

Aus dem Charité Centrum der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie,
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin / Campus Mitte
Direktor: Professor Dr. med. Martin Zeitz

Habilitationsschrift

Beurteilung von Arzneimittelindikationen, -sicherheit, -wirksamkeit und -nutzen in der konventionellen und komplementären Medizin unter spezieller Berücksichtigung der Anthroposophischen Medizin mittels eines elektronischen Ärztenetzwerkes (EvaMed)

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Harald Matthes

geboren am 16.02.1961 in Berlin

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Gustav Dobosch, Essen

2. Prof. Dr. med. Petra Thürmann, Witten/Herdecke

eingereicht: Juli 2010

I Inhaltsverzeichnis

II Zusammenstellung ausgewählter Publikationen (chronologisch)	5
III Liste der Abkürzungen	7
1 Einleitung	9
1.0 Vorbemerkung	9
1.1 Medizin eine Wissenschaft? Wissenschaft in der Medizin	9
1.1.1 Medizinhistorischer Kontext zur Entstehung der verschiedenen Medizinsysteme in Europa	9
1.1.2 Welcher Wissenschaft gehört die Medizin an?	11
1.2 Grundlagen und Erkenntnistheorie in der Medizin	13
1.2.1 Drei Aspekte medizinischer Systeme	13
1.2.2 Erkenntnistheorie und -methode	15
1.3 Holistische Medizinsysteme	21
1.3.1 Zur Definition der Begriffe konventionelle, komplementäre, alternative und integrative Medizin	21
1.3.2 Holistische Medizinsysteme	22
1.4 Anthroposophische Medizin in Wissenschaft und Forschung	23
1.4.1 AM als komplementäre und integrative Medizin	23
1.4.2 Forschung und Forschungsmethoden in der Anthroposophischen Medizin	27
1.4.3 Klinische Forschung in der AM	28
1.5 Ziele, Fragestellungen und Perspektiven des EvaMed-Forschungsprojektes	29
2 Material und Methoden	30
2.0 Das Dreistufenkonzept des EvaMed Projektes	30
2.0.1 Stufe 1 des EvaMed Forschungsprojektes	31
2.0.2 Stufe 2 des EvaMed Forschungsprojektes	31
2.0.3 Stufe 3 des EvaMed Forschungsprojektes	32
2.1 Aufbau Elektronischer Ärztenetze	32
2.1.1 Elektronische Datennetze in der Medizin	32
2.1.2 QuaDoSta - ein frei konfigurierbares System zur Unterstützung multizentrischer Datenerhebungen in medizinischer Versorgung und Forschung	34
2.1.3 Redesign der QuaDoSta 2009	38
2.2 Aufbau des EvaMed-Ärztenetzes	39
2.3 Aufbau des Netzwerks Onkologie (NO-Netzwerk)	41
2.3.1 Dokumentationsmodul für komplementäre Onkologie Therapien	44
2.3.2 Kohortenanalyse kolorektales Karzinom im Netzwerk Onkologie	45
2.4 Aufbau des Pharmakovigilanznetzes im EvaMed Netzwerk und Pharmakovigilanzentrums für die besonderen Therapierichtungen	46
2.5 Clearing Center / Datenclearing	48
2.6 Schulungskonzept für Ärzte in einem Pharmakovigilanznetzwerk	49
2.6.1 Datensammlung im Pharmakovigilanznetz	50
2.6.2 Prospektive Beobachtungsstudie zur Verordnung und UAW-Beurteilung von Medikamenten mit Asteraceae-Extrakten (Korbblütler) im EvaMed Netzwerk	52
2.7 Verordnungsverhalten Anthroposophischer Ärzte bei akuten Infektionen der oberen Atemwege im EvaMed Netzwerk	53
2.8 Statistik	54
2.8.1 Verordnungsverhalten in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk	54
2.8.2 Verordnungsverhalten Anthroposophischer Ärzte bei akuten Infektionen der oberen Atemwege im EvaMed Netzwerk	55
2.8.3 Netzwerk Onkologie / kolorektales Karzinom	55
2.8.4 Pharmakovigilanznetz und Schulung	55
2.8.5 Arzneimittelsicherheit von asteraceaehaltigen Arzneimitteln (Korbblütler)	55
2.9 Datenschutz	56

2.10	Forschungsförderung des EvaMed-Projektes.....	57
3	Ergebnisse	58
3.0	Das elektronische EvaMed – Ärztenetzwerk	58
3.0.1	Allgemeine Ergebnisse im elektronischen Netzwerk.....	58
3.0.2	Pharmakotherapie.....	60
3.0.3	Diagnosespektrum.....	65
3.0.4	Nicht-medikamentöse Therapien	67
3.0.5	Analyse der Konsultationsfrequenzen.....	68
3.0.6	Subgruppenanalyse des Ordnungsverhaltens bei Kindern in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk.....	69
3.0.7	Ordnungsverhalten bei älteren Patienten über 60 Jahren in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk.....	76
3.0.8	Ordnungsverhalten bei akuten oberen Atemwegsinfekten im EvaMed Netzwerk	82
3.1	Ergebnisse aus dem Netzwerk Onkologie	88
3.1.1	Misteltherapie.....	90
3.1.2	Unerwünschte Arzneimittelreaktionen bei der Misteltherapie.....	94
3.1.3	Kohortenanalyse kolorektaler Karzinome im Netzwerk Onkologie	95
3.2	Evaluation eines Schulungskonzeptes für Ärzte in der Primärversorgung zur Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Pharmakovigilanz).....	102
3.2.1	Unerwünschte Arzneimittelreaktionen.....	102
3.2.2	Anzahl der berichteten UAWs über den Beobachtungszeitraum.....	102
3.2.3	Qualität und Vollständigkeit der gemeldeten UAW Berichte.....	104
3.3	Prospektive Beobachtungsstudie zur Verordnung und UAW-Beurteilung von Medikamenten mit Asteraceae-Extrakten (Korbblütler) im EvaMed Netzwerk.....	106
4	Diskussion	113
4.0	Elektronische Versorgungsforschungsnetzwerke.....	113
4.0.1	Entwicklung der QuaDoSta.....	115
4.1	Die EvaMed Kohorte.....	116
4.1.1	Ordnungsverhalten bei Kindern in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk	120
4.1.2	Ordnungsverhalten bei älteren Menschen in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk.....	123
4.2	Atemwegsinfektionen	126
4.3	Netzwerk Onkologie (NO).....	129
4.3.1	Misteltherapie im NO.....	130
4.3.2	Die Kohorte des kolorektalen Karzinoms im NO	131
4.4	Evaluation eines Schulungskonzeptes für Pharmakovigilanzsysteme.....	132
4.5	Prospektive Beobachtungsstudie zur Verordnung und UAW Beurteilung im EvaMed Netzwerk bei Asteraceae-haltigen Arzneimitteln	134
5.	Zusammenfassung und Ausblick	137
6.	Literaturverzeichnis.....	139

II Zusammenstellung ausgewählter Publikationen (chronologisch)

Originalarbeiten / Erst- bzw. Letztautorenschaft (peer review)

