

Anthroposophische vs. konventionelle Therapie bei akuten Ohr- und Atemwegsinfekten: eine prospektive Outcomes-Studie

HARALD J. HAMRE¹, MICHAEL FISCHER², MARIANNE HEGER³, DAVID RILEY⁴, MAX HAIDVOGL⁵, ERIK BAARS⁶, EILEEN BRISTOL⁷, MICHAEL EVANS⁸, REINHARD SCHWARZ⁹, HELMUT KIENE¹

Anthroposophische vs. konventionelle Therapie bei akuten Ohr- und Atemwegsinfekten: eine prospektive Outcomes-Studie

■ Zusammenfassung

Hintergrund: Akute Atemwegs- und Ohrenbeschwerden werden oft mit Antibiotika behandelt. In der Anthroposophischen Medizin werden solche Beschwerden überwiegend mit anthroposophischen Arzneimitteln behandelt.

Fragestellung: Vergleich von anthroposophischer und schulmedizinischer Behandlung akuter Atemwegs- und Ohrenbeschwerden hinsichtlich Krankheitsverlauf, Arzneimittelverbrauch und -sicherheit sowie Patientenzufriedenheit.

Design: Prospektiver, nicht-randomisierter Outcomes-Vergleich von Patienten, die durch Selbstselektion zu anthroposophischer oder schulmedizinischer Behandlung unter den Bedingungen der Alltagsrealität kamen.

Setting: 29 Hausarztpraxen in Deutschland, Großbritannien, Niederlande, Österreich, USA.

Teilnehmer und Behandlung: 1016 konsekutiv aufgenommene Patienten im Alter ≥ 1 Monat, die einen anthroposophischen ($n = 715$ A-Patienten) oder schulmedizinischen Arzt ($n = 301$ S-Patienten) wegen akuter (≤ 7 Tage) Beschwerden aufsuchen: Husten, Rhinorrhö, Hals-, Nebenhöhlen- oder Ohrenschmerzen. Behandlung nach Ermessen des Arztes.

Primärer Zielparameter: Patientenangaben über Behandlungserfolg (beschwerdefrei / deutlich gebessert / leicht bis mäßig gebessert / unverändert / verschlechtert) nach 14 Tagen.

Ergebnisse: Die häufigsten Hauptbeschwerden waren Husten (39,9 % der A-Patienten bzw. 33,9 % der S-Patienten; $p = 0,0772$), Halsschmerzen (26,3 % bzw. 23,3 %; $p = 0,3436$) und Ohrenschmerzen (20,0 % bzw. 18,9 %; $p = 0,7302$). Die Ausprägung der Hauptbeschwerde war bei Studienaufnahme stark oder sehr stark bei 60,5 % der A-Patienten und 53,3 % der S-Patienten ($p = 0,0444$); die Ausprägung (0–4) beschwerdebezogener Symptome betrug im Durchschnitt $1,3 \pm 0,7$ bzw. $1,2 \pm 0,6$ ($p = 0,5197$). Während

des 28-tägigen Follow-ups wurden Antibiotika an 5,5 % der A-Patienten und 33,6 % der S-Patienten verschrieben ($p < 0,0001$), anthroposophische Arzneimittel wurden allen A-Patienten und keinem S-Patienten verschrieben.

Eine Besserung trat innerhalb von 24 Stunden bei 30,9 % (221/715) der A-Patienten und 16,6 % (50/301) der S-Patienten auf ($p < 0,0001$), eine Besserung innerhalb von 3 Tagen bei 73,1 % bzw. 57,1 % ($p < 0,0001$). Der Anteil beschwerdefreier oder deutlich gebesserter Patienten betrug nach 7 Tagen 77,1 % in der A-Gruppe und 66,1 % in der S-Gruppe ($p = 0,0004$), nach 14 Tagen 89,7 % bzw. 84,4 % ($p = 0,0198$). Die Anteile beschwerdefreier Patienten betragen nach 7 Tagen 30,5 % bzw. 23,3 % ($p < 0,0001$), nach 14 Tagen 64,2 % bzw. 49,5 % ($p < 0,0001$). Sehr zufrieden mit ihrem Arzt waren 69,9 % der A-Patienten und 60,5 % der S-Patienten ($p = 0,0043$); 95,7 % bzw. 83,4 % würden sich für dieselbe Behandlung ihrer Hauptbeschwerde wieder entscheiden ($p < 0,0001$). Auch nach Adjustierung für Land, Geschlecht, Alter, Hauptbeschwerde, Dauer der Hauptbeschwerde, Auftreten der Hauptbeschwerde im letzten Jahr sowie Ausprägung der Krankheits-symptomatik bei Studienaufnahme zeigten Odds Ratios eine Überlegenheit der A-Gruppe hinsichtlich aller dieser Parameter. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden von 2,7 % der A-Patienten und 6,0 % der S-Patienten berichtet ($p = 0,0157$).

Schlussfolgerung: Im Vergleich zur schulmedizinischen Behandlung erzielte die anthroposophische Behandlung hausärztlicher Patienten mit akuten Atemwegs- oder Ohrenbeschwerden günstigere Krankheitsverläufe, niedrigere Antibiotika-Verschreibungsraten und weniger Arzneimittelnebenwirkungen bei höherer Patientenzufriedenheit.

■ Schlüsselwörter

Antibiotika, Atemwegsinfekte, Bronchitis, Otitis media, Pharyngitis, Sinusitis, Tonsillitis, Vergleichende Studie

- 1) Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie, Freiburg
- 2) ClinResearch, Köln
- 3) Forschungszentrum HomInt, Karlsruhe
- 4) University of New Mexico School of Medicine und Integrative Medicine Institute, Santa Fe, New Mexico, USA
- 5) Ludwig Boltzmann-Institut für Homöopathie, Graz, Österreich
- 6) Louis Bolk Instituut, Driebergen, Niederlande
- 7) Ann Arbor, Michigan, USA
- 8) Stroud, Großbritannien
- 9) Graz, Österreich

Anthroposophic vs. conventional therapy of acute respiratory & ear infections: a prospective outcomes study

■ Abstract

Context: Acute respiratory and ear symptoms are frequently treated with antibiotics. Anthroposophic treatment of these symptoms relies primarily on anthroposophic medications.

Objective: To compare anthroposophic treatment to conventional treatment of acute respiratory and ear symptoms regarding clinical outcome, medication use and safety, and patient satisfaction.

Design: Prospective, non-randomised comparison of outcomes in patients self-selected to anthroposophic or conventional therapy under real-world conditions. *Setting:* 29 primary care practices in Austria, Germany, Netherlands, UK, and USA.

Participants and therapy: 1016 consecutive outpatients aged ≥ 1 month, consulting an anthroposophic ($n = 715$ A-patients) or conventional physician ($n = 301$ C-patients) with a chief complaint of acute (≤ 7 days) sore throat, ear pain, sinus pain, runny nose or cough. Patients were treated according to the physician's discretion.

Primary outcome: Patients' self-report of treatment outcome (complete recovery / major improvement / slight to moderate improvement / no change / deterioration) at Day 14.

Results: Most common chief complaints were cough (39.9 % of A-patients vs. 33.9 % of C-patients, $p = 0.0772$), sore throat (26.3 % vs. 23.3 %, $p = 0.3436$), and ear pain (20.0 % vs. 18.9 %, $p = 0.7302$). Baseline chief complaint severity was severe or very severe in 60.5 % of A-patients and 53.3 % of C-patients ($p = 0.0444$), mean severity (0–4) of complaint-related symptoms was 1.3 ± 0.7 vs. 1.2 ± 0.6 ($p = 0.5197$). During the 28-day follow-up antibiotics were prescribed to 5.5 % of A-patients and 33.6 % of C-patients ($p < 0.0001$), anthroposophic medicines were prescribed to all A-patients and no C-patient.

Outcomes: Improvement within 24 hours occurred in 30.9 % (221/715) of A-patients and 16.6 % (50/301) of C-patients ($p < 0.0001$), improvement within 3 days in

73.1 % and 57.1 % ($p < 0.0001$). At Day 7 complete recovery or major improvement was reported by 77.1 % of A-patients and 66.1 % of C-patients ($p = 0.0004$), at Day 14 by 89.7 % and 84.4 % ($p = 0.0198$). Complete recovery rates at Day 7 were 30.5 % and 23.3 % ($p < 0.0001$); at Day 14 they were 64.2 % and 49.5 % ($p < 0.0001$). 69.9 % of A-patients and 60.5 % of C-patients were very satisfied with their physician ($p = 0.0043$); 95.7 % and 83.4 % would choose the same therapy again for their chief complaint ($p < 0.0001$). After adjustment for country, gender, age, chief complaint, duration of complaint, previous episode of complaint within last year, and baseline symptom severity, odds ratios favoured the A-group for all these outcomes. Adverse drug reactions were reported in 2.7 % of A-patients and 6.0 % of C-patients ($p = 0.0157$). *Conclusion:* Compared to conventional treatment, anthroposophic treatment of primary care patients with acute respiratory and ear symptoms had more favourable outcomes, lower antibiotic prescription rates, less adverse drug reactions, and higher patient satisfaction.

■ Keywords

Anti-Bacterial Agents, Bronchitis, Comparative Study, Otitis Media, Pharyngitis, Respiratory Tract Infections, Sinusitis, Tonsillitis

Vorbemerkung

Dies ist die deutsche Übersetzung der Publikation "Anthroposophic vs. conventional therapy of acute respiratory & ear infections: a prospective outcomes study", Wiener Klinische Wochenschrift 2005; 117(7-8):256-68. Abgedruckt mit freundlicher Genehmigung der Schriftleitung der Wiener Klinischen Wochenschrift.

Abkürzungen

A-: Anthroposophie	NA-A-Patienten: <i>gescreente, jedoch nicht aufgenommene A-Patienten, die alle Aufnahmekriterien erfüllten</i>
AM: Anthroposophische Medizin	<i>n. s.: statistisch nicht signifikant</i>
AOM: akute Otitis media	OR: Odds Ratio
AWI: Atemwegsinfekte	S-: Schulmedizin
GCP: Good Clinical Practice	SD bzw. \pm : Standardabweichung (engl. Standard Deviation)
KI: Konfidenzintervall	SUE: <i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</i>
LOCF: Last Observation Carried Forward	
MW: Mittelwert	

Einleitung

Akute Atemwegsinfekte (AWI) und die akute Otitis media (AOM) sind in der hausärztlichen Praxis sehr häufig (1). Trotz der kurzen Krankheitsdauer von meistens 1–2 Wochen (2–5) führen AWI und AOM aufgrund der Symptome sowie der Schul- oder Arbeitsplatzabwesenheit zu einer erheblichen gesellschaftlichen Belastung. In der "Global Burden of Disease"-Studie der Weltgesundheitsorganisation wurden weltweit 8,5 % der "Disability Adjusted Life Years" (DALY, durch Behinderung/Arbeitsunfähigkeit belastete Lebensjahre) durch AWI verursacht (6).

