

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Atopische Dermatitis Vergleichsstudie ADEV

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Tanja Jäckel
aus Einbeck

Gutachter: 1. Prof. Dr. med C. Witt
2. Prof. Dr. med P. Heusser
3. Prof. Dr. med M. Worm

Datum der Promotion: 4.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition und Klassifikation	1
1.2	Belastung für Kinder und Eltern	2
1.3	Epidemiologie	2
1.4	Volkswirtschaftliche Bedeutung	3
1.5	Pathogenese und Genetik	3
1.6	Erscheinungsbild	3
1.7	Verlauf und Prognose	4
1.8	Komplikationen	5
1.9	Differentialdiagnose	5
1.10	Diagnostik	5
1.11	Therapie	6
	1.11.1 Konventionelle Therapie	7
	1.11.2 Komplementäre Behandlungsformen	10
1.12	Fragestellung	11
2	Methoden	13
2.1	Studiendesign und Ziele	13
2.2	Patienten	15
2.3	Studienintervention	16
	2.3.1 Prüfärzte	16
	2.3.2 Behandlung Homöopathiegruppe	17
	2.3.3 Behandlung konventionelle Gruppe	17

2.3.4	Präparate	17
2.3.5	Begleitbehandlung	17
2.4	Zielkriterien	18
2.4.1	Messinstrumente	18
2.4.2	SCORAD	20
2.5	Ratingablauf	21
2.5.1	Rating zu Baseline	22
2.5.2	Rating nach 6 und 12 Monaten	22
2.6	Fallzahlbestimmung	23
2.7	Statistik	23
2.7.1	Datenmanagement	23
2.7.2	Statistische Auswertung	23
2.7.3	Analysedatensätze	23
2.7.4	Variablen und Endpunkte	24
2.7.5	Statistische Analyse	25
2.7.6	Verwendete Software	27
2.8	Ethik	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Patienten-Ein- und Ausschluss	31
3.2	Patientenanzahl	32
3.3	Patientencharakteristika	33
3.4	Intervention	41
3.5	Hauptergebnisse	42
3.5.1	Primärer Zielparameter	42
3.5.2	Sekundäre Zielparameter	44
3.6	Zusätzliche Analysen	59
3.6.1	Subgruppenanalysen	59
3.6.2	Per-Protocol-Analysen	61
3.7	Nebenwirkungen	63
4	Diskussion	65

5 Zusammenfassung	73
Literaturverzeichnis	75
Abkürzungen	84
Tabellenverzeichnis	85
Abbildungsverzeichnis	87
Anhang	89
A.1 ATC-Codes	89
A.2 SCORAD-Fragebogen	91
Danksagung	97
Eidesstattliche Erklärung	99
Lebenslauf	101

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation der Atopischen Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD; Synonym: atopisches Ekzem, endogenes Ekzem, Neurodermitis constitutionalis sicce atopica, Prurigo Besnier u. a.) ist die häufigste chronische oder chronisch rezidivierende, nicht kontagiöse, entzündliche Dermatose im Kindesalter [1]. Klassische Morphologie und auch Lokalisation der AD wandeln sich oft mit dem Lebensalter. Triggerfaktoren des wechselhaften Verlaufs sind endogenen Ursprungs oder umweltbedingt. Quälender Juckreiz begleitet die Erkrankung. Von variablem Ausmaß ist die Ausbreitung der betroffenen Haut.

Zusammen mit der Rhinitis allergica und dem allergischen Asthma bronchiale bildet die Atopische Dermatitis den sogenannten *Formenkreis der Atopien* (*a-topos* – am falschen Ort) [2].

1.2 Belastung für Kinder und Eltern

Der chronische Charakter der Erkrankung mit einer immer wieder auftretenden Symptomatik unerklärlicher Ursache, der andauernde, heftige Juckreiz, die an sichtbaren Stellen oft unansehnliche Haut und die notwendige Dauertherapie können zu emotionalem Stress, Dauermüdigkeit und zur Isolation führen und die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Eltern erheblich beeinträchtigen [3]. Die Familien der Kinder, die an AD leiden, sind oft extremen Belastungen ausgesetzt [4, 5]. Zudem besteht häufig eine Unzufriedenheit mit den angebotenen Therapien. Auf der Suche nach Linderung werden nicht selten komplementärmedizinische Heilverfahren – bevorzugt klassisch homöopathische Methoden – in Anspruch genommen [6, 7].

1.3 Epidemiologie

Im Durchschnitt leiden weltweit ca. 10 - 20% aller Kinder und Jugendlichen und 1 - 3% der Erwachsenen an einer Atopischen Dermatitis [8, 9, 10]. Der Inzidenzgipfel der Erkrankung befindet sich in den ersten beiden Lebensjahren [1]. Im Jahr 2000 ist die Diagnose AD 2- bis 3-mal häufiger gestellt worden als noch drei Jahrzehnte zuvor [2]. Die Prävalenz der Atopischen Dermatitis ist steigend und beträgt derzeit in Deutschland 1,5 - 3% [11]. An einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von 17.641 Kindern zwischen 0 und 17 Jahren wurden von 2003 - 2006 Daten zu allergischen Erkrankungen im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS) erhoben [12]. Bei 13% der Kinder und Jugendlichen wurde jemals eine AD festgestellt. Eine Befragung der Eltern ergab, dass aktuell 7% der Jungen und Mädchen ein endogenes Ekzem hatten.

Zusätzlich zur AD entwickelt ein Drittel der betroffenen Kinder ein allergisches Asthma bronchiale (im Durchschnitt um das 5. Lebensjahr) und/oder eine allergische Rhinitis (im Durchschnitt um das 10. Lebensjahr) [2]. Gründe für die Zunahme der atopischen Erkrankungen, besonders in den westlichen Gesellschaften, sind bislang nicht bekannt [13].

1.4 Volkswirtschaftliche und gesundheitspolitische Bedeutung

Die AD ist ökonomisch von Relevanz. In Deutschland wird die volkswirtschaftliche Gesamtbelastung durch die Erkrankung auf rund 1,2 - 3,5 Mrd. Euro pro Jahr geschätzt [14, 15]. Eine deutsche Krankheitskostenstudie von 2005 [15] ermittelt jährliche Gesamtkosten von €1425 pro Patient, die abhängig vom Schweregrad auf bis zu €2068 pro Jahr ansteigen.

1.5 Pathogenese und Genetik

Die AD ist eine komplexe multifaktoriell bedingte Erkrankung mit noch unbekannter Ursache [16].

Bei der Krankheitsentstehung spielen neben einer genetischen Prädisposition und immunologischen Veränderungen, die zu einer gestörten Hautbarriere führen [17], auch diverse Auslösefaktoren eine Rolle. Unterschieden werden irritative, (pseudo)-allergische, mikrobielle, klimatische, psychische und hormonelle Provokationsfaktoren.

Die extrinsische Variante der AD wird durch Allergene IgE-vermittelt initiiert [18]. Zu den potenten Allergenen gehören „Hausstaubmilben, Tierepithelien, Pollen, Nahrungsmittel (bei Kindern vor allem Milch, Ei, Soja, Weizen, Haselnuss, Erdnuss und Fisch; bei Erwachsenen u. a. pollenassoziierte Nahrungsmittelallergene wie [Roh-] Obst und Gemüse, Nüsse)“ [1].

Im Gegensatz hierzu treten die Symptome bei der intrinsischen Form der AD ohne entsprechende Sensibilisierung oder Allergien auf.

1.6 Erscheinungsbild

Je nach Alter zeigt die AD variable Befallsmuster und Verläufe. In über 80% der Fälle nimmt die Erkrankung einen leichten Verlauf. 14% der Kinder haben eine AD von mittelschwerer Ausprägung und 2% sind stark betroffen [7].

Für die Erhebung des SCORAD (siehe Abschnitt 2.4.2, Seite 20), primärer Zielparame-ter der ADEV-Studie, ist das Erscheinungsbild von zentraler Bedeutung.

Erstes klinisches Zeichen im Säuglingsalter ist der Milchschorf (*Crusta lactea*), eine sich auf dem Kopf befindliche gelb/bräunliche feste Kruste, die an „verbrannte Milch“ erinnert. Nach dem dritten Lebensmonat entwickeln sich bei Dissemination an den Streckseiten, an Stirn, Kinn und Wangen lokalisierte, juckende, großflächige konfluierende Ekzeme mit Papulovesikeln. Auffällig ist bei Stammbeteiligung die Ausparung des Windelbereichs [7]. Superinfektionen treten infolge des ständigen Kratzens auf. Im Schulkindalter sind be-sonders die Beugen, Körperfalten und die Handrücken betroffen [2]. Bei Persistenz bis ins Erwachsenenalter dominieren von Papeln geprägte numuläre Ekzemherde [2] oder aber – bei der Prurigoform der AD – stark juckende Knötchen. Auch im späteren Lebensalter kann sich die AD erstmalig als dyshidrosiformes Handekzem oder als „head and neck“-Dermatitis manifestieren [16].

Charakteristisch für das sub-/akute Ekzem sind Papulovesikel von weniger als 2 mm Durchmesser auf unscharf begrenztem erythematösem Grund. Ödeme und traumatisch entstandene Epidermisabschürfungen, welche das Corium erreichen, kennzeichnen dieses Stadium [1]. Abblassung, Verdickung der Haut und eine Vergrößerung der Hautfelderung (Lichenifikation) weisen auf eine Chronifizierung der Ekzeme hin. Der generalisierte Befall – die Maximalvariante der AD – wird als atopische Erythrodermie bezeichnet [18].

Zu den typischen Merkmalen der AD zählen neben einer ausgeprägten Hauttrockenheit (Xerosis), einem weißen Dermographismus, einer tiefen hyperlinearen Handflächen- und Fußsohlenzeichnung, auch Ekzeme der Finger- und Zehenkuppen (*Pulpitis sicca*). Wei-tere Atopiestigmata sind zusätzliche infraorbitale Falten (Denie-Morgan-Fältelung), eine periorbitale Pigmentierung („orbital darkening“), eine Ausdünnung der lateralen Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen) u. a. [2, 18].

1.7 Verlauf und Prognose

Der chronisch rezidivierende Verlauf der Atopischen Dermatitis ist unberechenbar. Phasen der Abheilung wechseln mit Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere [1].

Im Allgemeinen ist die Prognose gut. Spontanheilungen sind jederzeit möglich. 60% der Kinder verlieren das Krankheitsbild bis zum Erwachsenenalter. Eine lebenslange Neigung zu einer empfindlichen Haut bleibt allerdings bestehen [2].

1.8 Komplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen der AD zählen bakterielle (Impetigo contagiosa), virale (Eczema herpeticatum, Mollusca contagiosa, Verrucae vulgares) und mykotische (Tinea) Infektionen [1, 19]. Diese können zu einer progredienten Verschlechterung der Symptomatik führen, die eine rasche systemische Therapie erforderlich macht.

1.9 Differentialdiagnose

Im Säuglingsalter ist die seborrhoische Dermatitis klinisch schwer von der atopischen abzugrenzen. Skabies und andere parasitäre Erkrankungen gehen mit Ekzemen und einer IgE-Serumerhöhung einher. Auch bei lymphoproliferativen Erkrankungen (Netherton-Syndrom), bei Immundefizienzsyndromen, bei der selektiven IgA-Defizienz oder Hyper-IgE-Syndromen finden sich erhöhte IgE-Spiegel. Differentialdiagnostisch zu berücksichtigen sind ekzematöse Hautveränderungen, die durch metabolische Störungen oder Mangelernährung bedingt sind.

1.10 Diagnostik

Die Diagnostik umfasst die Eigen- und Familienanamnese, klinische Zeichen, eine allergologische Abklärung und die Ermittlung von Provokationsfaktoren.

Zur Erfassung und Einschätzung der variablen Klinik veröffentlichten Hanifin und Rajka 1980 einen aus diversen Haupt- und Nebenkriterien bestehenden Diagnosestandard [20]. Bei Vorliegen von 3 Haupt- und 4 Nebenkriterien wird die Diagnose Atopische Dermatitis gestellt [2]. Aufgrund der langen unpraktikablen Merkmalsaufzählung und der geringen Spezifität (78%) des Standards gab es Weiterentwicklungen mit Validierung für verschiedene Patientenkollektive [21].

Zur Objektivierung des Schweregrades der AD wurden Hautscores eingeführt. Etabliert hat sich im europäischen Schrifttum der SCORAD (= SCORing Atopic Dermatitis), der objektive Kriterien (Ausbreitung und Intensität der Hautläsionen) und subjektive (Juckreiz am Tag, Schlafstörungen) kombiniert [22, 23, 24].

Der EASI (Eczema Area and Severity Index) wird im amerikanischen Schrifttum verwendet [25]. Eine quantitative Vergleichbarkeit der beiden Scores bei unterschiedlichen Gesamtpunktzahlen ist jedoch trotz ähnlicher Inhalte nicht gegeben.

Zur Schweregraderfassung können auch kutane und extrakutane Komplikationen herangezogen werden [1].

Nicht geeignet für die Diagnosefindung und Schweregradbestimmung der AD sind unspezifische Laborparameter wie beispielsweise das Gesamt-IgE (siehe Abschnitt 1.9). Spezifische IgE-Antikörper hingegen sind allergenhinweisend und können im Blut nachgewiesen werden.

Bei Verdacht auf eine allergische Ursache oder Komponente der AD stehen zur Identifizierung möglicher Allergene auch Prick- oder Scratch-Tests zur Verfügung. Die klinische Relevanz kann nicht routinemäßig im Atopie-Patch-Test, einem Epikutantest mit Soforttyp-Allergenen, überprüft werden [26].

1.11 Therapiemanagement und allgemeine Aspekte

Eine kausale AD-Therapie gibt es derzeit nicht. Das Behandlungsziel ist eine Symptomverbesserung durch möglichst geringen Einsatz potenter nebenwirkungsreicher Arzneimittel.

Eine Abstimmung auf die individuellen Bedürfnisse ist unbedingt erforderlich. Die komplexe Behandlung ist primär symptomatisch angelegt und umfasst u. a. neben dem Erkennen und Vermeiden bzw. Reduzieren von Provokationsfaktoren auch die so genannte Basistherapie als Präventionsmaßnahme [27, 28, 29]. Die angewendeten Therapieverfahren sind oftmals nicht „evidenz“-basiert [1].

1.11.1 Konventionelle Therapie

1.11.1.1 Therapieprinzipien bei Neurodermitis

Bei der Behandlung der AD kommen unterschiedlichste therapeutische Verfahren sowie eine Vielzahl von Arzneimitteln zum Einsatz. Eine Übersicht der Behandlungsoptionen zeigen die Tabellen 1.1 und 1.2. Unverzichtbar ist die topische Basistherapie, eine konsequente tägliche Pflegebehandlung der Haut als präventive Maßnahme. Je nach Bedarf wird diese mit einer antiinflammatorischen und juckreizstillenden symptomatischen Therapie kombiniert. Der chronische Verlauf kann einen Verfahrenswechsel notwendig machen.

Tabelle 1.1: Medikamentöse Therapie

-
- Topische Basistherapie /Feucht-semi-okklusive Verbände
 - Topische Glukokortikosteroide
 - Topische Calcineurinantagonisten
 - Antipruriginosa
 - Steinkohleteerhaltige Präparate
 - Antimikrobielle und antiseptische Substanzen
 - Antihistaminika
 - Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen
 - Spezifische Immuntherapie
 - Orale Glukokortikosteroide
 - Ciclosporin
 - Azathioprin
 - Mycophenolat Mofetil (MMF)
 - Methotrexat
 - Interferone
 - Anti-IgE
 - Laktobazillen
 - Phototherapie
-

Tabelle 1.2: Nichtmedikamentöse
Verfahren

-
- Neurodermitisschulung
 - Psychologische Behandlung
 - Eliminationsdiäten
 - Essentielle Fettsäuren
 - Hausstaubmilbenreduktion
-

1.11.1.2 Stufentherapie bei Neurodermitis

Die Therapie sollte nach dem Schweregrad der AD (Ausbreitung und Intensität der Hautläsionen), dem Verlauf, dem Alter und dem Leidensdruck des Patienten ausgerichtet werden [1]. Zu diesem Zweck ist ein Stufenschema erstellt worden, das den individuellen Bedürfnissen angepasst werden muss. Empfohlen werden vier aufeinander aufbauende Therapiestufen (siehe Tabelle 1.3). Zum Einsatz kommen immunsuppressiv wirkende Glukokortikosteroide und Calcineurininhibitoren mit immunmodulatorischem Effekt.

Ab Stufe 2 kann eine Phototherapie induziert sein. Bei ungeklärtem, erhöhtem karzinogenem Risiko ist die UV-Therapie im Kindesalter (< 12 Lebensjahren) kontraindiziert und sollte nur in Ausnahmefällen angewendet werden [1].

Zur Infektionsbehandlung werden lokale bzw. systemische antibiotische, antivirale und antimykotische Medikamente eingesetzt. Sedierende Antihistaminika zur Nacht lindern die nächtlichen Juckreizattacken und wirken so Ein- und Durchschlafstörungen entgegen.

Bei der längerfristigen Anwendung topischer Immunsuppressiva/-modulatoren ist mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen und Komplikationen zu rechnen. Lokal angewendete Glukokortikosteroide besitzen allergenes Potential, können durch Resorption zu einer Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse führen und unter Umständen irreversible Hautveränderungen, wie Atrophie, Teleangiectasien, Striae distensae, Rosazea) zur Folge haben [2]. Die topischen Calcineurininhibitoren Pimecrolimus und Tacrolimus, schon lange in der Transplantationsmedizin systemisch eingesetzt, sind relativ neu in der

AD-Behandlung. Häufigste Nebenwirkungen sind transitorisches Brennen und Juckreiz an der Applikationsstelle.

Topische Calcineurininhibitoren erhöhen das Risiko für virale Hautinfektionen (HSV). Die Induktion einer Hautatrophie wurde im Gegensatz zu topischen Glukokortikosteroiden nicht beobachtet. Allerdings ist zu bemerken, dass es keine Langzeiterfahrungswerte gibt [1]. Nachdem die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) 2006 auf ein eventuell bestehendes erhöhtes Hautkrebs- und Lymphomrisiko hingewiesen hatte [30], erklärte die europäische Zulassungsbehörde EMEA (European Medicines Agency), dass die Datenlage nicht ausreiche, um das karzinogene Risiko abzuwägen und Langzeitstudien zur Validierung der Aussage dringend notwendig seien. Darüber hinaus sollten die neueren Substanzen zur Risiko-Minimierung nur als „Second line Medikamente“ zum Einsatz kommen [1].

Tabelle 1.3: Stufentherapie der Neurodermitis [1]

Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorigen Stufen + Systemische immunmodulierende Therapie (z.B. Cyclosporin A)*
	⇕
Stufe 3: Moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorigen Stufen + topische Glukokortikosteroide (Klasse 2 bis 3) und/oder topische Calcineurininhibitoren** (ab 3. Lebensjahr)*
	⇕
Stufe 2: Leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorigen Stufe + antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe, topische Glukokortikosteroide (Klasse 1 bis 2) und/oder topische Calcineurininhibitoren** (ab 3. Lebensjahr)*
	⇕
Stufe 1: Trockene Haut	Topische Basistherapie, Hydratation der Haut, Emollientien Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren

* Eine UV- Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert.

** First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (Gesicht, Intertrigines) topische Calcineurininhibitoren (Second-Line-Medikamente)

1.11.2 Komplementäre Behandlungsformen/Klassische Homöopathie

Auf der Suche nach Alternativen und aus Unzufriedenheit mit den angebotenen konventionellen Therapien werden nicht selten komplementärmedizinische Behandlungsverfahren (traditionelle chinesische Medizin, Phytotherapie, Homöopathie, Eigenblutbehandlung, Bioresonanztherapie u. a.) beansprucht [31]. Trotz des großen Interesses an *Complementary Alternative Medicine (CAM)* fehlt es an aussagekräftigen Studien zur Erhebung der klinischen Wirksamkeit der einzelnen Komplementärverfahren, der Behandlungskosten und der Auswirkungen auf die Lebensqualität. Eines der am häufigsten zur Anwendung kommenden Verfahren ist die klassische Homöopathie [32, 33]. So leidet nach einer Beobachtungsstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit der homöopathischen Therapie jedes fünfte Kind in einer homöopathischen Praxis an AD [6, 34]. Therapeutische Effekte der klassische homöopathische Behandlung sind beschrieben worden [6, 35]. Erfolgreich durchgeführte wissenschaftliche Studien gibt es jedoch nicht. Die einzige publizierte prospektive randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeitsüberprüfung der klassisch-homöopathischen Therapie bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis musste aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen werden [36].

Die homöopathische Lehre („ähnliches Leiden“, von griech. *ὅμοιος*, *hómoios*, „das gleiche, gleichartige“ und *πάθος*, *páthos*, „das Leid, die Krankheit“) wurde von dem deutschen Arzt und Chemiker Christian Friedrich Samuel Hahnemann um 1800 begründet. Grundlage der Homöopathie ist das Ähnlichkeits- oder *Simile-Prinzip*: „*similia similibus curentur*“ („Ähnliches werde durch Ähnliches geheilt“), dessen Entwicklung auf einen Selbstversuch Hahnemanns zurückgeht. Es besagt, dass eine Krankheit durch ein Mittel geheilt werde, das bei einem gesunden Menschen eine ähnliche Symptomatik hervorruft, die derjenigen der Krankheit entspricht.

Man ahme der Natur nach, welche zuweilen eine chronische Krankheit durch eine andere hinzukommende heilt und wende in der zu heilenden Krankheit dasjenige Arzneimittel an, welches eine andere, möglichst ähnliche künstliche Krankheit zu erzeugen imstande ist, und jene wird geheilt werden; similia similibus curentur.

SAMUEL HAHNEMANN, 1796 [37]

Voraussetzungen für die Arzneimittelauswahl sind Kenntnisse über Wirkungen der homöopathischen Mittel und die sogenannte Repetorisierung, eine homöopathische Anamnese mit Erfassung des Beschwerdebildes und der Art der Verstimmung der „Lebenskraft“. Auswahlhilfen sind Arzneimittellehren und Repertorien. Nur einzelne Mittel kommen in unterschiedlichen Verdünnungen zur Anwendung. Zum Verdünnen oder Potenzieren wird eine Substanz schrittweise mit Alkohol oder Wasser verschüttelt oder mit Milchzucker verrieben. Hochpotenzierte Mittel sind Extremverdünnungen, in denen die Ausgangssubstanz nicht mehr nachzuweisen ist. Potenzierete Mittel gibt es in Form von alkoholischen Lösungen, Tabletten oder Globuli, mit homöopathischer Lösung imprägnierte Zuckerkügelchen. Durch das Potenzieren werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen minimiert. Zu den Nebenwirkungen zählt neben den unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch die homöopathische Erstverschlimmerung, eine vorübergehende Intensivierung der Symptomatik [38].

1.12 Fragestellung: Vergleich der Behandlungsformen

Die AD ist in verschiedener Hinsicht von Relevanz. Die AD ist die häufigste chronische Dermatose im Kindesalter, die je nach Ausprägung eine gravierende Belastung für Betroffene und deren Familien darstellt.

Eine kausale Therapie gibt es nicht; Eltern suchen häufig komplementärmedizinische Therapien, insbesondere Homöopathie. In einer Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass jedes fünfte Kind, welches bei einem Arzt für Klassische Homöopathie in die Behandlung kommt unter AD leidet [6].

