler für Erwachsene in Simulationsmodellen und Verneblung von Salbutamol“, *Pneumologie*, Bd. 72, Nr. 12, S. 820–831, Dez. 2018, doi: 10.1055/a-0749-5520.
- [196] N. A. Caldwell und R. Milroy, „Optimizing nebulization practice within a large teaching hospital: easier said than done“, *Respir. Med.*, Bd. 89, Nr. 1, S. 57–59, Jan. 1995, doi: 10.1016/0954-6111(95)90072-1.
- [197] B. Alhaddad, F. J. Smith, T. Robertson, G. Watman, und K. M. G. Taylor, „Patients' practices and experiences of using nebuliser therapy in the management of COPD at home“, *BMJ Open Respir. Res.*, Bd. 2, Nr. 1, S. e000076, 2015, doi: 10.1136/bmjresp-2014-000076.
- [198] P. Rogueda und D. Traini, „The future of inhalers: how can we improve drug delivery in asthma and COPD?“, *Expert Rev. Respir. Med.*, Bd. 10, Nr. 10, S. 1041–1044, Okt. 2016, doi: 10.1080/17476348.2016.1227246.
- [199] B. K. Rubin, „Air and Soul: The Science and Application of Aerosol Therapy“, *Respir. Care*, Bd. 55, Nr. 7, S. 911–921, Juli 2010.
- [200] G. K. Crompton u. a., „The need to improve inhalation technique in Europe: A report from the Aerosol Drug Management Improvement Team“, *Respir. Med.*, Bd. 100, Nr. 9, S. 1479–1494, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.rmed.2006.01.008.
- [201] W. J. Hueston, „Albuterol delivered by metered-dose inhaler to treat acute bronchitis“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 39, Nr. 5, S. 437–440, Nov. 1994.
- [202] H. Melbye, U. Aasebø, und B. Straume, „Symptomatic Effect of Inhaled Fenoterol in Acute Bronchitis: A Placebo-Controlled Double-Blind Study“, *Fam. Pract.*, Bd. 8, Nr. 3, S. 216–222, Sep. 1991, doi: 10.1093/fampra/8.3.216.
- [203] P. G. Bardin, D. J. Fraenkel, G. Sanderson, F. Lampe, und S. T. Holgate, „Lower airways inflammatory response during rhinovirus colds“, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, Bd. 107, Nr. 1–3, S. 127–129, Juni 1995, doi: 10.1159/000236951.
- [204] P. D. Mostov, „Treating the Immunocompetent Patient Who Presents with an Upper Respiratory Infection: Pharyngitis, Sinusitis, and Bronchitis“, *Prim. Care Clin. Off. Pract.*, Bd. 34, Nr. 1, S. 39–58, März 2007, doi: 10.1016/j.pop.2006.09.009.
- [205] B. P. Ponsioen, W. C. J. Hop, N. A. Vermue, P. N. R. Dekhuijzen, und A. M. Bohnen, „Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial“, *Eur. Respir. J.*, Bd. 25, Nr. 1, S. 147–152, Jan. 2005, doi: 10.1183/09031936.04.00053604.
- [206] M. El-Gohary, A. D. Hay, P. Coventry, M. Moore, B. Stuart, und P. Little, „Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: a systematic review“, *Fam. Pract.*, Bd. 30, Nr. 5, S. 492–500, Okt. 2013, doi: 10.1093/fampra/cmt034.
- [207] E. Udezue, „Lidocaine inhalation for cough suppression“, *Am. J. Emerg. Med.*, Bd. 19, Nr. 3, S. 206–207, Mai 2001, doi: 10.1053/ajem.2001.21724.
- [208] L. W. Hunt u. a., „Treatment of asthma with nebulized lidocaine: A randomized, placebo-controlled study“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 113, Nr. 5, S. 853–859, Mai 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2004.02.039.

- [209] R. M. Slaton, R. H. Thomas, und J. W. Mbathi, „Evidence for Therapeutic Uses of Nebulized Lidocaine in the Treatment of Intractable Cough and Asthma“, *Ann. Pharmacother.*, Apr. 2013, doi: 10.1345/aph.1R573.
- [210] K. G. Lim, M. A. Rank, P. Y. Hahn, K. A. Keogh, T. I. Morgenthaler, und E. J. Olson, „Long-term Safety of Nebulized Lidocaine for Adults With Difficult-to-Control Chronic Cough: A Case Series“, *Chest*, Bd. 143, Nr. 4, S. 1060–1065, Apr. 2013, doi: 10.1378/chest.12-1533.
- [211] M. S. Nanda, „Efficacy of Steam Inhalation with Inhalant Capsules in Patients with Common Cold in a Rural Set Up“, S. 6, Jan. 2015.