1. **Matthes H**, Herbst H, Schuppan D, Stallmach A, Milani S, Stein H, Riecken EO. Cellular localization of procollagen gene transcripts in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 1992;102:431-42
2. **Matthes H**, Stallmach A, Matthes B, Herbst H, Schuppan D, Riecken EO. Hinweise für einen differenten Kollagenmetabolismus bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Med Klin* 1993;4:185-192
3. **Matthes H**, Kaiser A, Stier U, Riecken E-O, Rosewicz S. Glucocorticoid receptor gene expression in the exocrine and endocrine rat pancreas. *Endocrinology* 1994;135:476-479
4. Jeschke E, Schad F, Pissarek J, Matthes B, Albrecht U, **Matthes H**. QuaDoSta - ein frei konfigurierbares System zur Unterstützung multizentrischer Datenerhebungen in medizinischer Versorgung und Forschung. *GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie* 2007;3:Doc09 (20070717)
5. Jeschke E, Lüke C, Ostermann T, Tabali M, Hubner J, **Matthes H**. Ordnungsverhalten anthroposophisch orientierter Ärzte bei akuten Infektionen der oberen Atemwege [Prescribing practices in the treatment of upper respiratory tract infections in anthroposophic medicine]. *Forsch Komplement Med* 2007;14:207-215
6. Jeschke E, Ostermann T, Witt C, **Matthes H**. Diagnostic Profiles and Prescribing Patterns in Everyday Anthroposophic Medical Practice – a Prospective Multi-Centre Study. *Forsch Komplement Med* 2009; 16 (5):325-333
7. Tabali M, Jeschke E, Bockelbrink A, Witt CM, Willich SN, Ostermann T, **Matthes H**. Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine. *BMC Public Health* 2009; 9 (1):274
8. Kröz M, Bussing A, von Laue HB, Reif M, Feder G, Schad F, Girke M, **Matthes H**. Reliability and validity of a new scale on internal coherence (ICS) of cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7:59
9. Jeschke E, Lüke, C, Ostermann T, Tabali M, Hubner J, **Matthes H**. Remedies containing Asteraceae extracts: a prospective observational study of prescribing patterns and adverse drug reactions in German primary care. *Drug Safety* 2009; 32(8):691-706
10. Jeschke E, Ostermann T, Tabali M, Bockelbrinck A, Witt CM, Willich SN, **Matthes H**. Evaluation of prescribing patterns in a German network of CAM physicians for the treatment of patients with hypertension: a prospective observational study. *BMC Family Practice* 2009; 10:78
11. **Matthes H**, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escheria coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med* 2010; 10:13

12. **Matthes H**, Friedel WE, Bock PR, Zanker KS. Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Curr Mol Med* 2010; 10(4):430-439
13. Jeschke E, Ostermann T, Tabali M, Bockelbrinck A, Witt CM, **Matthes H**. Medicine in Paediatric Primary Care: A Prospective, Multicentre Observational Study. *Alternative Therapies in Health and Medicine*; accepted Nov. 2009
14. Kröz M, Linke J, Girke M, Hecht K, Gutenbrunner Ch, Bockelbrinck A, Dimeo F, **Matthes H**. Cancer Fatigue, gestörte Ruhe/Aktivitäts-Regulation und Schlafstörung bei rezidivfreien Mammakarzinom Patientinnen. *Phys Med Rehab Kuror* 2010; 20: 152-157
15. Jeschke E, Ostermann T, Tabali M, Vollmar HC, Kröz M, Bockelbrinck A, Witt CM, Willich SN, **Matthes H**. Pharmacotherapy of elderly patients in everyday anthroposophic medical practice: a prospective, multicenter observational study. *BMC Geriatrics* 2010; 10:48

III Liste der Abkürzungen

ABDA	Arzneimitteldatenbank des DIMDI
ADR	Adverse Drug Reaction
AM	Anthroposophische Medizin
AMG	Arzneimittelgesetz
AMOS	Anthroposophic medicine outcome study
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AU	Arbeitsunfähigkeit
BDT	Behandlungsdatentransfer (Schnittstellen-Format von PVS)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BPMN	Business Process Modeling Notation
CAM	Complementary and alternative medicine
CaPNetz	Kompetenznetz ambulant erworbene Pneumonie
CBM	Cognition Based Medicine
CDA	audio file format
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CGI	(PostgreSQL-CGI-Scripte)
CONSORT	Consensus Development Conferences as Topic
CONTENT	continuous morbidity registration epidemiologic network
CRF	Case Report Form
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Daily Defined Dosis
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DFG	Deutsche Forschungsgesellschaft
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	Diagnosis related Groups
Dt.	Deutsch / Deutsche
DZVhÄ	Deutscher Zentralverein homöopathischer Ärzte
EBM	Evidence Based Medicine
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EKG	Elektrokardiogramm
EvaMed	Evaluation der Anthroposophischen Medizin (Name des Forschungsprojektes)
FIH	Forschungsinstitut Havelhöhe
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GAÄD	Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland
GEK	Gmündener Ersatzkrankenkasse
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GERAC	German acupuncture trials
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HL7	Health Level 7
HWS	Halswirbelsäule
ICD-10	Internationale Klassifikation von Krankheiten 10. Revision
ICH	International Conference on Harmonization Guidelines
IQR	Interquartilsabständen
IT	Informations-Technologie
IV	Integrierte Versorgung (§140 SGB V)

Kap.	Kapitel
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KDD	Knowledge Discovery in Databases
KIS	Krankenhaus Informationssystem
KKS	Koordinierungszentren für klinische Studien
KN	Kompetenznetz
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LWS	Lendenwirbelsäule
NNT	Number needed to Treat
NO	Netzwerk Onkologie
MEDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedViP	medizinische Versorgung in der Praxis
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
ODBC	Open Database Connectivity
ONDIS	Onkologische Nachsorge- und Dokumentationsystem
OPS	Operationen- und Prozeduren – Schlüssel
OTC	Over the counter
mD	medizinische Daten
PiD	Personen identifizierende Daten
PKV	Private Krankenversicherung
Praxkom	Kommunikationsverhalten in Praxen bei häufigen Krankheitsbildern
PRR	Proportional Reporting Ratio
PSUR	Periodic Safety Update Report
PVS	Praxisverwaltungssystem
PZN	Pharmazentralnummer
QuaDoSta	Name der IT-Plattform: Qualität Dokumentation Statistik
RCT	Randomised Controlled Trial
rtf	rich text format
SAN	Storage Area Network (Speichernetzwerk)
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SOCS	Systematic Outcome Comparison Studie
SOP	Standard Operation Procedures
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SQL	Structured Query Language
Tab.	Tabelle
TBD	Tumorbasisdokumentation
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TCR	Therapeutic Causality Report
TMF	Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze
TTF	Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze
TZGKB	Tumorzentrum der gemeinnützigen & konfessionellen Krankenhäuser in Berlin
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UMC	Uppsala Monitoring Centre
VCS	Standardschnittstelle des Verbandes der Deutschen Arztfabrikanten
VPN	Virtual Private Network
WHO	World Health Organisation
WHO-ART	WHO-Adverse Reaction Terminology
xDT	Datenaustauschformat im Bereich niedergelassener Ärzte
XML	Extensible Markup Language

1 Einleitung

1.0 Vorbemerkung

Gegenstand der Habilitationsschrift ist die wissenschaftliche Auseinandersetzung der komplementären Medizin mit der konventionellen, naturwissenschaftlich orientierten Medizin.

Der Gegensatz der Medizinsysteme wird derzeit nicht selten auf eine differente wissenschaftliche Durchdringung zurückgeführt und weniger auf (transzendente) grundsätzliche Axiomaten. Die Einleitung wurde daher ausführlicher gehalten, um den historischen Kontext der gegensätzlichen Systeme und deren zunehmende Polarisierung in der akademischen Medizin sowie den eigentlichen wissenschaftlichen Fragestellungen und deren methodologische Immanenz herauszuarbeiten. Ziel soll dabei, gemäß einem pluralistischen Wissenschaftsansatz, ein Diskurs der unterschiedlichen Medizinsysteme und deren notwendiger Evaluationsansatz sein. Die Einleitung weist dabei über den Ergebnisteil hinaus, soll aber den grundsätzlichen Diskurs eröffnen, in den sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einordnen und zukünftig weiter brückenbildend für ein Verständnis einer integrativen Medizin sein können.

1.1 Medizin eine Wissenschaft? Wissenschaft in der Medizin

1.1.1 Medizinhistorischer Kontext zur Entstehung der verschiedenen Medizinsysteme in Europa

1.1.1.1 Ursprünge der Medizintradition in Deutschland

Die Wurzeln der tradierten Medizin in Deutschland gehen von der Antike aus und reichen bis zum Ende des 19. / Anfang des 20. Jahrhunderts. Im antiken Griechenland waren Medizin und Heilung noch eng mit religiösen Handlungen verbunden (Asklepios-Medizin). Zum Ende des 5. Jahrhunderts v. Chr. entstand unter dem Einfluss der vorsokratischen Naturphilosophie (wesentlicher Vertreter Empedokles) die Schule der sog. rationalen Medizin durch Hippokrates von Kos. Wesentliche Neuerung gegenüber der früheren spirituell und religiös geprägten Medizin war die Körperbeobachtung und der Versuch durch Regulation und Harmonisierung von Kräftewirksamkeiten und Körperflüssigkeiten Selbstheilung anzuregen. Die in Harmonie und Ausgeglichenheit befindlichen Körpersäfte (Eukrasie) waren die Grundlage der Gesundheit des Menschen, deren Störung (Dyskrasie) war mit Krankheit verbunden.