Den meisten Patienten, die aufgrund von akuten Ohr- oder Atemwegsinfekten einen Arzt aufsuchen, werden Antibiotika verschrieben (7–12). Diese Verschreibungspraxis ist durch Forschungsergebnisse nicht überzeugend belegt. Cochrane-Reviews randomisierter Studien zu AOM, akuter Sinusitis, Tonsillitis, purulenter Rhinitis / Erkältung und Bronchitis konnten nur geringfügige oder vernachlässigbare Effekte von Antibiotika feststellen, vergleichbar mit ihrem Nebenwirkungspotential (3, 13–16). Da Komplikationen von AWI und AOM in den meisten westlichen Settings selten sind (5, 17), müssen zur Verhinderung von Komplikationen viele Patienten Antibiotika unnötig einnehmen (3). Außerdem führen Antibiotika zu Antibiotikaresistenz, welche eine erhebliche Bedrohung der Volksgesundheit darstellt (18). Deshalb sollte die Verschreibung von Antibiotika bei AWI und AOM vermindert werden (19–23). Leitlinien empfehlen keinen routinemäßigen Einsatz von Antibiotika bei Erkältungskrankheiten oder Bronchitis (24–28). Bei Sinusitis sind Antibiotika nur bei schweren oder anhaltenden Beschwerden indiziert (26, 29, 30). Bei AOM und Streptokokkenpharyngitis argumentieren unterschiedliche Leitlinien-Autoren für (26, 31–35) bzw. gegen (36–39) einen routinemäßigen Einsatz von Antibiotika.

Die *Anthroposophische Medizin (AM)* wurde in den 1920er Jahren von Rudolf Steiner und Ita Wegman begründet (40, 41). Ziel der AM ist es, die salutogenetischen, selbstheilenden Fähigkeiten des Patienten zu fördern (42). AM wird in mehr als 80 Ländern von approbierten

Ärzten mit Weiterbildung in AM praktiziert. Bei der AM-Therapie von AWI und AOM kommen anthroposophische Arzneimittel (Anthroposophika) aus einem breiten Sortiment zum Einsatz, unterstützt durch äußere pflanzliche und hydrotherapeutische Anwendungen. Antibiotika werden nur bei dringendem Bedarf verschrieben, Fieber wird nicht routinemäßig durch Analgetika unterdrückt (41–45).

In prospektiven Kohortenstudien zu AM als Gesamtsystem (46, 47) bzw. in Studien zu einzelnen Anthroposophika (48–50) bei AOM (46, 48), Pharyngitis (47) und akuter Bronchitis (49, 50) wurde ein geringer Antibiotikaverbrauch ohne erhöhte Komplikationshäufigkeit beobachtet. Bislang wurden jedoch keine Studien zum direkten Vergleich AM vs. konventionelle Therapie durchgeführt. Aufgrund von starker Therapiepräferenz und ethischen Bedenken wird die Randomisierung traditionellerweise in der AM abgelehnt (51). Ein nicht-randomisierter Vergleich von Patienten, die eine Behandlung durch anthroposophische bzw. schulmedizinische Ärzte wählen, mit Adjustierung für relevante Baseline-Unterschiede, ist jedoch ethisch zu rechtfertigen und schien durchführbar. Wir haben eine solche Studie durchgeführt.

Methodik

Studiendesign, Fragestellung und Hypothese

Dies ist eine GCP-konforme prospektive, nicht-interventionelle, vergleichende Outcomes-Studie, durchgeführt unter den Bedingungen der therapeutischen Alltagsrealität. Die Studie war Bestandteil eines Forschungsprojekts zur Effektivität komplementärmedizinischer Verfahren in der hausärztlichen Versorgung (IIPCOS, International Integrative Primary Care Outcomes Study). Fragestellung der vorliegenden Studie (IIPCOS-Anthroposophie) war der Vergleich von Patienten mit akuten Atemwegs- oder Ohrenbeschwerden, die anthroposophische bzw. schulmedizinische Ärzte aufsuchen und nach Ermessen des Arztes behandelt werden. Die Behandlung wurde als ein Gesamtpaket evaluiert, einschließlich Arzt-Patient-Interaktionen. Der Vergleich bezog sich auf klinische Ergebnisse, Arzneimittelverbrauch und -sicherheit. Die Hypothese war, dass die klinischen Ergebnisse unter anthroposophischer Therapie nicht schlechter seien als unter schulmedizinischer Therapie.

Studiensetting, teilnehmende Ärzte und Patienten

Die Studie wurde in Hausarztpraxen in Deutschland, Großbritannien, den Niederlanden, Österreich und den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Ärzte hatten mindestens 5 Jahre Praxiserfahrung. Anthroposophische Ärzte (bei denen in der Arzneitherapie von AWI/AOM der Anteil Anthroposophika mindestens 75 % beträgt) wurden durch nationale AM-Arztvereine rekrutiert; schulmedizinische Ärzte (die keine Anthroposophika verschreiben) wurden durch das Forschungsnetzwerk HomeInt rekrutiert. Innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr konnte jeder Arzt bis zu 100 aufeinander folgende Patienten aufnehmen.

Einschlusskriterien: (1) Alter über 1 Monat; (2) Hauptbeschwerde: Hals-, Ohren- oder Nebenhöhlenschmerzen, Husten oder Rhinorrhö; (3) Beginn der Hauptbeschwerde innerhalb der letzten sieben Tage. **Ausschlusskriterien:** Demenz, Schizophrenie, Psychose, Wirbelsäulenverletzung, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, schwere Lebererkrankung, Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch, immunsuppressive Behandlung, Chemotherapie, Strahlentherapie.

Zielparameter

Primärer Zielparameter: Response nach 14 Tagen (Response wurde definiert als Behandlungserfolg = beschwerdefrei oder deutlich gebessert; Antwortkategorien: beschwerdefrei / deutlich gebessert / leicht bis mäßig gebessert / unverändert / verschlechtert). **Anderer Hauptzielparameter:** Erste Besserung innerhalb von 24 Stunden bzw. 3 Tagen, Response nach 7 Tagen, Beschwerdefreiheit nach 7 und 14 Tagen, Patientenzufriedenheit mit Therapie (sehr zufrieden / zufrieden / unentschieden / unzufrieden / sehr unzufrieden), Patientenentscheidung für die gleiche Therapie der Hauptbeschwerde in der Zukunft (ja/nein). **Weitere Zielparameter:** Arzneimittelverschreibung und -anwendung, Response und Beschwerdefreiheit nach 28 Tagen, Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Patientenzufriedenheit mit dem Arzt, Patientenentscheidung für den gleichen Arzt in der Zukunft.

Datenerhebung

An Tag 0 dokumentierten die Ärzte die Hauptbeschwerde des Patienten (Bezeichnung der Hauptbeschwerde, Dauer, Auftreten im letzten Jahr, Diagnose, Ausprägung von 0 (= nicht vorhanden) bis 4 (= sehr stark)), Ausprägung beschwerdebezogener Symptome (Hals- Ohren- und Nebenhöhlenschmerzen: vier vorab definierte beschwerdebezogene Symptome; Husten: fünf Symptome; Rhinorrhö: sieben Symptome), Begleiterkrankungen, Bereitschaft der Patienten, sich randomisieren zu lassen, außerdem verschriebene Therapien. Die Patienten dokumentierten Soziodemographie und Lebensqualität (Erwachsene: SF-12[®]; Kinder: KINDL[®]). An Tag 7, Tag 14 und Tag 28 wurden die Patienten telefonisch über Behandlungserfolg, Zeitdauer bis zur ersten Besserung (Anzahl der Stunden oder Tage), Arzneimittelverbrauch und -sicherheit sowie ihre Zufriedenheit befragt.

Datenerhebung, Follow-up-Interviews und Rückfragen bei den Ärzten (Queries) wurden vom Institut für Numerische Statistik (jetzt: Omnicare Clinical Research), Köln, Deutschland durchgeführt. Die Interviewer waren gegenüber der anthroposophischen Behandlungssetzung nicht verblindet; die Patienten wurden über den geplanten Vergleich der Therapiesysteme informiert. Bis auf den Aufnahmefragebogen der Patienten erfolgte die gesamte Dokumentation durch Ferndateneingabe (Remote Data Entry). Die Angaben der Patienten wurden an die Ärzte nicht weitergegeben. Die Ärzte erhielten eine Aufwandsentschädigung von 25 € je aufgenommenen

Patienten; die Patienten erhielten keine Aufwandsentschädigung.

Statistische Methoden

Die Studie wurde konzipiert, um die Nichtunterlegenheit anthroposophischer Therapie gegenüber schulmedizinischer Therapie hinsichtlich des primären Zielparameters, Responserate an Tag 14, zu bestätigen. Vor Studienbeginn wurde eine Fallzahl von 2 x 1006 auswertbaren Patienten berechnet (geschätzte Responserate: 80 % in beiden Gruppen; Äquivalenzbereich: 5 %; Alpha: 0,025; Beta: 0,20; einseitiger Test auf Nichtunterlegenheit). Unter Berücksichtigung von Dropouts wurde schließlich eine Fallzahl von 2 x 1200 aufzunehmenden Patienten festgelegt. Im Falle einer Überlegenheit der anthroposophischen Therapie mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) für den Gruppenunterschied > 0 sollte außerdem der p-Wert eines Tests auf Überlegenheit berechnet werden, um zu prüfen, ob die Hypothese, dass kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen besteht, abgelehnt werden kann (52). Zwischenauswertungen wurden weder geplant noch durchgeführt; spezifische Studienabbruchregeln („Stopping Rules“) wurden nicht formuliert.

Für Patienten, die an Tag 7 oder an Tag 14 beschwerdefrei waren, wurde die Studienbeteiligung beendet; ihre letzten Follow-up-Daten wurden für die Analyse nachfolgender Follow-ups fortgeschrieben (Last Observation Carried Forward, LOCF). Follow-up-Daten, die aus anderen Gründen fehlten, wurden, falls möglich, ebenfalls mittels LOCF ersetzt.