In einer Studie mit diagnoseübergreifenden Ergebnisparametern [39, 40] fanden sich ähnliche Ergebnisse für Kinder, die klassisch homöopathische behandelt wurden wie für konventionell behandelte Kinder. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effektivität der konventionellen und der klassisch homöopathischen Behandlung von Kindern mit AD unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen in der Routineversorgung zu vergleichen. Der primäre Endpunkt sollte diagnosespezifisch sein und die Erhebung dieses Endpunktes durch eine verblindete externe Person vorgenommen werden.

Kapitel 2

Methoden

2.1 Studiendesign und Ziele

Die ADEV-Studie war prospektiv, kontrolliert, im ambulanten Bereich multizentrisch angelegt und von 12-monatiger Gesamtbeobachtungsdauer. Studienziel war es, nicht randomisiert die Effektivität zweier AD-Behandlungssysteme, der klassischen Homöopathie und der konventionellen Therapie, bei betroffenen Kindern zu vergleichen. Homöopathische und konventionelle Ärzte übernahmen die Rekrutierung der Patienten, deren ambulante Behandlung und die Dokumentation der Therapie. Der Rekrutierung folgte eine Vorphase, an die sich eine 12-monatige Behandlungsphase anschloss. Die Erhebung der Soziodemographie, der Lebensqualität der Eltern und die Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen erfolgte durch die Eltern der beteiligten Kinder mittels standardisierter Fragebögen zu den Zeitpunkten Baseline, 6 und 12 Monaten. Zu diesen Zeitpunkten wurde auch der SCORAD (Abschnitt 2.4.2, Seite 20), der primäre Zielparameter, und die Lebensqualität der Kinder von zwei externen verblindeten Raterinnen, die eine spezielle Ausbildung zu Neurodermititstrainerinnen absolviert hatten, erhoben. Eine Darstellung des Studienablaufs für beide Therapiegruppen einschließlich der Fragebogenelemente und Erhebungszeitpunkte findet sich in den Abbildungen 2.1 und 2.2.

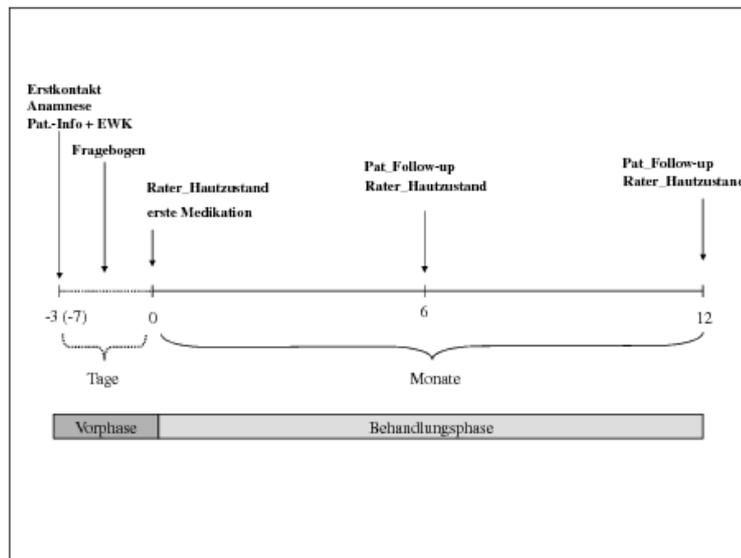


Abbildung 2.1: Studiendesign - Ablauf konventionelle Ärzte

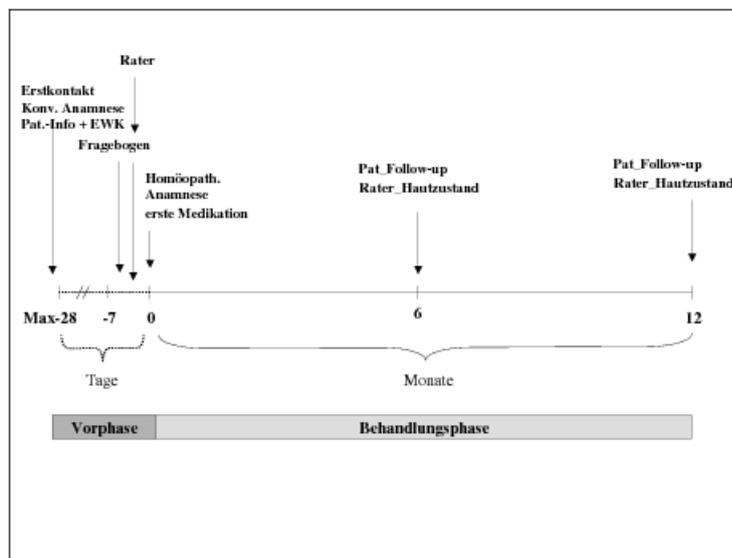


Abbildung 2.2: Studiendesign - Ablauf homöopathische Ärzte

2.2 Patienten

Die meisten Patienten (ca. 98 %) wurden von Prüfarztpraxen/-zentren nach Anamneseerhebung und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabellen 2.1 und 2.2) für die Studie rekrutiert. Ein geringer Teil kontaktierte direkt das Studiensekretariat.

Die Eltern erhielten Informationen und eine Auflistung der beteiligten Prüfarztpraxen und -zentren. Die zu Beginn festgelegten Einschlusskriterien mussten im Studienverlauf den gegebenen Umständen (Rekrutierungsschwierigkeiten, siehe Abschnitt 3.1, Seite 31) angepasst werden.

Tabelle 2.1: Einschlusskriterien

-
- Alter 1 bis 14 Jahre
 - Symptome der AD seit mindestens 6 Monaten
 - Kriterien (mind. 3 von 4) für AD nach Williams [41, 42]
 - Juckende Hauterscheinungen
 - Ekzem in den Beugefalten
 - Allgemein trockene Haut während der letzten 6 Monate
 - Asthma bronchiale oder Heuschnupfen in der Vorgeschichte
 - Three Item Severity Score – TIS von 2 bis 7
 - Eltern sind in der Lage, das Wesen der Studie zu verstehen
 - Schriftliches Einverständnis der Eltern
-

Tabelle 2.2: Ausschlusskriterien

-
- Vorliegen einer anderen Dermatose
 - Vorliegen einer schweren körperlichen und/oder psychischen
 - Einnahme systemischer, also oraler und/oder intravenöser Kortikosteroide in den letzten 3 Monaten
 - Psychotherapie in den letzten 3 Monaten, zum Zeitpunkt des evtl. Studieneinschlusses oder in den nächsten 12 Monaten geplant
 - Hyposensibilisierung zum Zeitpunkt des evtl. Studieneinschlusses oder in den nächsten 12 Monaten geplant
 - Zusätzliche alternative oder komplementärmedizinische Therapie außer der geplanten Prüftherapie zum Zeitpunkt des evtl. Studieneinschlusses oder in den nächsten 12 Monaten geplant
 - Teilnahme an einer Interventionsstudie im gleichen Zeitraum der Studie oder in den letzten 3 Monaten vor evtl. Studieneinschluss
-

2.3 Studienintervention

2.3.1 Prüfarzte

Die Patientenaufnahme in die Studie wurde von zwei Prüfarztgruppen (homöopathische und konventionelle Ärzte) gewährleistet. Rekrutiert wurden 40 Berliner Prüfarztpraxen und -zentren. Logistische Gründe begrenzten die Studie auf Berlin und das umgebene Umland. Die konventionellen Prüfarzte kamen aus der pädiatrischen und dermatologischen Fachrichtung, wenn möglich mit allergologischem Schwerpunkt, und mussten folgende Qualifikationen vorweisen:

- Eine mindestens 5-jährige Berufserfahrung in der AD-Behandlung
- Kenntnis der Leitlinien zur Behandlung der AD
- In der Praxis einen mindestens 20 % Anteil an Kindern und Jugendlichen

Die Rekrutierung erfolgte auf Empfehlung von Frau Dr. Staab und Herrn Prof. Dr. Schwantes sowie über offizielle Ärztelisten. Der Berliner Verein homöopathischer Ärzte unterstützte bei der Auswahl der homöopathischen Prüfarzte, deren Mitgliedschaft in demselben nicht unbedingt erforderlich war, und welche die unten genannten Anforderungen zu erfüllen hatten:

- Ausbildung in Klassischer Homöopathie und Anwendung derselben
- Mindestens 5 Jahre Erfahrung in der homöopathischen Behandlung
- Homöopathische Behandlung > 50 % der ärztlichen Tätigkeit
- Erfahrung in der homöopathischen Behandlung von AD
- Mindestens 20 % Anteil an Kindern und Jugendlichen in der Praxis

2.3.2 Behandlung Homöopathiegruppe

Die homöopathische Therapie erfolgte nach den Grundsätzen der Klassischen Homöopathie. Cortisonhaltige Dermatika fanden nur als Notfallmedikation Anwendung. Eine adjuvante Basishautpflege wurde empfohlen.

2.3.3 Behandlung konventionelle Gruppe

Den konventionellen Studienärzten standen aktuelle Behandlungsleitlinien zur atopischen Dermatitis (AWMF online Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD) AD) zur Verfügung [1].

2.3.4 Präparate

Eine Arzneimittelbegrenzung gab es bis auf die wenigen in den Ausschlusskriterien erwähnten Präparate in dieser prospektiven Beobachtungsstudie nicht.

2.3.5 Begleitbehandlung

Begleitmedikationen/-behandlungen waren bis auf die in den Ausschlusskriterien aufgelisteten (orale oder intravenöse Kortikosteroide, Psychotherapie, Desensibilisierung, zusätzliche komplementärmedizinische Therapie) zulässig.

2.4 Zielkriterien

Der SCORAD nach 6 Monaten [22, 24] war der primäre Hauptzielparameter dieser Studie. Zu den Nebenzieldparametern zählten u. a. die Lebensqualität der Eltern und auch die der Kinder sowie der Verbrauch an konventionellen Medikamenten.

2.4.1 Messinstrumente

2.4.1.1 SCORAD-Index

Zentrales Messinstrument der Studie war der SCORAD. Eine detaillierte Beschreibung des SCORAD findet sich im Kapitel 2.4.2 (Seite 20).

2.4.1.2 Three Item Severity Score – TIS

Der Three Item Severity Score = TIS [43] umfasst die Intensität für drei Hautzeichen (Erythem, Ödem/Papulation, Exkoration) auf einer Skala von 0 - 3. Die Beurteilung erfolgt für die am meisten betroffene Lokalisation. Werte von 0 - 9 sind möglich. Die Korrelation zum SCORAD ist hoch.

2.4.1.3 Lebensqualität der Eltern

Der validierte Fragebogen zur Lebensqualität der Eltern [44] besteht aus 26 Items, die sich 5 Subskalen zuordnen lassen. Diese Skalen erfassen das psychosomatische Wohlbefinden, die Auswirkung auf das Sozialleben, die Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung, den emotionalen Umgang mit der Erkrankung und die Akzeptanz der AD.

2.4.1.4 Lebensqualität der Kinder

Das einzige zum Zeitpunkt der Studie akzeptierte Messinstrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Kindern mit Hauterkrankungen war der CDLQI, der Children Dermatology Life Quality Index [45, 46, 47].

Validiert wurde der CDLQI für Kinder zwischen 3 bis 16 Jahren. Er besteht aus 10 Items, die auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet und in einem Gesamtscore ausgewertet wurden.

2.4.1.5 Patientenbuch zur wöchentlichen Dokumentation der AD Symptome

Zur wöchentlichen Dokumentation der AD-Symptomatik (VAS 0 - 100 mm), der Ereignisse, die den Hautzustand des Kindes negativ beeinflusst haben, und der Verwendung von Medikamenten wurde das Patientenbuch eingeführt, das in den ersten 3 Monaten, im Monat 6 und 12 nach Studienbeginn jeweils einmal pro Woche auszufüllen war.

2.4.1.6 Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf

Folgende Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf wurden erfasst: Erkrankungsdauer, Kortikosteroidbehandlung in der Anamnese, Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis), familiäre Disposition, elterliche Soziodemographie, Erwartungen an die ausgewählte Therapie, alternative Behandlungsformen.

2.4.1.7 Therapiesicherheit von konventioneller und homöopathischer Behandlung

Dauer und Schweregrad von unerwünschten Nebenwirkungen und deren Behandlungsbedürftigkeit wurden zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn dokumentiert.

2.4.2 SCORing Atopic Dermatitis-SCORAD

Der SCORAD [22] ist ein von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickeltes, gut validiertes Messinstrument von internationaler Akzeptanz zur Schweregraderfassung der AD. Er setzt sich aus einem kumulativen Index zusammen, der objektive (Ausbreitung und Intensität der Hautläsionen) und subjektive (Juckreiz am Tag und Schlafstörungen) Kriterien kombiniert. Darstellbar ist der SCORAD sowohl als Index als auch in Subskalen [23, 24]. Eine leichte Dermatitis liegt bei einem Gesamt-SCORAD-Score von bis zu 25 Punkten, eine mittelschwere bei 25 bis 50 Punkten und eine schwere bei über 50 Punkten vor [48, 49].

Der SCORAD als primärer Hauptzielparameter war zentraler Ratingbestandteil und wurde von zwei speziell geschulten verblindeten Raterinnen zu den Zeitpunkten Baseline, Monat 6 und Monat 12 erhoben.

2.4.2.1 Teil A des SCORAD: Prozentuale Bestimmung der betroffenen Hautareale

Zur Bestimmung des Ausmaßes der betroffenen Hautoberfläche, war ein Ganzkörperstatus/eine komplette Entkleidung notwendig. Die jeweils betroffenen Hautareale wurden möglichst präzise in die beiden vorgegebenen Abbildungen des SCORAD¹ übertragen. Der Vorder- und Rückseite eines jeden Körperteils ist ein definierter Prozentwert zugeordnet. Der Anteil der erkrankten Hautfläche wurde in Abhängigkeit zum vorgegebenen Prozentwert bestimmt. Die ermittelten Werte wurden direkt neben der markierten Fläche notiert, addiert und die Summe unter A vermerkt. Besondere Berücksichtigung fanden Kinder unter 2 Jahren, für die aufgrund der abweichenden Körperproportionen die in Klammern stehenden Prozentwerte galten. Keine Berücksichtigung bei der Quantifizierung fanden trockene Hautflächen.

2.4.2.2 Teil B des SCORAD: Erfassung der Intensität

Zur Bewertung wurde eine repräsentative Hautfläche herangezogen. Die einzelnen Formen der Hautaffektionen (Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkorationen, Lichenifikation) wurden anhand des vorgegebenen Punktesystems von 0 – 3 bewertet.

¹siehe Anhang

Die Trockenheit der Haut wurde auf nicht erkrankten Stellen eingestuft. Die Summe der erhobenen Punkte (max. 18 Punkte) ergab den B-Wert.

2.4.2.3 Teil C des SCORAD: Subjektive Symptome

Zur Bestimmung der subjektiven Symptome wurden die Eltern bzw. das Kind ab dem zwölften Lebensjahr selbst gebeten, auf einer visuellen Analogskala (VAS) den Juckreiz und die Schlaflosigkeit der vergangenen 3 Tage/Nächte zu markieren (0 = kein Juckreiz bzw. keine Schlaflosigkeit).

Die maximale Punktzahl betrug 10 pro Parameter. Entsprechend der Markierung auf der VAS wurde der jeweilige Punktwert ermittelt. Die Punkteaddition fand unter C Eingang.

2.4.2.4 Berechnung des SCORAD-Index

Die Werte aus A, B und C wurden in die Formel $SCORAD = A/5 + 7 \cdot B/2 + C$ eingesetzt und das Ergebnis berechnet. Nach AD-Schweregrad-Erhebung beantwortete und dokumentierte der Raterinnen eine Frage, seine Verblindung betreffend. Nach erfolgreichem erstem Rating wurde das Kind definitiv in die Studie eingeschlossen (Tag 0) und der Studienarzt darüber per Fax in Kenntnis gesetzt.

2.5 Ratingablauf für beide Gruppen

Zu den Zeitpunkten Baseline, 6 und 12 Monate wurde der SCORAD-Fragebogen² (primärer Zielparameter) und die Lebensqualität der Kinder durch zwei verblindete, zu Neurodermitis-Trainerinnen ausgebildete externe Raterinnen erhoben. Diese wurden nach vorläufigem Studieneinschluss mit Fax-Eingang der Einwilligungserklärung und der Patientenidentifikation im Studiensekretariat nach erfolgter Registrierung vom Studienpersonal zeitnah über Name, Alter, Adresse, Telefonnummer und Codenummer des Kindes informiert.

Zwecks Terminvereinbarung für das erste Rating (SCORAD-Einschätzung, CDLQI-Erhebung, Verblindungsfrage) nahm die zugeteilte Raterin telefonisch mit der Familie

²siehe Anhang

Kontakt auf. Das erste Treffen sollte, wenn möglich, innerhalb von 72 Stunden, in Ausnahmefällen spätestens jedoch bis zu 7 Tagen ab Studieneinschluss durch den Prüfarzt, erfolgt sein. Im Telefonat klärte die Raterin über ihre Verblindung auf und bat um Stillschweigen über Gruppenzugehörigkeit und ausgewählte Therapie. Zur Untersuchung des Kindes wurden die Familien in die Charité eingeladen. War dies nicht möglich, wurden alternativ die Ratings auswärts, d. h. zu Hause, im Kindergarten etc., durchgeführt.

2.5.1 Rating zu Baseline

Nach Begrüßung, Vorstellung und nochmaliger Erinnerung an die Verblindung der Raterin, informierte diese über den Studienverlauf und ging auf offene Fragen bezüglich der Studie ein. Die Eltern übergaben den vom Studienarzt ausgegebenen ersten Fragebogen. Die Überprüfung auf Vollständigkeit erfolgte durch das Studiensekretariat. Zudem erhielten sie das erste von 6 Patientenbüchern (Tage 0 – 14) mit entsprechenden Gebrauchshinweisen und einem vorfrankierten Rückumschlag. Gemeinsam wurde der dermatologische Lebensqualitätsfragebogen für Kinder (CDLQI) von 3 – 16 Jahren erhoben: Bei Kleinkindern in Zusammenarbeit mit den Eltern; Schulkinder benötigten zum Teil Unterstützung bzw. kreuzten die Fragen selbstständig. Von der Befragung ausgeschlossen waren Kinder unter 3 Jahren.

2.5.2 Rating nach 6 und 12 Monaten

Die anfangs zugeteilte Raterin übernahm die folgenden Ratings, deren Ablauf im Großen und Ganzen dem der ersten Untersuchung entsprach. Die Eltern hatten die Möglichkeit, die entsprechenden Fragebögen 2 und 3, sowie die Patientenbücher der betreuenden Raterin auszuhändigen oder diese per Post mittels vorfrankierten Rückumschlägen an das Studienzentrum zu schicken. Für Kinder, die im zweiten Studienjahr rekrutiert worden waren und nur ein halbes Jahr an der Studie teilnahmen, entfiel das dritte Rating. Bei der zweiten und somit letzten Untersuchung wurden die Eltern zusätzlich gebeten, die Wirksamkeit der Behandlung seit Studienbeginn auf einer VAS einzustufen.

2.6 Fallzahlbestimmung

Die Fallzahlberechnung beruhte auf der Annahme einer Effektgröße von 0,4 (nach Adjustierung auf Gruppenunterschiede, zweiseitiges Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, 80 % Power). Berechnet wurde mit dem Fallzahlprogramm n-Query advisor eine Fallzahl von 100 pro Gruppe. Eine Fallzahlerhöhung auf 120 pro Gruppe ergab sich bei Berücksichtigung einer 20%igen Drop-out-rate.

2.7 Statistische Methoden und Datenmanagement

2.7.1 Datenmanagement

Durchgeführt wurde das Datenmanagement nach den Vorgaben des Qualitätsmanagementhandbuchs des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. Zusätzlich wurden für die Studie studieninterne Standard Operating Procedures (SOP) erstellt. Die Eingabe der Daten in eine Microsoft ACCESS-Datenbank (Dateneinfacheingabe mit Qualitätskontrolle) übernahm das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. Der Übertrag in das SPSS bzw. SAS-Datenformat erfolgte nach Überprüfung auf Korrektheit und Plausibilität.

2.7.2 Statistische Auswertung

Zwei Populationen wurden für die Auswertung der Studie gebildet. Durchgeführt wurden eine *Intent-To-Treat-Analyse* (ITT-Analyse) und zusätzlich eine *Per-Protocol-Analyse* (PP-Analyse). Ein statistischer und ökonomischer Analyseplan legte vor Studienauswertungsbeginn die Analysemethode fest.

2.7.3 Analysedatensätze

2.7.3.1 Intent-To-Treat-Population (ITT)

Der Intent-To-Treat Population wurden alle Patienten mit Baselineerhebung und begonnener Therapie zugeteilt.

2.7.3.2 Per-Protocol-Population (PP)

Die Per-Protocol-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die eine protokollgemäße Behandlung erfuhren und deren Rating-Datensätze (Baseline und nach 6 Monaten) komplett vorlagen. Das Vorliegen eines der folgenden Kriterien führte zum Ausschluss:

- Verletzung der Einschlusskriterien
- In den ersten 6 Monaten der Behandlung die Inanspruchnahme zusätzlicher alternativer oder komplementärmedizinischer Therapien
- Therapieabbruch in den ersten 6 Monaten auf expliziten Patientenwunsch
- Therapiewechsel in den ersten 6 Monaten auf expliziten Patientenwunsch
- Studienabbruch in den ersten 6 Monaten auf expliziten Patientenwunsch
- Arztwechsel in den ersten 6 Monaten

2.7.4 Variablen und Endpunkte

2.7.4.1 Primäre Zielgröße

Primäre Zielgröße war der SCORAD zum Erhebungszeitpunkt 6 Monate.

2.7.4.2 Sekundäre Zielgrößen

Die Auswertung der Nebenzielparameter (siehe Abschnitt 2.4) wurde nach den beiden Behandlungsgruppen vorgenommen.

2.7.4.3 Sicherheits-Variablen

Unerwünschte Therapiewirkungen wurden zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monaten und zusammen nach Behandlungsgruppen dargestellt (Häufigkeiten).

2.7.4.4 Lost to Follow-Up / Drop-Outs

Für die Behandlungsgruppen getrennt angegeben wurden Anzahl und Gründe der Teilnehmer, die Lost to Follow-Up waren oder die Studie vorzeitig beendeten (Drop-out).

2.7.5 Statistische Analyse

2.7.5.1 Deskriptive Auswertung

Alle Variablen wurden nach Behandlungsgruppe getrennt ausgewertet. Baselinedaten wurden zusätzlich zur Kollektivbeschreibung insgesamt ausgewertet. Nominale Daten wurden mit Häufigkeiten und Prozentwerten angegeben. Ordinale Daten wurden je nach Anzahl der Ausprägungen mit Häufigkeiten und Prozentwerten, bzw. Mittelwert, Median, Quartile, Minimum und Maximum angegeben. Stetige Variablen wurden mit Mittelwert (mit 95%-Konfidenzintervall), Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum angegeben.

Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu Baseline wurde für nominale Daten mittels Fisher-Exact-Test oder χ^2 -Test (bei mehr als zwei Kategorien), für ordinale Daten mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test, für stetige Daten mittels t-Test bzw. Wilcoxon-Rangsummen-Test überprüft.

2.7.5.2 Primäre Analyse

Primärer Endpunkt war der differentielle SCORAD-Therapieeffekt HOM-KON nach 6 Monaten.