Die Viersäftelehre wurde von den Hippokratikern in der Schrift ‚Über die Natur des Menschen‘ (490-430) als Krankheitskonzept niedergeschrieben und später von Galenos von Pergamon (um 129 - 216 n. Chr.) weiterentwickelt. Dieses Gesundheits- und Krankheitskonzept der Viersäftelehre (gelbe Galle, schwarze Galle, Blut und Schleim) als Humoralpathologie bezeichnet, wurde auch mit anderen Konzepten, wie z. B. der Elementen-Lehre des Empedokles (Feuer, Luft, Wasser und Erde), den Jahreszeiten sowie auch mit seelischen Charakteristika, wie der Temperamenten-Lehre (Choleriker, Sanguiniker, Melancholiker und Phlegmatiker), verbunden. Durch diese Konzeptualisierungen wurde der Mensch auch in Beziehung zu seiner Umwelt gesehen.

Medizinsysteme, die eine Konzeptualisierung von - Gesundheit und Krankheit des Menschen unter Einbeziehung der Umwelt und Natur vollziehen (sog. Ganzheitslehren), werden holistische Systeme genannt. Neben der Humoralpathologie in der abendländischen Tradition stellen die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) und die Ayurvedische Medizin die heute noch am verbreitetsten holistischen Medizinsysteme in Deutschland dar.

1.1.1.2 Entwicklung der Universitätsmedizin

Wurden über Jahrhunderte in den medizinischen Schulen die Lehren der Autoritäten von Hippokrates, Galen, Celsus und Avicenna gelesen, so zogen ab dem 15. und 16. Jahrhundert zunehmend eigene Erkenntnisse, Beobachtungen und auch Untersuchungen in die Medizin ein.

Paracelsus (Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim; 1493-1541) war einer der ersten Kritiker der Humoralpathologie in der Neuzeit. Er plädierte für eine beobachtende und damit empirisch gestützte Wissenschaft und Medizin. Dabei steht Paracelsus für das hermetische Prinzip der wechselseitigen Übereinstimmung zwischen dem Menschen als Mikrokosmos und der Welt als Makrokosmos ein und wahrt somit ein holistisches Medizinsystem. *„Einer, der ein Philosoph sein und sich vor Falschem bewahren will, der muss seiner Philosophie eine solche Grundlage geben, dass er Himmel und Erde in einem Mikrokosmos zusammenfasst.“* (193, 194). Der heute definierte Gegensatz von Geist und Natur oder Philosophie und Naturerkenntnis war für ihn keiner: *„So nun aus der Natur der Arzt wachsen soll, was ist Natur anderes als Philosophie, was ist Philosophie anderes denn die unsichtige Natur?“* (a.a.O.).

Francis Bacon (1561-1626) stellte die alten Autoritäten der Medizin gänzlich in Frage und forderte ebenso zu eigenen Beobachtungen und vor allem zum Experiment auf. Er selbst hatte viele Entdeckungen auf dem Gebiet der Anatomie und Physiologie gemacht. Andreas Vesalius (1514-1564) führte die Sektion als Erkenntnisquelle menschlichen anatomischen Wissens ein, und William Harvey kam durch Experimente im 17. Jahrhundert am lebenden Organismus zur Entdeckung des Blutkreislaufs und einer Pumpfähigkeit des Herzens.

Der ärztliche Stand als Berufsvereinigung entwickelte sich ab dem 16. Jahrhundert und musste sich damals gegenüber anderen Zünften in der Heilkunde behaupten. So wurde der Heilermarkt durch Laienheiler, wie auch durch religiöse Heiler dominiert, für chirurgische Anwendungen waren Bader verantwortlich, die Gynäkologie und Geburtshilfe wurde durch Hebammen praktiziert. Im 18. Jahrhundert wurde der gesellschaftliche Einfluss einer universitären Medizin durch die Impulse der Aufklärung immer stärker, so dass die Frauenheilkunde zunehmend von Hebammen auf Ärzte übertragen wurde und die Chirurgie und Zahnheilkunde von den Badern auf die Ärzteschaft überging.

Im 19. Jahrhundert erfolgte durch die Einführung naturwissenschaftlicher Methoden in die Medizin ein grandioser Fortschritt. Die erfolgreiche Bekämpfung des Kindbettfiebers durch Hygienemaßnahmen, durch die Kenntnisse der Mikrobiologie, die Anwendung der Asepsis in der Chirurgie und die Einführung der Narkose brachten hier die offensichtlichsten Fortschritte für die Menschen.

Wesentlichste Neuerung dieser naturwissenschaftlichen Medizin war die Ablösung der Humoralpathologie durch die Entwicklung der Zelltheorie und deren Weiterentwicklung zur Zellularpathologie durch Rudolf Virchow (1821-1902), der die Lehre vertrat, dass sämtliche Krankheiten auf Störungen der Körperzellen bzw. deren Funktion basieren.: *„Das Leben residiert also nicht in den Säften als solchen, sondern nur in den zelligen Teilen derselben die Krankheit hat keine andere Einheit als das Leben, von dem sie eine besondere Art darstellt, nämlich die einheitlich lebende Zelle. Sie ist gewissermaßen die Person des Lebens im Gesunden sowohl als auch im Kranken, und wenn Paracelsus vorahnend von einem Leib der Krankheit gesprochen hat, so können wir jetzt sagen, die Zelle sei dieser Leib.“*(252)

Ein für die damalige Zeit der wissenschaftlichen Entwicklung charakteristische Formulierung war der geäußerte Absolutheitsanspruch der eigenen Sicht durch Virchow: *„So kann eine wirklich wissenschaftliche und praktisch nutzbare Pathologie gewonnen werden, aber wir sind auch überzeugt, dass nur das der Weg zu der Pathologie der Zukunft ist.“* (251)

Infolge des großen Erfolges der naturwissenschaftlichen Methode und deren Anwendung in der Medizin führte dies zu der Ansicht, dass sämtliche Erscheinungsformen des Lebens auf eine mechanistische und damit naturwissenschaftlich zu erfassende Entität zu reduzieren seien. Virchow schrieb: *„Diese Tätigkeit kann keine andere als eine mechanische sein. Vergeblich bemüht man sich, zwischen Leben und Mechanik einen Gegensatz zu finden..... Es ist ganz gleichgültig, ob man das organische oder das unorganische Schaffen betrachtet. Es ist kein Spiritus rector, kein Lebens-Wasser- oder Feuergeist darin zu erkennen. Überall nur mechanisches Geschehen in ununterbrochener Notwendigkeit der Verursachung und Bewirkung.“* (253)

Damit hatte sich die Heilkunde in Europa von einem spirituell und religiös praktizierenden Ansatz in der Antike, über die Humoralpathologie als einen holistischen Ansatz, hin zur Zellularpathologie als einen reduktionistischen und materialistischen Ansatz gewandelt. Am Beginn des 20. Jahrhunderts war die von R. Virchow inaugurierte Zellularpathologie und die naturwissenschaftlich geprägte Medizin die vorherrschende universitär gelehrte Auffassung. Gegen diese naturwissenschaftlich orientierte Universitätsmedizin standen zu Beginn des 20. Jahrhundert die tradierten wie auch empirischen Medizinrichtungen, wie z. B. die Naturheilkunde (Sebastian Kneipp), die Hydrotherapie (Vincenz Priessnitz), die Homöopathie (Samuel Hahnemann), die Kräutermedizin und die Diätetik.

Die Entstehung der Anthroposophischen Medizin durch Rudolf Steiner im Zusammenwirken mit Ita Wegman ist nur aus dieser zeitgeschichtlichen Entwicklung der Medizin heraus verständlich. Der Gegensatz von holistischen sowie tradierten und gesundheitsfördernden Richtungen stand damals der naturwissenschaftlich orientierten universitären Medizin gegenüber.