Patienten, die alle Aufnahmekriterien erfüllten und mindestens ein Follow-up-Interview hatten, wurden bei der Analyse berücksichtigt. Die Datenanalyse (SAS 8.2[®], SPSS 11.0[®], StatXact 5.0.3[®]) erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Für Binominaldaten wurde der exakte Test nach Fisher verwendet, für Rangdaten der U-Test von Mann-Whitney. Diese Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Die Hauptzielparameter wurden in Subgruppen hinsichtlich sieben prognostischer Variablen analysiert, die mittels systematischer Literaturrecherchen identifiziert wurden: Land, Geschlecht, Alter (<2 Jahre, 2–5, 6–17, 18–34, 35–64, ≥ 65), Hauptbeschwerde, Dauer der Hauptbeschwerde (0–1 Tage, >1–2, >2–7), Auftreten der Hauptbeschwerde im letzten Jahr (ja/nein), Symptomscore bei Studienaufnahme (durchschnittliche Ausprägung von Hauptbeschwerde und beschwerdebezogener Symptome: 0–<1, 1–<2, 2–<3, 3–4). Multiple logistische Regressionsanalysen wurden verwendet, um für alle sieben vorab definierten Variablen zu adjustieren. Die endgültigen Subgruppenanalysen und adjustierten Analysen unterschieden sich von den geplanten Analysen in zweifacher Hinsicht: Zwei Altersgruppen (6–11, 12–17 Jahre) wurden aufgrund niedriger Fallzahlen zusammen ausgewertet; eine prognostische Variable („Diagnose der Hauptbeschwerde“) wurde wegen Redundanz mit der Variable „Hauptbeschwerde“ gestrichen.

Qualitätssicherung, ethische Belange

Die Studie wurde durch lokale Ethikkommissionen

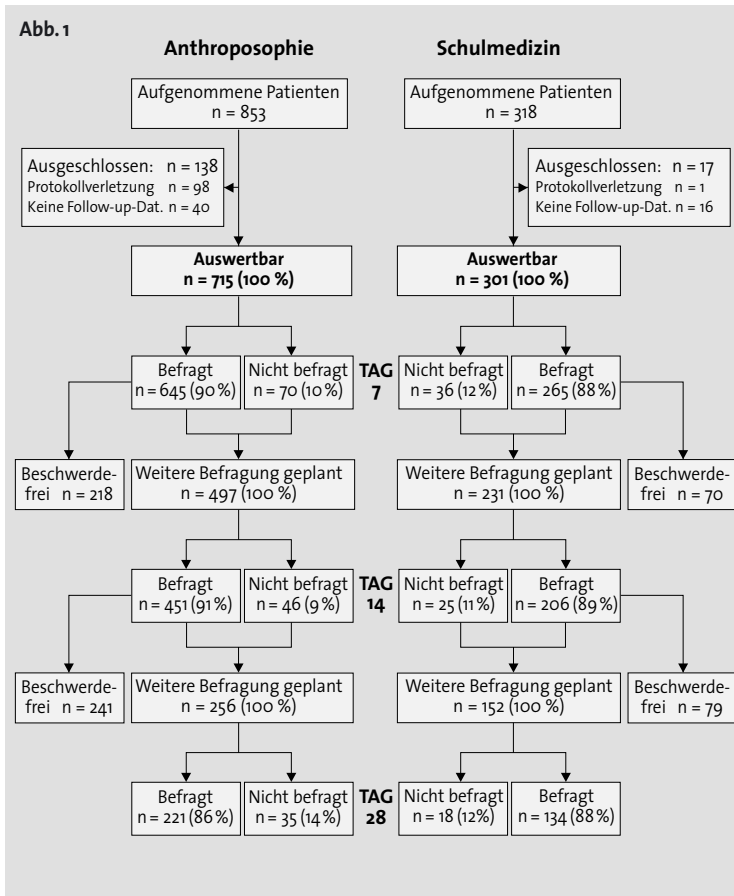


Abb. 1: Patientenaufnahme und telefonische Follow-up-Befragung. Alle auswertbaren Patienten hatten mindestens ein Follow-up-Interview.

genehmigt und in Übereinstimmung mit der Helsinki-Deklaration und den GCP-Richtlinien durchgeführt. Die schriftliche Einwilligung wurde von allen Patienten vor Studienaufnahme eingeholt. Der vorliegende Bericht befolgt aktuelle Leitlinien für die Berichterstattung von nicht-randomisierten Studien (53, 54).

Ergebnisse

Teilnehmende Ärzte

43 Ärzte (27 anthroposophische „A-Ärzte“ + 16 schulmedizinische „S-Ärzte“) gaben ihre Einwilligung zur Teilnahme. 37 Ärzte (26+11) rekrutierten Patienten. 36 Ärzte (26+10) hatten auswertbare Patienten; diese Ärzte kamen aus Deutschland (7+3), Großbritannien (2+2), den Niederlanden (6+2), Österreich (3+3), und den USA (8+0), aus 29 verschiedenen Praxen in 23 verschiedenen Gemeinden.

83 % (20/26) der A-Ärzte and 80 % (8/10) der S-Ärzte waren männlichen Geschlechts. Die Fachgebiete der Ärzte waren: Allgemeinärzte / praktische Ärzte (19 A-Ärzte + 7 S-Ärzte), Internisten (3+2), Pädiater (4+0) und Hals-Nasen-Ohrenärzte (0+1).

Patientenaufnahme und Follow-up

Vom 21.04.1999 bis 30.03.2000 wurden insgesamt 1171 Patienten aufgenommen. Das letzte Follow-up-Interview erfolgte am 26.04.2000. 1016 Patienten waren auswertbar, 155 Patienten hatten keine auswertbaren Follow-up-Daten und wurden aus der Analyse ausgeschlossen (Abb. 1):

- 99 Patienten (98 A-Patienten + 1 S-Patient) aus den USA wurden ausgeschlossen, weil ein Telefoninterview, der bis 13.02.2000 für alle Interviews mit Patienten aus den USA zuständig war, die Interviews nicht nach Protokoll durchgeführt hatte. Weil nur ein S-Arzt aus den USA Patienten aufgenommen hatte (nur einen Patienten), betrafen diese Ausschlüsse überwiegend A-Patienten.

- 56 Patienten (40 A-Patienten + 16 S-Patienten) wurden ausgeschlossen, weil keine Follow-up-Interviews stattgefunden hatten. Die Gründe waren technische oder praktische Hindernisse (35+14) und Ablehnung der Patienten, teilzunehmen (5+2).

Ausgeschlossene und auswertbare Patienten wurden hinsichtlich ihres Symptomscores (0–4) bei Studienaufnahme verglichen: Ein signifikanter Unterschied bestand in der A-Gruppe (Durchschnitt 1,0 ± 0,6 bzw. 1,3 ± 0,7; $p < 0,0001$), in der S-Gruppe jedoch nicht (1,3 ± 0,4 bzw. 1,2 ± 0,6; $p = 0,4205$).

Für die 1016 (715+301) auswertbaren Patienten waren an Tag 7, 14 und 28 insgesamt 2152 (1468+684) Follow-up-Interviews vorgesehen. Für 219 Interviews (151+68) fehlen die Daten. Die Gründe hierfür waren: Patienten telefonisch nicht erreichbar (79+37 Interviews), andere praktische oder technische Gründe, z. B. Probleme mit dem Remote Data Entry-System (71+24), Ablehnung der Patienten, sich interviewen zu lassen (1+7). Hinsichtlich der Häufigkeit fehlender Daten zu jedem Follow-up (Abb. 1) gab es zwischen der A- und S-Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

Aus administrativen Gründen fehlt die Aufnahmedokumentation durch die Patienten von einigen soziodemographischen Daten (ethnische Zugehörigkeit, Rauchverhalten, Haushaltsgröße und Einkommen) sowie Vertrauen in die Therapie und Lebensqualität bei 19,7 % (141/715) der A-Patienten und 12,3 % (37/301) der S-Patienten ($p = 0,0049$).

Daten über gescreente, nicht aufgenommene Patienten konnten von 19/26 A-Ärzten und 0/10 S-Ärzten erhalten werden. Die 19 A-Ärzte mit Screening-Daten hatten 95,0 % (679/715) der A-Patienten aufgenommen. 878 A-Patienten waren gescreent aber nicht aufgenommen worden. Hiervon hatten 111 Patienten die Studienteilnahme abgelehnt; bei 306 Patienten waren nicht alle Aufnahmekriterien erfüllt. 461 (100 %) gescreente A-Patienten erfüllten alle Aufnahmekriterien (NA-A-Patienten); Gründe für die Nichtaufnahme waren: Zeitknappheit des Arztes (68,1 %), praktische/technische Hindernisse (12,1 %), laufende Therapie wegen der Hauptbeschwerde (2,0 %), spezielle Diagnosen, z. B. geistige Behinderung oder Scharlach (5,6 %), andere oder nicht spezifizierte Gründe (12,1 %). Hinsichtlich Ausprägung der Hauptbeschwerde und Geschlecht gab es zwischen NA-A-Patienten (n = 461) und auswertbaren A-Patienten (n = 715) keinen signifikanten Unterschied. NA-A-Patienten waren im Median 1,13 Jahre jünger (95%-KI: 0,38–1,95; $p = 0,0036$) und bekamen an Tag 0 häufiger Antibiotika verschrieben als auswertbare A-Patienten (2,8 % bzw. 0,8 % der Patienten; $p = 0,0153$).

Patientencharakteristika bei Studienaufnahme

Soziodemographie: Hinsichtlich Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Körpermasseindex, Rauchverhalten, Haushaltsgröße, Einkommen und früherer Behandlung beim Studienarzt gab es zwischen der A- und S-Gruppe keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich Länderverteilung und Alter wurden signifikante Unterschiede beobachtet (Tab. 1).

Krankheitsstatus bei Studienaufnahme: Die Häufigkeitsverteilung der Hauptbeschwerden und ihrer Diagnosen war in der A- und S-Gruppe ähnlich, mit der Ausnahme, dass Nebenhöhlenschmerzen und Sinusitis prozentual seltener in der A-Gruppe vorkamen. Die von den Ärzten eingeschätzte Sicherheit ihrer Diagnose war ähnlich hoch, jedoch basierte die Diagnosestellung der A-Ärzte häufiger auf einer klinischen Untersuchung der Patienten als bei S-Ärzten. Hinsichtlich Symptomscore bei Studienaufnahme, SF-12, KINDL, Atemwegs- oder anderer Begleiterkrankungen, laufender Arzneitherapien wegen Begleiterkrankungen sowie Vertrauen der Patienten in die Therapie gab es zwischen den zwei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei Studienaufnahme hatten A-Patienten häufiger Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$, häufiger starke Schmerzen und häufiger eine rezidivierende Hauptbeschwerde als S-Patienten. Des Weiteren hatten A-Patienten eine stärkere Ausprägung der Hauptbeschwerde, eine kürzere Dauer der Hauptbeschwerde und eine längere Konsultationszeit als S-Patienten (Tab. 2, S. 178)

96,8 % (691/714) der A-Patienten und 65,0 % (195/300) der S-Patienten waren nicht bereit, sich randomisieren zu lassen, wenn die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen würde ($p < 0,0001$). Der häufigste Grund für die Ablehnung einer Randomisierung war eine Behandlungspräferenz. Insgesamt 94,5 % der A-Patienten hatten eine Präferenz für AM, und 66,7 % der S-Patienten hatten eine Präferenz für konventionelle Behandlung ihrer Hauptbeschwerde.