- [212] M. Singh, M. Singh, N. Jaiswal, und A. Chauhan, „Heated, humidified air for the common cold“, *Cochrane Database Syst. Rev.*, Nr. 8, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD001728.pub6.
- [213] M. L. Macknin, S. Mathew, und S. V. Medendorp, „Effect of Inhaling Heated Vapor on Symptoms of the Common Cold“, *JAMA*, Bd. 264, Nr. 8, S. 989–991, Aug. 1990, doi: 10.1001/jama.1990.03450080075034.
- [214] J. O. Hendley, R. D. Abbott, P. P. Beasley, und J. M. Gwaltney, „Effect of Inhalation of Hot Humidified Air on Experimental Rhinovirus Infection“, *JAMA*, Bd. 271, Nr. 14, S. 1112–1113, Apr. 1994, doi: 10.1001/jama.1994.03510380068040.
- [215] G. J. Forstall, M. L. Macknin, B. R. Yen-Lieberman, und S. V. Medendorp, „Effect of Inhaling Heated Vapor on Symptoms of the Common Cold“, *JAMA*, Bd. 271, Nr. 14, S. 1109–1111, Apr. 1994, doi: 10.1001/jama.1994.03510380065039.
- [216] A. J. M. Al-bahadily, A. A. M. Al-Omrani, und A. A. Atiya, „Hypertonic 3 Saline in Comparison with 0.9 (Normal) Saline in Treatment of Acute Bronchiolitis“, *Int. J. Pediatr.*, Bd. 5, Nr. 1, Art. Nr. 1, 2017.
- [217] K. Al-Ansari, M. Sakran, B. L. Davidson, R. El Sayyed, H. Mahjoub, und K. Ibrahim, „Nebulized 5% or 3% Hypertonic or 0.9% Saline for Treating Acute Bronchiolitis in Infants“, *J. Pediatr.*, Bd. 157, Nr. 4, S. 630–634.e1, Okt. 2010, doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.074.
- [218] J. Teunissen u. a., „The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial“, *Eur. Respir. J.*, Bd. 44, Nr. 4, S. 913–921, Okt. 2014, doi: 10.1183/09031936.00159613.
- [219] M. L. Everard u. a., „SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis“, *Thorax*, Bd. 69, Nr. 12, S. 1105–1112, Dez. 2014, doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205953.
- [220] T. A. Florin, K. N. Shaw, M. Kittick, S. Yakscoe, und J. J. Zorc, „Nebulized Hypertonic Saline for Bronchiolitis in the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial“, *JAMA Pediatr.*, Bd. 168, Nr. 7, S. 664–670, Juli 2014, doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.5306.
- [221] M. Miraglia Del Giudice u. a., „Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis“, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, Bd. 25, Nr. 2, S. 485–491, Juni 2012, doi: 10.1177/039463201202500218.
- [222] S. Wu u. a., „Nebulized Hypertonic Saline for Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial“, *JAMA Pediatr.*, Bd. 168, Nr. 7, S. 657–663, Juli 2014, doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.301.
- [223] C. Maguire, H. Cantrill, D. Hind, M. Bradburn, und M. L. Everard, „Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: Systematic review and meta-analysis“, *BMC Pulm. Med.*, Bd. 15, Nov. 2015, doi: 10.1186/s12890-015-0140-x.
- [224] P. Flores, A. L. Mendes, und A. S. Neto, „A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants“, *Pediatr. Pulmonol.*, Bd. 51, Nr. 4, S. 418–425, 2016, doi: 10.1002/ppul.23306.
- [225] L. Zhang, R. A. Mendoza-Sassi, C. Wainwright, und T. P. Klassen, „Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants“, *Cochrane Database Syst. Rev.*, Nr. 12, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD006458.pub4.
- [226] Z.-Y. Wang, X.-D. Li, A.-L. Sun, und X.-Q. Fu, „Efficacy of 3% hypertonic saline in bronchiolitis: A meta-analysis“, *Exp. Ther. Med.*, Bd. 18, Nr. 2, S. 1338–1344, Aug. 2019, doi: 10.3892/etm.2019.7684.
- [227] P. H. Yancey, M. E. Clark, S. C. Hand, R. D. Bowlus, und G. N. Somero, „Living with water stress: evolution of osmolyte systems“, *Science*, Bd. 217, Nr. 4566, S. 1214–1222, Sep. 1982, doi: 10.1126/science.7112124.
- [228] E. A. Galinski, H. P. Pfeiffer, und H. G. Trüper, „1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid. A novel cyclic amino acid from halophilic phototrophic bacteria of the genus

- Ectothiorhodospira“, *Eur. J. Biochem.*, Bd. 149, Nr. 1, S. 135–139, Mai 1985, doi: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb08903.x.