1.1.2 Welcher Wissenschaft gehört die Medizin an?

1.1.2.1 Wissenschaftsmethode

Die Frage der Wissenschaftsmethode in der Medizin ist relativ jung, war sie zunächst als Erweiterung des Wissens durch Forschung und durch deren Weitergabe in der Lehre definiert. Dies führte in der Medizin am Anfang des 20. Jahrhunderts zu dem Selbstverständnis, dass die universitär gelehrte und naturwissenschaftlich orientierte Medizin die wissenschaftliche Medizin sei und die traditionelle Medizin und Erfahrungsheilkunde daneben standen, da sie nicht Ergebnis dieser universitär betriebenen Forschung waren. Daraus leitete sich zunehmend im Sprachgebrauch der Begriff der Alternativmedizin für diese tradierten Medizinrichtungen ab, der zunächst als Gegensatz zur universitären und damit synonym verwendeten Begrifflichkeit der wissenschaftlichen Medizin stand. Diese Nomenklatur wird teilweise noch heute verwendet (261), auch wenn sie in der derzeitigen Evidenz-basierten Medizin (EBM) so nicht aufrecht erhalten wird (s.u.).

1.1.2.2 Logischer Empirismus / Neopositivismus

Eine nach heutiger Auffassung gültige Wissenschaftstheorie wurde erst mit dem Wiener Kreis, der sich von 1922 bis 1936 traf und aus Philosophen, Mathematikern und Naturwissenschaftlern bestand (Rudolf Carnap, Otto Neurath, Herbert Feigl, Philipp Frank, Friedrich Waismann und Hans Hahn), begründet. Diese begründeten den Logischen Empirismus (Neo-Positivismus), mit dem Ziel, jegliche Irrationalität und Metaphysik aus der Philosophie und Wissenschaft zu verbannen (29). Auf die Medizin und Praxis angewendet, musste der Neo-Positivismus scheitern, da er nie das positiv wissenschaftlich Erfassbare definieren konnte. So schreibt Katz: *„Es wurden erstens immer wieder programmatische Festsetzungen für eine positivistische, nichtmetaphysische Philosophie und Wissenschaft entworfen, und es wurden zweitens diese Festsetzungen unter dem Zwang der dadurch entstehenden Widersprüchlichkeiten wieder zurückgenommen. So war die Geschichte des Neopositivismus unter anderem ein kontinuierlicher Rückzug von den eigenen Festsetzungen.“* (132).

1.1.2.3 Falsifikationismus

Das Induktionsproblem, auch Hume'sches Problem genannt (David Hume formulierte dies erstmals 1740), welches als Grundproblem der Erkenntnistheorie gilt, bezieht sich auf die Frage, wann ein Induktionsschluss von Einzelfällen auf ein allgemeingültiges Gesetz zulässig ist. Diese für die Medizin hoch relevante Frage konnte bis heute nicht befriedigend positiv beantwortet werden. Karl R. Popper beantwortet daher dieses Induktionsproblem dahingehend, „dass er dies für ein grundsätzlich nicht lösbares Problem der Wissenschaft ansieht und den Schluss zieht, dass es keine wissenschaftliche Erkenntnis geben könne, die endgültig gesichert ist.“(200) *„Deshalb gilt seit dem Bekanntwerden der Wissenschaftstheorie von K. R. Popper eine umgekehrte Blickrichtung: Wissenschaftliche Erkenntnis ist nicht etwas, das sich durch positive Erkenntnis der Wahrheit auszeichnet, sondern durch etwas anderes, nämlich durch eine besonders kritische Einstellung. D.h.: Wissenschaftliche Erkenntnis ist eine Erkenntnis, die offen ist für Kritik und Widerlegung, ja offen sein muss....Wissenschaftliche Erkenntnis muss prinzipiell kritisierbar und widerlegbar sein, d.h. sie muss prinzipiell ‚falsifizierbar‘ sein.“*(139)

1.1.2.4 Paradigmen in der Medizin

In seinem Buch *Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache – Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv* (67) weist L. Fleck nach, wie sich innerhalb der Wissenschaft abseits rationaler und kritischer Vorgehensweise dominante Denkstile unter Wissenschaftlern verbreiten. T. S. Kuhn greift diese von Fleck dargestellte Tatsache der Denkkollektive in der Wissenschaft auf und prägt den Begriff des Paradigmas (161). Dabei wird ein Paradigma als eine dominierende Denkweise innerhalb einer Wissenschaftsrichtung beschrieben, die das wissenschaftliche Weltbild wesentlich bestimmt.

1.1.2.5 Medizin als Wissenschaft

Die Geschichte der Wissenschaftstheorie des beginnenden 20. Jahrhunderts zeigt, wie im Neopositivismus der Versuch, Irrationalität und Metaphysik aus der Wissenschaft zu verbannen, scheitert und durch Popper mit der Umkehrung des ‚Induktionsproblems‘ und der Definition aller Wissenschaftlichkeit durch Falsifikation seine Relativierung erfährt. Fleck und Kuhn weisen wider alle Falsifikationsgrundsätze der Wissenschaft nach, dass diese durch kollektive Denkstile und Paradigmen und somit metaphysische Grundannahmen charakterisiert ist.

Damit kann die Definition von Wissenschaft und Wissenschaftlichkeit der Medizin nicht rational und positiv definiert werden, sondern wird vielmehr durch Charakteristika und Merkmale (falsifizierbar, diskursiv, reflektiv etc.) zu bestimmen sein.

Eine weitere Schwierigkeit der Medizin als Wissenschaft ist deren Methodologie hinsichtlich ihrer Beziehung zum Objekt der Wissenschaft. Ist das Objekt der Mensch selbst und damit Objekt wie Subjekt zugleich, so kann er auch zum wissenschaftlichen Objekt einer natur- und geisteswissenschaftlichen Methodologie werden. Ferner stellt das zentrale Verhältnis von Patient und Arzt als Beziehungsgeflecht kein unerhebliches soziales Wechselgeschehen dar.

Medizin in ihrer praktischen Ausübung ist daher keine reine Natur-, Sozial- oder Geisteswissenschaft, sondern bedient sich abhängig von der konkreten Fragestellung einzelner Methoden der entsprechenden Wissenschaftsdisziplinen. Medizin stellt im Kern eine **Handlungswissenschaft** dar. Die zentrale Bedeutung in der Medizin kommt der impliziten oder expliziten Frage zu, welche Handlung bzw. Maßnahme die jeweils Beste für den einzelnen (erkrankten) Menschen ist. Daher wird derzeit Medizin als eine **Handlungswissenschaft** definiert, die Evidenz (aus Studien, Daten und Erfahrung) schafft, um ihren Nutzen – retrospektiv – zu überprüfen, und die Evidenz nutzt, um zukünftige Fälle lösen zu können.

1.2 Grundlagen und Erkenntnistheorie in der Medizin

1.2.1 Drei Aspekte medizinischer Systeme

Medizinische Systeme sind durch drei Aspekte charakterisiert und stellen sich dar als

- praktische Philosophie
- Heilkunst
- Handlungswissenschaft

1.2.1.1 Praktische Philosophie

Der erste Aspekt berührt die Perspektivität eines medizinischen Systems. Durch die im ausgehenden 19. und vor allem im 20. Jahrhundert etablierte universitär gelehrte Medizin wurde der kausalanalytische naturwissenschaftlich beschreibbare konzentrierte Zugang zum Menschen in einzelnen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen vorangetrieben. Demzufolge wurden andere Perspektiven des Menschseins aktiv in den Hintergrund gestellt. Dubois Reymond formuliert paradigmatisch die Fokussierung auf den naturwissenschaftlichen Forschungsansatz in Form eines „Eides“, nur noch diejenigen Faktoren zuzulassen, die sich dieser Methodologie erschließen ...“