Modell 1 Zur Schätzung dieses Effektes wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit zwei Ebenen (Ärzte und Patienten) an die Daten angepasst, welches die folgenden Elemente beinhaltet:

Abhängige Variable	SCORAD nach 6 Monaten
Zufälliger Effekt	Einschließender Arzt
Feste Effekte	HOM/KON
	Baseline-Wert des Outcomes (stetig)
	Alter (stetig)
	Geschlecht
	Sozialindex der Eltern (3 Kategorien)
	Three Item Severity Score (stetig)
	Erwartungshaltung zum Therapieerfolg der Eltern (0–4 und 5/6)

SCORAD-Ausgangswert, Alter, Geschlecht, Sozialindex der Eltern, Three Item Severity Score sowie Erwartungshaltung zum Therapieerfolg der Eltern wurden dabei als Adjustierungsvariablen betrachtet. Die Modellanpassung erfolgte mit dem SPSS-Modul MIXED. Maßgeblich war der mit der Unterprozedur EMMEANS / LSD berechnete Effektschätzer für die HOM/KON-Differenz im SCORAD mit zugehörigem Konfidenzbereich und p-Wert. Der Test erfolgte zum 5%-Niveau zweiseitig.

Getestet wurde damit die:

Nullhypothese: $HOM^* = KON^\# \Leftrightarrow$ Alternativhypothese: $HOM \neq KON$

* homöopathisch behandelte Gruppe # konventionell behandelte Gruppe

2.7.5.3 Sekundäre Analysen

2.7.5.3.1 Primäres Zielkriterium (zuzüglich 12-Monats-Wert) – Sensitivitätsanalysen

Modell 2 Berechnung eines Propensity-Scores auf Patientenebene. Hierzu wurde eine logistische Regression mit der Zielgröße „Homöopathische Behandlung“ und den in der primären Analyse benannten Adjustierungsvariablen als Einflussgrößen berechnet. Die Modellfindung erfolgte mit Hilfe einer ML-Rückwärtselimination mit Ausschluss bei Überschreitung des 5%- Niveaus. Vom finalen Modell wurden die Koeffizientenschätzer mit Konfidenzbereichen und p-Werten berichtet. Damit wurde die primäre Analyse mit HOM/KON und dem Propensity Score anstelle der Adjustierungsvariablen im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wiederholt.

Modell 3 Erweiterung des Modells 1 auf zwei Messzeitpunkte (6 Monate, 12 Monate). Dabei wurde Heteroskedastizität und Autokorrelation zwischen den Messzeitpunkten zugelassen. Zum Vergleich der Kurzzeitwirksamkeit mit der Langzeitwirksamkeit wurden als fixe Effekte der 6-Monats-Messzeitpunkt und die Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Therapie (HOM/KON) als Maß für die Verlaufsparellität ins Modell aufgenommen. Maßgeblich waren wiederum die mit EMMEANS berechneten Schätzer, 95%-Konfidenzbereiche und p-Werte.

Modell 4 Ergänzend zu Modell 1 wurden fehlende Werte zu 6 Monaten mit Hilfe von Last Value Carried Forward und verschiedenen Multiplen Imputationsverfahren (pro Behandlungsgruppe) ersetzt, wenn mindestens 70% aller Werte vorhanden waren.

Modell 5 wie Modell 1 jedoch mit verschiedenen der dort angegebenen Adjustierungsvariablen.

2.7.5.3.2 Sekundäre Zielkriterien

Modell 6 für binäre Outcomes: Logistische Regression mit festen Effekten und zwei Ebenen (Ärzte und Patienten).

Modell 7 für Anzahlen als Outcome: Poisson-Regression mit festen Effekten und zwei Ebenen (Ärzte und Patienten).

2.7.5.4 Subgruppen/Strata

Folgende Subgruppen wurden getrennt für die im Anhang gekennzeichneten Endpunkte ausgewertet.

- Kinder 1 bis 3 Jahre
- Kinder > 3 Jahre

Die Analyse der Subgruppen erfolgte auf zwei Arten:

- getrennte Auswertung für Kinder 1 bis 3 Jahre und für Kinder > 3 Jahre
- Test auf Interaktion.

2.7.6 Verwendete Software

- Microsoft Access-Datenbank 2000/2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA)
- SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)
- SAS für Windows, Version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA)

2.8 Ethik und Patientenversicherung

Bei der zuständigen Ethikkommission der Charité wurde ein Ethikvotum eingeholt. Für eine Beobachtungsstudie gab es keine Notwendigkeit einer Patientenversicherung.

Kapitel 3

Ergebnisse

Für die Studie wurden 22 homöopathische und 30 konventionelle Ärzte rekrutiert. Insgesamt 14 Prüfarzte arbeiteten in zwei universitären Schwerpunktambulanzen, die übrigen in niedergelassenen Praxen. Nur 26 der 52 rekrutierten Ärzte (10 Homöopathen und 16 konventionelle Ärzte) schlossen Kinder in die Studie ein. Bei 28 Ärzten gab es nach deren Angaben keine für die Studie geeigneten Kinder. Die folgenden Tabellen 3.1, 3.2 und 3.3 zeigen die Charakteristika der beteiligten Prüfarzte mit mindestens einem rekrutierten Patienten.

Tabelle 3.1: Charakteristika der beteiligten Prüfarzte

	Homöopathische Ärzte	Konventionelle Ärzte
Anzahl (n)	10	16
Alter (Jahre) (mw±sd)	53,20±3,29	43,57±7,12
Geschlecht (n) - weiblich	9	10
- männlich	1	6

Alle beteiligten Homöopathen behandelten klassisch homöopathisch, zu 80% nach der Methode von Kent, zu 20% nach Hahnemann. Ein Prüfarzt richtete sich zudem noch nach Massimo Mangialavori.

Tabelle 3.2: Beschreibung der homöopathischen Ärzte

	Homöopathische Ärzte		
	mw±sd/n(%)	Median	95% KI
Praxis Homöopathie (Jahre)	13,30±4,67	12,50	9,96;16,64
Zeitlicher Anteil Homöopathie (%)	89,50±22,79	95,00	73,20;105,80
Anteil behandelter Kinder/Jugendlicher (%)	37,50±19,24	30,00	19,24;55,76
Anteil homöopathisch behandelter Patienten (%)	98,30±3,34	100,00	95,91;100,69
Anwendung weiterer komplementärmedizinischer Verfahren	3 (30,0%)		
Erfahrung in klinischen Studien	6 (60,0%)		
Fachärzte			
Allgemeinmedizin/Praktischer Arzt	4 (20,0%)		
Anästhesist	2 (40,0%)		
Innere Medizin	1 (10,0%)		
Pädiatrie	1 (10,0%)		
Kein Facharzt	2 (20,0%)		

Tabelle 3.3: Beschreibung der konventionellen Ärzte

	Konventionelle Ärzte		
	mw±sd/n(%)	Median	95% KI
Behandlung Atopische Dermatitis (Jahre)	11,43±4,26	12,00	8,97;13,89
Zeitlicher Anteil Patientenversorgung (%)	61,57±30,63	72,50	43,88;79,26
Anteil behandelter Kinder/Jugendlicher (%)	45,46±39,02	25,00	21,88;69,04
Anzahl von Patienten mit Atopischer Dermatitis (%)	21,00±13,77	15,00	12,68;29,23
Erfahrung in klinischen Studien	15(100,0%)		
Facharzt			
Dermatologie/Haut- und Geschlechtskrankheiten/Immunologie	9 (56,3%)		
Pädiatrie	4 (25,0%)		
Kein Facharzt*	2 (12,5%)		

* waren als Weiterbildungsassistent/in unter Supervision eines Facharztes tätig

3.1 Patienten-Ein- und Ausschluss

139 Kinder wurden gescreent, von denen 135 in die Studie aufgenommen werden konnten und die entsprechenden Studieninterventionen erhielten (Abbildung 3.1). Zu verwerfen waren nach 6 Monaten die Daten von insgesamt 126 Kindern, darunter 46 homöopathisch und 80 konventionell therapierte Patienten. Über einen Zeitraum von 12 Monaten konnten 33 von 48 Datensätze der Homöopathiegruppe und 52 von 87 der konventionell behandelten Gruppe verwendet werden. Die vollständigen Daten gehen aus Abbildung 3.1 hervor.

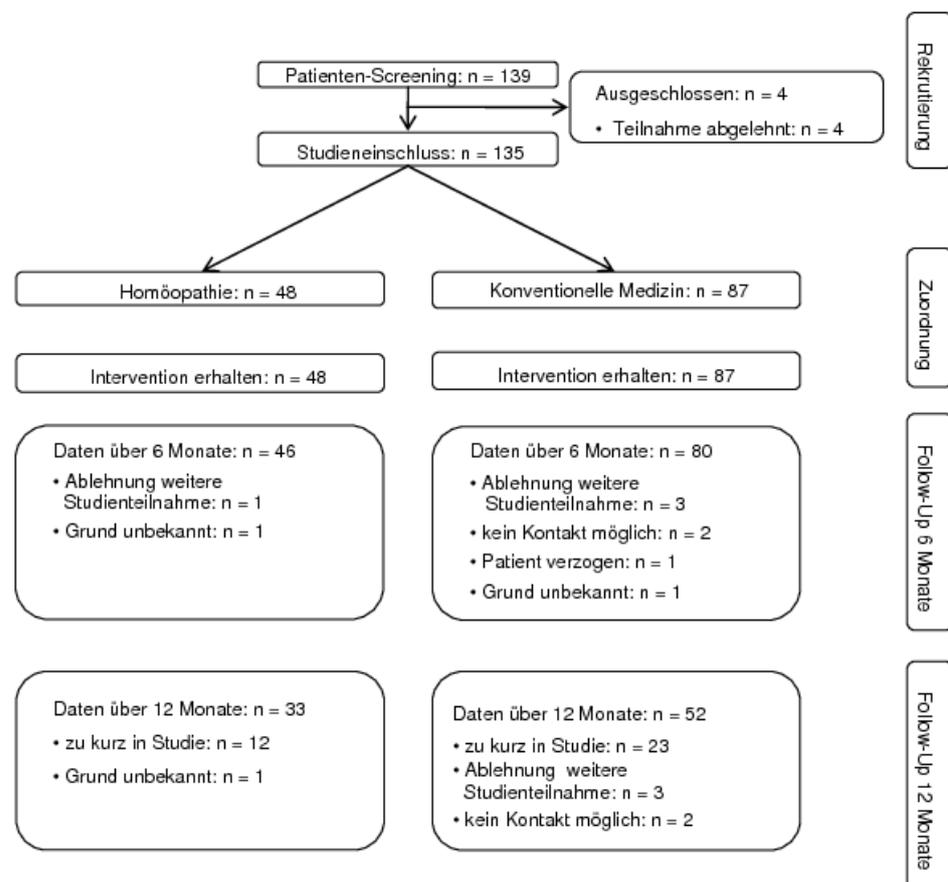


Abbildung 3.1: Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten im Studienverlauf

Eine Darstellung des Rekrutierungsverlaufs findet sich in Abbildung 3.2.

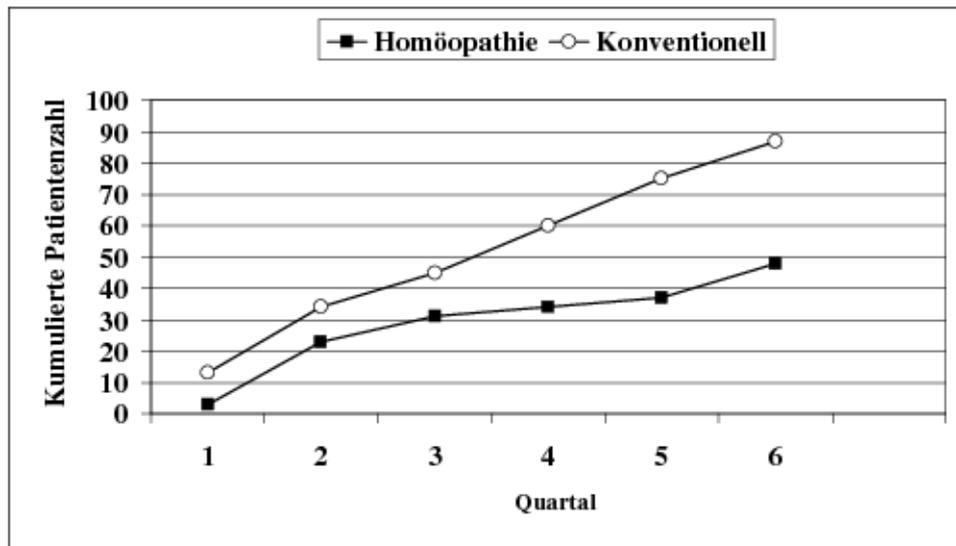


Abbildung 3.2: Rekrutierungszahlen im Zeitverlauf für beide Behandlungsgruppen

Rekrutierungsschwierigkeiten machten es notwendig, vom ursprünglich geplanten Studienzeitraum abzuweichen. Zudem wurden Maßnahmen zur Motivationssteigerung der Prüferärzte bzw. der Patienten ergriffen. Ebenso wurden die Ein- und Ausschlusskriterien angepasst. So wurde beispielsweise das Einschlussalters von „Alter 4 bis 12 Jahre“ auf „Alter 1 bis 14 Jahre“ erweitert (20.12.2004). Das Kriterium „Patient wird mit dieser Diagnose erstmals von Studienarzt behandelt“ wurde ersatzlos gestrichen (01.04.2005). Trotzdem fiel die Fallzahl geringer aus, als ursprünglich pro Gruppe berechnet (je 120 Kinder).

3.2 Anzahl der ausgewerteten Patienten

Insgesamt lagen für die ITT-Population Daten von 135 Kindern vor. Vorhandene Daten von 126 Patienten standen für die primäre Analyse zu Verfügung. Aus der Homöopathiegruppe konnten 96% (46 Patienten) der Patientendatensätze und aus der konventionellen Gruppe 92% (80 Patienten) berücksichtigt werden.

In die PP-Population wurden abzüglich der 16 Protokollverletzungen, (siehe Abschnitt 2.7.3.2, Seite 24), insgesamt 112 Kinder aufgenommen (Homöopathiegruppe: n=41 (85% der ITT-Population) und konventionelle Gruppe: n=71 (82%), Abbildung 3.3).

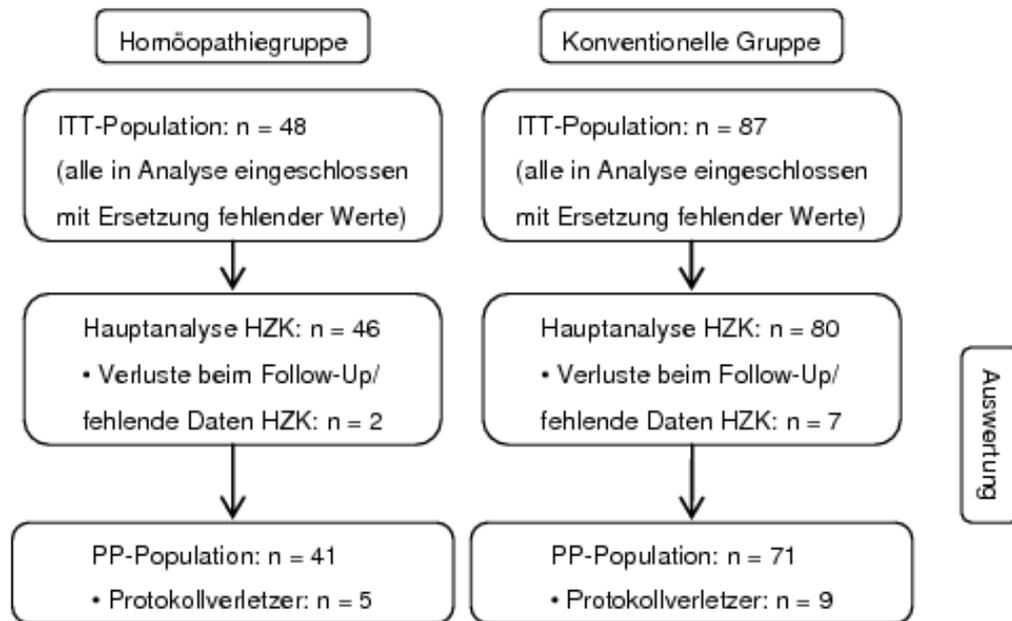


Abbildung 3.3: Anzahl der ausgewerteten Patienten in der Homöopathie- und in der konventionellen Gruppe (primäre Analyse)

3.3 Patientencharakteristika

Von den 135 Studienteilnehmern wurden 87 konventionell und 48 homöopathisch therapiert (Tabelle 3.4). In Bezug auf die soziodemographischen Daten der Kinder fanden sich zu Studienbeginn keine Unterschiede von Signifikanz. An der Studie nahmen 65 Mädchen und 70 Jungen teil. Im Mittel waren die Patienten $4,0 \pm 3,0$ Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von $15,9 \pm 2,0$. Bei Baseline waren 21% der Kinder schulpflichtig; 63% besuchten eine KITA.

Tabelle 3.4: Soziodemographische Daten der Patienten

ITT	Gesamt			Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd/n(%)	Median	n	mw±sd/n(%)	Median	n	mw±sd/n(%)	Median	
Alter (Jahre)	135	4,01±2,97	3,00	48	4,27±2,90	4,00	87	3,87±3,01	3,00	0,300
Geschlecht	135			48			87			0,369
Weiblich		65 (48,1%)			26 (54,2%)			39 (44,8%)		
Männlich		70 (51,9%)			22 (45,8%)			48 (55,2%)		
Größe (cm)	129	106,09±21,95	100,00	47	108,96±22,57	109,00	82	104,45±21,55	100,00	0,285
Body Mass Index (BMI)	128	15,85±2,00	15,85	46	15,89±1,76	15,85	82	15,82±2,13	15,73	0,868
Geschwisteranzahl	131	1,05±1,11	1,00	47	1,06±1,01	1,00	84	1,04±1,17	1,00	0,530
Kitabesuch	131	83 (63,4%)		47	35(74,5%)		84	48 (57,1%)		0,263
Schulbesuch	131	28 (21,4%)		47	8(17,0%)		84	20 (23,8%)		0,263
Weder Kita noch Schule	131	20 (15,3%)		47	4 (8,5%)		84	16 (19,0%)		0,133

Zu den krankheitsbezogenen Patientenmerkmalen (Tabelle 3.5) zählte der zu Beginn der Studie von den Prüfern erhobene Three-Item-Score (TIS-Score), ein Maß für die Krankheitsaktivität. Dieser war in der homöopathischen Gruppe signifikant niedriger als in der konventionellen. Zu beobachten war, dass homöopathisch behandelte Kinder länger andauernde Symptome hatten. Sonstige auffällige Differenzen, die krankheitsbezogenen Patientenmerkmalen betreffend, gab es nicht.

Auch bezogen auf Allergietestungen, Allergenprofile, sonstige Erkrankungen und das Vermeiden bestimmter Lebensmittel gab es keine signifikanten Gruppenabweichungen (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.5: Krankheitsbezogene Patientenmerkmale bei Baseline

ITT	Gesamt			Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd/n(%)	Median	n	mw±sd/n(%)	Median	n	mw±sd/n(%)	Median	
Symptombdauer (Jahre)	134	3,13±2,66	2,00	48	3,54±2,56	3,00	86	2,90±2,71	2,00	0,057
Diagnose gestellt von:	135			48			87			0,122
Dermatologen		39 (28,9%)			11 (22,9%)			28 (32,2%)		
Pädiater		86 (63,7%)			30 (62,5%)			56 (64,4%)		
Sonstige		10 (7,4%)			7 (14,6%)			3 (3,3%)		
Behandlung seit (Jahren)*	129	2,78±2,83	2,00	46	2,96±2,69	2,00	83	2,69±2,91	1,00	0,364
Weitere atopische Erkrankung*										
Allerg. Schnupfen	131	12 (9,2%)		47	4 (8,5%)		84	8 (9,5%)		1,000
Allerg. Asthma bronchiale	131	10 (7,6%)		47	2 (4,3%)		84	8 (9,5%)		0,330
Nahrungsmittelallergie	131	20 (15,3%)		47	10 (21,3%)		84	10 (11,9%)		0,205
Andere	131	14 (10,7%)		47	6 (12,8%)		84	8 (9,5%)		0,568
Durchgeführte Hyposensibilisierung	135	2 (1,5%)		48	2 (4,2%)		87	0 (0,0%)		0,125
TIS-Score(0-9)#	135	4,26±1,57	4,00	48	3,81±1,55	3,00	87	4,51±1,54	4,00	0,010
Erythem (0-3)	135	1,67±0,72	2,00	48	1,65±0,84	2,00	87	1,69±0,65	2,00	0,877
Ödem/Papulation (0-3)	135	1,07±0,82	1,00	48	0,63±0,82	0,00	87	1,32±0,71	1,00	<0,001
Exkoration (0-3)	135	1,51±0,90	2,00	48	1,54±0,87	2,00	87	1,49±0,91	2,00	0,727
Fehlzeiten durch AD (Tage)*	131	17 (13,0%)		47	6 (12,8%)		84	11 (13,1%)		0,261

* in letzten 12 Monaten (Patientenangaben) # hohe Werte entsprechen hoher Intensität

Zu den Parametern bei Baseline, die sich in beiden Therapiegruppen nicht signifikant unterschieden, zählten der mit Medikamenten behandelte Patientenanteil, die verwendete Medikamentenanzahl, die Lebensqualität der Eltern und die der erkrankten Kinder (Tabelle 3.7). Auch die Bewertung der AD-Symptomatik (Hautzustand, Juckreiz, Schlafstörung und allgemeines Befinden) mittels visueller Analogskalen (0 - 100 mm) unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Die AD war in der homöopathischen und der konventionellen Gruppe von mittelschwerer Ausprägung. Der errechnete Summenscore des SCORAD ergab jedoch deutliche Abweichungen der Symptomatik zwischen den Gruppen. Zu Beginn der Studie fiel eine höhere Krankheitsaktivität der Homöopathiegruppe (SCORAD: 31,3±14,1 Punkte) im Vergleich zur konventionellen Gruppe auf (22,8±13,4 Punkte). Der Propensity-Score zeigte, dass Patienten mit einem höheren SCORAD-Wert zu Baseline (Odds Ratio (OR) 1,093 per Scorepunkt, 95% KI 1,050;1,137, p<0,001) und einem geringeren TIS-Score (OR 0,504, 95% KI 0,354;0,718, p<0,001) eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, sich homöopathisch behandeln zu lassen.