- [229] I. R. Booth und C. F. Higgins, „Enteric bacteria and osmotic stress: intracellular potassium glutamate as a secondary signal of osmotic stress?“, *FEMS Microbiol. Rev.*, Bd. 6, Nr. 2–3, S. 239–246, Juni 1990, doi: 10.1111/j.1574-6968.1990.tb04097.x.
- [230] T. Bernard, M. Jebbar, Y. Rassouli, S. Himdi-Kabbab, J. Hamelin, und C. Blanco, „Ectoine accumulation and osmotic regulation in *Brevibacterium linens*“, *J. Gen. Microbiol.*, Bd. 139, Nr. 1, S. 129–136, Jan. 1993, doi: 10.1099/00221287-139-1-129.
- [231] J. Bursy u. a., „Synthesis and Uptake of the Compatible Solutes Ectoine and 5-Hydroxyectoine by *Streptomyces coelicolor* A3(2) in Response to Salt and Heat Stresses“, *Appl. Environ. Microbiol.*, Bd. 74, Nr. 23, S. 7286–7296, Dez. 2008, doi: 10.1128/AEM.00768-08.
- [232] E. Bremer, „Coping with osmotic challenges: osmoregulation through accumulation and release of compatible solutes in *B. subtilis*“, *Comp. Biochem. Physiol. -Mol. Integr. Physiol. - COMP BIOCHEM PHYSIOL PT A*, Bd. 126, S. 17–17, Juli 2000, doi: 10.1016/S1095-6433(00)80031-8.
- [233] S. Wani, V. Kumar, V. Shriram, und S. Sah, „Phytohormones and their metabolic engineering for abiotic stress tolerance in crop plants“, *Crop J.*, Bd. 4, S. 162, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.cj.2016.01.010.
- [234] T. Arakawa und S. N. Timasheff, „The stabilization of proteins by osmolytes.“, *Biophys. J.*, Bd. 47, Nr. 3, S. 411–414, März 1985.
- [235] L. Czech u. a., „Role of the Extremolytes Ectoine and Hydroxyectoine as Stress Protectants and Nutrients: Genetics, Phylogenomics, Biochemistry, and Structural Analysis“, *Genes*, Bd. 9, Nr. 4, Art. Nr. 4, Apr. 2018, doi: 10.3390/genes9040177.
- [236] K. Lippert und E. A. Galinski, „Enzyme stabilization by ectoine-type compatible solutes: protection against heating, freezing and drying“, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, Bd. 37, Nr. 1, S. 61–65, Apr. 1992, doi: 10.1007/BF00174204.
- [237] K. Unfried u. a., „Reduction of neutrophilic lung inflammation by inhalation of the compatible solute ectoine: a randomized trial with elderly individuals“, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18. Oktober 2016. <https://www.dovepress.com/reduction-of-neutrophilic-lung-inflammation-by-inhalation-of-the-compa-peer-reviewed-fulltext-article-COPD> (zugegriffen 26. November 2020).
- [238] K. Unfried, M. Kroker, A. Autengruber, M. Gotić, und U. Sydlik, „The Compatible Solute Ectoine Reduces the Exacerbating Effect of Environmental Model Particles on the Immune Response of the Airways“, *J. Allergy*, Bd. 2014, S. 1–7, 2014, doi: 10.1155/2014/708458.
- [239] G. Zaccai u. a., „Neutrons describe ectoine effects on water H-bonding and hydration around a soluble protein and a cell membrane“, *Sci. Rep.*, Bd. 6, Nr. 1, S. 31434, Aug. 2016, doi: 10.1038/srep31434.
- [240] A. Roychoudhury, D. Haussinger, und F. Oesterheldt, „Effect of the compatible solute ectoine on the stability of the membrane proteins“, *Protein Pept. Lett.*, Bd. 19, Nr. 8, S. 791–794, Aug. 2012, doi: 10.2174/092986612801619570.
- [241] M. Herzog, M. Dwivedi, R. Kumar Harishchandra, A. Bilstein, H.-J. Galla, und R. Winter, „Effect of ectoine, hydroxyectoine and β -hydroxybutyrate on the temperature and pressure stability of phospholipid bilayer membranes of different complexity“, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, Bd. 178, S. 404–411, Juni 2019, doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.026.
- [242] „Extremolyte :: bitop“. <https://www.bitop.de/de/extremolytes> (zugegriffen 11. April 2021).
- [243] C. Avanti, V. Saluja, E. L. P. van Streun, H. W. Frijlink, und W. L. J. Hinrichs, „Stability of Lysozyme in Aqueous Extremolyte Solutions during Heat Shock and Accelerated Thermal Conditions“, *PLOS ONE*, Bd. 9, Nr. 1, S. e86244, Jan. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0086244.
- [244] J. Buenger und H. Driller, „Ectoin: an effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging“, *Skin Pharmacol. Physiol.*, Bd. 17, Nr. 5, S. 232–237, Okt. 2004, doi: 10.1159/000080216.