Die sich darauf aufbauende Medizin reduziert das komplexe Geschehen des Erkrankens und Gesundens auf die pathophysiologisch beschreibbaren Zusammenhänge und schließt weitere Dimensionen des Patienten aus. Die sonographische Diagnose eines Gallensteinleidens orientiert sich vor diesem Hintergrund an dem somatischen Befund und reflektiert in der Regel keinen Zusammenhang mit der seelischen Seite und Persönlichkeit des Patienten. Für dieses Vorgehen ist die Geschlechtszugehörigkeit von allenfalls sekundärer Bedeutung. Sicher gibt es viele Erkrankungen, die eine in diesem Sinne reduzierte Betrachtung zur Vorgehensweise berechtigt erscheinen lassen. Auf der anderen Seite fragt der Patient zu Recht, was diese Erkrankung mit ihm selbst als ganzen Menschen zu tun hat. Von der Medizin wird eine erweiterte Betrachtungsart und damit ein nicht nur naturwissenschaftlich kausal-analytisch orientiertes Framing eingefordert, die das Erkrankten und Gesunden in den Kontext eines umfassenden Menschenverständnisses stellt. Das vor allem im letzten Drittel des 20. Jahrhunderts entwickelte bio-psycho-soziale Menschenbild greift diese Forderung auf, wenngleich es nicht zur Feststellung einer eigenständigen leiblichen, seelischen und geistigen Wesensbestimmung des Menschen, wie sie für die Anthroposophische Medizin grundlegend ist (siehe Kap. 1.3.2.3), kommt, sondern letztlich die seelischen Eigenschaften des Menschen als Surrogate der Neurophysiologie beschreibt und lediglich von Betrachtungsaspekten des materiell gedachten Menschenwesens spricht. Carl Friedrich von Weizsäcker hat die Einschränkung der Betrachtungsweise auf die naturwissenschaftlich objektivierbaren Dimensionen unter Verzicht auf die innere Wesensschicht des Menschen als eine „kulturelle Blickbeschränkung“ charakterisiert (254). Ähnlich weist die Anthroposophische Medizin darauf hin, dass die Medizin eines perspektivischen Ansatzes bedarf, der die einzelnen Dimensionen eines leiblich-seelisch-geistigen Menschenverständnisses aufgreift und ihnen eine eigenständige Wirklichkeitsdimension zuschreibt (76). Insofern liegt jedem gegenwärtigen medizinischen System eine „Philosophie“ und damit ein Menschenverständnis zugrunde. Die naturwissenschaftlich orientierte Mainstream-Medizin reflektiert gegenwärtig kaum ihre philosophischen Grundlagen und kommt dadurch oftmals zu der Einschätzung einer intersubjektiv bestehenden, philosophieunabhängigen Forschungsneutralität. Dennoch ist sie klar von weltanschaulichen Grundlagen geprägt. In diesem Sinne erscheint Medizin in einer ersten Begriffsbestimmung als „**praktische Philosophie**“ (53). Diese Auffassung spiegelt auch der jahrelange Diskurs an der Bundesärztekammer in dem Pluralismusforum wider, welcher in der Schrift „Medizin und Menschenbild“ mündete (76).

1.2.1.2 Medizin als Heilkunst

Die zweite Grundlage medizinischer Systeme bezieht sich auf die im einzelnen Behandlungsfall erforderliche „Individualisierung“ der allgemeinen Grundlagen und Prinzipien (Leitlinien) der

Medizin. Jede individuelle Patientenbehandlung setzt diese Individualisierung des Allgemeingültigen voraus und verlangt ihre „Anverwandlung“ an die individuelle Situation. Individuelle Gesichtspunkte, ethische Einschätzungen, Präferenzen des Patienten, die aus wirksamen Maßnahmen erst den medizinischen Nutzen entstehen lassen, und seine individuelle Erkrankungssituation bestimmen das zu entwickelnde Profil der therapeutischen Vorgehensweise und damit die „Einmaligkeit“ in der Patienten-Arzt-Beziehung. Unter diesem Aspekt ist Medizin **eine Heilkunst**.

1.2.1.3 Medizin als Handlungswissenschaft

Die medizinischen Maßnahmen und Verfahrensweisen bedürfen ihres wissenschaftlichen Wirksamkeitsnachweises. Dieser kann durch die unterschiedlichen Instrumente einer Evidenzbasierten Medizin (EBM) an großen Patientenkollektiven erbracht werden. Goldstandard der EBM ist der randomisiert kontrollierte Versuch (RCT), bei dem in großen Vergleichsgruppen Patiententherapien in ihrer Wirkung bzw. selten auch Wirksamkeit (Wirkung bezeichnet den Effekt einer medizinischen Handlung/Medikament auf einen Surrogatmarker; Wirksamkeit deren Nutzen auf einen harten Outcomeparameter; z.B. Überleben, Lebensqualität etc.) miteinander verglichen werden. Um eine wissenschaftliche Absicherung von Therapiemaßnahmen durchzuführen, werden derzeit Evidenzen durch RCTs ermittelt, bei denen an großen Kohorten (Megatrials) Wirksamkeiten mit sog. Number Needed to Treat (NNT) von 150 bis >300 erreicht werden (154, 202). Dies bedeutet, dass wissenschaftlich abgesicherte Therapiemaßnahmen zur Anwendung kommen, bei denen jeder hundertfünfzigste bis hin zu dreihundertste so behandelte Patient einen wissenschaftlich abgesicherten Therapievorteil erfährt. Die so gewonnenen evidenzbasierten Daten lassen dabei die Frage aufkommen, inwieweit das Individuum einen medizinischen Vorteil bei einer NNT von 160 bis > 300 (154, 202) hat oder es sich nur um einen geringen Kohorten-Vorteil handelt.

Die wesentliche Basis für verantwortliches ärztliches Handeln ist neben einer allgemein abgesicherten Therapiestrategie (heute: externe Evidenz / Kohortenstudien) auch der Wirksamkeitsnachweis am Einzelfall. Wie oben ausgeführt, bedarf ärztliches Tun der Heilkunst, allgemeine Wirkprinzipien auf den individuellen Patienten herunter zu brechen und anzuwenden (interne Evidenz). Auch dieser Prozess kann systematisiert und wissenschaftlich durchdrungen werden (148). Entsprechend wurde als Ergänzung der EBM die Methodik der Wirksamkeitsanalyse am Einzelfall von Helmut Kiene entwickelt und entsprechend dieser Systematik der Name Cognition Based Medicine (CBM) (137, 138) gegeben.

Gegenwärtig besteht das methodologische Dilemma darin, dass einzelne Arzneimittel in ihrer Wirksamkeit dokumentiert worden sind und eine Number Needed to Treat (NNT) von bis zu 550 besteht, die Frage der Wirksamkeit am Einzelfall jedoch nicht durch externe Evidenz (Studienlage) beantwortet werden kann. Daher bedarf jede individuell gewählte Therapie der Kenntnis der externen Evidenz (Studienlage) mit einer Bewertung bzw. Erkenntnis der individuellen Bedeutung (interne Evidenz) für diesen Patienten. Eine externalisierte Urteilsbildung durch reine externe Evidenz und damit Studienkenntnisse ist nicht möglich.

Erschwerend kommt in der Medizin hinzu, dass sich fast alle Studien auf die Beurteilung einer Intervention/Medikament beziehen (nach dem Prinzip: eine Studie = eine Frage = eine Antwort), jedoch die meisten Therapieregimes sich auf mehrere Interventionen bzw. Medikamente stützen. Polymorbide Patienten erhalten heute durchschnittlich 6 – 10 Medikamente, deren Interaktion und Kombination nie durch Studien abgesichert wurde.

So stellt sich auch heute die Herausforderung an den therapeutisch tätigen Arzt, im Einzelfall Wirksamkeit und Sinnhaftigkeit eines medizinischen Vorgehens zu beurteilen, da oftmals eine Vielzahl von Arzneimitteln und andere Interventionen (Diät, manuelle Therapien etc.) gleichzeitig eingesetzt werden. Rudolf Steiner hat hierfür methodologisch die Ansätze aus seiner ersten Schrift

„Grundlinien einer Erkenntnistheorie der Goetheschen Weltanschauung“ (232) zugrunde gelegt. Wie jede gegenständliche Erkenntnis durch die Zusammenführung von Wahrnehmung und Begriff entsteht, so entsteht der Wirksamkeitsnachweis am singulären Einzelfall durch die Synthese des klinischen Verlaufs mit der begrifflichen Bestimmung des therapeutischen Prinzips (137).