Tabelle 3.6: Allergietestung und Allergene

ITT	Gesamt		Homöopathiegruppe		Konventionelle Gruppe		p-Wert
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	
Allergietest *	135	57 (42,2%)	8	21 (43,8%)	87	36 (41,4%)	0,856
Hauttest	135	8 (5,9%)	48	5 (10,4%)	87	3 (3,4%)	0,096
Spezifisches IgE	135	35 (25,9%)	48	9 (18,8%)	87	26 (29,9%)	0,207
Prick-Test	135	17 (12,6%)	48	5 (10,4%)	87	12 (13,8%)	1,000
Nahrungsmittel-Auslass-Test	135	4 (3,0%)	48	2 (4,2%)	87	2 (2,3%)	0,589
Andere	135	1 (0,7%)	48	1 (2,1%)	87	0 (0,0%)	0,327
Allergen positiv	49	25 (51,0%)	19	11 (57,9%)	30	14 (46,7%)	0,561
Gräser	25	2 (8,0%)	11	1 (9,1%)	14	1 (7,1%)	1,000
Bäume	25	8 (32,0%)	11	4 (36,4%)	14	4 (28,6%)	1,000
Nahrungsmittel	25	16 (64,0%)	11	8 (72,7%)	14	8 (57,1%)	0,677
Sonstige	25	10 (40,0%)	11	3 (27,3%)	14	7 (50,0%)	0,414
Weitere relevante Erkrankungen *	135	31 (23,0%)	48	14 (29,2%)	87	17 (19,5%)	0,209
Vermeidung bestimmter Lebensmittel#	131	58 (44,3%)	47	25 (53,2%)	84	33 (39,3%)	0,144
Hühnerweiß	131	11 (8,4%)	47	5 (10,6%)	84	6 (7,1%)	1,000
Kuhmilch	131	19 (14,5%)	47	7 (14,9%)	84	12 (14,3%)	0,579
Soja	131	5 (3,8%)	47	1 (2,1%)	84	4 (4,8%)	0,378
Nüsse	131	29 (22,1%)	47	10 (21,3%)	84	19 (22,6%)	0,289
Weizen	131	4 (3,1%)	47	0 (0,0%)	84	4 (4,8%)	0,126
Fisch	131	5 (3,8%)	47	1 (2,1%)	84	4 (4,8%)	0,378
Tomaten	131	11 (8,4%)	47	4 (8,5%)	84	7 (8,3%)	0,742
Zitrusfrüchte	131	11 (8,4%)	47	3 (6,4%)	84	8 (9,5%)	0,320
Erdbeeren	131	5 (3,8%)	47	2 (4,3%)	84	3 (3,6%)	1,000
Süßigkeiten	131	8 (6,1%)	47	1 (2,1%)	84	7 (8,3%)	0,121
Andere	131	23 (17,6%)	47	13 (27,7%)	84	10 (11,9%)	0,112

* Arztangaben # Patientenangaben

Auch zeigte der Propensity-Score, dass Ober- und Mittelschicht wahrscheinlicher Homöopathen konsultierten (Oberschicht OR 8,388; 95% KI 1,536;45,814, $p=0,014$ und Mittelschicht OR 29,805; 95% KI 5,221;170,141, $p<0,001$).

Tabelle 3.7: Baselineparameter der Zielparameter der Patienten

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd/n(%)	Median	n	mw±sd/n(%)	Median	
Medikamentöse Therapie	47	42 (89,4%)		84	71 (84,5%)		0,598
Medikamentenanzahl	47	2,23±1,74	2,00	84	2,30±1,94	2,00	0,852
SCORAD*							
Summen-Score	48	31,26±14,14	30,85	87	22,84±13,39	19,90	0,001
Ausbreitung der Hautläsion	48	18,67±19,39	13,25	87	12,90±16,03	7,00	0,066
Intensität der Hautläsion	48	6,13±2,71	6,50	87	4,09±2,63	3,00	<0,001
Subjektive Symptome	48	6,09±4,56	5,00	87	5,94±4,95	5,00	0,856
Hautzustand (VAS 0-100)#	47	56,83±27,58	60,00	82	53,76±24,46	53,50	0,513
Juckreiz (VAS 0-100)#	47	50,83±30,09	53,00	84	51,46±29,79	57,50	0,907
Schlafstörung (VAS 0-100)#	47	25,30±30,74	9,00	84	24,82±28,60	14,00	0,929
Allg. Befinden (VAS 0-100)#	47	25,96±22,11	22,00	83	33,80±26,38	27,00	0,087
Lebensqualität der Kinder%†							
Summen-Score	28	3,79±2,57	3,50	49	4,82±3,62	4,00	0,189
Symptome und Gefühle	28	1,89±1,17	2,00	49	2,31±1,62	2,00	0,241
Freizeit	28	0,71±1,12	0,00	49	0,63±1,07	0,00	0,753
Schule und Ferien	28	0,14±0,59	0,00	49	0,22±0,62	0,00	0,574
Persönliche Beziehung	28	0,14±0,36	0,00	49	0,27±0,84	0,00	0,464
Schlaf	28	0,46±0,88	0,00	49	0,86±0,98	1,00	0,083
Behandlung	28	0,43±0,79	0,00	49	0,53±1,00	0,00	0,645
Lebensqualität der Eltern‡							
Psychosomatisches Verhalten	47	64,95±20,86	69,44	84	64,42±21,31	69,44	0,890
Auswirkungen auf Sozialleben	47	87,15±16,66	91,67	84	84,62±15,37	87,50	0,384
Zufriedenheit mit med. Versorgung	45	62,78±21,60	60,00	84	67,44±18,09	65,00	0,195
	47	72,87±19,34	75,00	84	71,73±21,51	75,00	0,762
Emotionaler Umgang mit Erkrankung							
Akzeptanz der Erkrankung	46	70,38±22,10	75,00	84	68,60±24,43	75,00	0,682

* AD Schweregrad: <25 milde, 25-50 moderate, >50 schwere Ausprägung

hohe Werte entsprechen schlechten Befunden

% nur 3- bis 16-Jährige

† hohe Werte: niedriges Maß an Lebensqualität

‡ hohe Werte: hohes Maß an Lebensqualität

Kinder beider Gruppen hatten zu 85% eine Basishautpflege. Eine Darstellung der Konsultationen konventioneller Ärzte verschiedener Fachrichtungen (Kinderärzte (74%), Dermatologen (53%) bzw. Allergologen (12%)) vor Studienbeginn findet sich in Tabelle 3.8. Bis auf die Inanspruchnahme alternativer Therapien der homöopathischen Gruppe, waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Von 44% der Patienten wurden bestimmte Lebensmittel vermieden.

Tabelle 3.8: Therapie wegen der Atopischen Dermatitis in den vorangegangenen 12 Monaten

ITT	Gesamt		Homöopathiegruppe		Konventionelle Gruppe		p-Wert
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	
Basishautpflege	131	113 (86,3%)	47	40 (85,1%)	84	73 (86,9%)	0,795
Therapeutenbesuch							
Kinderarzt	131	97 (74,0%)	47	33 (70,2%)	84	64 (76,2%)	0,534
Dermatologe	131	69 (52,7%)	47	19 (40,4%)	84	50 (59,5%)	0,045
Allergologe	131	16 (12,2%)	47	7 (14,9%)	84	9 (10,7%)	0,580
Hausarzt	131	11 (8,4%)	47	1 (2,1%)	84	10 (11,9%)	0,096
Sonstige	131	26 (19,8%)	47	24 (51,1%)	84	2 (2,4%)	<0,001
Notfallbehandlung	131	3 (2,3%)	47	1 (2,1%)	84	2 (2,4%)	1,000
Krankenhausaufnahme	131	0 (0,0%)	47	0 (0,0%)	84	0 (0,0%)	
Psychotherapie	131	0 (0,0%)	47	0 (0,0%)	84	0 (0,0%)	
Vermeidung bestimmter Lebensmittel	131	58 (44,3%)	47	25 (53,2%)	84	33 (39,3%)	0,144
Alternative Therapieverfahren	131	22 (16,8%)	47	19 (40,4%)	84	3 (3,6%)	<0,001

Signifikante Unterschiede gab es in den Charakteristika der begleitenden Elterngruppen (Tabelle 3.9). In der konventionellen Gruppe waren die Eltern signifikant jünger, beruflich weniger gebildet und gehörten eher der Unterschicht an. Zudem fiel das ihnen zur Verfügung stehende Haushaltsnettoeinkommen geringer aus (Tabelle 3.10).

Bei Baseline gaben die Eltern an, dass ihr Arbeitsleben in den vorangegangenen 12 Monaten größtenteils von der Erkrankung des Kindes unbeeinflusst geblieben war (Tabelle 3.11). Arbeitsausfall bzw. Arbeitszeitreduzierung waren eher die Ausnahme. Im Vergleich zur konventionellen Gruppe waren in der Homöopathiegruppe die Erwartungshaltung an

Tabelle 3.9: Soziodemographische Daten des begleitenden Elternteils

ITT	Gesamt			Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd/n(%)	Median	n	mw±sd/n(%)	Median	n	mw±sd/n(%)	Median	
Alter (Jahre)	131	34,11±6,48	35,00	47	36,70±6,11	36,00	84	32,65±6,26	32,50	<0,001
Geschlecht	131			47			84			0,568
Weiblich		117 (89,3%)			41 (87,2%)			76 (90,5%)		
Männlich		14 (10,7%)			6 (12,8%)			8 (9,5%)		
Allein erziehend	131	28 (21,4%)		47	7 (14,9%)		84	21 (25,0%)		0,192
Schulabschluss	131			47			84			<0,001
Hauptschule		21 (16,0%)			1 (2,1%)			20 (23,8%)		
10. Klasse		44 (33,6%)			12 (25,6%)			32 (38,1%)		
Fachhochschulreife		4 (3,1%)			1 (2,1%)			3 (3,6%)		
Abitur		53 (40,5%)			31 (66,0%)			22 (26,2%)		
Sonstige		3 (2,3%)			2 (4,3%)			1 (1,2%)		
kein Schulabschluss		6 (4,6%)			0 (0,0%)			6 (7,2%)		
Berufs-/Hochschulausbildung	131			47			84			<0,001
Lehre		37 (28,2%)			10 (21,3%)			27 (32,1%)		
Berufsfachschule		10 (7,6%)			2 (4,3%)			8 (9,5%)		
Fachschule		11 (8,4%)			3 (6,4%)			8 (9,5%)		
Fachhochschule		11 (8,4%)			8 (17,0%)			3 (3,6%)		
Universität, Hochschule		33 (25,2%)			20 (42,6%)			13 (15,5%)		
Anderer Abschluss		5 (3,8%)			1 (2,1%)			4 (4,8%)		
Noch in beruflicher Ausbildung		2 (1,5%)			1 (2,1%)			1 (1,2%)		
Kein beruflicher Abschluss		22 (16,8%)			2 (4,3%)			20 (23,8%)		
Erwerbstätig	131	66 (50,4%)		47	28 (59,6%)		84	38 (45,2%)		0,146
Schichtindex	131			47			84			<0,001
Unterschicht		31 (23,7%)			2 (4,3%)			29 (34,5%)		
Mittelschicht		51 (38,9%)			17 (36,2%)			34 (40,5%)		
Oberschicht		49 (37,4%)			28 (59,6%)			21 (25,0%)		

die Therapie und derer Weiterempfehlungsausmaß von höherer Signifikanz. Selbst von einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis betroffen war mindestens ein Eltenteil bei 71,8% der an der Studie teilnehmenden Kinder. In der homöopathischen Gruppe lag die familiäre Disposition bei 76,6% (36 von 47 Kindern), in der Vergleichsgruppe bei 69,0% (58 von 84 Kindern; p=0,421).

Tabelle 3.10: Monatliches Haushaltsnettoeinkommen der Eltern

ITT	Gesamt (n=91) n(%)	Homöopathiegruppe (n=38) n(%)	Konventionelle Gruppe (n=61) n(%)	p-Wert
Haushaltsnettoeinkommen				<0,001
unter 1000 €	14 (14,1%)	3 (7,9%)	11 (18,0%)	
1000-1500 €	25 (25,3%)	4 (10,5%)	21 (34,4%)	
1500-2000 €	18 (18,2%)	9 (23,7%)	9 (14,8%)	
2000-2500 €	16 (16,2%)	3 (7,9%)	13 (21,3%)	
2500-3000 €	11 (11,1%)	7 (18,4%)	4 (6,6%)	
3000-4000 €	11 (11,1%)	8 (21,1%)	3 (4,9%)	
über 4000 €	4 (4,0%)	4 (10,5%)	0 (0,0%)	

Tabelle 3.11: Einfluss der Atopischen Dermatitis des Kindes auf die Eltern und Erwartungshaltung der Eltern

ITT	Gesamt		Homöopathiegruppe		Konventionelle Gruppe		p-Wert			
	n	mw±sd/n(%)	Median	n	mw±sd/n(%)	Median				
Arbeitsausfall in vorangegangenen 12 Monaten durch AD des Kindes	12	131 3 (2,3%)	4,00	47	2 (4,3%)	4,00	84	1 (1,2%)	0,570	
Langfristige Arbeitszeitreduzierung durch AD des Kindes	128	3 (2,3%)	4,00	47	2 (4,3%)	4,00	81	1 (1,2%)	0,554	
Erwartete Beschwerdelinderung durch Therapie (0-6)*	129	3,98±1,26	4,00	46	4,35±1,23	4,00	83	3,77±1,23	4,00	0,013
Weiterempfehlung der Therapie (0-6)#	124	4,36±1,45	4,00	43	4,74±1,36	5,00	81	4,16±1,45	4,00	0,024

* 0=gar nicht sicher, 6=ganz sicher # 0=auf gar keinen Fall, 6=auf jeden Fall

3.4 Intervention

In der Homöopathiegruppe suchten Eltern mit ihren Kindern häufiger den Therapeutenkontakt als in der konventionellen (Tabelle 3.12). Im Durchschnitt kontaktierte jeder Patient im gesamten Behandlungsjahr $0,94 \pm 1,46$ (Median 0,00; 95% KI: 0,51;1,36; Min.-Max:0-6) telefonisch den behandelnden Homöopathen. Erstverschlimmerungen traten nach Angaben der homöopathischen Prüfarzte in 52% der Fälle (n=25) auf.

Tabelle 3.12: Häufigkeiten der Patientenkontakte beim Studienarzt (Arztangaben)

ITT	Homöopathiegruppe					Konventionelle Gruppe					p-Wert
	n	mw \pm sd	Median	95% KI	Min.- Max.	n	mw \pm sd	Median	95% KI	Min.- Max.	
Gesamt	48	7,58 \pm 5,64	6,00	5,94;9,22	1-22	87	5,67 \pm 5,38	4,00	4,52;6,81	1-28	0,054
1. Behandlungshalbjahr	48	5,81 \pm 4,01	5,00	4,65;6,98	1-18	87	4,59 \pm 4,01	4,00	3,73;5,44	1-20	0,092
2. Behandlungshalbjahr	34	2,50 \pm 3,09	1,00	1,42;3,58	0-11	61	1,54 \pm 2,20	1,00	0,98;2,10	0-9	0,116

Eine Auflistung der von den Patienten gebrauchten Medikamente, gruppiert nach Hauptwirkstoffen, findet sich in Tabelle 3.13 (unadjustierte Analyse). Die Verteilung der Medikamentenanwendung war in beiden Gruppen unterschiedlich. Cortisonhaltige Präparate wurden über die gesamte Studiendauer in der konventionellen Gruppe signifikant häufiger verwandt als in der homöopathischen. In dieser kamen andere Immunsuppressiva, topische Calcineurininhibitoren, im Zeitraum 12 Monate vor Studienbeginn vermehrt (bei 38% der Kinder) zur Anwendung (konventionelle Gruppe: 31%). Zu beobachten war in beiden Gruppen eine Reduktion des Gebrauchs von topischen immunmodulierend wirkenden Medikamenten. So wurden nach 6 Monaten nur noch 11% der Homöopathiegruppe und 29% der konventionellen Gruppe mit Calcineurininhibitoren behandelt. Selten wurden andere alternative Therapien gewählt. (Homöopathiegruppe: 1 Patient Bioresonanztherapie, 1 Patient Symbioselenkung; konventionelle Gruppe: 2 Patienten Bioresonanztherapie, 6 Patienten Homöopathie, 2 Patienten Symbioselenkung).

Tabelle 3.13: Medikamentenanwendung* (Patientenangaben)

ITT	Homöopathiegruppe n(%)			Konventionelle Gruppe n(%)			p-Wert		
	Baseline (n=47)	6 Monate (n=45)	12 Monate (n=32)	Baseline (n=84)	6 Monate (n=75)	12 Monate (n=51)	Baseline	6 Monate	12 Monate
Medikamente (gesamt)	42(89,4%)	36(80,0%)	21(65,6%)	71(84,5%)	61(81,3%)	34(66,7%)	0,598	1,000	1,000
Cortisonhaltige Medikamente	12(25,5%)	1 (2,2%)	2 (6,3%)	40(47,6%)	29(38,7%)	13(25,5%)	0,016	<0,001	0,039
Antihistaminika	9(19,1%)	6(13,3%)	2 (6,3%)	18(21,4%)	13(17,3%)	6(11,8%)	0,825	0,616	0,477
Antinfektiva	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,4%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0,536	1,000	
Harnstoffpräparate	2 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13(15,5%)	3 (4,0%)	0 (0,0%)	0,083	0,291	
Symbioselenkungsmittel	1 (2,1%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	1,000	0,375	1,000
Immunsuppressiva (Calcineurininhibitoren)	18(38,3%)	5(11,1%)	5(15,6%)	26(31,0%)	22(29,3%)	16(31,4%)	0,443	0,024	0,127
Pantothensäurederivate	2 (4,3%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,292	0,375	
Sonstige	14(29,8%)	11(24,4%)	6(18,8%)	15(17,9%)	13(17,3%)	9(17,6%)	0,129	0,356	1,000

* ATC-Codes siehe Tabelle A.1

3.5 Hauptergebnisse

3.5.1 Primärer Zielparameter

3.5.1.1 Hauptanalyse

Primärer Zielparameter der Hauptanalyse nach 6 Monaten war der SCORAD (Abbildung 3.4). Adjustiert analysiert (adjustiert für behandelnden Arzt, Art der Behandlung, Baseline-SCORAD, Alter und Geschlecht, Sozialindex, TIS-Score und Erwartungshaltung) ließen sich keine signifikanten Gruppendifferenzen feststellen (SCORAD Homöopathiegruppe: $22,49 \pm 3,02$ (mw \pm se), 95% KI: 15,46;29,51 und konventionelle Gruppe: $18,20 \pm 2,31$, 95% KI: 12,43;23,96; $p=0,290$).

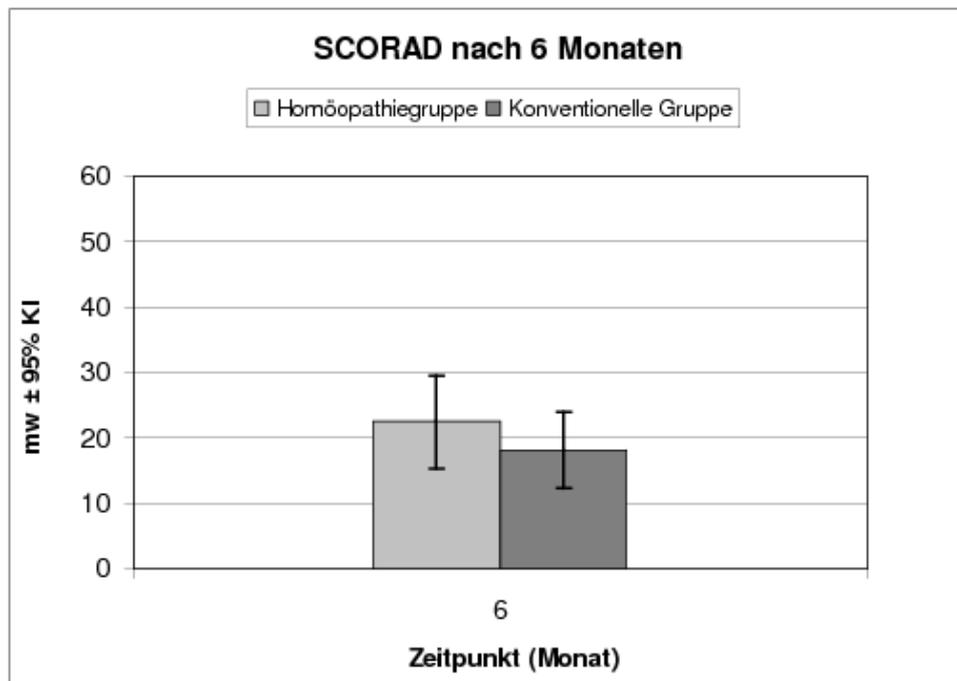


Abbildung 3.4: SCORAD nach 6 Monaten

3.5.1.2 Sensitivitätsanalysen

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:

- (a) Adjustierung mit dem Propensity Score
- (b) Ersetzen fehlender Werte (LVCF, Multiple Imputation)
- (c) Analyse der Per-Protocol-Population
- (d) Erweiterung des primären Modells auf 2 Messzeitpunkte (6 und 12 Monate)
- (e) Anwendung des primären Modells, jedoch mit verschiedenen der dort angegebenen Adjustierungsvariablen

Eine Ergebnisdarstellung der Sensitivitätsanalysen (a) - (d) findet sich in Tabelle 3.14. Alle Sensitivitätsanalysen ähneln der primären Analyse, bestätigen diese und die Stabilität des Ergebnisses.

Tabelle 3.14: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

ITT/PP	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	n	mw±sd	95% KI	
Propensity Score	48	22,85±3,04	16,26;29,43	87	17,50±2,26	12,44;22,56	0,202
Ersetzen fehlender Werte							
LVCF*	48	21,40±2,82	12,18;30,63	87	18,24±2,24	9,77;26,70	0,430
Multiple Imputation	48	22,60±2,73	17,19;28,01	87	17,63±2,03	13,60;21,66	0,184
Per-Protocol-Analyse	40	22,95±3,38	14,84;31,05	69	18,73±2,75	11,81;25,65	0,357
Model über 2 Messzeitpunkte							
6 Monate	45	22,94±2,92	17,00;28,88	78	18,75±2,88	12,85;24,65	0,198
12 Monate	33	18,20±2,30	13,49;22,92	51	18,32±2,30	13,60;23,04	0,904

* LVCF: Last value carried forward

Ein Modell mit Berücksichtigung beider Messzeitpunkt (6 und 12 Monate) zeigt im Mittelwert eine Annäherung beider Gruppen eher nach 12 als nach 6 Monaten. Eine Änderung der Adjustierungsvariablen im primären Modell beeinflusste die Ergebnisse kaum (Sensitivitätsanalyse (e)).

3.5.2 Sekundäre Zielparameter

3.5.2.1 Vergleiche zwischen den Gruppen

Bezogen auf den SCORAD-Baselinewert lagen zum Messzeitpunkt 6 Monate die adjustierten 33%-Responderraten bei den homöopathisch behandelten Patienten bei 52,6%, während die der konventionell behandelten Kinder bei 59,6% ($p=0,283$) lagen. Zum letzten Messzeitpunkt (nach 12 Monaten) konnten Responderraten in der homöopathischen Gruppe von 61,4% und in der konventionellen Gruppe auf 51,0% beobachtet werden ($p=0,447$). Nach 6 Monaten wurde bei 22,5% der Homöopathiegruppe und bei 32,0% der konventionellen Gruppe eine mindestens 50%-ige Besserung des SCORAD festgestellt ($p=0,247$). Am Ende des Beobachtungszeitraums lag der Anteil der 50%-Responder unter den Homöopathiepatienten bei 24,3%, in der Vergleichsgruppe bei 31,2% ($p=0,564$).

Eine zusätzliche Dokumentation des Hautzustandes, des Juckreizes und der AD begründeten Schlafstörungen beinhaltete das Wochentagebuch. Verlaufsbeschreibungen der genannten Parameter (adjustiert) zeigen Abbildung 3.5, 3.6 und 3.7.