- [245] C. Botta, C. Di Giorgio, A.-S. Sabatier, und M. De Méo, „Genotoxicity of visible light (400–800 nm) and photoprotection assessment of ectoin, L-ergothioneine and mannitol and four sunscreens“, *J. Photochem. Photobiol. B*, Bd. 91, Nr. 1, S. 24–34, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2008.01.008.

- [246] R. K. Harishchandra, S. Wulff, G. Lentzen, T. Neuhaus, und H.-J. Galla, „The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes“, *Biophys. Chem.*, Bd. 150, Nr. 1–3, S. 37–46, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.bpc.2010.02.007.
- [247] M. B. Hahn, F. Uhlig, T. Solomun, J. Smiatek, und H. Sturm, „Combined influence of ectoine and salt: spectroscopic and numerical evidence for compensating effects on aqueous solutions“, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, Bd. 18, Nr. 41, S. 28398–28402, Okt. 2016, doi: 10.1039/C6CP05417J.
- [248] F. Salmannejad und N. Nafissi-Varcheh, „Ectoine and hydroxyectoine inhibit thermal-induced aggregation and increase thermostability of recombinant human interferon Alfa2b“, *Eur. J. Pharm. Sci.*, Bd. 97, S. 200–207, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.ejps.2016.11.014.
- [249] U. Sydlik, I. Gallitz, C. Albrecht, J. Abel, J. Krutmann, und K. Unfried, „The Compatible Solute Ectoine Protects against Nanoparticle-induced Neutrophilic Lung Inflammation“, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Bd. 180, Nr. 1, S. 29–35, Juli 2009, doi: 10.1164/rccm.200812-1911OC.
- [250] R. Graf, S. Anzali, J. Buenger, F. Pfluecker, und H. Driller, „The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant“, *Clin. Dermatol.*, Bd. 26, Nr. 4, S. 326–333, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.01.002.
- [251] R. E. A. Moghaieb, A. Nakamura, H. Saneoka, und K. Fujita, „Evaluation of salt tolerance in ectoine-transgenic tomato plants (*Lycopersicon esculentum*) in terms of photosynthesis, osmotic adjustment, and carbon partitioning“, *GM Crops*, Bd. 2, Nr. 1, S. 58–65, März 2011, doi: 10.4161/gmcr.2.1.15831.
- [252] U. Heinrich, B. Garbe, und H. Tronnier, „In vivo Assessment of Ectoin: A Randomized, Vehicle-Controlled Clinical Trial“, *Skin Pharmacol. Physiol.*, Bd. 20, Nr. 4, S. 211–218, 2007, doi: 10.1159/000103204.
- [253] Z. S. Adam Bownik, „Ectoine as a promising protective agent in humans and animals“, Bd. Volume 67, Nr. Issue 4, S. 260–265, Dez. 2016, doi: <https://doi.org/10.1515/aiht-2016-67-2837>.
- [254] A. Marini, K. Reinelt, J. Krutmann, und A. Bilstein, „Ectoine-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial“, *Skin Pharmacol. Physiol.*, Bd. 27, Nr. 2, S. 57–65, 2014, doi: 10.1159/000351381.
- [255] H. Nakayama, K. Yoshida, H. Ono, Y. Murooka, und A. Shinmyo, „Ectoine, the compatible solute of *Halomonas elongata*, confers hyperosmotic tolerance in cultured tobacco cells“, *Plant Physiol.*, Bd. 122, Nr. 4, S. 1239–1247, Apr. 2000, doi: 10.1104/pp.122.4.1239.
- [256] A. Eichel, J. Wittig, K. Shah-Hosseini, und R. Mösges, „A prospective, controlled study of SNS01 (ectoine nasal spray) compared to BNO-101 (phytotherapeutic dragées) in patients with acute rhinosinusitis“, *Curr. Med. Res. Opin.*, Bd. 29, Nr. 7, S. 739–746, Juli 2013, doi: 10.1185/03007995.2013.800474.
- [257] R. Berndt u. a., „Safety and efficacy of ectoine inhalation solution in patients with inflammation and airway obstruction: The EFECT study“, *Eur. Respir. J.*, Bd. 40, Nr. Suppl 56, Sep. 2012, Zugriffen: 27. Mai 2020. [Online]. Verfügbar unter: https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P2166
- [258] D. Müller u. a., „Efficacy and tolerability of an ectoine mouth and throat spray compared with those of saline lozenges in the treatment of acute pharyngitis and/or laryngitis: a prospective, controlled, observational clinical trial“, *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, Bd. 273, Nr. 9, S. 2591–2597, Sep. 2016, doi: 10.1007/s00405-016-4060-z.