Therapien

Bei Studienaufnahme wurde 1007 der 1016 Patienten eine Arzneitherapie verordnet (Tab. 3, S. 178). Die durchschnittliche Dauer der verordneten Arzneitherapie betrug in der A-Gruppe 6,3 Tage $\pm 3,0$ und in der S-Gruppe 4,6 Tage $\pm 2,5$ ($p < 0,0001$, Median der Differenzen: 1,0 Tag, 95%-KI: 1,0–2,0). Die von den Ärzten eingeschätzte Sicherheit ihrer Verordnung (0–10) war in der A-Gruppe durchschnittlich $8,8 \pm 1,1$ und in der S-Gruppe $8,0 \pm 1,7$ ($p < 0,0001$, Median der Differenzen: 1,0; 95%-KI: 0,0–1,0). 89,7 % der A-Patienten und 87,0 % der S-Patienten gaben zu jedem Follow-up-Zeitpunkt an, ihre Arzneimittel laut Verordnung angewendet zu haben.

Den A-Patienten wurden am Aufnahmetag durchschnittlich $3,0 \pm 1,5$ (zwischen 2 und 9) Anthrosophika verschrieben, während des Follow-ups noch $0,3 \pm 0,87$ (zwischen 0 und 8) weitere Anthrosophika. Insgesamt wurden 265 verschiedene Anthrosophika verschrieben; vier Anthrosophika wurden je an mindestens 10 % der A-Patienten verschrieben: Plantago Bronchialbalsam (verschrieben an 122/715 A-Patienten = 17,1 %), Erysi-

Tab. 1	Anthrosophie N = 715		Schulmedizin N = 301		
	N	Prozent	N	Prozent	
Land					
Deutschland	362	50,6 %	100	33,2 %	$p < 0,0001$
Großbritannien	52	7,3 %	40	13,3 %	$p = 0,0038$
Niederlande	152	21,3 %	104	34,6 %	n. s.
Österreich	101	14,1 %	57	18,9 %	n. s.
USA	48	6,7 %	0	0,0 %	$p < 0,0001$
Weibliches Geschlecht					
Alle Patienten	382/715	53,4 %	180/301	59,8 %	n. s.
Patienten im Alter ≥ 18 Jahre	148/227	65,2 %	135/208	64,9 %	n. s.
Ethnische Zugehörigkeit: Kaukasier	570/574	99,3 %	258/260	99,2 %	n. s.
Altersgruppen					
< 5 Jahre	313	43,8 %	56	7,8 %	
6–17 Jahre	174	24,3 %	37	12,3 %	
18–34 Jahre	87	12,2 %	81	26,9 %	$p < 0,0001$
35–64 Jahre	129	18,0 %	111	36,9 %	
≥ 65 Jahre	11	1,5 %	16	5,3 %	
Körpermasseindex (MW \pm SD)					
Alter < 18 Jahre	16,2 \pm 2,7		16,5 \pm 3,1		n. s.
Alter ≥ 18 Jahre	24,1 \pm 4,4		24,6 \pm 4,1		n. s.
Erwachsene Raucher	38/171	22,2 %	40/176	22,7 %	n. s.
Zigaretten pro Tag bei Rauchern: Median (Interquartilbereich)	10,0 (4,0–16,5)		10,0 (7,0–15,0)		n. s.
Personen im Haushalt (MW \pm SD)	3,6 \pm 1,7		3,4 \pm 1,3		n. s.
Jährliches Gesamteinkommen	N = 349		N = 150		
< 15.000 €	75	21,5 %	31	20,7 %	
15.000–29.999 €	95	27,2 %	42	28,0 %	
30.000–44.999 €	88	25,2 %	45	30,0 %	
45.000–59.999 €	47	13,5 %	22	14,7 %	n. s.
60.000–74.999 €	28	8,0 %	7	4,7 %	
≥ 75.000 €	16	4,6 %	3	2,0 %	
Frühere Behandlung beim Arzt	507/566	89,6 %	236/260	90,8 %	n. s.

doron® 1 Dilution (14,0 %), Zinnober comp. Trituration (13,6 %) und Pyrit/Zinnober Tabletten (10,1 %).

Systemisch wirkende Antibiotika wurden am Aufnahmetag 26,6 % der S-Patienten und 0,8 % der A-Patienten verschrieben ($p < 0,0001$). Während des Follow-ups nahm dieser Unterschied zu (Tab. 4, S. 179). Antiphlogistika/Antirheumatika, Analgetika und Antihistaminika wurden ebenfalls in der S-Gruppe signifikant häufiger verschrieben als in der A-Gruppe. In allen Ländern und Altersgruppen sowie bei allen fünf Hauptbeschwerden wurden Antibiotika häufiger an S-Patienten als an A-Patienten verschrieben.

Krankheitsverlauf

Der primäre Zielparame-ter, die Responderate nach 14 Tagen, betrug 89,7 % in der A-Gruppe und 84,4 % in der S-Gruppe (Tab. 5, S. 179). Der einseitige Test bestätigte die Nichtunterlegenheit der A-Gruppe ($p < 0,00001$), und die Odds Ratio (OR) für Response (A- vs. S-Gruppe) war 1,60 (95%-KI: 1,08–2,38). Daher wurde ein Test auf Überlegenheit durchgeführt; dieser Test ergab einen signifikanten Unterschied zugunsten der A-Gruppe ($p = 0,0198$).

Die Responderate war in der A-Gruppe signifikant höher als in der S-Gruppe an Tag 7 (OR: 1,72; 95%-KI: 1,28–2,31; $p = 0,0004$) aber nicht an Tag 28 (OR: 1,08; 95%-

Tab. 1:
Soziodemographie.
n. s.: statistisch
nicht signifikant

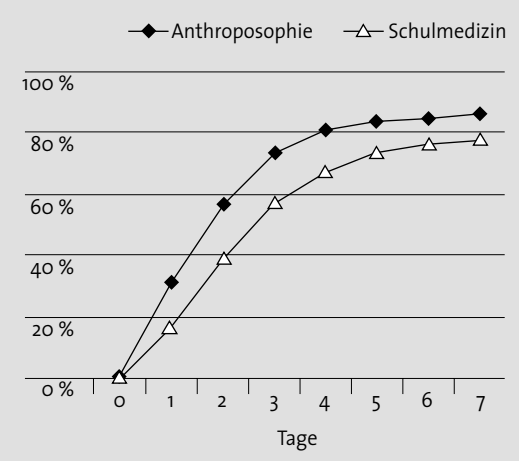
Tab. 2 Krankheitsstatus bei Studienaufnahme, Konsultationsdauer. *Hals-, Ohren- oder Nebenhöhenschmerzen, Schmerzen beim Husten. **Nicht dokumentiert bei Patienten mit Hauptbeschwerde Rhinorrhö. n. s.: statistisch nicht signifikant

Hauptbeschwerde	Anthroposophie N = 715		Schulmedizin N = 301		
	N	%	N	%	
Husten	285	39,9 %	102	33,9 %	n. s.
Halsschmerzen	188	26,3 %	70	23,3 %	n. s.
Ohrenscherzen	143	20,0 %	57	18,9 %	n. s.
Nebenhöhenschmerzen	50	7,0 %	56	18,6 %	p < 0,0001
Rhinorrhö	49	6,9 %	16	5,3 %	n. s.
Dauer der Hauptbeschwerde					
o - ≤ 24 Std.	192	26,9 %	33	11,0 %	
> 24 Std. bis ≤ 48 Std.	167	23,4 %	93	30,9 %	
> 2 Tage bis ≤ 3 Tage	134	18,7 %	85	28,2 %	p = 0,0043
> 3 Tage bis ≤ 5 Tage	153	21,4 %	62	20,6 %	
> 5 Tage bis ≤ 7 Tage	68	9,5 %	28	9,3 %	
Ausprägung der Hauptbeschwerde					
Leicht	35	4,9 %	16	5,3 %	p = 0,0031
Mittel	248	34,7 %	122	40,5 %	
Stark	325	45,5 %	143	47,5 %	
Sehr stark	105	14,7 %	18	6,0 %	
Symptomscore (o-4, MW ± SD)	1,3 ± 0,7		1,2 ± 0,6		n. s.
Starke oder sehr starke Schmerzen** / **					
Fieber ≥ 38,5°C**	143/666	21,5 %	40/285	14,0 %	p = 0,0444 p = 0,0071
Diagnose der Hauptbeschwerde					
Pharyngitis / Tonsillitis	185	25,9 %	60	19,9 %	p = 0,0449
Bronchitis	138	19,3 %	42	14,0 %	p = 0,0475
Otitis media	123	17,2 %	39	13,0 %	n. s.
Laryngitis / Tracheitis	108	15,1 %	43	14,3 %	n. s.
Rhinitis / Erkältung / Obere AWI, nicht spezifiziert	103	14,4 %	48	15,9 %	n. s.
Sinusitis	53	7,4 %	59	19,6 %	p < 0,0001
Andere Diagnose	5	0,7 %	10	3,3 %	
Sicherheit der ärztlichen Diagnose (o-10, MW ± SD)					
- durch klinische Untersuchung	661	92,4 %	247	82,1 %	p < 0,0001
- nur durch berichtete Symptome	53	7,4 %	53	17,6 %	
Auftreten der Hauptbeschwerde innerhalb der letzten 12 Monate					
Begleiterkrankung vorhanden	226	31,6 %	97	32,2 %	p < 0,0001
Atemwegserkrankung	65	9,1 %	30	10,0 %	n. s.
Arzneitherapie wegen Begleiterkrankung					
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	128	17,9 %	62	20,6 %	n. s.
Rhinologika	4	0,6 %	5	1,7 %	n. s.
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	0	0,0 %	1	0,3 %	n. s.
Antibiotika zur systemischen Anwendung	0	0,0 %	0	0,0 %	n. s.
SF-12 Gesamtscore (MW ± SD)	32,2 ± 5,8		33,5 ± 6,5		n. s.
KINDL Gesamtscore (MW ± SD)	44,9 ± 6,9		43,4 ± 5,6		n. s.
Hat der Patient Vertrauen, dass die Behandlung sein Gesundheitsproblem lösen wird? (ja/nein) -ja					
Konsultationsdauer	556/560	99,3 %	258/262	98,5 %	n. s.
< 5 min	8	1,1 %	62	20,6 %	
> 5 bis ≤ 15 min	442	61,8 %	217	72,1 %	p < 0,0001
> 15 bis ≤ 30 min	261	36,5 %	22	7,3 %	
> 30 bis ≤ 60 min	4	0,6 %	0	0,0 %	

Tab. 3 Therapie verschrieben an Tag 0. N: Anzahl der Patienten, denen die betreffende Therapie verschrieben wurde. Mehrfachangaben möglich. * Keine Anthroposophika, Homöopathika oder Phytotherapeutika

	Anthroposophie N = 715		Schulmedizin N = 301		
	N	%	N	%	
Anthroposophika	715	100,0 %	0	0,0 %	p < 0,0001
Homöopathika	96	13,4 %	0	0,0 %	p < 0,0001
Phytotherapeutika	80	11,2 %	10	3,3 %	p < 0,0001
Andere Arzneimittel*	72	10,1 %	292	97,0 %	p < 0,0001
Keine Arzneimittel	0	0,0 %	9	3,0 %	p < 0,0001
Äußere Anwendungen	61	8,5 %	Nicht dokumentiert		

Abb. 2 Erste Besserung, kumulative Prozentanteile. A-Gruppe: n = 715, S-Gruppe: n = 301



KI: 0,58–2,03; p = 0,8714). Beschwerdefreiheit wurde an Tag 7 (OR: 1,45; 95%-KI: 1,06–1,98; p = 0,0221), an Tag 14 (OR: 1,83; 95%-KI: 1,39–2,40; p < 0,0005) sowie an Tag 28 (OR: 1,59; 95%-KI: 1,14–2,21; p = 0,0064) bei A-Patienten häufiger als bei S-Patienten erreicht (Tab. 5).