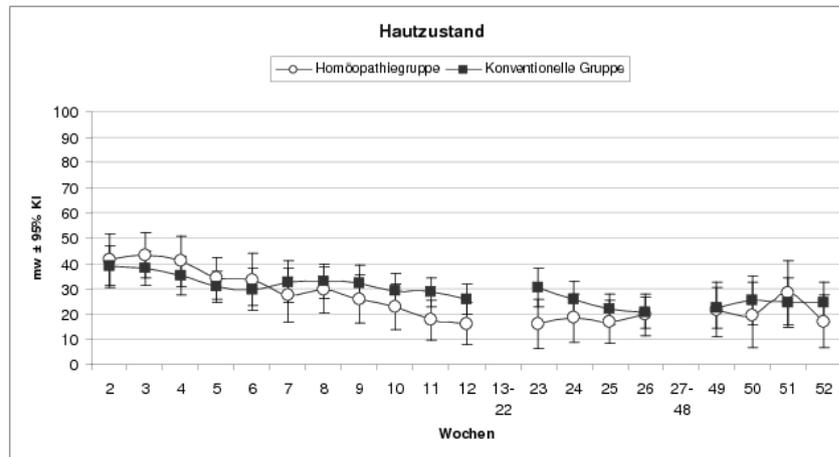


Abbildung 3.5: Entwicklung des Hautzustandes in beiden Therapiegruppen (Angaben Patientenbuch)

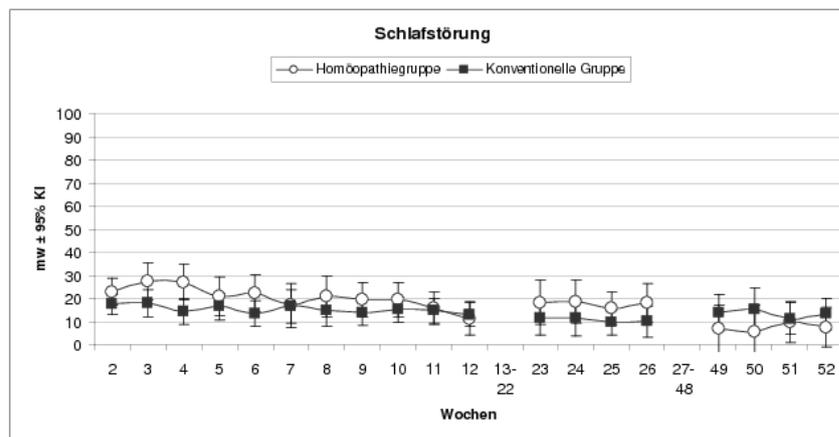


Abbildung 3.6: Entwicklung der Schlafstörungen in beiden Therapiegruppen (Angaben Patientenbuch)

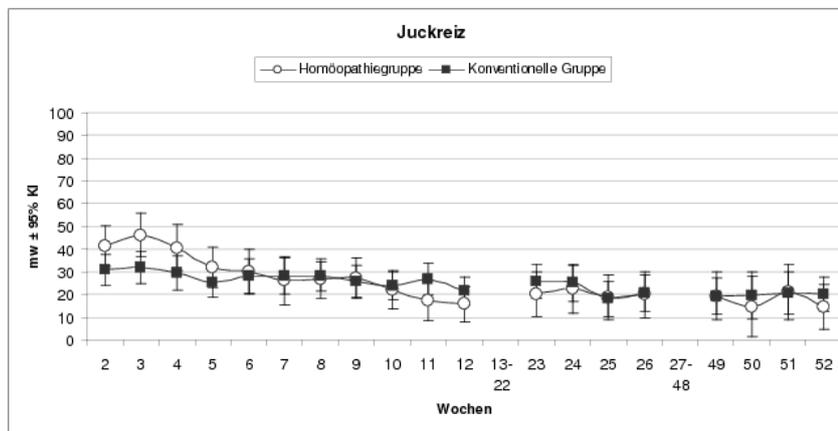


Abbildung 3.7: Entwicklung des Juckreizes in beiden Therapiegruppen (Angaben Patientenbuch)

Tabelle 3.15: SCORAD nach 12 Monaten und SCORAD-Subskalen nach 6 und 12 Monaten *

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	n	mw±sd	95% KI	
Summenscore							
12 Monate	33	17,41±3,01	11,37;23,45	51	17,29±2,31	12,65;21,92	0,974
Ausbreitung der Hautläsion							
6 Monate	45	14,79±3,47	7,90;21,67	78	8,42±2,74	2,97;13,86	0,146
12 Monate	33	6,34±1,97	2,39;10,29	51	7,37±1,51	4,34;10,40	0,667
Intensität der Hautläsion							
6 Monate	45	4,41±0,46	3,49;5,33	78	3,48±0,33	2,82;4,13	0,123
12 Monate	33	3,98±0,56	2,86;5,10	51	3,73±0,43	2,87;4,60	0,723
Subjektive Symptome							
6 Monate	45	4,48±0,87	2,76;6,20	78	3,62±0,69	2,25;4,99	0,431
12 Monate	33	2,19±0,77	0,63;3,74	51	3,14±0,57	2,00;4,27	0,306

* Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigt Tabelle 3.15 für adjustierte Werte des 12 Monats-SCORAD (Homöopathiegruppe: $17,41 \pm 3,01$ (mw \pm se), 95% KI: 11,37;23,45 und konventionelle Gruppe: $17,29 \pm 2,31$, 95% KI: 12,65;21,92; $p=0,974$) und dessen Subskalen zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate. Eine SCORAD-Verbesserung gab es in der homöopathischen Gruppe zwischen 6 und 12 Monat (siehe Abbildung 3.8).

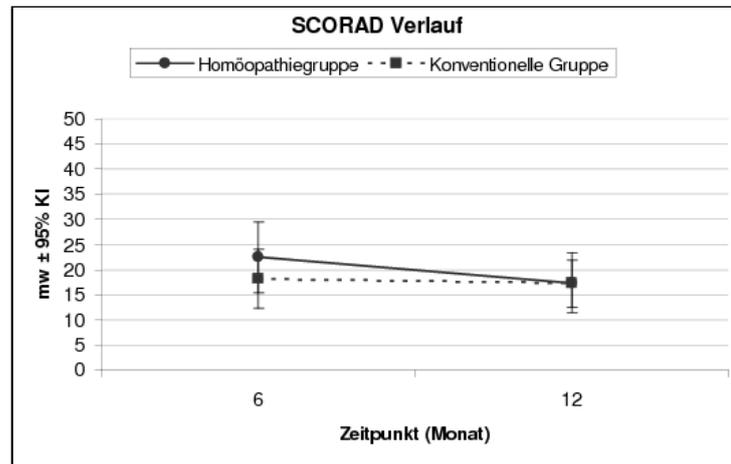


Abbildung 3.8: SCORAD-Verlauf 6 und 12 Monate (adjustiert)

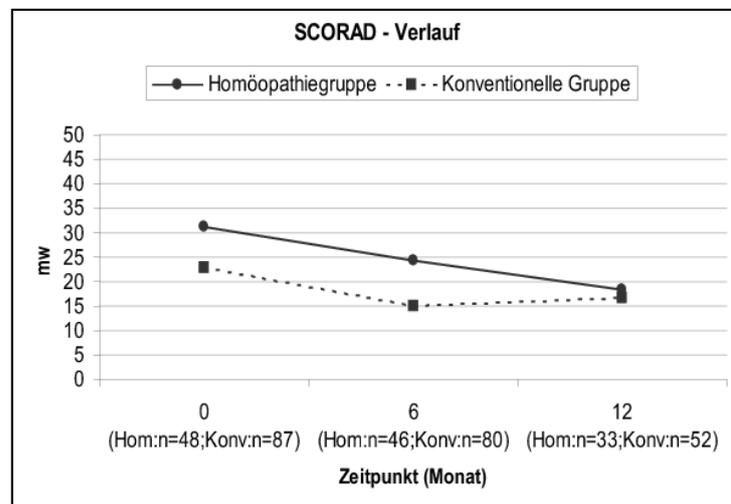


Abbildung 3.9: SCORAD-Verlauf 0-12 Monate (unadjustiert)

Abbildung 3.9 vermittelt einen Eindruck der unadjustierten Daten und stellt die SCORAD-Gruppenverläufe und die zu Beginn der Studie bestehende SCORAD-Differenz dar. Eine Patientenzuordnung zu den Behandlungsgruppen durch die Raterinnen zum mittleren Messzeitpunkt fiel in 50,8% der Fälle richtig, in 3,2% falsch aus. 46% der Patienten konnten nicht zugeordnet werden („weiß nicht“).

Für die im folgenden genannten Parameter waren keine signifikanten Gruppenunterschiede festzustellen. So unterschieden sich Allgemeinbefinden, Hautzustand, Juckreiz und Schlafstörung (Tabelle 3.16, Angaben aus Patientenfragebogen) zu keinen Messzeitpunkten signifikant. Sowohl die Lebensqualität der Eltern (Tabelle 3.17) als auch die der Kinder (Tabelle 3.18) wurde zu beiden Messzeitpunkten 6 und 12 Monate in beiden Gruppen in etwa gleich beurteilt, ebenso wie die medizinische Versorgung oder die Einstellung der Eltern zu der Erkrankung ihres Kindes. Die Parameter Psychosomatisches Verhalten und Auswirkung auf Sozialleben jedoch beurteilten die Eltern der homöopathisch behandelten Kinder nach 12 Monaten tendenziell besser.

Tabelle 3.16: Patientenangaben[#] zu Hautzustand, Juckreiz, Schlafstörung und Allgemeinbefinden nach 6 und 12 Monaten (Fragebogen)^{*}

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	n	mw±sd	95% KI	
Hautzustand (VAS 0-100)							
6 Monate	44	24,06±4,18	15,76;32,37	69	23,48±3,05	17,40;29,56	0,912
12 Monate	31	23,35±4,72	13,86;32,84	50	23,30±3,46	16,35;30,24	0,992
Juckreiz (VAS 0-100)							
6 Monate	44	25,93±5,41	15,18;36,68	72	23,81±4,34	15,19;32,44	0,756
12 Monate	32	16,27±4,72	6,79;25,75	50	19,00±3,55	11,89;26,12	0,634
Schlafstörung (VAS 0-100)							
6 Monate	44	18,51±4,65	9,25;27,76	72	13,21±3,77	5,71;20,71	0,368
12 Monate	32	9,28±4,59	0,06;18,51	50	12,39±3,52	5,33;19,45	0,578
Allgemeines Befinden (VAS 0-100)							
6 Monate	44	16,70±3,80	9,14;24,25	70	19,27±2,97	13,36;25,18	0,589
12 Monate	32	18,94±4,78	9,35;28,54	50	18,66±3,69	11,25;26,08	0,962

^{*} Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt

[#] hohe Werte entsprechen schlechten Befunden

Tabelle 3.17: Lebensqualität* der Eltern[#]

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	n	mw±sd	95% KI	
Psychosomatisches Verhalten							
6 Monate	44	70,82±2,52	65,80;75,83	72	69,38±1,82	65,76;73,00	0,650
12 Monate	32	75,78±2,81	70,13;81,42	50	69,72±2,04	65,62;73,82	0,080
Auswirkungen auf Sozialleben							
6 Monate	44	88,83±1,82	85,21;92,45	72	87,18±1,39	84,41;89,94	0,469
12 Monate	32	93,13±2,18	88,75;97,52	50	87,97±1,59	84,78;91,15	0,056
Zufriedenheit mit med. Versorgung							
6 Monate	43	77,99±3,38	71,27;84,70	72	72,71±2,52	67,70;77,72	0,215
12 Monate	31	80,90±3,88	73,10;88,70	50	75,07±2,91	69,23;80,92	0,212
Emotionaler Umgang mit Erkrankung							
6 Monate	44	78,20±3,25	71,74;84,65	72	77,89±2,58	72,75;83,02	0,940
12 Monate	32	81,46±2,72	76,00;86,91	50	82,72±2,00	78,70;86,73	0,702
Akzeptanz der Erkrankung							
6 Monate	44	79,02±3,80	71,46;86,58	72	76,06±2,94	70,28;91,92	0,536
12 Monate	32	85,28±3,17	78,91;91,65	50	82,43±2,39	77,63;87,22	0,460

* hohe Werte: hohes Maß an Lebensqualität (0 bis 100)

[#] Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt

Tabelle 3.18: Lebensqualität* der Kinder – CDLQI^{#%}

ITT		Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert	
		n	mw	95% KI	n	mw	95% KI		
Summenscore (0-30)		6 Monate	26	2,12	1,29;3,49	44	1,94	1,19;3,18	0,825
		12 Monate	18	2,62	1,67;4,09	24	1,99	1,28;3,11	0,476
Symptome und Gefühle (0-6)		6 Monate	26	1,15	0,76;1,73	44	0,69	0,41;1,16	0,174
		12 Monate	18	1,15	0,68;1,95	24	0,98	0,66;1,45	0,678
Freizeit (0-9)		6 Monate	26	0,19	0,06;0,59	44	0,17	0,09;0,32	0,922
		12 Monate	18	0,39	0,21;0,72	24	0,23	0,07;0,71	0,389
Schlaf (0-3)		6 Monate	26	0,13	0,03;0,48	44	0,19	0,07;0,50	0,646
		12 Monate	18	0,30	0,10;0,90	24	0,06	0,01;0,41	0,213
Behandlung (0-3)		6 Monate	26	0,27	0,10;0,71	44	0,64	0,37;1,11	0,115
		12 Monate	18	0,39	0,18;0,87	24	0,65	0,43;0,99	0,319

* hohe Werte: niedriges Maß an Lebensqualität (0 bis 30) [#] (nur 3- bis 16-Jährige)

[%] Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt

Das Modell fand für die Subskalen „Schule und Ferien“ sowie „Persönliche Beziehung“ keine Anwendung. Tabelle 3.19 zeigt adjustiert die durchschnittliche Medikamentenanzahl. Der Gruppenvergleich zeigte für die mittlere Anzahl der gesamten gebrauchten Medikamente keine Unterschiede. Tendenziell wurden nach 6 und 12 Monaten in der homöopathischen Gruppe, verglichen mit der konventionellen, weniger cortisonhaltige Medikamente angewendet. Auch Calcineurininhibitoren wurden in der Homöopathiegruppe nach 6 und 12 Monaten signifikant weniger genutzt als in der konventionellen Gruppe. Für die mittlere Anzahl aller verwendeten Medikamente zeigte sich jedoch kein Gruppenunterschied.

Tabelle 3.19: Durchschnittliche Medikamentenanzahl nach ATC-Kodierungen[#] klassifiziert (Patientenangaben)^{*}

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw	95% KI	n	mw	95% KI	
Medikamente Gesamt							
6 Monate	44	1,50	1,15;1,96	72	2,11	1,55;2,88	0,104
12 Monate	32	1,04	0,70;1,55	50	1,51	1,05;2,17	0,153
Cortisonhaltige Medikamente							
6 Monate	44	0,04	0,01;0,28	72	0,30	0,18;0,50	0,064
12 Monate	32	0,05	0,01;0,23	50	0,24	0,14;0,40	0,054
Antihistaminika							
6 Monate	44	0,13	0,06;0,28	72	0,12	0,04;0,37	0,882
12 Monate	32	0,04	0,01;0,15	50	0,04	0,01;0,11	0,929
Immunsuppressiva(Calcineurininhibitoren)							
6 Monate	44	0,11	0,04;0,26	72	0,29	0,15;0,56	0,048
12 Monate	32	0,11	0,06;0,24	50	0,30	0,15;0,60	0,005
Sonstige							
6 Monate	44	0,25	0,12;0,52	72	0,26	0,13;0,52	0,932
12 Monate	32	0,17	0,09;0,35	50	0,19	0,13;0,28	0,802

^{*} Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt

[#] ATC-Codes siehe Tabelle A.1

Eine Einschätzung der Therapie der zurückliegenden 12 Monate auf einer visuellen Analogskala von 0 - 100 (0=sehr wirksam, 100=unwirksam) durch die Eltern ergab keine signifikanten Gruppendifferenzen (Homöopathiegruppe: $27,88 \pm 4,80$ (mw \pm se), 95% KI 18,34;37,42; konventionelle Gruppe: $26,79 \pm 3,60$, 95% KI 19,62;33,96, $p=0,858$).

3.5.2.2 Prä-post-Vergleiche innerhalb der Gruppen

Signifikant verbessert hatte sich nach 6 und 12 Monaten, beide Gruppen betreffend, der SCORAD und dessen Subskalen gegenüber den Ausgangswerten (Tabellen 3.20 und 3.21).

Tabelle 3.20: Differenzen* SCORAD gegenüber Baseline (Homöopathiegruppe)

ITT		Homöopathiegruppe			
		n	mw	95% KI	p-Wert
Summenscore	Baseline - Monat 6	46	7,03±16,88	2,02;12,04	0,007
	Baseline - Monat 12	33	9,06±15,03	3,74;14,39	0,002
Ausbreitung der Hautläsion	Baseline - Monat 6	46	7,57±20,49	1,49;13,65	0,016
	Baseline - Monat 12	33	9,52±14,23	4,47;14,57	<0,001
Intensität der Hautläsion	Baseline - Monat 6	46	0,96±3,11	0,03;1,88	0,042
	Baseline - Monat 12	33	1,06±2,98	0,00;2,12	0,049
Subjektive Symptome	Baseline - Monat 6	46	2,17±4,93	0,71;3,63	0,005
	Baseline - Monat 12	33	3,45±5,03	1,66;5,23	<0,001

* Positive Werte bedeuten Besserung

Tabelle 3.21: Differenzen* SCORAD gegenüber Baseline (konventionelle Gruppe)

ITT		konventionelle Gruppe			
		n	mw±sd	95% KI	p-Wert
Summenscore	Baseline - Monat 6	80	7,40±12,57	4,60;10,20	<0,001
	Baseline - Monat 12	52	6,92±13,89	3,05;10,79	<0,001
SCORAD Ausbreitung der Hautläsion	Baseline - Monat 6	80	6,47±15,16	3,10;9,85	<0,001
	Baseline - Monat 12	52	8,77±15,87	4,36;13,19	<0,001
SCORAD Intensität der Haut	Baseline - Monat 6	80	1,08±2,51	0,52;1,63	<0,001
	Baseline - Monat 12	52	0,83±2,55	0,12;1,54	0,023
SCORAD Subjektive Symptome	Baseline - Monat 6	80	2,34±4,72	1,29;3,39	<0,001
	Baseline - Monat 12	52	2,27±5,75	0,67;3,87	0,006

* Positive Werte bedeuten Besserung

Tabelle 3.22: Differenzen Hautzustand, Juckreiz, Schlafstörung und Allgemeines Befinden gegenüber Baseline* (Patientenangaben, Homöopathiegruppe)

ITT		Homöopathiegruppe			p-Wert
		n	mw±sd	95% KI	
Hautzustand (VAS 0-100)	Baseline - Monat 6	45	32,64±32,97	22,74;42,55	<0,001
	Baseline - Monat 12	31	31,39±35,58	18,34;44,44	<0,001
Juckreiz (VAS 0-100)#	Baseline - Monat 6	45	27,69±30,29	18,59;36,79	<0,001
	Baseline - Monat 12	32	31,13±34,35	18,74;43,51	<0,001
Schlafstörung (VAS 0-100)#	Baseline - Monat 6	45	8,84±31,57	-0,64;18,33	0,067
	Baseline - Monat 12	32	16,06±30,05	5,23;26,90	0,005
Allg. Befinden (VAS 0-100)#	Baseline - Monat 6	45	8,31±25,25	0,73;15,90	0,033
	Baseline - Monat 12	32	8,16±31,79	-3,31;19,62	0,157

* Positive Werte bedeuten Besserung

hohe Werte entsprechen schlechten Befunden

Tabelle 3.23: Differenzen# Hautzustand, Juckreiz, Schlafstörung und Allgemeines Befinden gegenüber Baseline (Patientenangaben, konventionelle Gruppe)*

ITT		konventionelle Gruppe			p-Wert
		n	mw±sd	95% KI	
Hautzustand (VAS 0-100)	Baseline - Monat 6	70	29,19±29,59	22,13;36,24	<0,001
	Baseline - Monat 12	50	39,50±27,65	23,78;39,50	<0,001
Juckreiz (VAS 0-100)%	Baseline - Monat 6	73	28,84±34,19	20,86;36,81	<0,001
	Baseline - Monat 12	50	35,02±34,57	25,20;44,85	<0,001
Schlafstörung (VAS 0-100)%	Baseline - Monat 6	73	12,19±26,92	5,91;18,47	<0,001
	Baseline - Monat 12	50	17,32±33,62	7,77;26,87	<0,001
Allg. Befinden (VAS 0-100)%	Baseline - Monat 6	71	13,62±30,15	6,48;20,76	<0,001
	Baseline - Monat 12	50	15,42±26,33	7,94;22,90	<0,001

* Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt

Positive Werte bedeuten Besserung

% hohe Werte entsprechen schlechten Befunden

Ebenso die mittels visueller Analogskalen bestimmten subjektiven Parameter, Hautzustand, Juckreiz, Schlafstörung und Allgemeines Befinden, wurden positiver beurteilt (Tabellen 3.22 und 3.23). Die Verbesserung aller genannten Parameter war bis auf die Bewertung des Allgemeinen Befindens und der Schlafstörungen durch die homöopathische Gruppe statistisch signifikant.

Tabelle 3.24: Differenzen* Lebensqualität der Eltern gegenüber Baseline (Homöopathiegruppe)

ITT	Homöopathiegruppe			
	n	mw±sd	95% KI	p-Wert
Psychosomatisches Verhalten				
Baseline - Monat 6	45	-4,51±14,11	-8,74;-0,27	0,038
Baseline - Monat 12	32	-9,38±13,55	-14,26;-4,49	<0,001
Auswirkungen auf Sozialleben				
Baseline - Monat 6	45	-1,85±10,07	-4,88;1,17	0,224
Baseline - Monat 12	32	-7,29±13,88	-12,30;-2,29	0,006
Zufriedenheit mit med. Versorgung				
Baseline - Monat 6	43	-12,67±23,56	-19,93;-5,42	0,001
Baseline - Monat 12	31	-13,87±29,23	-24,59;-3,15	0,013
Emotionaler Umgang mit Erkrankung				
Baseline - Monat 6	45	-3,61±18,49	-9,17;1,94	0,197
Baseline - Monat 12	32	-7,23±17,18	-13,42;-1,03	0,024
Akzeptanz der Erkrankung				
Baseline - Monat 6	44	-13,92±23,07	-20,93;-6,91	<0,001
Baseline - Monat 12	32	-14,06±21,00	-21,63;-6,49	<0,001

* negative Werte entsprechen einer Erhöhung der Lebensqualität

Eine deutliche Verbesserung der Lebensqualitätsparameter ist für die Eltern der homöopathisch behandelten Kinder in Tabelle 3.24 und für die der konventionell therapierten in Tabelle 3.25 aufgeführt. Nicht das Signifikanzniveau erreichte in der Homöopathiegruppe zum Erhebungszeitpunkt 6 Monate und in der konventionellen Gruppe zum Zeitpunkt 12 Monate die Subskala „Auswirkungen auf das Sozialleben“. Der „Emotionale Umgang mit der Erkrankung“ der homöopathischen Eltern hatte sich nach 6 Monaten gebessert.