- [259] M. Kanapathipillai, G. Lentzen, M. Sierks, und C. B. Park, „Ectoine and hydroxyectoine inhibit aggregation and neurotoxicity of Alzheimer’s beta-amyloid“, *FEBS Lett.*, Bd. 579, Nr. 21, S. 4775–4780, Aug. 2005, doi: 10.1016/j.febslet.2005.07.057.
- [260] V.-A. Dao, S. Overhagen, A. Bilstein, C. Kolot, U. Sonnemann, und R. Mösges, „Ectoine lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study“, *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, Bd. 276, Nr. 3, S. 775–783, März 2019, doi: 10.1007/s00405-019-05324-9.

- [261] G. Lentzen und T. Schwarz, „Extremolytes: natural compounds from extremophiles for versatile applications“, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, Bd. 72, Nr. 4, S. 623–634, Okt. 2006, doi: 10.1007/s00253-006-0553-9.
- [262] Y.-Z. He, J. Gong, H.-Y. Yu, Y. Tao, S. Zhang, und Z.-Y. Dong, „High production of ectoine from aspartate and glycerol by use of whole-cell biocatalysis in recombinant *Escherichia coli*“, *Microb. Cell Factories*, Bd. 14, Nr. 1, S. 55, Apr. 2015, doi: 10.1186/s12934-015-0238-0.
- [263] S. Cantera, R. Muñoz, R. Lebrero, J. C. López, Y. Rodríguez, und P. A. García-Encina, „Technologies for the bioconversion of methane into more valuable products“, *Curr. Opin. Biotechnol.*, Bd. 50, S. 128–135, 2018, doi: 10.1016/j.copbio.2017.12.021.
- [264] I. Vyrides und D. C. Stuckey, „Compatible solute addition to biological systems treating waste/wastewater to counteract osmotic and other environmental stresses: a review“, *Crit. Rev. Biotechnol.*, Bd. 37, Nr. 7, S. 865–879, Okt. 2017, doi: 10.1080/07388551.2016.1266460.
- [265] P. J. Strong, M. Kalyuzhnaya, J. Silverman, und W. P. Clarke, „A methanotroph-based biorefinery: Potential scenarios for generating multiple products from a single fermentation“, *Biore-sour. Technol.*, Bd. 215, S. 314–323, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.biortech.2016.04.099.
- [266] H. Peuschel u. a., „Carbon nanoparticles induce ceramide- and lipid raft-dependent signalling in lung epithelial cells: a target for a preventive strategy against environmentally-induced lung inflammation“, *Part. Fibre Toxicol.*, Bd. 9, Nr. 1, S. 48, 2012, doi: 10.1186/1743-8977-9-48.
- [267] M. Kroker u. a., „Preventing carbon nanoparticle-induced lung inflammation reduces antigen-specific sensitization and subsequent allergic reactions in a mouse model“, *Part. Fibre Toxicol.*, Bd. 12, Nr. 1, S. 20, Dez. 2015, doi: 10.1186/s12989-015-0093-5.
- [268] J. Macfarlane, W. Holmes, R. Macfarlane, und N. Britten, „Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study“, *BMJ*, Bd. 315, Nr. 7117, S. 1211–1214, Nov. 1997, doi: 10.1136/bmj.315.7117.1211.
- [269] L. Dome und R. Schuster, „Umckaloabo—eine phytotherapeutische Alternative bei akuter Bronchitis im Kindesalter“, *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren*, Nr. 37, S. 216–222, 1996.
- [270] M. Haidvogel, R. Schuster, und M. Heger, „Akute Bronchitis im Kindesalter“, *Zeitschrift für Phytotherapie*, Nr. 17, S. 300–319, 1996.
- [271] M. Haidvogel und M. Heger, „Treatment effect and safety of EPs® 7630-solution in acute bronchitis in childhood: Report of a multicentre observational study“, *Phytomedicine*, Bd. 14, Supplement 1, S. 60–64, März 2007, doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.014.
- [272] H. Matthys und M. Heger, „A: Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study“, *Curr. Med. Res. Opin.*, Bd. 23, Nr. 2, S. 323–331, Feb. 2007, doi: 10.1185/030079906X167318.
- [273] F. I. Mahoney und D. W. Barthel, „Functional evaluation: The Barthel Index: A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill“, *Md. State Med. J.*, Bd. 14, S. 61–65, 1965.
- [274] K. F. Hobbs und M. D. Cohen, „Rheumatoid arthritis disease measurement: a new old idea“, *Rheumatol. Oxf. Engl.*, Bd. 51 Suppl 6, S. vi21-27, Dez. 2012, doi: 10.1093/rheumatology/kes282.
- [275] M. Hamilton, „A RATING SCALE FOR DEPRESSION“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 23, Nr. 1, S. 56–62, Feb. 1960.
- [276] G. Teasdale und B. Jennett, „Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 2, Nr. 7872, S. 81–84, Juli 1974, doi: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0.