Eine Besserung innerhalb von 24 Stunden trat bei 30,9 % (221/715) der A-Patienten und 16,6 % (50/301) der S-Patienten auf (OR: 2,25; 95%-KI: 1,59–3,16; p < 0,0001), eine Besserung innerhalb von 3 Tagen bei 73,1 % bzw. 57,1 % (OR: 2,04; 95 %-KI: 1,54–2,71; p < 0,0001) (Abb. 2).

Die Häufigkeit von Verbesserung, Response und Beschwerdefreiheit unterschied sich zwischen Patienten mit den fünf verschiedenen Hauptbeschwerden erheblich. Bei der getrennten Analyse von Erwachsenen bzw. Kindern waren diese Ergebnisse durchgängig günstiger bei A-Kindern als bei S-Kindern, jedoch ähnlich günstig bei A-Erwachsenen und S-Erwachsenen.

63,2 % (452/715) der A-Patienten und 48,5 % (146/301) der S-Patienten waren sehr zufrieden mit ihrer Behandlung (OR: 1,79, 95%-KI: 1,36–2,36, p < 0,0001), 31,2 % bzw. 44,5 % zufrieden, 3,5 % bzw. 4,0 % unentschieden, 1,7 % bzw. 2,3 % unzufrieden, 0,0 % bzw. 0,7 % sehr unzufrieden, 0,4 % bzw. 0,0 % ohne Angabe. 69,9 % bzw. 60,5 % der Patienten waren sehr zufrieden mit ihrem Arzt (OR: 1,52; 95%-KI: 1,15–2,01; p = 0,0043). 95,7 % der A-Patienten und 83,4 % der S-Patienten würden sich wieder für die gleiche Behandlung ihrer Beschwerde entscheiden („ja“ bei allen Follow-up-Befragungen) (OR: 4,40; 95%-KI: 2,74–7,04; p < 0,0001); 98,9 % bzw. 96,3 % würden sich wieder für den gleichen Arzt entscheiden (OR: 3,35; 95%-KI: 1,34–8,42; p = 0,0101).

Unadjustierte Odds Ratios (A- vs. S-) wurden für die acht Hauptzielparameter in den 25 Subgruppen hinsichtlich der sieben vorab definierten Variablen berechnet (Details: siehe Methodik, insgesamt 200 Vergleiche). Bei 184 Vergleichen fielen die Odds Ratios zugunsten der A-Patienten aus, bei 16 Vergleichen zugunsten der S-Patienten.

Die Hauptzielparameter wurden zunächst für jede einzelne der sieben prognostischen Variablen adjustiert.

Tab. 4

Arzneimittelgruppe	Tag 0				p	Kumulativ: Tag 0–28				p
	A-Gruppe		S-Gruppe			A-Gruppe		S-Gruppe		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Jo1 Antibiotika zur systemischen Anwendung	6	0,8%	80	26,6%	p < 0,0005	39	5,5%	101	33,6%	p < 0,0001
Mo1 Antiphlogistika und Antirheumatika	2	0,3%	24	8,0%	p < 0,0001	2	0,3%	26	8,6%	p < 0,0001
No2 Analgetika	14	2,0%	65	21,6%	p < 0,0001	23	3,2%	66	21,9%	p < 0,0001
Ro1 Rhinologika	127	17,8%	61	20,3%	n. s.	137	19,2%	67	22,3%	n. s.
Ro5 Husten und Erkältungspräparate	130	18,2%	46	15,3%	n. s.	147	20,6%	56	18,7%	n. s.
Ro6 Antihistaminika zur systemischen Anwendung	0	0,0%	14	4,7%	p < 0,0001	1	0,1%	16	5,3%	p < 0,0001

Tab. 4: Verschreibungen, Tag 0 bis Tag 28: Die sechs häufigsten Arzneimittelgruppen im Anatomical Therapeutic Chemical Index (ATC-Index). Prozentanteile der Patienten mit Verschreibung. A-Gruppe: n = 715, S-Gruppe: n = 301. n.s.: statistisch nicht signifikant

Tab. 5

Behandlungserfolg	Tag 7				Tag 14				Tag 28			
	A-Gruppe		S-Gruppe		A-Gruppe		S-Gruppe		A-Gruppe		S-Gruppe	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Beschwerdefrei	218	30,5%	70	23,3%	459	64,2%	149	49,5%	597	83,5%	229	76,1%
Deutlich gebessert	333	46,6%	129	42,9%	182	25,5%	105	34,9%	85	11,9%	57	18,9%
Leicht bis mäßig gebessert	74	10,3%	51	16,9%	44	6,2%	29	9,6%	22	3,1%	10	3,3%
Unverändert	15	2,1%	12	4,0%	9	1,3%	7	2,3%	8	1,1%	4	1,3%
Verschlechtert	5	0,7%	3	1,0%	7	1,0%	7	2,3%	3	0,4%	1	0,3%
Fehlend	70	9,8%	36	12,0%	14	2,0%	4	1,3%	0	0,0%	0	0,0%
Gesamt	715	100,0%	301	100,0%	715	100,0%	301	100,0%	715	100,0%	301	100,0%
Response (Beschwerdefrei oder deutlich gebessert)	551	77,1%	199	66,1%	641	89,7%	254	84,4%	682	95,4%	286	95,0%

Tab. 5: Behandlungserfolg an Tag 7, 14 und 28. Fehlende Werte wurden durch den letzten erhaltenen Wert ersetzt (Last Observation Carried Forward).

Tab. 6: Prozentanteile der A- und S-Patienten mit erster Besserung, deutlicher Besserung und Beschwerdefreiheit. Subgruppenanalyse hinsichtlich Hauptbeschwerde und Alter.

Tab. 6

Subgruppen	Anzahl der Patienten		Prozentanteile der Patienten											
			1 Tag		3 Tage		7 Tage		7 Tage		14 Tage		14 Tage	
			Erste Besserung	Erste Besserung	Deutliche Besserung + Beschwerdefrei	Beschwerdefrei	Deutliche Besserung + Beschwerdefrei	Beschwerdefrei						
	A-	S-	A-	S-	A-	S-	A-	S-	A-	S-	A-	S-	A-	S-
Husten	285	102	23,5	8,8	71,2	52,0	71,6	65,7	17,2	10,8	88,4	81,4	58,6	40,2
Hals	188	70	29,8	14,3	73,9	55,7	81,4	72,9	40,4	38,6	89,9	90,0	73,4	62,9
Ohren	143	57	53,8	26,3	82,5	68,4	89,5	63,2	46,9	33,3	95,1	84,2	74,8	61,4
Nebenhöhlen	50	56	24,0	19,6	64,0	55,4	76,0	62,5	16,0	17,9	90,0	83,9	38,0	39,3
Rhinorrhö	49	16	18,4	31,3	63,3	62,5	57,1	62,5	36,7	18,8	79,6	81,3	57,1	50,0
o-17 Jahre	487	93	37,0	16,1	79,1	59,1	82,3	61,3	35,1	29,0	93,0	86,0	71,0	55,9
≥ 18 Jahre	227	208	17,6	16,3	60,4	56,3	65,6	68,3	20,7	20,7	82,4	83,7	49,8	46,6
Gesamt	715	301	30,9	16,6	73,1	57,1	77,1	66,1	30,5	23,3	89,7	84,4	64,2	49,5

Tab. 7: Hauptzielparameter: Häufigkeit, unadjustierte Odds Ratios mit 95%-Kofidenzintervall, Odds Ratios nach multipler logistischer Regressionsanalyse mit kombinierter Adjustierung für Land, Geschlecht, Alter, Hauptbeschwerde, Dauer der Hauptbeschwerde, Auftreten der Hauptbeschwerde im letzten Jahr und Symptomscore an Tag 0. Odds Ratio > 1 bedeutet ein günstigeres Ergebnis in der A-Gruppe. *Bei allen auswertbaren Follow-up-Interviews

Tab. 7

Hauptzielparameter	Häufigkeit				Unadjustierte Odds Ratio (A- vs. S-)		Adjustierte Odds Ratio (A- vs. S-)	
	A-Gruppe N = 715		S-Gruppe N = 301					
	N	Prozent	N	Prozent	OR	(95 %-KI)	OR	(95 %-KI)
Besserung innerhalb 24 h	221	30,9%	50	16,6%	2,25	(1,59–3,16)	1,54	(1,03–2,31)
Besserung innerhalb 3 Tage	523	73,1%	172	57,1%	2,04	(1,54–2,71)	1,61	(1,16–2,22)
Response an Tag 7	551	77,1%	199	66,1%	1,72	(1,28–2,31)	1,50	(1,07–2,11)
Response an Tag 14	641	89,7%	254	84,4%	1,60	(1,08–2,38)	1,29	(0,82–2,00)
Beschwerdefrei an Tag 7	218	30,5%	70	23,3%	1,45	(1,06–1,98)	1,05	(0,72–1,54)
Beschwerdefrei an Tag 14	459	64,2%	149	49,5%	1,83	(1,39–2,40)	1,35	(0,98–1,86)
Sehr zufrieden mit Therapie*	452	63,2%	146	48,5%	1,79	(1,36–2,36)	1,39	(0,98–1,95)
Entscheidung für gleiche Therapie in Zukunft*	684	95,7%	251	83,4%	4,40	(2,74–7,04)	3,54	(2,13–5,90)

Es zeigte sich, dass das Alter den stärksten Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Durch die Adjustierung für diesen Faktor verringerten sich die Odds Ratios um einen Wert zwischen 0,25 (Zufriedenheit mit Therapie: unadjustierte OR 1,79; adjustierte OR 1,54) und 0,62 (Besserung innerhalb von 24 Stunden: unadjustierte OR 2,25; adjustierte OR 1,63). Die Einzel-Adjustierung für die anderen sechs Variablen zeigte nur geringe Auswirkungen.