Tabelle 3.25: Differenzen* Lebensqualität der Eltern gegenüber Baseline (konventionelle Gruppe)

ITT	konventionelle Gruppe			
	n	mw±sd	95% KI	p-Wert
Psychosomatisches Verhalten				
Baseline - Monat 6	73	-5,86±18,26	-10,12;-1,60	0,008
Baseline - Monat 12	50	-5,94±17,67	-10,97;-0,92	0,021
Auswirkungen auf Sozialleben				
Baseline - Monat 6	73	-2,11±10,65	-4,60;0,37	0,095
Baseline - Monat 12	50	-1,75±10,31	-4,68;1,18	0,236
Zufriedenheit mit med. Versorgung				
Baseline - Monat 6	73	-5,27±17,58	-9,38;-1,17	0,012
Baseline - Monat 12	50	-7,10±20,36	-12,89;-1,32	0,017
Emotionaler Umgang mit Erkrankung				
Baseline - Monat 6	73	-8,13±18,45	-12,44;-3,83	<0,001
Baseline - Monat 12	50	-9,63±16,67	-14,36;-4,89	<0,001
Akzeptanz der Erkrankung				
Baseline - Monat 6	73	-7,02±23,57	-12,52;-1,52	0,013
Baseline - Monat 12	50	-13,00±22,30	-19,34;-6,66	<0,001

* negative Werte entsprechen einer Erhöhung der Lebensqualität

Auch die Lebensqualitätsparameter der Kinder beider Gruppen besserten sich im Summen Score nach 6 Monaten signifikant. Von Signifikanz war auch der Score nach 12 Monaten in der konventionellen Gruppe, nicht jedoch in der homöopathischen Gruppe (Tabellen 3.26 und 3.27). Von homöopathischen und konventionellen Kindern signifikant positiver bewertet wurde nach 6 und 12 Monaten die Subskala „Symptome und Gefühle“. Deutlich verbessert hatten sich in der konventionellen Gruppe nach 6 Monaten die Summenskala „Schule und Ferien“ und zu jedem Erhebungszeitpunkt der Unterpunkt „Schlaf“.

Tabelle 3.26: Differenzen* Lebensqualität der Kinder gegenüber Baseline (Homöopathiegruppe)

ITT		Homöopathiegruppe			
		n	mw±sd	95% KI	p-Wert
Summen Score	Baseline - Monat 6	27	1,78±2,90	0,63;2,93	0,004
	Baseline - Monat 12	18	1,22±3,17	-0,36;2,80	0,121
Symptome und Gefühle	Baseline - Monat 6	27	0,85±1,32	0,33;1,37	0,003
	Baseline - Monat 12	18	0,72±1,32	0,07;1,38	0,032
Freizeit	Baseline - Monat 6	27	0,48±1,40	-0,07;1,03	0,085
	Baseline - Monat 12	18	0,33±1,24	-0,28;0,95	0,269
Schule und Ferien	Baseline - Monat 6	27	0,04±0,52	-0,17;0,24	0,713
	Baseline - Monat 12	18	0,17±0,79	-0,22;0,56	0,381
Persönliche Beziehung	Baseline - Monat 6	27	0,04±0,52	-0,17;0,24	0,713
	Baseline - Monat 12	18	-0,11±0,58	-0,40;0,18	0,430
Schlaf	Baseline - Monat 6	27	0,19±0,83	-0,15;0,52	0,259
	Baseline - Monat 12	18	0,17±0,62	-0,14;0,47	0,269
Behandlung	Baseline - Monat 6	27	0,19±0,83	-0,15;0,52	0,259
	Baseline - Monat 12	18	-0,06±0,80	-0,46;0,34	0,773

* positive Werte entsprechen einer Erhöhung der Lebensqualität

Tabelle 3.27: Differenzen* Lebensqualität der Kinder gegenüber Baseline (konventionelle Gruppe)

ITT		konventionelle Gruppe			
		n	mw±sd	95% KI	p-Wert
Summen Score	Baseline - Monat 6	46	2,74±4,16	1,50;3,97	<0,001
	Baseline - Monat 12	25	1,36±3,04	0,11;2,61	0,035
Symptome und Gefühle	Baseline - Monat 6	46	1,37±1,81	0,83;1,91	<0,001
	Baseline - Monat 12	25	0,76±1,67	0,07;1,45	0,032
Freizeit	Baseline - Monat 6	46	0,37±1,34	-0,03;0,77	0,068
	Baseline - Monat 12	25	0,00±1,89	-0,78;0,78	1,000
Schule und Ferien	Baseline - Monat 6	46	0,17±0,57	0,00;0,34	0,044
	Baseline - Monat 12	25	0,12±0,53	-0,10;0,34	0,265
Persönliche Beziehung	Baseline - Monat 6	46	0,20±0,98	-0,10;0,49	0,183
	Baseline - Monat 12	25	0,08±0,57	-0,16;0,32	0,491
Schlaf	Baseline - Monat 6	46	0,74±1,08	0,42;1,06	<0,001
	Baseline - Monat 12	25	0,56±1,04	0,13;0,99	0,013
Behandlung	Baseline - Monat 6	46	-0,11±1,16	-0,45;0,24	0,528
	Baseline - Monat 12	25	-0,16±1,14	-0,63;0,31	0,491

* positive Werte entsprechen einer Erhöhung der Lebensqualität

Tabelle 3.28 und Tabelle 3.29 zeigen nach 12 Monaten eine signifikante Reduzierung der gesamten Medikamentenanzahl innerhalb beider Gruppen. In der homöopathischen Gruppe war auch nach 6 Monaten die Abnahme aller verwendeten Medikamente statistisch signifikant. Cortisonhaltige Präparate kamen in der Homöopathiegruppe nach 6 Monaten und in der konventionellen nach 12 Monaten signifikant weniger zum Einsatz. Von Signifikanz war auch die Abnahme des Gebrauchs anderer Immunsuppressiva in der Homöopathiegruppe zu jeder Zeit, nicht jedoch in Gruppe der konventionell behandelten Kinder.

Tabelle 3.28: Differenzen Medikamentenanzahl entsprechend der ATC-Klassifikation gegenüber Baseline (Patientenangaben, Homöopathiegruppe)*

ITT	Homöopathiegruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	
Anzahl Medikamente Gesamt				
Baseline - Monat 6	45	0,76±1,85	0,20;1,31	0,009
Baseline - Monat 12	32	1,13±1,88	0,45;1,80	0,002
Anzahl Cortisonhaltige Medikamente				
Baseline - Monat 6	45	0,27±0,65	0,07;0,46	0,009
Baseline - Monat 12	32	0,13±0,55	-0,08;0,32	0,211
Anzahl Antihistaminika				
Baseline - Monat 6	45	0,04±0,37	-0,07;0,15	0,420
Baseline - Monat 12	32	0,03±0,40	-0,11;0,18	0,662
Anzahl Harnstoffpräparate				
Baseline - Monat 6	45	0,04±0,21	-0,02;0,11	0,160
Baseline - Monat 12	32	0,03±0,18	-0,03;0,10	0,325
Anzahl Symbioselenkungsmittel				
Baseline - Monat 6	45	0,02±0,34	-0,08;0,12	0,660
Baseline - Monat 12	32	0,06±0,35	-0,07;0,19	0,325
Anzahl Immunsuppressiva				
Baseline - Monat 6	45	0,33±0,60	0,15;0,51	<0,001
Baseline - Monat 12	32	0,28±0,58	0,07;0,49	0,010
Anzahl Pantothen säurederivate				
Baseline - Monat 6	45	0,02±0,15	-0,02;0,07	0,323
Baseline - Monat 12	32	0,06±0,25	-0,03;0,15	0,161
Anzahl Sonstige				
Baseline - Monat 6	45	-0,02±0,69	-0,23;0,19	0,830
Baseline - Monat 12	32	0,22±0,66	-0,02;0,46	0,070

* ATC-Codes siehe Tabelle A.1

Tabelle 3.29: Differenzen Medikamentenanzahl entsprechend der ATC-Klassifikation gegenüber Baseline (Patientenangaben, konventionelle Gruppe)*

ITT	konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	
Anzahl Medikamente Gesamt				
Baseline - Monat 6	73	0,23±1,96	-0,23;0,69	0,314
Baseline - Monat 12	50	1,02±2,18	0,40;1,64	0,002
Anzahl Cortisonhaltige Medikamente				
Baseline - Monat 6	73	-0,01±0,59	-0,15;0,12	0,843
Baseline - Monat 12	50	0,32±0,77	0,10;0,54	0,005
Anzahl Antihistaminika				
Baseline - Monat 6	73	0,05±0,60	-0,09;0,19	0,437
Baseline - Monat 12	50	0,22±0,71	0,02;0,42	0,033
Anzahl Antiinfektiva				
Baseline - Monat 6	73	0,01±0,12	-0,01;0,04	0,321
Baseline - Monat 12	50	0,00±0,00	0,00;0,00	
Anzahl Harnstoffpräparate				
Baseline - Monat 6	73	0,10±0,34	0,02;0,18	0,019
Baseline - Monat 12	50	0,18±0,39	0,07;0,29	0,002
Anzahl Symbioselenkungsmittel				
Baseline - Monat 6	73	0,00±0,00	0,00;0,00	
Baseline - Monat 12	50	0,02±0,32	-0,07;0,11	0,659
Anzahl Immunsuppressiva				
Baseline - Monat 6	73	0,00±0,60	-0,14;0,14	1,000
Baseline - Monat 12	50	0,12±0,59	-0,05;0,29	0,159
Anzahl Sonstige				
Baseline - Monat 6	73	-0,01±0,74	-0,19;0,16	0,874
Baseline - Monat 12	50	0,12±0,75	-0,09;0,33	0,261

* ATC-Codes siehe Tabelle A.1

3.6 Zusätzliche Analysen

3.6.1 Subgruppenanalysen

Eine Ergebnisdarstellungen der adjustierten Subgruppenanalysen für die Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren und für die > 3 Jahre zeigen die Tabellen 3.30, 3.31 3.32 und 3.33. Für die Parameter SCORAD, dessen Subskalen, VAS Hautzustand, VAS Juckreiz, VAS Schlafstörung und VAS Allgemeines Befinden waren zum Zeitpunkt 6 Monate keine signifikanten Gruppen-unterschiede feststellbar.

Tabelle 3.30: Hautzustand, Juckreiz, Schlafstörung und Allgemeines Befinden der Kinder 1 bis 3 Jahre (Patientenfragebogen 6 Monate)*

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	n	mw±sd	95% KI	
Hautzustand(VAS 0-100)#	21	33,58±5,99	21,43;45,72	44	27,91±3,87	20,05;35,76	0,393
Juckreiz(VAS 0-100)#	21	32,45±6,25	19,79;45,11	46	26,28±4,04	18,10;34,45	0,375
Schlafstörung(VAS 0-100)#	21	26,89±6,50	13,74;40,04	46	18,30±4,56	9,06;27,53	0,245
Allgemeines Befinden(VAS 0-100)#	21	15,13±4,86	5,28;24,97	45	20,96±3,32	14,22;27,70	0,285

* Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt # hohe Werte entsprechen schlechten Befunden

Tabelle 3.31: Hautzustand, Juckreiz, Schlafstörung und Allgemeines Befinden der Kinder >3 Jahre (Patientenfragebogen 6 Monate)*

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	n	mw±sd	95% KI	
Hautzustand (VAS 0-100)#	23	16,89±6,06	4,47;29,31	25	16,01±5,37	5,02;27,01	0,923
Juckreiz (VAS 0-100)#	23	16,44±5,73	4,72;28,16	26	12,58±5,01	2,34;22,83	0,653
Schlafstörung (VAS 0-100)#	23	7,13±3,14	0,71;13,56	26	4,78±2,75	-0,83;10,40	0,617
Allgemeines Befinden (VAS 0-100)#	23	19,13±5,48	7,91;30,35	25	14,11±4,81	4,25;23,96	0,543

* Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt # hohe Werte entsprechen schlechten Befunden

Lediglich die Intensität der Hautläsion, ein Subskalenniveau des SCORAD (Tabelle 3.32), war in der homöopathischen Gruppe von stärkerer Ausprägung ($5,20 \pm 0,75$; 95% KI: 3,69;6,71) als in der konventionellen ($3,05 \pm 0,51$, 95% KI: 2,02;4,07; $p=0,019$).

Tabelle 3.32: SCORAD für Kinder 1 bis 3 Jahre und Subskalen (6 Monate)*

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	n	mw±sd	95% KI	
Summenscore	22	22,69±3,66	15,30;30,08	47	15,60±2,33	10,90;20,30	0,108
Ausbreitung der Hautläsion	22	13,13±4,38	4,28;21,98	47	7,09±3,08	0,88;13,31	0,234
Intensität der Hautläsion	22	5,20±0,75	3,69;6,71	47	3,05±0,51	2,02;4,07	0,019
Subjektive Symptome	22	4,42±1,01	2,39;6,45	47	3,72±0,65	2,40;5,04	0,541

* Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender

Tabelle 3.33: SCORAD für Kinder >3 Jahre und Subskalen (6 Monate)*

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	n	mw±sd	95% KI	
Summenscore	23	18,40±2,81	12,68;24,11	31	17,06±2,34	12,28;21,83	0,751
Ausbreitung der Hautläsion	23	9,51±2,20	5,03;13,99	31	5,63±1,86	1,83;9,42	0,223
Intensität der Hautläsion	23	3,91±0,58	2,73;5,08	31	3,84±0,48	2,86;4,82	0,935
Subjektive Symptome	23	3,35±0,86	1,59;5,10	31	2,22±0,74	0,72;3,71	0,355

* Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt

Bei allen untersuchten Zielparametern in den Subgruppen hatte die Zugehörigkeit zu den beiden Altersgruppen keinen signifikanten Einfluss auf den Outcome. Zum Messzeitpunkt 6 Monate lagen die adjustierten 33%-Responderraten für die 1- bis 3-Jährigen in der homöopathischen Gruppe bei 55,3%; in der konventionellen Gruppe bei 65,5% ($p=0,302$). Für die >3-Jährigen homöopathisch therapierten Kinder lag der 33%-Response bei 46,2%

und in der Vergleichsgruppe bei 53,5% ($p=0,683$). Nach 6 Monaten gehörten in der jüngeren Altersklasse 9,2% der Homöopathienpatienten und 36% der Patienten der konventionellen Gruppe zu den 50%-Respondern ($p=0,054$). Eine mindestens 50-%ige Besserung war bei den >3-Jährigen in der Homöopathiegruppe bei 23,1% und in der konventionellen Gruppe bei 40,9% der Kinder zu beobachten ($p=0,118$).

3.6.2 Per-Protocol-Analysen

112 Kinder (Homöopathiegruppe: $n=41$ und konventionelle Gruppe: $n=71$) wurden in die Per-Protocol-Analyse aufgenommen. Folgende Kriterien führten zum PP-Analysen-Ausschluss: (Mehrfachgründe möglich):

- Nach Studieneinschluss zusätzliche alternative oder komplementärmedizinische Therapien: $n=11$ (Homöopathiegruppe: $n=2$; konventionelle Gruppe: $n=9$)
- Beendigung der Studie auf Patientenwunsch in den ersten 6 Monaten nach Studieneinschluss (keine SCORAD-Erhebung nach 6 Monaten): $n=4$ (Homöopathiegruppe: $n=1$; konventionelle Gruppe: $n=3$)
- Therapiewechsel auf Patientenwunsch in den ersten 6 Monaten nach Studieneinschluss: $n=2$ (Homöopathiegruppe: $n=2$; konventionelle Gruppe: $n=0$)
- Arztwechsel in den ersten 6 Monaten nach Einschluss in die Studie: $n=2$ (Homöopathiegruppe: $n=1$; konventionelle Gruppe: $n=1$)
- Aus anderen Gründen keine SCORAD-Erhebung nach 6 Monaten (z .B. Patient verzogen): $n=5$ (Homöopathiegruppe: $n=1$; konventionelle Gruppe: $n=4$)

Eine Ergebnisdarstellung der Per-Protocol-Analysen nach Adjustierung zeigt Tabelle 3.34 für den 12-Monats-SCORAD und die Subscores nach 6 und 12 Monaten. Zu keiner Zeit war eine erhebliche Überlegenheit einer Gruppe zu beobachten. Die PP-Analysen sind eine Bestätigung der ITT-Analysen und weisen auf ein stabiles Ergebnis hin.

Tabelle 3.34: SCORAD nach 12 und Subscores nach 6 und 12 Monaten (PP-Analyse)*

ITT	Homöopathiegruppe			Konventionelle Gruppe			p-Wert
	n	mw±sd	95% KI	n	mw±sd	95% KI	
Summenscore							
12 Monate	30	17,26±3,23	10,75;23,77	44	18,12±2,54	13,01;23,23	0,834
Ausbreitung der Hautläsion							
6 Monate	40	16,14±3,91	8,35;23,93	69	8,97±3,22	2,56;15,38	0,153
12 Monate	30	7,20±2,22	2,73;11,67	44	8,09±1,77	4,52;11,67	0,746
Intensität der Hautläsion							
6 Monate	40	4,47±0,51	3,46;5,49	69	3,50±0,37	2,76;4,23	0,153
12 Monate	30	3,91±0,59	2,72;5,11	44	3,84±0,46	2,90;4,77	0,923
Subjektive Symptome							
6 Monate	40	4,37±0,93	2,52;6,21	69	3,47±0,76	1,95;4,98	0,447
12 Monate	30	2,02±0,87	0,27;3,78	44	3,32±0,66	1,99;4,66	0,231

* Adjustierungsvariablen: Baseline-Wert, TIS-Score, Sozialindex der Eltern, Erwartungshaltung, Alter, Geschlecht, einschließender Arzt

3.7 Unerwünschte Therapiewirkungen

In der konventionellen Gruppe war in den ersten 6 Monaten ein Brennen der Haut von signifikanterer Ausprägung als in der homöopathischen Gruppe (14,7% vs. 0%, $p=0,002$; siehe Tabelle 3.35). Die insgesamt aufgetretenen Nebenwirkungen wurden durch die Eltern oder in den meisten Fällen nicht behandelt. Bei einem konventionell therapierten Kind mit progredienter Verschlechterung der AD und Streptokokkensusperinfektion im zweiten Beobachtungshalbjahr war ein Krankenhausaufenthalt unumgänglich. Andere Nebenwirkungen bzw. Komplikationen der AD, wie Furunkel/Fulikulitis, oder Herpes zoster traten in dieser Studie nicht auf.

Tabelle 3.35: Häufigkeiten von unerwünschten Therapiewirkungen durch die Behandlung der Atopischen Dermatitis (Patientenangaben)

ITT	Gesamt n(%)		Homöopathiegruppe n(%)		Konventionelle Gruppe n(%)		p-Wert	
	6 Monate (n=120)	12 Monate (n=83)	6 Monate (n=45)	12 Monate (n=32)	6 Monate (n=75)	12 Monate (n=51)	6 Monate	12 Monate
Nebenwirkungen(ohne Erstverschlimmerung*)	27(22,5%)	11(13,3%)	5(11,1%)	3 (9,4%)	22(29,3%)	8(15,7%)	0,024	0,517
Nebenwirkungen	35(29,2%)	11(13,3%)	13(28,9%)	3 (9,4%)	22(29,3%)	8(15,7%)	1,000	0,517
Juckreiz	11 (9,2%)	5 (6,0%)	3 (6,7%)	2 (6,3%)	8(10,7%)	3 (5,9%)	0,478	0,545
Brennen der Haut	11 (9,2%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11(14,7%)	3 (5,9%)	0,002	0,491
Rötung der Haut	10 (8,3%)	5 (6,0%)	1 (2,2%)	2 (6,3%)	9(12,0%)	3 (5,9%)	0,055	0,545
Hauttrockenheit/ Schuppenbildung	11 (9,2%)	5 (6,0%)	2 (4,4%)	1 (3,1%)	9(12,0%)	4 (7,8%)	0,150	1,000
Furunkel/ Fulikulitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Verätzung der Haut	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Herpes Zoster	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Allergische Reaktionen/ Nesselsucht	6 (5,0%)	1 (1,2%)	2 (4,4%)	0 (0,0%)	4 (5,3%)	1 (2,0%)	1,000	1,000
Übelkeit	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Hautatrophie	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0,273
Erstverschlimmerung*	10 (8,3%)	3 (3,6%)	10(22,2%)	2 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001	0,055
Müdigkeit	2 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)	0 (0,0%)	0,519	
Pigmentflecken	3 (2,5%)	1 (1,2%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)	1 (2,0%)	1,000	1,000
Sonstige	1 (0,8%)	4 (4,8%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)	0,371	0,236
Behandlung Nebenwirkungen								
Gar nicht	17(14,2%)	3 (3,6%)	7(15,6%)	1 (3,1%)	10(13,3%)	2 (3,9%)	0,733	1,000
Behandlung von den Eltern	15(12,5%)	8 (9,6%)	2 (4,4%)	1 (3,1%)	13(17,3%)	7(13,7%)	0,016	0,152
Zusätzliche Behandlung beim Studienarzt	3 (2,5%)	1 (1,2%)	3 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,044	1,000
Zusätzliche Behandlung bei anderem Arzt	2 (1,7%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	2 (2,7%)	1 (2,0%)	0,519	0,491
Zusätzliche Behandlung mit Medikamenten	4 (3,3%)	3 (3,6%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	3 (4,0%)	3 (5,9%)	1,000	0,491
Zusätzliche Behandlung im Krankenhaus	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)		1,000

* Im Sinne der homöopathischen Behandlungstheorie

Kapitel 4

Diskussion

Das Ziel der ADEV-Studie war, die Effektivität zweier Ansätze zur Therapie der Atopischen Dermatitis (AD) zu vergleichen und eine mögliche Überlegenheit der klassisch homöopathischen Behandlung gegenüber der rein konventionellen zu untersuchen. Im Hauptzielparameter, dem SCORAD, zeigten die Ergebnisse keine signifikanten Gruppendifferenzen. Auch die erhobenen Nebenzielparameter zeigten keine Überlegenheiten einer der beiden überprüften Behandlungsoptionen. Im Laufe des Beobachtungszeitraums konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung der AD-Symptomatik beobachtet werden.

Eine der wesentlichen Stärken der ADEV-Studie ist ihr prospektiver und multizentrischer Aufbau. Darüber hinaus fanden bei der Planung zwei Vorstudien [6, 39] Berücksichtigung. In der Studie wurde die Routineversorgung unter Realbedingungen im niedergelassenen Bereich beobachtet. Homöopathische und konventionelle Ärzte übernahmen die Rekrutierung und die ambulante Betreuung der Patienten. Ein weiterer Vorteil im Design der Studie ist darin zu sehen, dass an der Erhebung der Zielparameter verschiedene Personen – Eltern, Kinder und Studienpersonal – beteiligt waren. Der SCORAD wurde von zwei unabhängigen, speziell geschulten, verblindeten Raterinnen erhoben, was die objektive Beurteilung des SCORAD und somit einen Gruppenvergleich ermöglichte und in der Folge das Maß der Gültigkeit der Studienergebnisse erhöhte. Auch der Verzicht auf eine Vereinheitlichung des Patientenkollektivs mittels diverser Ein- und Ausschlusskriterien führte zu einer Erhöhung der externen Validität.

Von Nachteil waren die unterschiedlichen Gruppenzusammensetzungen. Da die Präferenzen der Eltern und Kinder Berücksichtigung fanden, konnte keine Randomisierung vorgenommen werden. So befanden sich Kinder mit chronifizierter AD und längerer Krankheitsdauer (Mittel 0,6 Jahre) vermehrt in der Homöopathiegruppe.