- [277] S. A. Montgomery und M. Asberg, „A new depression scale designed to be sensitive to change“, *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, Bd. 134, S. 382–389, Apr. 1979, doi: 10.1192/bjp.134.4.382.
- [278] H. Albrecht, M. Vernon, und G. Solomon, „Patient-reported outcomes to assess the efficacy of extended-release guaifenesin for the treatment of acute respiratory tract infection symptoms“, *Respir. Res.*, Bd. 13, S. 118, Dez. 2012, doi: 10.1186/1465-9921-13-118.

- [279] H. Rodriguez, T. V. Hartert, T. Gebretsadik, K. N. Carroll, und E. K. Larkin, „A simple respiratory severity score that may be used in evaluation of acute respiratory infection“, *BMC Res. Notes*, Bd. 9, Nr. 1, S. 85, Feb. 2016, doi: 10.1186/s13104-016-1899-4.
- [280] R. P. Rudhan und N. Biswal, „(9) (PDF) Simplified bronchiolitis severity score for health care providers“, *ResearchGate*, 2019. https://www.researchgate.net/publication/332777412_Simplified_bronchiolitis_severity_score_for_health_care_providers (zugegriffen 6. Juni 2020).
- [281] H. Matthys, P. Kardos, W. Kamin, T. Reineke, und S. Lehl, „The bronchitis severity scale (BSS): A validated tool to assess the effect of pharmacotherapy in acute bronchitis“, *Eur. Respir. J.*, Bd. 46, Nr. suppl 59, Sep. 2015, doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA704.
- [282] H. Matthys und W. Kamin, „Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies“, *Curr. Med. Res. Opin.*, Bd. 29, Nr. 10, S. 1383–1390, Okt. 2013, doi: 10.1185/03007995.2013.832183.
- [283] S. Lehl, „The BSS - A Valid Clinical Instrument to Measure the Severity of Acute Bronchitis“, *J. Lung Pulm. Respir. Res.*, Bd. 1, Okt. 2014, doi: 10.15406/jlpr.2014.01.00016.
- [284] E. M. I. Moawad u. a., „Cross-sectional evaluation of the Bronchitis Severity Score in Egyptian children: A move to reduce antibiotics“, *S. Afr. Med. J.*, Bd. 107, Nr. 4, Art. Nr. 4, Apr. 2017.
- [285] S. Lehl, P. Kardos, H. Matthys, und W. Kamin, „Validation of a Clinical Instrument for Measuring the Severity of Acute Bronchitis in Children – The BSS-ped“, *Open Respir. Med. J.*, Bd. 12, Nr. 1, S. 50–66, Okt. 2018, doi: 10.2174/1874306401812010050.
- [286] A. Steinsbekk, „Data collection in homeopathic practice: A suggestion for an international standard“, *British Homeopathic Journal*, Nr. 89 S01, S. 39, 2000.
- [287] C. Mwachari, V. Nduba, R. Nguti, D. R. Park, L. Sanguli, und C. R. Cohen, „Validation of a new clinical scoring system for acute bronchitis“, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, Bd. 11, Nr. 11, S. 1253–1259, Nov. 2007.
- [288] A. T. Evans, S. Husain, L. Durairaj, L. S. Sadowski, M. Charles-Damte, und Y. Wang, „Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial“, *The Lancet*, Bd. 359, Nr. 9318, S. 1648–1654, Mai 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)08597-5.
- [289] C. L. von Baeyer, L. J. Spagrud, J. C. McCormick, E. Choo, K. Neville, und M. A. Connelly, „Three new datasets supporting use of the Numerical Rating Scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity“, *PAIN®*, Bd. 143, Nr. 3, S. 223–227, Juni 2009, doi: 10.1016/j.pain.2009.03.002.
- [290] M. H. S. Hayes und D. G. Patterson, „Experimental development of the graphic rating method“, *Psychol Bull*, Nr. 18, S. 98–99, 1921.
- [291] E. Fähndrich und M. Linden, „Zur Reliabilität und Validität der Stimmungsmessung mit der Visuellen Analog-Skala (VAS)“, *Pharmacopsychiatry*, Bd. 15, Nr. 3, S. 90–94, Mai 1982, doi: 10.1055/s-2007-1019515.
- [292] „Visual-Analog-Scale-VAS-in-depth.pdf“. Zugegriffen: 26. Februar 2023. [Online]. Verfügbar unter: <https://com-jax-emergency-pami.sites.medinfo.ufl.edu/files/2015/03/Visual-Analog-Scale-VAS-in-depth.pdf>
- [293] M. E. Wewers und N. K. Lowe, „A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena“, *Res. Nurs. Health*, Bd. 13, Nr. 4, S. 227–236, Aug. 1990, doi: 10.1002/nur.4770130405.