Nach multipler logistischer Regressionsanalyse mit simultaner Adjustierung für alle sieben Variablen fielen die Odds Ratios hinsichtlich aller analysierter Zielparame-ter zugunsten der A-Gruppe aus; die Unterschiede waren hinsichtlich Besserung innerhalb von 1 bzw. 3 Tagen, Response an Tag 7 und Patientenentscheidung für die gleiche Therapie in der Zukunft statistisch signifikant (Tab. 7, S. 179).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 2,7 % (19/715) der A-Patienten und 6,0 % (18/301) der S-Patienten berichtet (OR für keine Unerwünschte Arzneimittelwirkung: 2,33; 95%-KI: 1,21–4,50; $p = 0,0157$). Ein (0,1 %) A-Patient und drei (1,0 %) S-Patienten berichteten über Unerwünschte Arzneimittelwirkungen starker Intensität (vollständige Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten) ($p = 0,0157$). Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 4/715 A-Patienten und 3/301 S-Patienten auf. Alle SUE waren akute Krankenhauseinweisungen. SUE bei A-Patienten: 1) Patellafraktur, 2) Asthma, mesenteriale Adenitis, 3) Gastroenteritis mit Erbrechen und Hypovolämie, 4) Verdacht auf Meningitis (Verdacht nicht bestätigt). SUE bei S-Patienten: 5) Knie-Arthroskopie, 6) emotionale Labilität, 7) Tonsillektomie. Bei der letzten Follow-up-Befragung wurden SUE Nr. 1 und 6 noch behandelt, die anderen SUE waren abgeklungen. Bei keinem dieser SUE bestand ein Zusammenhang zu jeglicher Medikation. Zusätzlich wurde bei einem S-Patienten, der aus der Analyse ausgeschlossen wurde, ein SUE berichtet: akute Krankenhauseinweisung aufgrund einer Pneumonie, verursacht durch Medikation, Ausgang: bleibender Gesundheitsschaden.

Diskussion

Hauptergebnisse der Studie

In der vorliegenden Studie wurden Patienten verglichen, die selbstselektiert zur hausärztlichen Behandlung durch anthroposophische ($n = 715$ A-Patienten) oder schulmedizinische Ärzte ($n = 301$ S-Patienten) wegen akuten Hals- Ohren- oder Nebenhöhlenschmerzen, Husten oder Rhinorrhö kamen. Die primäre Hypothese war, dass die Responderate an Tag 14 in der A-Gruppe nicht geringer als in der S-Gruppe sei. Diese Hypothese wurde bestätigt. Darüber hinaus wurden dieses und andere Zielkriterien (Besserung innerhalb von 1 oder 3 Tagen, Response und Beschwerdefreiheit an Tag 7 und Tag 14) bei A-Patienten signifikant häufiger erreicht. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Land und vier Symptomvariablen bei Studienaufnahme fielen alle Odds Ratios immer noch zugunsten der A-Gruppe aus; die Unterschiede waren bei Kurzzeitergebnissen (Besserung innerhalb von 1 oder 3 Tagen, Response an Tag 7) statistisch signifikant.

Während des vierwöchigen Beobachtungszeitraumes wurden A-Patienten seltener Antibiotika, Analgetika und Antiphlogistika/Antirheumatika verschrieben; A-Patienten berichteten auch seltener über Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Komplikationen in Zusammenhang mit der Hauptbeschwerde oder ihrer Behandlung traten bei zwei S-Patienten und bei keinem A-Patienten auf. Schließlich war die Patientenzufriedenheit in der A-Gruppe höher als in der S-Gruppe.

Interne Validität

Der primäre Zielparame-ter, Responderate an Tag 14, wurde von einer ähnlichen Studie zur Homöopathie übernommen (55). Dies ist jedoch ein wenig sensitiver Marker für Unterschiede („*Insensitive Measure Bias*“ (56)), weil die Mehrzahl akuter Atemwegsinfekte sich ohnehin innerhalb von 14 Tagen verbessert. Der Beobachtungszeitraum von 14 Tagen ist länger als üblich in randomisierten Studien zu akuter Sinusitis, Bronchitis (durchschnittlich 10 Tage), Pharyngitis, Otitis und Erkältungskrankheiten (1–7 Tagen) (3,13–16,57). Die sekundären Zielparame-ter, die in dieser Studie nach 1, 3 und 7 Tagen erhoben wurden, haben vermutlich eine höhere Relevanz.

Weil mehrere klinische Outcomes analysiert wurden, stellt sich das Problem des *multiplen Hypothesen-Tests*. Alle Vergleiche zeigten jedoch eine Überlegenheit der A-Gruppe. Außerdem ist die zeitliche Reihenfolge der Outcomes-Raten und Odds Ratios (Tab. 7, S. 179) mit Kurzzeit-Behandlungseffekten vereinbar (Verbesserung innerhalb von 1 und 3 Tagen, Response an Tag 7), die sich durch nachfolgende Verbesserung bei der Mehrzahl der Patienten abschwächen (Response an Tag 14). Diese Konsistenz und Plausibilität der Ergebnisse verleihen der Studie Aussagekraft, auch wenn die vorab berechneten *Fallzahlen* nicht erreicht wurden.

Verlustbias: Patienten mit mindestens einem auswertbaren Follow-up-Interview an Tag 7, 14 oder 28 (1016 von 1171 aufgenommenen Patienten) wurden bei der Analyse berücksichtigt (auswertbare Patienten); Patienten ohne Follow-up-Interviews ($n = 155$) wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Der Analyse ausgeschlossener Patienten zufolge würde ein Verlustbias, falls vorhanden, konservativ, d. h. zu ungunsten der A-Gruppe ausfallen, weil die Krankheitssymptomatik bei Studienaufnahme bei auswertbaren A-Patienten signifikant ausgeprägter war als bei ausgeschlossenen A-Patienten (im Durchschnitt 1,3 bzw. 1,0), wohingegen in der S-Gruppe kein solcher Unterschied beobachtet wurde. Die meisten Patientenausschlüsse standen in keinem Zusammenhang zur Behandlung oder zum Krankheitsverlauf: Bei 99 Patienten waren die Telefoninterviews nicht nach dem Protokoll durchgeführt worden. 56 Patienten hatten keine Follow-up-Interviews; nur sieben dieser Patienten lehnten ab, interviewt zu werden.

Für die Outcome-Analyse der auswertbaren Patienten wurden fehlende Daten an Tag 14 oder Tag 28 durch den letzten erhaltenen Wert ersetzt (Last Observation Carried Forward), sofern vorhanden. Bei verbleibenden fehlenden Werten wurde der Patient als Non-Responder

klassifiziert. Hinsichtlich der Häufigkeit auswertbarer Patienten mit verbleibenden fehlenden Werten gab es zwischen der A- und S-Gruppe keine signifikanten Unterschiede. Wir haben die Auswirkung unterschiedlicher Analyseverfahren hinsichtlich fehlender Daten auf Besserungs-, Response- und Beschwerdefreiheitsraten untersucht: Patienten ohne Follow-up-Interviews oder mit fehlenden Werten wurden entweder als Non-Responder oder als Responder klassifiziert, oder sie wurden aus der Analyse ausgeschlossen; die Zielparameter an Tag 14 wurden mit und ohne Ersetzen fehlender Werte durch Werte aus Tag 7 analysiert. Insgesamt wurden 31 alternative Analysen durchgeführt. Alle Analysen zeigten günstigere Ergebnisse in der A-Gruppe als in der S-Gruppe; bei 28 der 31 Analysen waren die Unterschiede statistisch signifikant. Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass weder Verlustbias als solcher, noch unterschiedliche Analyseverfahren für fehlende Daten die Gesamtergebnisse der Studie verändert haben könnten.

Beobachtungs- und Dokumentationsbias: Diese Studie fokussiert auf patientenrelevante Zielparameter (13, 36, 58), d. h. Patientenangaben über Besserung, Beschwerdefreiheit, Therapiezufriedenheit und Nebenwirkungen. Eine Verblindung der Patienten war weder gewünscht noch möglich, weil die Verblindung die Therapiedurchführung unter Realbedingungen, z. B. Dosisstrierung anthroposophischer Arzneimittel, behindert hätte. Die Selbstbeobachtung der Patienten kann beeinträchtigt werden, z. B. durch Erwartungen an die Therapie oder durch Dankbarkeit gegenüber dem Arzt (56); diese Faktoren waren jedoch in beiden Gruppen ähnlich stark ausgeprägt. Um das Potenzial für Gefälligkeitsauskünfte („Obsequiousness Bias“) zu vermindern, wurden die Follow-up-Daten nicht in den Arztpraxen, sondern telefonisch erhoben. Aus technischen Gründen war eine Verblindung der Telefoninterviewer hinsichtlich des anthroposophischen Behandlungssettings nicht möglich. Ein Dokumentationsbias ist trotzdem unwahrscheinlich, weil alle Interviews nach identischem Protokoll von unabhängigen Interviewern durchgeführt wurden, die keine finanzielle oder persönliche Bindung weder zu einem der beiden Therapiesysteme noch zu jeglichem Arzt hatten. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nur durch Patienten berichtet und nicht medizinisch bestätigt, weshalb ihre tatsächliche Häufigkeit geringer sein könnte und sich dadurch der beobachtete Gruppenunterschied eventuell nivellieren würde.

Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienaufnahme: In dieser nicht-randomisierten Studie wurden Patienten verglichen, die eine Behandlung durch anthroposophische oder schulmedizinische Ärzte gewählt hatten. Dieser Vergleich der tatsächlich stattfindenden Therapie zielte nicht darauf ab, identische Gruppen bei Studienaufnahme zu bekommen. Die größten Unterschiede bei Studienaufnahme zeigten sich im Hinblick auf Länderverteilung, Alter, Häufigkeit der Hauptbeschwerde Nebenhöhlenschmerzen sowie ein früheres Auftreten der Hauptbeschwerde. Um eventuelle Verzerrungen zu vermeiden, wurden die Ergebnisse für diese Variablen

sowie für Geschlecht, Dauer der Hauptbeschwerde und Ausprägung der Symptomatik adjustiert. Andere Variablen, die den Verlauf von AWI/AOM bekanntlich beeinflussen können, waren entweder nicht vorhanden (z. B. Mukoviszidose, AIDS, Erkrankungen und Therapien auf der Liste der Studienausschlusskriterien, bereits laufende Antibiotikatherapie bei Studienaufnahme) oder waren vorhanden bei nur 0,1 % (Herzinsuffizienz) bis 2,2 % der Patienten (chronische, medikamentös behandelte Atemwegserkrankung) oder kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor (Rauchen). Trotzdem kann ein Restpotential an Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Noch wichtiger: Es könnten Faktoren, die in Verbindung mit der Selbstselektion der Patienten stehen (z. B. Lebensstil oder Motivation – unabhängig vom AM-Ansatz oder auch aufgrund hiervon) die Ergebnisse beeinflussen haben. Beispielsweise erfordert die anthroposophische Behandlung von Infektionskrankheiten oft eine aktiveres Engagement (häufigere Arzneimittelleinnahme, arbeitsintensivere Krankenpflege) als eine konventionelle Therapie, was nicht alle Patienten auf sich nehmen wollen (59). Deshalb kann man, obschon die adjustierten Outcomes in der AM-Gruppe günstiger ausfielen, nicht folgern, die AM-Therapie wäre auch für die schulmedizinisch behandelten Patienten die „bessere“ Therapie gewesen. Man kann nur sagen, dass Patienten, die AM-Therapie wählten, bessere Ergebnisse hatten als Patienten, die eine schulmedizinische Therapie erhielten.