1.2.2 Erkenntnistheorie und -methode

1.2.2.1 Die Entwicklung des randomisiert kontrollierten Versuchs (RCT)

Am Beginn der empirischen Wissenschaftsmethode im 17. Jahrhundert stand das Paradigma Francis Bacons, der in seinem ‚Novum Organum‘ formulierte: Sicheres empirisches Erkennen sei nur unter experimentellen Bedingungen möglich. David Hume erweiterte im 18. Jahrhundert die Anforderungen für eine sichere empirische Erkenntnis um die Forderung nach vielzahligen, wiederholten Beobachtungen. Er schrieb: Ein Ursache-Wirkungs-Zusammenhang (Kausalzusammenhang) könne nie an einem Einzelfall festgestellt werden, sondern bedarf der wiederholten, vielzahligen Beobachtung. Im 19. Jahrhundert formulierte John Stewart Mill darüber hinaus die Forderung, dass zum Erkennen eines Kausalzusammenhanges ein Vergleich erforderlich sei: der behandelte gegen den nicht behandelten Fall bzw. eine Vielzahl von behandelten Fällen im Vergleich zu einer Vielzahl nicht behandelter Fälle, sei für sichere empirische Beobachtungen erforderlich. Im 20. Jahrhundert kam dann schließlich von Ronald Fischer das Paradigma der Randomisation hinzu. Da die zu vergleichenden Fälle meist nicht ganz gleich sind und unterschiedlich reagieren, müsse die Zuteilung der Behandlung oder Nicht-Behandlung per Randomisierung (per Zufallszuteilung) erfolgen (Übersicht bei H. Kiene (138)).

Der in der Medizin über Jahrhunderte entwickelte und eingeschlagene Erkenntnisweg zeigt eine gravierende Veränderung in der Methodologie, indem immer weniger der Einzelfall betrachtet wird, sondern zunehmend der am Kollektiv/der Kohorte bestimmte, empirisch beobachtbare Effekt. Der RCT darf zu Recht als Goldstandard einer externalisierten empirisch gewonnenen Erkenntnisgewinnung angesehen werden und entspricht dem geeigneten Instrument der externen Evidenzgewinnung. Es lassen sich damit jedoch keine Aussagen zum individuellen Nutzen treffen, außer einer statistischen Wahrscheinlichkeitsaussage, wie der NNT auf Wirkeintrittswahrscheinlichkeit.

1.2.2.2 Cognition Based Medicine (CBM)

Aus der Einsicht, neben einer aus der Kohorte gewonnenen externen Evidenz und damit Verlust einer möglichen Individualaussage für die Wirkung einer Therapie, wurde die Methode der CBM durch H. Kiene entwickelt (137, 138). Hintergrund war der Sachverhalt in der komplementären wie auch Anthroposophischen Medizin, dass eine individualisierte Patienten-Arzt-Beziehung und deren Therapiesteuerung im RCT nicht abbildbar sind. Später bezeichnete Frau M. J. Verhoef den RCT als inadäquate Evaluationsmethode für die komplementären Therapien (249).

Kernfrage jeglicher empirischer Erkenntnisgewinnung ist die nach der Möglichkeit, Kausalzusammenhänge nicht nur statistisch im wiederholten Experiment (statistische Wahrscheinlichkeitskorrelation), sondern abbildende Korrespondenzen in ihrem Kausalzusammenhang zu erfassen. Damit werden die mittelalterlichen Erkenntnisfragen des Universalienstreites von Nominalismus versus Realismus berührt. Im Wesentlichen waren es folgende:

1. Gibt es Kausalerkenntnis (Universalia post rem)?
2. Hat der Mensch die Fähigkeit, gestaltbildende Ursachen zu erkennen (Universalia in re)?
3. Ist es möglich, gesetzmäßige Beziehungen zwischen derartigen gestaltbildenden Prinzipien zu erkennen (Universalia ante rem)? (136)

Wenn ich mit einer Computer-Maus eine kreisförmige Bewegung durchführe und der Cursor auf dem Bildschirm sich ebenfalls im Kreis bewegt, bin ich relativ schnell sicher, dass die Cursorbewegung eine Wirkung meiner Mausbewegung ist. - Warum bin ich mir dessen sicher ? - Erstens wegen des Abbildungsverhältnisses: die kreisförmige Mausbewegung bildet sich in der Kreisbewegung des Cursors ab und die Geschwindigkeit meiner Mausbewegung korreliert ebenso mit der Cursorbewegung (die abbildende Korrespondenz ist somit ein Hinweis auf Kausalität, wie die statistische Korrelation ein solcher Hinweis sein kann); doch das genügt noch nicht. Zweitens bin ich selbst, durch meine eigene Aktivität derjenige, der die ursächliche Aktion, die Ursache setzt und damit Teil des (Eigen-)Experimentes bin.

Beide zusammen – abbildende Korrespondenz plus Eigenaktivität des Wissenschaftlers – ergeben die Sicherheit eines Kausalerkennens. – Im klinischen Bereich entspricht diese Aktivität der therapeutischen Handlung/Intervention.

Nur wenn keine abbildende Korrespondenz (offensichtlich) zu beobachten ist und man daher auf statistische Korrelation angewiesen ist, muss nicht nur die Ursache aktiv gesetzt werden, sondern auch noch die Bedingung für das Wahrnehmen dieser Wirkung. Das klassische Beispiel ist der randomisiert kontrollierte Versuch: Der Wissenschaftler erzeugt aktiv die Kontrollbedingungen, die randomisierte Patientenzuteilung etc., und nur unter diesen Kontrollbedingungen kann das Ergebnis kausal der Behandlung/Intervention zugeschrieben werden. – Der RCT ist daher nur eine von mehreren Möglichkeiten einer Wirksamkeitsbeurteilung, bei weitem nicht die einzige.

Kausalerkenntnis ist daher immer dann möglich, wenn eine abbildende Korrespondenz beobachtet werden kann. Diese Möglichkeit besteht in der Medizin sehr häufig und wird entsprechend angewendet. Dabei seien die häufigsten in der Medizin beobachtbaren Kausalzusammenhänge nach Kiene genannt: Korrespondenz von Zeit- und Raummustern, Korrespondenz von Dosis – Wirkung, der Morphologie, der Homöopathie wie der des Dialoges (137).

Beispiel einer zeitlichen Korrespondenz in der Medizin wäre die Medikamentengabe, bei der ich z.B. eine Blutdrucksenkung feststelle, nach Absetzen geht dieser Effekt verloren und nach erneutem Ansetzen ist die Blutdrucksenkung wieder beobachtbar. Aufgrund dieser zeitlichen Korrespondenz schließe ich auf die Wirkung des Medikamentes. Genau diese Zeitkorrelation wird zur Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) herangezogen, wo durch Re-Exposition und zeitlichem Verlauf der UAW der Arzneimittelzusammenhang hergestellt wird.

Als Beispiel für eine räumliche Korrespondenz kann z.B. das Auftragen einer Sonnencreme in Form eines Schachbrettmusters (mit 64 Feldern) auf den Körper gelten. Wechselt ein Karo von Sonnencreme zu einem ohne Sonnencreme und bildet sich nach starker Sonnenbestrahlung ein Sonnenbrandmuster invers dem Auftragen der Sonnencreme ab, so lässt sich unmittelbar eine Korrespondenz des Raummusters der Sonnencremeauftragung zur Wirkung eines Sonnenschutzes für die Haut ablesen. Statistisch gesehen ergibt sich eine Aussagesicherheit von 1: 2⁶⁴.

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung stellt eine täglich angewendete Korrespondenz in der Medizin dar, ähnlich auch der Korrespondenz morphologischer und damit anatomischer Korrespondenzen. Wenn der Anästhesist am Hals eine Plexusblockade macht und dabei die Hand bei einem operativen Eingriff schmerzfrei wird, beruht dies auf der Korrespondenz von Schmerzwahrnehmung zu anatomischen Nervenverlauf und deren Blockade durch den Anästhesisten.