- [294] B. Röhrig, J.-B. du Prel, D. Wachtlin, und M. Blettner, „Types of Study in Medical Research“, *Dtsch. Arzteblatt Int.*, Bd. 106, Nr. 15, S. 262–268, Apr. 2009, doi: 10.3238/arztebl.2009.0262.
- [295] M. S. Thiese, „Observational and interventional study design types; an overview“, *Biochem. Medica*, Bd. 24, Nr. 2, S. 199–210, Juni 2014, doi: 10.11613/BM.2014.022.
- [296] J. Macfarlane u. a., „Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leafletCommentary: More self reliance in patients and fewer antibiotics: still room for improvement“, *BMJ*, Bd. 324, Nr. 7329, S. 91–94, Jan. 2002, doi: 10.1136/bmj.324.7329.91.
- [297] C. Llor u. a., „Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial“, *BMJ*, Bd. 347, S. f5762, Okt. 2013, doi: 10.1136/bmj.f5762.
- [298] K. C. Oeffinger, L. M. Snell, B. M. Foster, K. G. Panico, und R. K. Archer, „Treatment of acute bronchitis in adults. A national survey of family physicians“, *J. Fam. Pract.*, Bd. 46, Nr. 6, S. 469–475, Juni 1998.

- [299] T. J. Verheij, J. Hermans, A. A. Kaptein, D. Wijkkel, und J. D. Mulder, „Acute bronchitis: general practitioners' views regarding diagnosis and treatment“, *Fam. Pract.*, Bd. 7, Nr. 3, S. 175–180, Sep. 1990, doi: 10.1093/fampra/7.3.175.
- [300] B.-H. Tran, V.-A. Dao, A. Bilstein, K. Unfried, K. Shah-Hosseini, und R. Mösges, „Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study“, *BioMed Res. Int.*, Bd. 2019, S. 7945091, 2019, doi: 10.1155/2019/7945091.
- [301] R. E. Brashear, „Hyperventilation syndrome“, *Lung*, Bd. 161, Nr. 5, S. 257–273, 1983, doi: 10.1007/BF02713872.
- [302] M. E. Tavel, „Hyperventilation Syndrome: Why Is It Regularly Overlooked?“, *Am. J. Med.*, Bd. 134, Nr. 1, S. 13–15, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.amjmed.2020.07.006.
- [303] M. Arthur u. a., „Clinical Comparison of Cefuroxime Axetil with Cefixime in the Treatment of Acute Bronchitis“, *Am. J. Ther.*, Bd. 3, Nr. 9, S. 622–629, Sep. 1996, doi: 10.1097/00045391-199609000-00004.
- [304] D. Henry u. a., „Effectiveness of short-course therapy (5 days) with cefuroxime axetil in treatment of secondary bacterial infections of acute bronchitis.“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 39, Nr. 11, S. 2528–2534, Nov. 1995.
- [305] „DEGAM-Leitlinien - DEGAM“. <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html> (zugegriffen 11. April 2021).
- [306] A. Ganguly, A. K. Das, A. Roy, A. Adhikari, J. Banerjee, und S. Sen, „Study of Proper use of Inhalational Devices by Bronchial Asthma or COPD Patients Attending a Tertiary Care Hospital“, *J. Clin. Diagn. Res. JCDR*, Bd. 8, Nr. 10, S. HC04-07, Okt. 2014, doi: 10.7860/JCDR/2014/9457.4976.
- [307] A. Alvarado-Gonzalez und I. Arce, „Tiotropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchial Asthma“, *J. Clin. Med. Res.*, Bd. 7, Nr. 11, S. 831–839, Nov. 2015, doi: 10.14740/jocmr2305w.
- [308] H. Matthys, W. Kamin, P. Funk, und M. Heger, „C: Pelargonium sidoides preparation (EPs® 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children“, *Phytomedicine*, Bd. 14, Supplement 1, S. 69–73, März 2007, doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.015.
- [309] T. B. Agbabiaka, R. Guo, und E. Ernst, „Pelargonium sidoides for acute bronchitis: A systematic review and meta-analysis“, *Phytomedicine*, Bd. 15, Nr. 5, S. 378–385, Mai 2008, doi: 10.1016/j.phymed.2007.11.023.
- [310] A. H. Alostad, D. T. Steinke, und E. I. Schafheutle, „International Comparison of Five Herbal Medicine Registration Systems to Inform Regulation Development: United Kingdom, Germany, United States of America, United Arab Emirates and Kingdom of Bahrain“, *Pharm. Med.*, Bd. 32, Nr. 1, S. 39–49, Feb. 2018, doi: 10.1007/s40290-018-0223-0.
- [311] J. B. Calixto, „Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)“, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, Bd. 33, Nr. 2, S. 179–189, Feb. 2000, doi: 10.1590/S0100-879X2000000200004.