Repräsentativität der Teilnehmer

Studiensettings und Ärzte: Die Patienten wurden von 36 Ärzten aus 23 Städten/Gemeinden in fünf Ländern rekrutiert, wodurch eine Vielfalt von Praxisformen vertreten war.

Aufnahmekriterien: In der hausärztlichen Versorgung suchen Patienten Linderung oder Heilung von Krankheitsbeschwerden, nicht von Diagnosen. Die Behandlung akuter Ohr- und Atemwegsinfekte durch Allgemeinärzte richtet sich in größerem Maße nach Symptomen und klinischen Befunden als nach Diagnosen oder Tests (12,60–63). Während klinische Studien traditionell auf Patienten mit spezifischen Diagnosen beschränkt sind, werden neuerdings von Seiten universitärer Vertreter der Allgemeinmedizin solche Studien gefordert, die auf die Symptome der Patienten fokussieren, um so das gesamte, unter realen Praxisbedingungen beobachtete Krankheitsspektrum abzubilden (58). In die vorliegende Studie haben wir Patienten mit einer von fünf möglichen Krankheitsbeschwerden aufgenommen; für die Aufnahme war nicht erforderlich, dass die Patienten spezielle diagnostische Kriterien erfüllen, deren klinische und prognostische Validität oft ohnehin fraglich scheint. (Z. B. die Diagnose „Streptokokkenpharyngitis“: Bakterielle Pharyngitiden sind nicht schwerer oder von längerer Dauer als Virus-Pharyngitiden (64). Außerdem waren nach einem Cochrane-Review zur Antibiotikatherapie die Ergebnisse bei Patienten mit Streptokokken (positiver Rachenabstrich) nur mäßig besser als bei Patienten ohne Streptokokken (3)).

In Frage kommende vs. aufgenommene Patienten: Zufolge der Screeningdaten der A-Gruppe sind die aufgenommenen A-Patienten repräsentativ für solche A-Patienten, die für die Studie in Betracht kamen: Die Gründe für die Nichtaufnahme von A-Patienten, die alle Aufnahmekriterien erfüllten (NA-A-Patienten) waren Zeitknappheit oder technische Hindernisse in 80 % der Fälle. NA-A-Patienten (n = 461) waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ausprägung der Hauptbeschwerde und Antibiotikaverschreibung den auswertbaren A-Patienten (n = 715) ähnlich. Für die S-Gruppe konnten allerdings keine Screeningdaten gewonnen werden, weshalb die Repräsentativität der aufgenommenen S-Patienten nicht geprüft werden kann.

Generalisierbarkeit der Studienergebnisse

Zwei Untergruppen der Patienten hatten niedrige Fallzahlen: Nur 16 S-Patienten hatten Rhinorrhö als Hauptbeschwerde und nur 27 A+S-Patienten waren über 65 Jahre. Bei Kindern im Alter von 0–17 Jahren waren die klinischen Ergebnisse der A-Gruppe durchgängig günstiger als die der S-Gruppe, während die Ergebnisse der Erwachsenen in beiden Gruppen ähnlich ausfielen (Tab. 6, S. 179). Antibiotika wurden in allen Altersgruppen seltener bei A-Patienten als bei S-Patienten verschrieben. Somit gelten die Studienergebnisse primär für Patienten unter 65 Jahren mit Ohr-, Hals- oder Nebenhöhlenschmerzen oder Husten; außerdem kann die Überlegenheit der AM im Vergleich zu schulmedizinischer Therapie möglicherweise nicht auf erwachsene Patienten generalisiert werden.

Konsequenzen der Studie

Konsequenzen für die Praxis: Nach den Ergebnissen dieser Studie ist eine anthroposophische Therapie von Patienten mit akuten Ohr- und Atemwegsinfekten risikoarm und mindestens gleich effektiv wie eine schulmedizinische Therapie. Außerdem ermöglicht die anthroposophische Therapie einen sehr sparsamen Einsatz von Antibiotika, Analgetika und Antirheumatika.

Der niedrige Antibiotikaverbrauch bei A-Patienten gegenüber S-Patienten (0,8 % bzw. 26,6 % bei Studienaufnahme, 5,5 % bzw. 33,6 % während der gesamten Studiendauer) lässt sich nicht auf eine geringfügigere Symptomatik zurückführen: Bei Studienaufnahme war die Ausprägung der Hauptbeschwerde sehr stark bei 14,7 % der A-Patienten und 6,0 % der S-Patienten; 52,7 % bzw. 37,0 % hatten rezidivierende Beschwerden. Ebenso wurden für A-Patienten viel seltener als für S-Patienten Analgetika (2,0 % bzw. 21,6 % bei Studienaufnahme) oder Antirheumatika (0,3 % bzw. 8,0 %) verschrieben, obwohl A-Patienten häufiger als S-Patienten starke Schmerzen (60,5 % bzw. 53,3 % bei Studienaufnahme) und Fieber (21,5 % bzw. 14,0 %) hatten. Es kann also in anthroposophischen Behandlungssettings, verglichen mit konventioneller Praxis, der Verbrauch an Arzneimittel mit einem ungünstigen ökologischen (Antibiotikaresistenz) oder physiologischen Profil (Antipyretika unterdrücken physiologisch adaptive Reaktionen auf Infekte (65,66)) sowie mit einem Potential für schwere Nebenwirkungen (67–70) drastisch vermindert werden.

Man könnte nun argumentieren: Diese Nichtverschreibung von Antibiotika und anderen Arzneimitteln sei der einzig nachweisbare Nutzen anthroposophischer Therapie, weil „AWI und AOM selbstlimitierende Erkrankungen sind und Antibiotika den Zustand nur verschlimmern, somit könnten die schlechteren Ergebnisse nach schulmedizinischer Therapie eine Folge ungünstiger Wirkungen unnötiger Antibiotika sein“. Aus mehreren Gründen ist diese Argumentation falsch: Erstens werden nicht alle Patienten mit AWI/AOM spontan geheilt, sondern einige Patienten entwickeln Tubenmittelohrkatarrh (5), subakute bis chronische Sinusitis (63) usw. So waren in der vorliegenden Studie 16,5 % der A-Patienten und 23,9 % der S-Patienten nach 28 Tagen immer noch nicht beschwerdefrei. Zweitens ist die generelle Wirkungslosigkeit von Antibiotika für alle AWI/AOM-Patienten keineswegs nachgewiesen, denn Wirksamkeitsstudien von Antibiotika (placebokontrollierte Antibiotikastudien) schließen häufig diejenigen Patienten aus, denen man Antibiotika nicht vorenthalten möchte („zu kranke“ Patienten, Patienten mit rezidivierenden Infekten oder mit Beteiligung mehrerer Atemwegsorgane). Drittens: Falls Antibiotika den hier untersuchten Kurzzeitkrankheitsverlauf tatsächlich negativ beeinflussen würden, müssten antibiotisch behandelte Patienten schlechtere Ergebnisse aufweisen als Patienten ohne Antibiotika. Cochrane-Reviews placebokontrollierter Antibiotikastudien (3, 13–16) zeigen jedoch keine schlechteren Ergebnisse, sondern gleiche oder geringfügig bessere Ergebnisse in den Antibiotikagruppen gegenüber den Placebogruppen.

Schließlich gibt es keinen Beleg für eine Überverschreibung von Antibiotika durch die schulmedizinischen Ärzte der vorliegenden Studie, gemessen an gegenwärtigen Standards. Im Gegenteil wurden Antibiotika in der S-Gruppe seltener verschrieben (an 27 % der Patienten bei Studienaufnahme) als in jüngeren primärmedizinischen Kohortenstudien (Pharyngitis: 49 %–94 %, AOM: 81 %–97 %, Sinusitis: 80 %–91 %, Bronchitis: 69 %–89 %, Husten: 70 %, jegliche AWI: 39 %–54 % (4, 7–12, 71–75)). Wir folgern: In anthroposophischen Settings konnten Antibiotika bei fast allen AWI/AOM-Patienten vermieden werden, einschließlich solcher Patienten, die normalerweise als antibiotikabedürftig beurteilt werden. Die anthroposophische Therapie hatte außerdem günstigere Kurzzeitergebnisse als eine „moderne“ konventionelle Therapie mit sparsamer Antibiotikaaanwendung.

Konsequenzen für Forschung: In dieser Studie zu akuten Ohr- und Atemwegsinfekten wurden 265 unterschiedliche Anthroposophika verschrieben; nur vier Anthroposophika wurden je mindestens 10 % der Patienten verschrieben. Somit werden Studien zu einzelnen Arzneimitteln, die aus Zulassungsgründen zwar oft gefordert werden, aber jeweils nur einen kleinen Ausschnitt der tatsächlichen AM-Praxis abdecken, in vielen Fällen nicht durchführbar sein. Deshalb sollten Studiendesigns entwickelt und eingesetzt werden, welche die gleichzeitige Evaluation vieler Anthroposophika ermöglichen.

Bei Studienaufnahme fragten die Ärzte ihre Patienten, ob sie bereit wären, sich randomisieren zu lassen,

falls die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen sollte. 97 % der AM-Patienten wären nicht bereit, randomisiert zu werden. Für die Evaluation anthroposophischer Therapiekonzepte bei akuten Infektionskrankheiten (wahrscheinlich auch bei anderen Indikationen) in normalen Behandlungssettings, scheint somit eine Randomisierung nicht durchführbar. (Wenngleich die o. g. Patientenangaben durch die Ärzte beeinflusst sein könnten, erscheint eine Randomisierung – die selbstverständlich die Zustimmung sowohl der Ärzte als auch der Patienten erfordert – in AM-Settings nicht durchführbar). Falls randomisierte Studien zu AM in anderen (Nicht-AM-) Settings durchgeführt werden sollten, besteht das Risiko, nicht repräsentative oder gar irreführende Ergebnisse zu erhalten.