Auch der familiäre Hintergrund unterschied sich. Die Eltern in der konventionellen Gruppe waren signifikant jünger, beruflich weniger gebildet und gehörten eher der sozial niedriger gestellten Schicht mit geringerem Haushaltsnettoeinkommen an. Ihre Erwartungshaltung an die Behandlung war weniger stark ausgeprägt als die der Eltern aus der homöopathischen Gruppe. In der homöopathisch behandelten Gruppe versprachen sich die Eltern von der von ihnen gewählten Therapie deutlich mehr. Diese Einstellung hatte sicherlich Auswirkungen auf die subjektive Beurteilung des Therapieerfolgs.

Die bestehenden Gruppenunterschiede konnten selbst mit aufwendigsten statistischen Analyseverfahren nicht vollständig korrigiert werden, da eine Adjustierung unbekannter Parameter nicht möglich ist.

Ein limitierender Faktor der Studie ist sicherlich die nicht erreichte angestrebte Fallzahl (120 Kinder/Gruppe). Rekrutierungsschwierigkeiten, die in Vorstudien [6, 39] nicht aufgetreten waren, machten es notwendig, vom ursprünglich geplanten Studienzeitraum abzuweichen und diesen zu verlängern. Maßnahmen zur Motivationssteigerung der Prüfer bzw. der Patienten wurden ergriffen; die Ein- und Ausschlusskriterien wurden weiter gefasst. Alle genannten Bemühungen waren wenig erfolgreich und insgesamt nicht zielführend. Dadurch fiel die Fallzahl pro Gruppe – besonders die der homöopathischen – geringer aus als geplant. Letztlich konnten mit 135 Kindern nur 56% der zuvor berechneten Fallzahl in die Studie aufgenommen werden. Prinzipiell stellt sich somit die Frage, ob die Studie „underpowered“ war. Die Ergebnisse zeigen jedoch über die Beobachtungszeit für alle untersuchten Zielparameter eine hohe Konsistenz, sodass es eher unwahrscheinlich erscheint, dass durch den Einschluss weiterer Patienten ein grundsätzlich anderes Ergebnis erzielt worden wäre.

Für die zögerliche Rekrutierung kommen viele mögliche Gründe in Betracht. So war zur Studienzeit die homöopathische Therapie im Regelfall keine Leistung der gesetzlichen

Krankenkassen und musste privat finanziert werden. Die allgemein schlechte wirtschaftliche Lage in Berlin dürfte für den erheblichen Patientenrückgang in homöopathischen Praxen mitverantwortlich sein; die schulmedizinische Behandlung blieb davon weitgehend unberührt.

Zudem kamen wenige Jahre vor Studienbeginn Ende 2002 neuere topische Immunmodulatoren (TIM: Pimecrolimus, Tacrolimus) auf den Markt. Als unbedenklich eingestuft und unkritisch eingesetzt, wurden sie von vielen mit der konventionellen Therapie unzufriedenen Patienten bereitwillig angenommen und konkurrierten sowohl mit cortisonhaltigen Präparaten als auch mit Alternativtherapien wie der klassischen Homöopathie.

Der verlängerte Rekrutierungszeitraum hatte zur Folge, dass für einige Kinder die Studie nach 6 Monaten endete und der Erhebungszeitpunkt Monat 12 entfiel. Vorstudien [6, 39] zeigten bereits nach 3 und 6 Monaten eine erhebliche Besserung der Beschwerden AD-erkrankter Kinder, die homöopathisch therapiert worden waren. In der ADEV-Studie zeichnete sich zudem auch im zweiten Beobachtungsintervall (6. bis 12. Monat) eine Verbesserungstendenz der Homöopathiegruppe ab. Der Gruppenvergleich zeigte eine SCORAD-Annäherung nach 12 Monaten; die Ergebnisse beider Therapieoptionen fielen vergleichbar aus.

Obwohl sehr viele Parameter in die ADEV-Studie eingingen, blieben einige Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf unberücksichtigt.

In der Praxis stellte sich heraus, dass es *die* konventionelle Behandlung und *die* klassisch-homöopathische Therapie nicht gibt. Die konventionelle Therapie richtete sich nach den AWMF-Leitlinien [1]; strenge Behandlungsprotokolle gab es nicht. Die beteiligten Schulmediziner sind unterschiedlichsten Fachrichtungen (Dermatologen, Allergologen, Pädiater) im ambulanten und universitären Bereich zuzuordnen. Die homöopathische Therapie erfolgte nach den Grundsätzen der klassischen Homöopathie; die Homöopathen sollten in der klassischen Homöopathie versiert sein; konkrete Interventionsvorgaben hatten auch sie nicht. So blieb den behandelnden Ärzten viel individueller Handlungsspielraum, weshalb sich die Behandlungen innerhalb der Gruppen heterogen gestalteten. Die unterschiedlichen gruppenspezifischen Behandlungskonzepte fanden in der Studie keine Berücksichtigung.

Trotz einer überschaubaren Anzahl der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe ist es nahezu unmöglich, die unzähligen Kombinationsmöglichkeiten der verwendeten Medikamente adäquat zu berücksichtigen.

Die Art der Basispflege war nicht vorgeschrieben und frei wählbar. Teil der ADEV-Studie war eine einfache Evaluation der Basispflege durch die beteiligten Eltern; eine genaue Erfassung des Einflusses der Basistherapeutika auf den Outcome war jedoch nicht vorgesehen. Dass Basistherapeutika einen großen Einfluß auf die AD-Symptomatik haben, zeigen die wenigen kontrollierten Studien zu diesem Thema.

So wurde beispielsweise in einer prospektiven randomisierten Vergleichsstudie von Grimald et al. [50] bei 173 Säuglingen die Effektivität der Basispflege und deren Auswirkung auf den Verbrauch topischer Glukokortikosteroide über einen sechswöchigen Zeitraum untersucht. Zielparame-ter war neben dem SCORAD die Lebensqualität der Kinder. In beiden Gruppen besserte sich der Hautscore und die Lebensqualität wurde positiver beurteilt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der ausschließlich topische Glukokortikosteroide zum Einsatz kamen, war in der Gruppe, die zusätzlich eine adjuvante Basistherapie erhielt, eine signifikante Reduzierung der angewandten Steroide zu beobachten.

In einer anderen Studie [51] war nach einer speziellen Neurodermitisschulung der an AD leidenden Kinder ein 800%iger Anstieg in der Verwendung von Basispflegeprodukten zu verzeichnen. Nach dem Training war bei konstantem Verbrauch an topischen Glukokortikosteroiden eine signifikante Verbesserung des Hautscores zu beobachten.

Die Autoren weisen ebenfalls auf die Bedeutung der Compliance von Eltern und Kindern hin. Gerade mangelnde Compliance könne ein Behandlungsversagen nach sich ziehen und hätte ein schlechteres Studienergebnis zur Folge. Die Studie verdeutlicht den Wert der Basispflege und der Compliance von Eltern und Kindern.

Die Vielfalt der medikamentösen Therapiekonzepte und die variable Handhabung der Basispflege sind ein Abbild der realen Vorgehensweise. Die Studienergebnisse lassen sich somit gut auf die Behandlungsrealität übertragen. Diesbezüglich ist die externe Validität der Studie als recht hoch einzuschätzen.

Vor Studienbeginn wurden die oben erwähnten TIM, Pimecrolimus und Tacrolimus, in beiden Gruppen ähnlich häufig verwendet. Im Laufe der Studie war in der Homöopathiegruppe ein deutlicher Rückgang des Gebrauchs topische Immunmodulatoren (Calcineurininhibitoren) zu beobachten; lokale Glukokortikosteroide waren nur als Notfallmedikation zugelassen.

Somit wurde einer hochpotenten, antiinflammatorischen und nebenwirkungsreichen Therapie mit Steroiden und TIM (siehe Abschnitt 1.11.1.2, Seite 8) die klassische homöopathische Behandlung mit weniger unerwünschten Wirkungen gegenübergestellt. Trotz erheblicher Wirkungsdifferenzen führten beide Behandlungsoptionen zu einer Besserung der AD-Symptomatik.

Die TIS- und SCORAD-Skalen zum Zeitpunkt Baseline wiesen auffallende Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Die SCORAD-Werte in der Homöopathiegruppe waren deutlich schlechter als in der konventionellen Gruppe. Der Three-Item-Score allerdings verhielt sich genau entgegengesetzt: In der homöopathischen Gruppe war er besser als in der schulmedizinischen. Für diese Abweichungen bietet sich folgende Erklärung an. Der SCORAD ist ein kumulativer Index, der objektive (Ausbreitung und Intensität der Hautläsionen) und subjektive (Juckreiz am Tag und Schlafstörungen) Kriterien kombiniert. Der TIS hingegen beinhaltet nur Angaben zu den Effloreszenzen Erythem, Ödem/Papulationen, Exkoration; die betroffene Hautfläche wird nicht evaluiert.

Darüber hinaus diente der TIS als Einschlusskriterium und wurde von vielen Studienärzten erstellt. Im Gegensatz dazu wurde der SCORAD von zwei Raterinnen erhoben. Während die Studienärzte einen recht heterogenem Hintergrund in Bezug auf den TIS aufwiesen, koordinierten die Raterinnen bereits im Vorfeld der Studie ihre Einschätzung des SCORAD.

Ebenfalls positiv zu bewerten ist die Tatsache, dass dieselbe Raterin ein Kind über den gesamten Beobachtungszeitraum begleitete. Die Kontinuität in der SCORAD-Erhebung verbesserte damit die Objektivierbarkeit und Vergleichbarkeit des primären Outcomes.

Die Ratings sollten primär in den Räumlichkeiten des Instituts für Sozialmedizin, sekundär auch in der häuslichen Umgebung oder an anderen Lokalisationen erfolgen. Ein Großteil der Ratings fand jedoch bei den Kindern zu Hause statt. Die Raterinnen hatten somit Einblick in die räumlichen Gegebenheiten, die z. T. therapiehinweisend waren. Trotz Bitte um Stillschweigen bezüglich der Gruppenzugehörigkeit bzw. der ausgewählten Behandlung, war die Verblindung nicht immer zu gewährleisten. Es stellt sich somit die Frage nach der Verblindung bei der Bestimmung des objektiven Teils des SCORAD.

Logistische Gründe beschränkten die Studie auf Berlin und Umgebung. Die Betreuung der Kinder durch die Raterinnen konnte nur in einem begrenzten geographischen Radius gewährleistet werden. Wahrscheinlich ist die ambulante medizinische Versorgung in Berlin beispielhaft für das gesamte Bundesgebiet. Trotzdem ist eine Selektion nicht komplett auszuschließen.

Bei der Planung der ADEV-Studie wurden zwei prospektive vorangegangene Beobachtungsstudien berücksichtigt [6, 39]. Ziel beider Vorstudien war es, die Wirksamkeit der homöopathischen Therapie zu untersuchen. Bei Kindern mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, die homöopathisch therapiert wurden, wurde eine anhaltende deutliche Besserung der Symptomatik bereits innerhalb von 3 und 6 Monaten beobachtet.

Eine der Vorstudien [6] war wie die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie prospektiv und multizentrisch angelegt und umfasste 2851 Erwachsenen und 1130 Kinder (52% Jungen, 6.5 ± 3.9 Jahre; 48% Mädchen, 7.0 ± 4.3 Jahre). 97% der Patienten hatten chronische Erkrankungen. Schwerpunktmäßig traten bei den Männern allergischer Schnupfen, bei den Frauen Kopfschmerzen und bei den Kindern atopische Dermatitis auf.

Mittels numerischer Beurteilungsskalen (von 0 - 10) wurde der Krankheitsschweregrad von Patienten und beteiligten Ärzten eingeschätzt. Bei den Kindern konnte bereits nach 3 Monaten eine deutliche Abnahme der Beschwerden registriert werden. Auch nach 12 und 24 Monaten zeigte sich eine Besserung im Vergleich zu den erhobenen Ausgangswerten.

Für die Auswertung der zweiten vergleichenden Kohortenstudie [39] standen Datensätze von 493 Patienten (315 Erwachsene, 178 Kinder) zur Verfügung.

Zielparameter waren dort visuelle Analogskalen (0 - 10). Sowohl nach ärztlicher Einschätzung als auch aus Patientensicht zeigte sich eine Überlegenheit der homöopathischen Therapie gegenüber der konventionellen. In einer nachfolgenden Subgruppenanalyse für Kinder mit Atopischer Dermatitis fand das Ergebnis keine Bestätigung. Signifikante Gruppendifferenzen konnten hier nicht nachgewiesen werden [40].

Die ADEV-Studie hebt sich sowohl in Auswahl als auch in der Erhebung der Zielparameter von den Vorstudien ab. Während in die Vorstudien lediglich globale Messinstrumente (numerische Beurteilungs-/visuelle Analogskalen) zur Ergebnisbeschreibung eingingen, verwendete die ADEV-Studie mit dem SCORAD ein internationales diagnosespezifisches Messinstrument. Wie beschrieben wurde der SCORAD von zwei unabhängigen, geschulten Raterinnen bestimmt, die eine Ergebniskontinuität gewährleisten konnten.

In den Vorstudien hingegen evaluierten die behandelnden Ärzte und Patienten mittels allgemeiner Messinstrumente den Behandlungserfolg. Eine (relativ) objektive und verblindete Komponente fehlte. Somit flossen in die Therapiebeurteilung eigene Lebenseinstellungen und die Beurteilung der eigenen Arbeit mit ein. Das könnte eine Erklärung für die abweichende Einschätzung des Therapieerfolgs und daraus resultierend die positiveren Gesamtergebnisse der Vorstudien sein.

Der Schwerpunkt der ADEV-Studie lag in dem Vergleich zweier verschiedener Therapieoptionen; ein Placebo-Vergleich war nicht vorgesehen. In der ambulanten Versorgung und gerade bei Kindern sind randomisierte placebokontrollierte Studien kaum umsetzbar. In der Literatur findet sich zur Wirksamkeit der klassisch-homöopathischen Therapie bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis nur eine einzige prospektive, randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie von Siebenwirt et al [36], die aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen werden musste. Der geplante Verlauf dieser Studie sah nach einer vierwöchigen Baseline-Phase ohne Therapie einen achtmonatigen Behandlungszeitraum mit zufälliger Zuordnung zu einer Placebo- bzw. einer Verumgruppe vor. Wie auch in der ADEV-Studie hatte hier der Studienarzt im Rahmen der Richtlinien der klassischen Homöopathie volle Behandlungsfreiheit. Vorgaben gab es jedoch zur Basispflege, welche sich auf Hautpflegesalben beschränkte. Basistherapeutika wurden in der ADEV-Studie zwar evaluiert, jedoch nicht auf bestimmte Präparate begrenzt. Hauptziel-

parameter war ein dem SCORAD sehr ähnlicher Multiparameter-Neurodermitis-Score. Zusätzlich dokumentierten die Patienten in Tagebüchern auf Visuellen Analogskalen Juckreiz, Hautzustand und allgemeines Befinden. Begleitend wurden Fragebögen zur Lebensqualität ausgegeben. Die engen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie führten zu einem Mangel an Studienteilnehmern. Nach Einschluss von 30 Patienten wurde eine Zwischenauswertung durchgeführt. Vergleichbare positive Ergebnisse wurden sowohl in der Homöopathiegruppe als auch in der Placebogruppe erzielt. Signifikante Gruppendifferenzen gab es nicht. Die Studie von Siebenwirt et al. [36] ist bei weit verfehlter Fallzahl und ungleicher Gruppenverteilung (14 Placebo und 10 Verum) nur eingeschränkt aussagekräftig. Ein direkter Vergleich mit der ADEV-Studie ist ohne veröffentlichte SCORAD-Werte nicht möglich.

Perspektivisch sind weitere fortführende Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit der häufigsten in Anspruch genommenen alternativen Therapien erforderlich. Ideal wären dreiarmlig prospektiv angelegte randomisierte Doppelblindstudien, die neben der Gegenüberstellung schulmedizinische Behandlung versus Klassische Homöopathie eine Placebogruppe bzw. eine Krankheitsverlaufphase ohne Therapie beinhalten. Auch die topische Basispflege sollte berücksichtigt und festgelegt werden. Um den individuellen Verlauf der AD abzubilden zu können, wären Studien von langer Beobachtungsdauer notwendig. Ein Beobachtungszeitraum von 6 bzw. 12 Monaten wird der Chronizität der Erkrankung und der Spontanheilungsrate nicht gerecht.

Durch eine Verschärfung der Zulassungsbedingungen für potenzielle Studienteilnehmer, eine zufällige Zuordnung zu einer Gruppe und die damit verbundene Therapie/Nicht-Therapie-Zuteilung ist wiederum mit erheblichen Rekrutierungsschwierigkeiten zu rechnen. Unsere Studie konnte eine Überlegenheit der homöopathischen Therapie gegenüber der konventionellen Behandlung nicht feststellen. Wir empfehlen die Durchführung einer randomisierten zweiarmigen Studie ohne Placeboarm.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Die Atopische Dermatitis (AD) ist primär für die Betroffenen, aber auch aus ökonomischer und gesundheitspolitischer Sichtweise von hoher Relevanz. Patienten nehmen häufig komplementärmedizinische Behandlungsmethoden – bevorzugt klassisch homöopathische Methoden – in Anspruch.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effektivität der klassisch homöopathischen Behandlung mit einer konventionellen Standardtherapie unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen zu untersuchen.

Es wurde eine nicht-randomisierte, prospektive, multizentrische, vergleichende Studie für die Dauer von 12 Monaten durchgeführt, in die Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 14 Jahren mit AD (mind. 3 von 4 Kriterien nach Williams und TIS-Score 2-7) eingeschlossen wurden. Homöopathische und konventionelle Studienärzte übernahmen die Rekrutierung und die ambulante Behandlung der Patienten. Primärer Zielparameter der Hauptanalyse war der SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) Score nach 6 Monaten. Der SCORAD wurde von verblindeten Ratern vor Therapiebeginn, nach 6 und nach 12 Monaten erhoben. Zu den Nebenzielparametern gehörten u. a. Juckreiz, Schlafstörungen, sowie die Lebensqualität der Eltern und der Kinder, welche anhand von Patientenfragebögen zeitgleich mit dem SCORAD evaluiert wurden. Die ärztliche Dokumentation der Behandlung war kontinuierlich.

Als primäre statistische Analyse wurde eine ANCOVA als Zweistufenmodell (zufälliger Effekt: behandelnder Arzt; feste Effekte: Gruppe, Baselinewert des Zielparameters, Alter, Geschlecht, Sozialindex, Three Item Severity Score, Erwartungshaltung) durchgeführt.

In die Studie wurden 135 Kinder aufgenommen (Alter $4,01 \pm 2,97$; 48% Mädchen; konventionelle Gruppe $n=87$; Homöopathiegruppe $n=48$). Zum Zeitpunkt Baseline gab es Gruppenunterschiede beim SCORAD und der Erkrankungsdauer. Nach 6 Monaten zeigten sich für den primären Endpunkt SCORAD keine signifikanten Gruppenunterschiede (SCORAD Homöopathiegruppe $22,49 \pm 3,02$ (95% KI 15,46;29,51) und konventionelle Gruppe $18,20 \pm 2,31$ (12,43;23,96), $p=0,290$). Sensitivitätsanalysen und die Per-Protokoll-Analyse bestätigten dieses Ergebnis. Auch nach 12 Monaten zeigten sich keine Gruppenunterschiede (SCORAD Homöopathiegruppe $17,41 \pm 3,01$ (11,37;23,45) und konventionelle Gruppe $17,29 \pm 2,31$ (12,65;21,92) $p=0,974$). Auch die anderen Zielparameter zeigten zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Gruppenunterschied. Wertet man die homöopathische Erstverschlimmerung nicht als unerwünschte Therapiewirkung, so waren tendenziell weniger Nebenwirkungen in der Homöopathiegruppe als in der konventionellen zu beobachten (16 in der Homöopathiegruppe und 64 in der konventionellen Gruppe; $p=0,054$).

In der vorliegenden Studie waren die SCORAD Werte in der Homöopathiegruppe nach 6 und 12 Monaten ähnlich wie in der konventionellen Gruppe. Jedoch war die Homöopathie der konventionellen Therapie nicht überlegen.