- [312] S. Schneeweiss, M. Maclure, B. Carleton, R. J. Glynn, und J. Avorn, „Clinical and economic consequences of a reimbursement restriction of nebulised respiratory therapy in adults: direct comparison of randomised and observational evaluations“, *BMJ*, Bd. 328, Nr. 7439, S. 560, März 2004, doi: 10.1136/bmj.38020.698194.F6.
- [313] H. J. Chong Neto, D. C. Chong-Silva, D. M. Marani, F. Kuroda, M. Olandosky, und L. de Noronha, „[Different inhaler devices in acute asthma attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled study]“, *J. Pediatr. (Rio J.)*, Bd. 81, Nr. 4, S. 298–304, Aug. 2005, doi: 10.2223/1365.
- [314] S. Dhuper u. a., „Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment“, *J. Emerg. Med.*, Bd. 40, Nr. 3, S. 247–255, März 2011, doi: 10.1016/j.jemermed.2008.06.029.
- [315] C. J. Cates, E. J. Welsh, und B. H. Rowe, „Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma“, *Cochrane Database Syst. Rev.*, Nr. 9, 2013, doi: 10.1002/14651858.CD000052.pub3.
- [316] C. O'Callaghan und P. W. Barry, „The science of nebulised drug delivery“, *Thorax*, Bd. 52 Suppl 2, S. S31-44, Apr. 1997, doi: 10.1136/thx.52.2008.s31.

- [317] B. J. Lipworth und D. J. Clark, „Effects of airway calibre on lung delivery of nebulised salbutamol“, *Thorax*, Bd. 52, Nr. 12, S. 1036–1039, Dez. 1997.
- [318] M. Elphick, D. von Hollen, J. N. Pritchard, K. Nikander, L. E. Hardaker, und R. H. Hatley, „Factors to consider when selecting a nebulizer for a new inhaled drug product development program“, *Expert Opin. Drug Deliv.*, Bd. 12, Nr. 8, S. 1375–1387, Aug. 2015, doi: 10.1517/17425247.2015.1014339.
- [319] E. Azzi, P. Srouf, C. Armour, C. Rand, und S. Bosnic-Anticevich, „Practice makes perfect: self-reported adherence a positive marker of inhaler technique maintenance“, *NPJ Prim. Care Respir. Med.*, Bd. 27, Nr. 1, S. 29, Apr. 2017, doi: 10.1038/s41533-017-0031-0.
- [320] P. P. Le Brun, A. H. de Boer, H. G. Heijerman, und H. W. Frijlink, „A review of the technical aspects of drug nebulization“, *Pharm. World Sci. PWS*, Bd. 22, Nr. 3, S. 75–81, Juni 2000, doi: 10.1023/a:1008786600530.
- [321] M. S. Faber, K. Heckenbach, E. Velasco, und T. Eckmanns, „Antibiotics for the common cold: expectations of Germany’s general population“, *Eurosurveillance*, Bd. 15, Nr. 35, S. 19655, Sep. 2010, doi: 10.2807/es.e15.35.19655-en.
- [322] C. M. Booth u. a., „Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area“, *JAMA*, Bd. 289, Nr. 21, S. 2801–2809, Juni 2003, doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885.
- [323] S. Tonkin-Crine, L. Yardley, und P. Little, „Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review and meta-ethnography“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 66, Nr. 10, S. 2215–2223, Okt. 2011, doi: 10.1093/jac/dkr279.
- [324] G. K. Spurling, C. B. Del Mar, L. Dooley, R. Foxlee, und R. Farley, „Delayed antibiotics for respiratory infections“, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Zugegriffen: 5. Juli 2016. [Online]. Verfügbar unter: <http://online-library.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004417.pub4/abstract>

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Verlust von DALYs durch verschiedene Krankheitsentitäten.....	10
Abbildung 2 – Verteilung der Wassermoleküle um Zellproteine(oben) / -lipide(unten) ohne bzw. mit Anwesenheit von Ectoin und Bildung eines Ectoin-Hydro-Komplex	22
Abbildung 3 - Schützende Wirkung durch den Ectoin-Hydro-Komplex vor externen Einflüssen.....	23

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Typisches Erregerspektrum akuter Bronchitis	13
Tabelle 2 – Symptome akuter Bronchitis	14
Tabelle 3 – Differentialdiagnosen akuten Hustens	14
Tabelle 4 - In Deutschland verfügbare Therapieoptionen bei akuter Bronchitis und anderen Atemwegsinfekten	20
Tabelle 5 - Einordnung der Erkrankungsschwere akuter Bronchitis anhand des BSS-Score	24
Tabelle 6 - Anteil der Patienten, die an V2 eine „deutliche Verbesserung (2) oder „vollständige Genesung“(1) bei der IMOS an-gegeben haben.....	43