Danksagung

Die IIPCOS-Anthroposophie-Studie wurde von der Weleda AG und der Wala GmbH gefördert. Die Sponsoren hatten auf Design, Planung, Durchführung, Auswertung und Veröffentlichung der Studie keinen Einfluss. Wir danken Gunver S. Kienle und Wilfried Tröger für wertvolle Diskussionen und Anja Glockmann, Gerda Kempf, Wolfgang Mayer und Petra Siemers für technische Unterstützung. Unser besonderer Dank geht an die Ärzte und ihre Patienten für die Teilnahme. *Interessenkonflikte:* Keine.

Beiträge der Autoren: MHe, HJH, HK und MF haben am Studiendesign mitgewirkt; HJH, MHe und HK organisierten die Studie. HJH, MHe, DR, MHa, EBa, EBr, ME und RS waren an der Datenerhebung beteiligt. MF hat die Daten analysiert. HJH hat den Auswertungsplan geschrieben und ist Hauptautor und Garant für die Publikation. Alle Autoren haben das endgültige Manuskript genehmigt.

Teilnehmende Ärzte: *Deutschland:* Michael Bach, Eberhard Bock, Lutz Dürrschnabel, Peter Fischer-Wasels, Tatjana Grah, Karl-Reinhard Kummer, Heidi Pechmann, Erika Richter, Sabine Schäfer, Hendrik Vögler; *Großbritannien:* Bernhard Bedford, Stefan Gaidar, Andrew Hamilton, Andrew Maendl; *Niederlande:* Arie Bos, Marco Ephraim, Thomas Kelling, George Maissan, Peter Staal, Rob Stok, Madeleen Winkler, Henri Zomer; *Österreich:* Alexander Kozel, Elisabeth Krainer, Mario Mayrhofer, Susanne Prügger, Reinhard Schwarz, Harald Siber; *USA:* Bob Dudley, Mark Eisen, Kent Hesse, Peter Hinderberger, Gerald Karnow, Quentin McMullen, Molly McMullen-Laird, Paul Scharff.

Harald J. Hamre

Institut für angewandte Erkenntnistheorie
und medizinische Methodologie

Abteilung für klinische Forschung

Böcklerstraße 5, D-79110 Freiburg

Tel. +49 (0)761/156 03 07, Fax +49 (0)761/156 03 06

E-mail: harald.hamre@ifaemm.de

Literatur

- Cherry DK, Burt CW, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2001 summary. *Adv Data* 2003;(337):1-44.
- Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361(9351):51-59.
- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000023.
- Metlay JP, Stafford RS, Singer DE. National trends in the use of antibiotics by primary care physicians for adult patients with cough. *Arch Intern Med* 1998;158(16):1813-1818.
- Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* 2003;113(10):1645-1657.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-1442.
- Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996;9(8):1590-1595.
- Froom J, Culpepper L, Grob P, Bartelds A, Bowers P, Bridges-Webb C, Grava-Gubins I, Green L, Lion J, Somaini B. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 1990;300(6724):582-586.
- Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(11):1114-1119.
- Pennie RA. Prospective study of antibiotic prescribing for children. *Can Fam Physician* 1998;44:1850-1856.
- Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989-1999. *JAMA* 2001;286(10):1181-1186.
- Touw-Otten FW, Johansen KS. Diagnosis, antibiotic treatment and outcome of acute tonsillitis: report of a WHO Regional Office for Europe study in 17 European countries. *Fam Pract* 1992;9(3):255-262.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Hayem M, Sanders SL. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000219.
- Williams JW, Jr., Aguilar C, Cornell J, Chiquette ED, Makela M, Holleman DR, Simel DL. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000243.
- Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD000247.
- Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R, McIsaac W. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000245.
- Porzolt F, Ohletz A. Kunstfehler und Phantom-Risiken. *Dt Arztebl* 1999;96(41):C-1902.
- Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, Sprenger M. Antimicrobial resistance is a major threat to public health. *BMJ* 1998;317(7159):609-610.
- Froom J, Culpepper L, Jacobs M. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *Br Med J* 1997;315:98-102.
- Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998;101(1):163-165.
- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 2001;134(6):479-486.
- Majeed A, Harris T. Acute otitis media in children. Fewer children should be treated with antibiotics. *BMJ* 1997;315(7104):321-322.
- Hirschmann JV. Antibiotics for common respiratory tract infections in adults. *Arch Intern Med* 2002;162(3):256-264.
- Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134(6):518-520.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Community Management of Lower Respiratory Tract Infection in Adults. SIGN Publication No. 59. Edinburgh: 2002. 31 S.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von akuten Atemwegsinfektionen (einschließlich HNO-Bereich), abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. 2. Aufl. Köln: 2002. 28 S.
- Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 2001;134(6):487-489.
- Rosenstein N, Phillips WR, Gerber MA, Marcy SM, Schwartz B, Dowell SF. The common cold - principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101(1):181-184.

- 29 American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001; 108(3):798-808.
- 30 Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134(6):495-497.
- 31 Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Schwartz B. Otitis media - principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101(1):165-171.
- 32 Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134(6):506-508.
- 33 Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002; 35(2):113-125.
- 34 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie. Otitis media. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/005. AWMF online 2001.
- 35 Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. Streptokokken (Gruppe A) Infektionen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 048/008. AWMF online 1999.
- 36 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. SIGN Publication No. 34. Edinburgh: 1999. 32 S.
- 37 Dagnelie CF, Zwart S, Balder FA, Romeijnders ACM, Geijer RMM. NHG Standard "Acute sore throat". Dutch College of General Practitioners (NHG) Practice Guideline. 2002.
- 38 Appelman CLM, van Balen FA, van de Lisdonk E, van Weert HCPM, Eizenga WH. NHG Practice Guideline "Acute otitis media". Dutch College of General Practitioners published practice guidelines in English. 2002.
- 39 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. A national clinical guideline. SIGN Publication No. 66. Edinburgh: 2003. 21 S.
- 40 Steiner R, Wegman I. Grundlegendes für eine Erweiterung der Heilkunst nach geisteswissenschaftlichen Erkenntnissen. GA 27. Dornach: Rudolf Steiner-Nachlassverwaltung; 1984. 140 S.
- 41 Evans M, Rodger I. Anthroposophical medicine. London: Thorsons; 1992. 192 S.
- 42 Ritchie J, Wilkinson J, Gantley M, Feder G, Carter Y, et al. A model of integrated primary care: anthroposophic medicine. London: National Centre for Social Research. Department of General Practice and Primary Care, St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London; 2001. 158 S.
- 43 Das Bild des Menschen als Grundlage der Heilkunst. Entwurf einer geisteswissenschaftlich orientierten Medizin. Band II: Zur Pathologie und Therapie. Husemann F und Wolff O, Hrsg. 2. Aufl. Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben; 1978. 1082 S.
- 44 Soldner G. Akute und chronische Rhinitis und Sinusitis. In: Medizinisches Seminar Bad Boll, Hrsg. Anthroposophische Medizin in der Praxis, Band 1. Bad Boll: Natur Mensch Medizin Verlags GmbH; 1998; S. 35-57.
- 45 Soldner G, Stellmann HM. Leibliche, seelische und geistige Aspekte in Diagnostik und Beratung. Anthroposophisch-homöopathische Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2001. 626 S.
- 46 Büttner G. Die Behandlung der akuten Otitis media ohne Sulfonamide und Antibiotika in einer Allgemeinpraxis. Beiträge zu einer Erweiterung der Heilkunst 1973; 26:125-129.
- 47 Husemann F. Scharlach und eitrige Angina in zehn Jahren Praxis. *Der Merkurstab* 1998; 51(1):16-24.
- 48 Toedt R. Anwendungsbeobachtung WALA Aconit Ohrentropfen. *Der Merkurstab* 2001; 54(5):313-314.
- 49 Meyer U. Anwendungsbeobachtung WALA Plantago-Bronchialbalsam. *Der Merkurstab* 2003; 56(4):208-209.
- 50 Rinker F, Meyer U. Anwendungsbeobachtung WALA Plantago Hustensaft. *Der Merkurstab* 2004; 57(4):290-291.
- 51 Burkhardt R, Kienle G. Controlled clinical trials and medical ethics. *Lancet* 1978; 2(8104-8105): 1356-1359.
- 52 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products CfPMP. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority, CPMP/EWP/482/99. London: 2000. 10 S.
- 53 Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3):361-366.
- 54 Reeves BC, Gaus W. Guidelines for reporting non-randomised studies. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004; 11 Suppl 1:46-52.
- 55 Riley D, Fischer M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Altern Complement Med* 2001; 7(2):149-159.
- 56 Sackett DL. Bias in analytical research. *J Chron Dis* 1979; 32: 51-63.
- 57 Morris P, Leach A. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4):CD001094.
- 58 De Maeseneer JM, van Driel ML, Green LA, van Weel C. The need for research in primary care. *Lancet* 2003; 362(9392):1314-1319.
- 59 Widder J. Alternativen und Komplemente zu naturwissenschaftlichen Therapieformen: eine Frage theoretischer Medizin. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115(3-4):85-87.
- 60 Howie JG. Research in general practice: pursuit of knowledge or defence of wisdom? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6460): 1770-1772.
- 61 Preston K. Pneumatic otoscopy: a review of the literature. *Issues Compr Pediatr Nurs* 1998; 21(2):117-128.
- 62 Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. A national clinical guideline. SIGN Publication No. 66 Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2003. 21 S.
- 63 Benninger MS, Sedory Holzer SE, Lau J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(1):1-7.
- 64 Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy. SIGN Publication No. 34 Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 1999. 32 S.
- 65 Kluger MJ. Fever in acute disease: beneficial or harmful? *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(3):73-75.
- 66 Roth J. Fieber bei Akuterkrankung: Vorteilhaft oder maladaptiv? *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(3):82-88.
- 67 Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 2002; 95(9):609-619.
- 68 Kolarz G, Mayrhofer F, Neumann K, Singer F. Unerwünschte Wirkungen unter nichtsteroidalen Antiphlogistika. Eine Prävalenzstudie aus Österreich. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115(1-2):41-46.
- 69 Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1089-1096.
- 70 Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis* 2003; 7(2):381-399, vi-vii.
- 71 MacFarlane J, Lewis SA, Macfarlane R, Holmes W. Contemporary use of antibiotics in 1089 adults presenting with acute lower respiratory tract illness in general practice in the U.K.: implications for developing management guidelines. *Respir Med* 1997; 91(7):427-434.
- 72 MacFarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, Leinonen M, Saikku P, Myint S. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56(2):109-114.
- 73 Gonzales R, Steiner JF, Lum A, Barrett PH, Jr. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA* 1999; 281(16): 1512-1519.
- 74 Cantrell R, Young AF, Martin BC. Antibiotic prescribing in ambulatory care settings for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *Clin Ther* 2002; 24(11):170-182.
- 75 Andre M, Odenholt I, Schwan A, Axelsson I, Eriksson M, Hoffman M, Molstad S, Runeheggen A, Lundborg CS, Wahlstrom R. Upper respiratory tract infections in general practice: diagnosis, antibiotic prescribing, duration of symptoms and use of diagnostic tests. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(12):880-886.