Mit gleicher Mächtigkeit solcher Korrespondenzen können die der Homöopathie und der des Dialoges angesehen werden. Bei der homöopathischen Korrespondenz liegt dieses zwischen Arzneibild und Symptomenkomplex. Bei der Korrespondenz des Dialoges steht das therapeutisch

Gegebene (z.B. die psychotherapeutische, kunsttherapeutische, geschichtstherapeutische Intervention etc.), zum Veränderungsprozess. Karl Duncker schrieb zur Wirkung der Psychotherapie bereits 1935: „Die Gestalt (Struktur, Qualität) der Ursache erstreckt sich hinein in die Gestalt (Struktur, Qualität) der Wirkung und findet sich dort wieder“ (56).

Damit zeigt sich, dass die Kausalerkenntnis mit Beobachtung von Korrespondenzen eine erhebliche Rolle in der Medizin spielt. Die dabei gewonnene empirische Beobachtungssicherheit kann ebenso variieren, wie die statistische Aussagesicherheit bei einem RCT. Entscheidend für ein wissenschaftliches Handeln in der Medizin ist daher externe Evidenz und damit statistische Wahrscheinlichkeitsaussagen durch Studien in Beziehung zu individueller Erkenntnis und Korrespondenz zu bringen und damit durch ein Beobachtungsurteil interne Evidenz zu externer Evidenz in ein richtiges Verhältnis zu bringen.

Die Entwicklung der Cognition Based Medicine als Methodik entspricht der Forderung nach einem geeigneten Instrumentarium für die Möglichkeit einer wissenschaftlichen Erkenntnisgewinnung am Einzelfall. Die Methodik der CBM ist deutlich jünger als die der EBM, gleichermaßen in ständiger Weiterentwicklung, aber bereits als solche anerkannt und durch führende Vertreter der ärztlichen Selbstverwaltung als notwendig für eine individualisierte Medizin erachtet (148).

Innerhalb der Rechtsprechung dient diese Methode bereits als sog. ‚anderes Erkenntnismaterial‘, welches für die besonderen Therapierichtungen im SGB V (Sozialgesetzbuch V in Deutschland) gefordert ist.

1.2.2.3 Das Dilemma im therapeutischen Dreieck der Medizin

Die Grundkonstellation in der Medizin stellt das Beziehungsdreieck von Patient, Arzt und erfolgter Intervention, welche als Therapie gegeben wird (allgemein Therapeuticon genannt), dar (Abbildung 1 a). Ziel wissenschaftlicher Untersuchungen ist die Abschätzung eines Effektes (Wirkung) auf das möglichst konstante System von Patient und Arzt. Gemäß der Erkenntnistheorie zur empirischen Beobachtung hat sich als Goldstandard der RCT entwickelt. Um möglichst nur die Effektstärke als Intervention zu messen, muss die Arzt-Patienten-Beziehung als Einflussfaktor möglichst neutralisiert werden, was durch die Randomisierung erfolgt, d.h. zufällige Zuordnung der Therapie Verum versus Kontrolle (z.B. Placebo) unabhängig vom Arzturteil bzw. der therapeutischen Arztintention. Auch die verschiedenen Patientencharakteristika sollen als Störgröße möglichst ausgeschaltet werden, so dass es über die Art und Weise der Therapie bzgl. der Verum versus (Placebo-) Kontrolle im Unklaren gelassen wird. Damit auch der Arzt bei der Beurteilung des Effektes durch Präferenzen oder Wahrnehmungsverzerrungen nicht als Störgröße (Bias) fungiert, wird auch er über die (Therapie)-Intervention im Unklaren gelassen (verblindet) (Abbildung 1 b).

Damit wird im RCT ein experimenteller Zustand hergestellt, der zur isolierten Abschätzung eines Effektes, des Therapeuticons, auf das System von Patient und Arzt abzielt, jedoch die sonst allgemeingültigen Wirkelemente von **Beziehungsgestaltung** zwischen Patient und Arzt, die **Intention**, die der Arzt mit einer therapeutischen Handlung bewirken möchte und die individuelle **Wirkpotenz** des Patienten zum Therapeuticon unterbindet. Dabei wird mit Wirkpotenz jegliche Interaktion zwischen Patient und Therapeuticon verstanden, die auf Heterogenität des Patienten (z.B. genetischer Polymorphismus), wie aber auch unterschiedlicher salutogener Eigenpotenz des Patienten bedingt ist (Abbildung 1 c). Somit muss der RCT als ein hochartifizielles experimentelles System der Medizin angesehen werden, was zur Gewinnung externer Evidenz dient, als derzeitiger Goldstandard gilt und gut geeignet ist, Effektstärken eines Therapeuticons abzuschätzen, jedoch mit der Versorgungswirklichkeit im Medizinbetrieb häufig relativ wenig zu tun hat.

Vorteil des RCT und damit der EBM sind medizinisch nicht offensichtliche Korrespondenzen und Effektstärken zu testen und zu bestimmen. Darüber hinaus ist diese Methode indifferent gegenüber kausalen Modellen und schützt vor falsch positiven Urteilen. Es stützt sich auf eine über dreihundertjährige Methodologie und eignet sich für Hypothesen testende und konfirmatorische Studien. Nachteile dieser Methode ist deren Limitation für therapeutische Vergleiche und komplexe Interventionen. Sie ist nicht geeignet für individualisierende Verfahren sowie indifferent gegenüber humanen Ansprüchen an Begegnung und Leistungserbringung. Ferner weist sie keine eigene Outcome-Lehre auf, und Effizienzfragen werden randständig erfasst.

Für die Evaluation individualisierender Verfahren, wie sie charakteristisch in der komplementären und Anthroposophischen Medizin sind ergeben sich daher große Limitationen durch den RCT und damit der EBM, da durch deren Anwendung das therapeutische Dreieck mit seiner Beziehungsgestaltung gestört bzw. aufgehoben wird (148). Gleiches gilt selbstverständlich auch für andere individualisierende Therapieansätze, wie die traditionell chinesische Medizin (TCM), die Akupunktur, die Homöopathie und die ayurvedische Medizin etc. Ferner können komplexe therapeutische Interventionen nur ungenügend getestet werden, da korrigierende Interaktionen durch Verblindung zwischen Arzt und Patient nicht möglich sind. Salutogene Therapieansätze sind meist durch Lern- und Regulationsprozesse gekennzeichnet, die einer analogen Beziehungsgestaltung des Lehrers zu seinen Schülern gekennzeichnet ist und als dialogisch charakterisiert werden können.

Ein weiterer wesentlicher Schwachpunkt des RCTs ist dessen meist monokausaler Interventionscharakter, der dazu führt, dass das Therapeuticon meist kurzfristig auf einen Zielparameter hin untersucht wird. Da es sich dabei nur sehr selten um sog. harte Zielparameter handelt (z. B. Überlebenszeit), werden sekundäre Zielparameter (Surrogatmarker) gewählt. Eine der bekanntesten Medikamentengruppe für diesen Sachverhalt stellen die Antiarrhythmika in der Kardiologie dar. Bezogen auf EKG spezifische Symptomscores, wie z.B. die Lowen-Klassifikation, führt Flecainid zu einer Abnahme der ventrikulären Extrasystolen, in der Outcomebetrachtung jedoch zu einem vermehrten Absterben durch sog. plötzlichen Herztod (3, 5, 160). Somit zeigen RCTs zur antiarrhythmischen Wirkung von Flecainid eine Wirkung bezogen auf den Surrogatmarker (z.B. Lowen-Klassifikation), hingegen auf den Outcomeparameter Überlebenszeit keine Wirksamkeit, sondern sogar eine Verschlechterung des Überlebens. Diese wichtige Unterscheidung einer Wirkung von einer Wirksamkeit, d.h. einer symptombezogenen Intervention (Senkung der Lowen-graduierung) zu einer krankheitsbezogenen Überlebenszeit (Überlebenszeit für den Organismus) wurde durch G. Kienle wesentlich mit in die Arzneimittelbeurteilung und späteren Arzneimittelgesetzgebung von 1976 eingebracht (143, 144).