Literaturverzeichnis

- [1] (AWMF), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen F.: Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD): Atopische Dermatitis. www.awmf-leitlinien.de, 2002 (013). – Forschungsbericht. – Volltext vorhanden
- [2] JUNG, Ernst G. ; MOLL, Ingrid ; JUNG, Ernst G. (Hrsg.) ; MOLL, Ingrid (Hrsg.): *Dermatologie*. Duale Reihe, 2003. – 371–378 S.
- [3] AUGUSTIN, M. ; ZSCHOCKE, I. ; LANGE, S. ; SEIDENGLANZ, K. ; AMON, U.: Quality of life in skin diseases: methodological and practical comparison of different quality of life questionnaires in psoriasis and atopic dermatitis. In: *Hautarzt*. 50 (1999), Oktober, Nr. 10, S. 715–722
- [4] SU, J.C. ; KEMP, A.S. ; VARIGOS, G.A. ; NOLAN, T.M.: Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. In: *Arch.Dis.Child*. 76 (1997), Februar, Nr. 2, S. 159–162
- [5] BEN-GASHIR, M.A. ; SEED, P.T. ; HAY, R.J.: Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis? In: *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol*. 16 (2002), Nr. 5, S. 455–462
- [6] WITT, Claudia M. ; LÜDTKE, Rainer ; BAUR, Roland ; WILLICH, Stefan N.: Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3981 patients. In: *BMC Public Health* 5 (2005), 115. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-5-115>. – DOI 10.1186/1471-2458-5-115

- [7] DIETRICH ABECK, Johannes R. ; DIETRICH ABECK, Johannes R. (Hrsg.): *Atopisches Ekzem im Kindesalter Neurodermitis Das zeitgemäße Management*. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2002
- [8] LARSEN, F. S.: The epidemiology of atopic dermatitis. In: *Monogr Allergy* 31 (1993), S. 9–28
- [9] TREPKA, M.J. ; HEINRICH, J. ; WICHMANN, H.E.: The epidemiology of atopic diseases in Germany: an east-west comparison. In: *Rev. Environ. Health*. 11 (1996), Juli, Nr. 3, S. 119–131
- [10] LEUNG, D.Y. ; BIEBER, T.: Atopic dermatitis. In: *Lancet*. 361 (2003), Nr. 9352, S. 151–160
- [11] WORM, Margitta ; FORSCHNER, Karin ; LEE, Hae-Hyuk ; ROEHR, Charles C. ; EDENHARTER, Günter ; NIGGEMANN, Bodo ; ZUBERBIER, Torsten: Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. In: *Acta Derm Venereol* 86 (2006), Nr. 2, 119–122. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0028>. – DOI 10.2340/00015555-0028
- [12] SCHLAUD, M. ; ATZPODIEN, K. ; THIERFELDER, W.: Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). In: *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz*. 50 (2007), May, Nr. 5-6, 701–710. PM:17514454. – DA - 20070521 IS - 1436-9990 (Print) LA - ger PT - English Abstract PT - Journal Article SB - IM
- [13] RING, J. ; KRAMER, U. ; SCHÄFER, T. ; BEHRENDT, H.: Why are allergies increasing? In: *Curr. Opin. Immunol.* 13 (2001), Dezember, Nr. 6, S. 701–708
- [14] *Kapitel Sozioökonomische Aspekte der Neurodermitis in Deutschland*. In: SZUCS, T.: *Expert Report zu Bufexamac*. München : Zuckschwerdt, 1996, S. 49–66
- [15] EHLKEN, B. ; MOHRENSCHLAGER, M. ; KUGLAND, B. ; BERGER, K. ; QUEDNAU, K. ; RING, J.: Cost-of-illness study in patients suffering from atopic eczema in Germany. In: *Hautarzt*. 56 (2005), Dezember, Nr. 12, S. 1144–1151

- [16] NOVAK, N. ; BIEBER, T.: Pathogenesis of atopic eczema. In: *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 3 (2005), Dezember, Nr. 12, S. 994–1004
- [17] OGG, G.: Role of T cells in the pathogenesis of atopic dermatitis. In: *Clin Exp Allergy* (2008), Nov. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03146.x>. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2008.03146.x
- [18] NOVAK, N. ; BIEBER, T.: Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. In: *Deutsches Ärzteblatt* 101 (2004), Nr. 3, S. B94–B102
- [19] WOLLENBERG, Andreas ; WETZEL, Stefanie ; BURGDORF, Walter H C. ; HAAS, Jürgen: Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. In: *J Allergy Clin Immunol* 112 (2003), Oct, Nr. 4, 667–674. <http://dx.doi.org/10.1016/S0091>. – DOI 10.1016/S0091
- [20] HANIFIN, J. M. ; RAJKA, G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. In: *Acta Derm Venereol (Stockh)* Suppl.92 (1980), S. 44–47
- [21] WILLIAMS, H. C. ; BURNEY, P. G. ; PEMBROKE, A. C. ; HAY, R. J.: Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. In: *Br J Dermatol* 135 (1996), Jul, Nr. 1, S. 12–17
- [22] KUNZ, B. ; ORANJE, A. P. ; LABREZE, L. ; STALDER, J. F. ; RING, J. ; TAIEB, A.: Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. In: *Dermatology* 195 (1997), Nr. 1, S. 10–19. – Eppendorf University Hospital, Hamburg, GermanyFAU - Kunz, B
- [23] PUCCI, N. ; NOVEMBRE, E. ; CAMMARATA, M.G. ; BERNARDINI, R. ; MONACO, M.G. ; CALOGERO, C. ; VIERUCCI, A.: Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of the SCORAD index. In: *Allergy*. 60 (2005), Nr. 1, S. 113–116
- [24] ATOPIC DERMATITIS, European T. o.: Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. In: *Dermatology*. 186 (1993), Nr. 1, S. 23–31

- [25] HANIFIN, J. M. ; THURSTON, M. ; OMOTO, M. ; CHERILL, R. ; TOFTE, S. J. ; GRAEBER, M.: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. In: *Exp Dermatol* 10 (2001), Feb, Nr. 1, S. 11–18
- [26] TURJANMAA, K. ; DARSOW, U. ; NIGGEMANN, B. ; RANCÉ, F. ; VANTO, T. ; WERFEL, T.: EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. In: *Allergy* 61 (2006), Dec, Nr. 12, 1377–1384. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01136.x> – DOI 10.1111/j.1398-9995.2006.01136.x
- [27] BUYS, L. M.: Treatment options for atopic dermatitis. In: *Am.Fam.Physician* 75 (2007), Feb, Nr. 4, 523–528. PM:17323714. – DA - 20070227 IS - 0002-838X (Print) LA - eng PT - Journal Article PT - Review RN - 0 (Adrenal Cortex Hormones) RN - 0 (Anti-Bacterial Agents) RN - 0 (Dermatologic Agents) RN - 0 (Histamine H1 Antagonists) RN - EC 3.1.3.- (Calcineurin) SB - AIM SB - IM
- [28] *Kapitel HTA-Bericht: Therapie der Neurodermitis.* In: WERFEL, T. ; CLAES, C. ; Kulp W. ; GREINER, W. ; SCHULENBURG, J. M. d.: *Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland.* Bd. 1. Aufl. Köln : DIMDI, 2006
- [29] AKDIS, C. A. ; AKDIS, M. ; BIEBER, T. ; BINDSLEV-JENSEN, C. ; BOGUNIEWICZ, M. ; EIGENMANN, P. ; HAMID, Q. ; KAPP, A. ; LEUNG, D. Y M. ; LIPOZENCIC, J. ; LUGER, T. A. ; MURARO, A. ; NOVAK, N. ; PLATTS-MILLS, T. A E. ; ROSENWASSER, L. ; SCHEYNIUS, A. ; SIMONS, F. E R. ; SPERGEL, J. ; TURJANMAA, K. ; WAHN, U. ; WEIDINGER, S. ; WERFEL, T. ; ZUBERBIER, T. ; ALLERGOLOGY, European A. ; ALLERGY, Asthma Clinical Immunology/American Academy o. ; GROUP, Immunology/P. R. A. C. T. A. L. L. C.: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. In: *Allergy* 61 (2006), Aug, Nr. 8, S. 969–987
- [30] QURESHI, A. ; FISCHER, M. A.: Topical calcineurin inhibitors revisited. In: *Arch.Dermatol.* 143 (2007), Apr, Nr. 4, S. 545–546

- [31] HUGHES, R. ; WARD, D. ; TOBIN, A.M. ; KEEGAN, K. ; KIRBY, B.: The use of alternative medicine in pediatric patients with atopic dermatitis. In: *Pediatr.Dermatol.* 24 (2007), März, Nr. 2, S. 118–120
- [32] JENSEN, P.: Alternative medicine and chronic skin disease. Use of alternative treatments among patients with atopic eczema and psoriasis. In: *Tidsskr.Nor Laegeforen.* 20;110 (1990), Nr. 22, S. 2869–2872
- [33] SCHÄFER, T. ; RIEHLE, A. ; WICHMANN, H. E. ; RING, J.: Alternative medicine in allergies - prevalence, patterns of use, and costs. In: *Allergy* 57 (2002), Aug, Nr. 8, S. 694–700. – Department of Social Medicine, Medical University Lubeck, GermanyFAU - Schäfer, T
- [34] WITT, Claudia M. ; LÜDTKE, Rainer ; WILLICH, Stefan N.: Homeopathic treatment of children with atopic eczema: a prospective observational study with two years follow-up. In: *Acta Derm Venereol* 89 (2009), Nr. 2, 182–183. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0580>. – DOI 10.2340/00015555-0580
- [35] JONAS, Wayne B. ; KAPTCHUK, Ted J. ; LINDE, Klaus: A critical overview of homeopathy. In: *Ann Intern Med* 138 (2003), Mar, Nr. 5, S. 393–399
- [36] SIEBENWIRTH, Joachim ; LÜDTKE, Rainer ; REMY, Wolfgang ; RAKOSKI, Jürgen ; BORELLI, Siegfried ; RING, Johannes: [Effectiveness of a classical homeopathic treatment in atopic eczema. A randomised placebo-controlled double-blind clinical trial]. In: *Forsch Komplementmed* 16 (2009), Oct, Nr. 5, 315–323. <http://dx.doi.org/10.1159/000242434>. – DOI 10.1159/000242434
- [37] HAHNEMANN, Samuel: Versuch über ein neues Prinzip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneisubstanzen. In: *Journal der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst, Zweyter Band, Jena* (1796), S. 391–439
- [38] WIKIPEDIA: *Homöopathie* — *Wikipedia, Die freie Enzyklopädie*. <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Homöopathie&oldid=52274794>. Version: 2008. – [Online; Stand 18. Dezember 2008]

- [39] WITT, C. ; KEIL, T. ; SELIM, D. ; ROLL, S. ; VANCE, W. ; WEGSCHEIDER, K. ; WILLICH, S.N.: Outcome and costs of homoeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders. In: *Complement Ther.Med.* 13 (2005), Juni, Nr. 2, S. 79–86
- [40] KEIL, T. ; WITT, C. M. ; ROLL, S. ; VANCE, W. ; WEBER, K. ; WEGSCHEIDER, K. ; WILLICH, S. N.: Homoeopathic versus conventional treatment of children with eczema: a comparative cohort study. In: *Complement Ther Med* 16 (2008), Feb, Nr. 1, 15–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2006.10.001>. – DOI 10.1016/j.ctim.2006.10.001
- [41] WILLIAMS, H. C. ; BURNEY, P. G. ; HAY, R. J. ; ARCHER, C. B. ; SHIPLEY, M. J. ; HUNTER, J. J. ; BINGHAM, E. A. ; FINLAY, A. Y. ; PEMBROKE, A. C. ; GRAHAM-BROWN, R. A.: The U.K. Working Party’s Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. In: *Br J Dermatol* 131 (1994), Sep, Nr. 3, S. 383–396. – St John’s Institute of Dermatology, London, UKFAU - Williams, H C
- [42] WILLIAMS, H. C. ; BURNEY, P. G. ; STRACHAN, D. ; HAY, R. J.: The U.K. Working Party’s Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. In: *Br J Dermatol* 131 (1994), Sep, Nr. 3, S. 397–405. – St John’s Institute of Dermatology, London, UKFAU - Williams, H C
- [43] WOLKERSTORFER, A. ; FB, de Waard van der S. ; GLAZENBURG, E. J. ; MULDER, P. G. ; ORANJE, A. P.: Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. In: *Acta Derm.Venereol.* 79 (1999), Sep, Nr. 5, S. 356–359. – Department of Dermato-Venereology, University Hospital, Rotterdam, The Netherlands
- [44] RÜDEN U von ; D, Staab ; R, Kehrt ; U., Wahn: Entwicklung und Validierung eines krankheitsspezifischen Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität von Eltern neurodermitiskranker Kinder. In: *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaft* 7(4) (1999), S. 335–350

- [45] LEWIS-JONES, M.S. ; FINLAY, A.Y.: The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. In: *Br.J.Dermatol.* 132 (1995), Juni, Nr. 6, S. 942–949
- [46] HOLME, S.A. ; MAN, I. ; SHARPE, J.L. ; DYKES, P.J. ; LEWIS-JONES, M.S. ; FINLAY, A.Y.: The Children's Dermatology Life Quality Index: validation of the cartoon version. In: *Br.J.Dermatol.* 148 (2003), Februar, Nr. 2, S. 285–290
- [47] HON, K.L. ; KAM, W.Y. ; LAM, M.C. ; LEUNG, T.F. ; NG, P.C.: CDLQI, SCORAD and NESS: are they correlated? In: *Qual.Life Res.* 15 (2006), Dezember, Nr. 10, S. 1551–1558
- [48] CHARMAN, C. ; CHAMBERS, C. ; WILLIAMS, H.: Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: What exactly are we measuring? In: *Journal of Investigative Dermatology* 120 (2003), Jun, Nr. 6, 932–941. ISI:000183282400009. – ISSN 0022–202X. – Times Cited: 30 Article English Charman, C Univ Nottingham Hosp, Queens Med Ctr, Dept Dermatol, Ctr Evidence Based Dermatol, Nottingham NG7 2UH, England Cited References Count: 115 685UU BLACKWELL PUBLISHING INC 350 MAIN ST, MALDEN, MA 02148 USA MALDEN
- [49] ORANJE, A. P. ; GLAZENBURG, E. J. ; WOLKERSTORFER, A. ; SPEK, F. B. d.: Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. In: *Br J Dermatol* 157 (2007), Oct, Nr. 4, 645–648. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x>. – DOI 10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x
- [50] GRIMALT, Ramon ; MENGEAUD, Valérie ; CAMBAZARD, Frédéric ; GROUP, Study I.: The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. In: *Dermatology* 214 (2007), Nr. 1, S. 61–67
- [51] CORK, M. J. ; BRITTON, J. ; BUTLER, L. ; YOUNG, S. ; MURPHY, R. ; KEOHANE, S. G.: Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. In: *Br J Dermatol* 149 (2003), Sep, Nr. 3, S. 582–589

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
Abk	Abkürzung
AD	Atopische Dermatitis
allerg.	allergisch
allg.	allgemein
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische (Klassifikation)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
BVDD	Berufsverbandes Deutscher Dermatologen
bzw.	beziehungsweise
CDLQI	Children Dermatology Life Quality Index
DDD	Daily Drug Dosage
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
evtl.	eventuell
EWK	schriftliche Einwilligungserklärung
FB	Fragebogen
G-DRG	German Diagnostic Related Groups
HOM	Homöopathiegruppe
ITT	Intention to treat oder Intent to treat
KI	Konfidenzintervall
KON	Konventionelle Gruppe

LVCF	Last Value Carried Forward
Max.	Maximum
med.	medizinisch
Min.	Minimum
mw	Mittelwert
n	Anzahl der gültigen Beobachtungen
OR	Odds Ratio
PB	Patientenbuch
PP	Per Protocol
SAS	Statistical Analysis System
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
sd	Standard deviation (Standardabweichung)
se	Standard error (Standardfehler)
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
TIM	Topische Immunmodulatoren
TIS-Score	Three Item Severity Score
UV	ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
VD	Verweildauer
vs.	versus

Tabellenverzeichnis

1.1	Medikamentöse Therapie	7
1.2	Nichtmedikamentöse Verfahren	8
1.3	Stufentherapie der Neurodermitis	9
2.1	Einschlusskriterien	15
2.2	Ausschlusskriterien	16
3.1	Charakteristika der beteiligten Prüffärzte	29
3.2	homöopathische Ärzte	30
3.3	konventionelle Ärzte	30
3.4	Soziodemographische Daten der Patienten	34
3.5	Patientenmerkmale (Baseline)	35
3.6	Allergietestung	36
3.7	Zielparameter Patienten	37
3.8	Therapie vor Baseline	38
3.9	Soziodemographische Daten der Eltern	39
3.10	Einkommen der Eltern	40
3.11	Einfluss der AD auf Eltern	40
3.12	Arzt-Patienten-Kontakte	41
3.13	Medikamentenanwendung	42
3.14	Sensitivitätsanalysen	44
3.15	SCORAD-Subskalen	46
3.16	Patientenangaben Allgemeinbefinden	48
3.17	Lebensqualität der Eltern	49

3.18	Lebensqualität der Kinder – CDLQI	49
3.19	Medikamentenanzahl nach ATC	50
3.20	SCORAD – Baseline (Homöopathiegruppe)	51
3.21	SCORAD – Baseline (konventionelle Gruppe)	51
3.22	Differenzen Allgemeinbefinden – Baseline(Homöopathiegruppe)	52
3.23	Differenzen Allgemeinbefinden – Baseline (konventionelle Gruppe)	52
3.24	Differenzen Lebensqualität(Eltern) – Baseline (Homöopathiegruppe)	53
3.25	Differenzen Lebensqualität(Eltern) – Baseline (konventionelle Gruppe)	54
3.26	Differenzen Lebensqualität(Kinder) – Baseline (Homöopathiegruppe)	55
3.27	Differenzen Lebensqualität(Kinder) – Baseline (konventionelle Gruppe)	56
3.28	Differenzen Medikamentenanzahl – Baseline (Homöopathiegruppe)	57
3.29	Differenzen Medikamentenanzahl – Baseline (konventionelle Gruppe)	58
3.30	Allgemeinbefinden 1-3 Jahre	59
3.31	Allgemeinbefinden >3 Jahre	59
3.32	SCORAD 1-3 Jahre	60
3.33	SCORAD >3 Jahre	60
3.34	SCORAD und Subscores (PP-Analyse)	62
3.35	unerwünschte Therapiewirkungen	63
A.1	ATC Codes	89
A.1	90

Abbildungsverzeichnis

2.1	Studiendesign - Ablauf konventionelle Ärzte	14
2.2	Studiendesign - Ablauf homöopathische Ärzte	14
3.1	Patientenzahlen im Studienverlauf	31
3.2	Rekrutierungszahlen	32
3.3	ausgewertete Patienten	33
3.4	SCORAD nach 6 Monaten	43
3.5	Entwicklung des Hautzustandes	45
3.6	Entwicklung der Schlafstörungen	45
3.7	Entwicklung des Juckreizes	46
3.8	SCORAD-Verlauf adjustiert	47
3.9	SCORAD-Verlauf unadjustiert	47

Anhang

A.1 ATC-Codes

Tabelle A.1: ATC Codes

	ATC Codes	ATC Bezeichnung
Cortisonhaltige Medikamente	D07XC01	Betamethason
	D07CC01	Betamethason und Antibiotika
	D07XA01	Hydrocortison
	D07AA02	Hydrocortison
	D07AB02	Hydrocortisonbutyrat
	D07AC14	Methylprednisolonaceponat
	D07AC13	Mometason
	D07AC18	Prednicarbat
	D07AA03	Prednisolon
	D07AB09	Triamcinolon
	H02AB09	Hydrocortison
	D07AB02	Hydrocortisonbutyrat
	H02AB07	Prednison
	Antihistaminika	R06AE07
R06AA04		Clemastin
R06AX27		Desloratadin
R06AB03		Dimetinden
R06AE09		Levocetirizin
R06AX13		Loratadin
R06AD02	Promethazin	

Tabelle A.1: ATC Codes (fortgesetzt)

	ATC Codes	ATC Bezeichnung
Antiinfektiva	S03AA30	Antiinfektiva, Kombinationen
	S01CA01	Dexamethason und Antiinfektiova
	S01AA30	Kombinationen verschiedener Antibiotika
Harnstoffpräparate	D02AE01	Harnstoff
	D02AE51	Harnstoff, Kombinationen
Symbioselenkungsmittel	L03AG01	Enterococcus faecalis
	L03AG04	Escherichia coli
	A07FA02	Saccharomyces boulardii
Immunsuppressiva	D11AX15	Primecolimus
	D11AX14	Tacrolimus
Pantothensäurederivate	A11HA30	Dexpanthenol
	D03AX03	Dexpanthenol

A.2 SCORAD-Fragebogen

1. Ratingunterlagen der ADEV-Studie

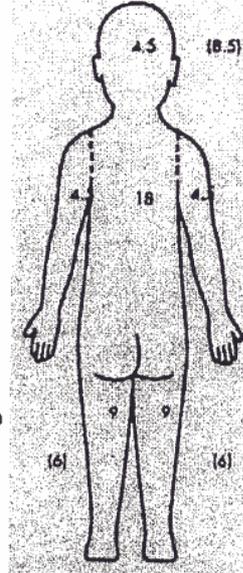
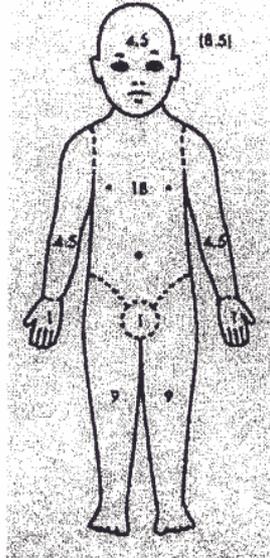
Pat.Code

Datum des Ratings

Name des Raters

 / /

SCORAD (am Zeitpunkt der Rekrutierung)



Ziffern in Klammern für Kinder unter 2 Jahren

A: Ausmaß

Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an

Summe

 ,

B: Intensität

Bemessungswerte

Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen) 0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark

Kriterien

Erythem

Ödem /
Papelnbildung

Nässen /
Krustenbildung

Exkoration

Lichenifikation

Trockenheit

Summe

 ,

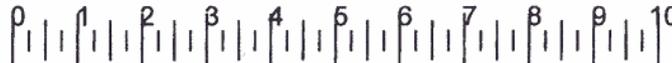
C: Subjektive Symptome

Pruritus und Schlaflosigkeit

Pruritus (0 - 10)



Schlaflosigkeit (0 - 10)


 ,

$$SCORAD = \frac{A}{5} + \frac{7 \cdot B}{2} + C$$

 ,

Dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen für Kinder (3-16 Jahre)

Mit diesem Fragebogen wollen wir herausfinden, wie sehr dich dein Hautproblem **IN DER LETZTEN WOCHE** gestört hat.

Bitte kreuze ☒ zu jeder Frage nur ein Kästchen an.

1.	Hat deine Haut in der letzten Woche gejuckt , war wund oder hat weh getan ?	Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	Warst du in der letzten Woche wegen deiner Haut verlegen oder gehemmt, durcheinander oder traurig ?	Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	Hat dein Hautproblem in der letzten Woche deine Freundschaften gestört?	Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	Hast du dich in der letzten Woche wegen deines Hautproblems umgezogen oder andere oder besondere Kleidung/Schuhe getragen?	Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	Hat dich dein Hautproblem in der letzten Woche beim Spielen , bei deinen Hobbys oder wenn du draussen etwas unternommen hast, gestört oder dich daran gehindert?	Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	Hast du es in der letzten Woche wegen deines Hautproblems vermieden, zum Schwimmen oder einem anderen Sport zu gehen?	Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

7.	<p>War die letzte Woche in der Schulzeit?</p> <p>ODER</p> <p>in der Ferienzeit?</p>	<p>Wenn in der Schulzeit: Hat dein Hautproblem in der letzten Woche deine Mitarbeit in der Schule gestört?</p> <p>Wenn in den Ferien: Hat dein Hautproblem in der letzten Woche deinen Spaß an den Ferien gestört?</p>	<p>Ich konnte deswegen nicht zur Schule</p> <p>Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht</p> <p>Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
8.	<p>Hat dir deine Haut in der letzten Woche Probleme gemacht, weil andere dir Schimpfnamen zugerufen, dich gehänselt, schikaniert, dir Fragen gestellt haben oder dich gemieden haben?</p>		<p>Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>
9.	<p>Hat dich dein Hautproblem in der letzten Woche beim Schlafen gestört?</p>		<p>Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>
10.	<p>Hat die Behandlung deiner Haut dir in der letzten Woche Probleme gemacht?</p>		<p>Sehr Ziemlich Nur ein bißchen Überhaupt nicht</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>

Sieh bitte nach, ob Du JEDE Frage beantwortet hast. VIELEN DANK.

Verblindungsfrage für den Rater:

Welche Therapieform hat der Patient Ihrer Meinung nach erhalten?

- weiß nicht
- Konventionelle Therapie
- Homöopathische Therapie

Danksagung

Zuallererst gebührt mein Dank Professor Dr. Stefan Willich, an dessen Institut ich arbeiten und promovieren konnte.

Der Leiterin der Arbeitsgruppe für Komplementärmedizin, Prof. Dr. Claudia Witt, ein herzliches Dankeschön für die Möglichkeit der Promotion, das entgegengebrachte Vertrauen, die sehr gute Zusammenarbeit, die ermunternde Unterstützung und die ausdauernde Begleitung meiner Arbeit.

Dank geht an meinen Betreuer Prof. Benno Brinkhaus, der mich immer wieder mit Hartnäckigkeit anspornte und motivierte. Ich danke Daniel Pach für seine Weiter- und Mitbetreuung und für sein Engagement bis zum Schluss. Ein großes Dankeschön dem gesamten ADEV-Team (Beatrice Eden, Iris Bartsch, Katja Wruck und Dörthe Gaettens), welches mich herzlich aufgenommen hat und mich in der Durchführung der Studie unterstützt hat. Meinen Dank an die beiden Statistiker der Studie Prof. Karl Wegscheider und Dr. Stephanie Roll für die Datenanalyse.

Der Robert Bosch Stiftung möchte ich für die Förderung der Studien danken.

Nicht zuletzt gebührt ein besonderer Dank allen an der Studie beteiligten Kindern, deren Familien und Studienärzten.

Ich danke besonders meinen Eltern für Ihre allumfassende Unterstützung, ohne die ich das Studium nicht hätte beenden können.

Danke Christian für Deinen seelischen Beistand, Deinen Einsatz und Dein Aushalten! Danke, dass Du an mich glaubst.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Tanja Jäckel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Atopische Dermatitis Vergleichsstudie - ADEV“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 8. März 2010

.....

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