Eine Abschwächung der bewussten Aufhebung einer Arzt-Patienten Beziehung im Studiendesign zum klassischen doppelverblindeten RCT stellen die sog. ‚Pragmatic Trials‘ dar (70, 170-172, 180, 182, 264). Aufgrund der fehlenden doppelten Verblindung werden sie innerhalb der EBM Hierarchie geringer bewertet (264). Hier stehen interne Validität versus einer generellen Übertragbarkeit der Daten auf andere Patientenpopulation in Widerstreit (70, 170-172, 180, 182, 264). Zwarenstein et al wendeten dieses Studiendesign des Pragmatic Trials 2007 bereits in einem elektronischen Netzwerk zur Evaluation des Verschreibungsverhaltens in der ambulanten Versorgungsrealität an (265).

In der CBM wird auf der Grundlage einer individuellen Therapiebeurteilung nach strukturiert entwickelter Methode ein sog. Therapeutic Causality Report (TCR) erstellt. Analog der Kohortenbildung in der EBM können in der CBM auch TCRs als Serie oder Kohorte erfasst werden. Werden vergleichende Kohorten mittels TCRs bewertet, kommt man zur Therapeutic Causality Outcome Studie und bei gleichzeitig stattfindender BIAS-Suppression (92) zur ‚Systematic Outcome Comparision Studie‘ (SOCS) (140) (siehe Abbildung 1 d und e).

Der RCT als Goldstandard in der EBM steht dabei dem TCR in der CBM als Erfassungsinstrument gegenüber. Vorteil des TCR ist das ungestörte therapeutische Dreieck, sowie die Erfassung und Beurteilung der Effekte im gesamten System des therapeutischen Dreiecks. Nachteil der CBM ist, dass nur Effekte erkennbar werden, die einer erkennbaren Korrespondenz unterliegen. Schwache Effekte, die häufig in der EBM in RCTs nur statistisch erkennbar sind, bleiben verborgen und können nicht detektiert werden. Ferner stellt der Nachweis einer Wirksamkeit im TCR der CBM lediglich eine prinzipielle Wirksamkeit dar (proof of principle), kann aber keine Aussage über deren Auftretswahrscheinlichkeit machen und muss daher eher als ein ‚Wirksamkeitspotential‘ angesehen werden. Eine retrospektive Kausalitätsbeurteilung am Einzelfall durch den TCR bedingt ggf. ein starkes Interesse, ein mächtiges theoretisches Medizinmodell mit empirischen Mitteln zu untermauern, ohne jedoch dieses Medizinmodell weiter zu validieren. Dadurch können empirische Belege im TCR auch für prinzipiell ‚falsche Theorien‘ als Beleg angeführt werden. Eine Falsifikation einer solchen Theorie ist durch das CBM System nicht möglich.



Abbildung 1 a.

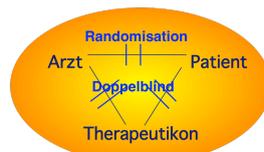


Abbildung 1 b



Abbildung 1 c

Evidence Based Medicine

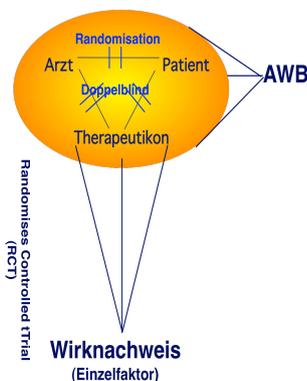


Abbildung 1 d

Cognition Based Medicine

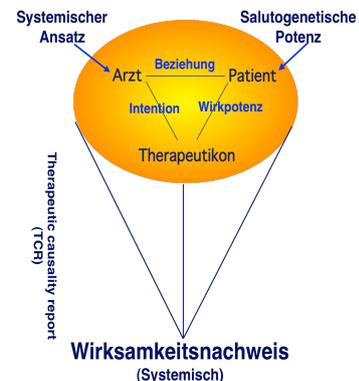


Abbildung 1 e

Therapeutisches Beziehungsdreieck zwischen Patient – Arzt und Therapeutikon, wobei letzteres für jegliche therapeutische Intervention, wie z.B. ein Arzneimittel, ein Therapieverfahren etc. steht.

Beide Systeme, die EBM wie auch die CBM, bedürfen zur Absicherung und Überprüfung ihrer gefundenen Wirksamkeiten einer Validierung durch Daten aus der Versorgungsrealität (sog. Versorgungsforschungsdaten), bei denen relevante (harte) Endpunkte deren Systemrelevanz und Wirksamkeit absichern. Beim RCT muss durch das artifizielle Experimentaldesign und Übertragung auf die Alltagssituation in der Medizin deren Relevanz unter Alltagsbedingungen abgesichert werden, wohingegen beim SOCS die Alltagssituation des therapeutischen Dreiecks aufrecht erhalten bleibt und lediglich bei Surrogatmarkern als Zielparameter diese anhand harter Endpunkte, wie in der EBM, abgesichert werden müssen.

Einen Kompromiss zwischen RCT, mit Nachweis einer Wirkung (efficacy) unter idealisierten Bedingungen, und Beobachtungsstudien stellen die sog. ‚pragmatic Trials‘ dar, bei denen unter

klinischen Alltagsbedingungen eine Wirksamkeit (effectiveness) nachgewiesen werden kann (204). Erstmals wurde diese Form des ‚pragmatic trial‘ 1967 angewendet und publiziert (219). In den letzten Jahren wurde gerade im Bereich der komplementären Medizin dieses Studiendesign zunehmend als Möglichkeit zur Evaluation der speziellen Therapiemethoden von CAM diskutiert. Das CONSORT (Consensus Development Conferences as Topic) hat 2008 eine Neubewertung zur Einordnung des Evidenzgrades von sog. pragmatic trials vorgenommen (264).

1.2.2.4 Datenerhebung in der Versorgungsrealität in elektronischen Ärztenetzwerken ohne Störung des Arzt - Patienten - Verhältnisses

Stellt der RCT als Studiendesign den Goldstandard zur Erfassung einer Wirkstärke für eine monokausale therapeutische Intervention dar, so werden in den holistischen Medizinrichtungen überwiegend systemische Therapiekonzepte verfolgt. Hintergrund dafür ist ein differentes Krankheitsverständnis, welches die Krankheitsursachen nicht monokausal i. S. eines Pathomechanismus sieht, sondern Krankheit als die Unfähigkeit des Organismus versteht, eine Homöostase (wieder) herzustellen. Entsprechend werden bei therapeutischen Interventionen in diesen holistischen Medizinrichtungen pathogenetische wie auch salutogenetische Strategien verfolgt, die einzig das Ziel haben, den Organismus wieder in die Lage zu versetzen, seine Homöostase zu erreichen. Dabei wird prinzipiell postuliert, dass eine therapeutische Einzelmaßnahme für sich allein genommen (noch) keine Wirkung bzw. Wirksamkeit erreichen muss, hingegen in einem Gesamtkonzept verschiedene Maßnahmen konzeptuell zusammengefasst eine Wirksamkeit erreichen.

Um diesen Medizinsystemen wissenschaftlich gerecht zu werden, bedarf es daher der Evaluation solcher Therapiekonzepte als systemische Intervention, welche durch das RCT Design nur bedingt abbildbar sind (s.o.). Mit hohem finanziellen Aufwand sind auch solche Studien selbstverständlich durchführbar, wie es z.B. die GERAC Studie zeigte. In der GERAC Studie wurde z.B. beim LWS Syndrom Akupunktur gegen Scheinakupunktur und gegen eine konventionelle leitliniengemäße Therapie geprüft. Dabei wurde nicht der einzelne Akupunkturpunkt oder die Anzahl der Akupunkturnadeln etc. verglichen, sondern jeweils die Therapiekonzepte (87, 183, 184). Das Ergebnis war überraschend, zeigte die Akupunktur, wie aber auch noch die Scheinakupunktur (bewusst neben einem klassischen Akupunkturpunkt gestochene Nadel) eine Überlegenheit gegenüber der konventionellen, Leitlinien gemäßen Therapie des Rückenschmerzes. Durchführbar war diese Studie an 1162 Patienten bei 340 Ärzten nur, weil die Akupunktur im Rahmen einer sog. Erprobungsregelung (§ 63 ff SGB V) durch die GKV finanziert wurde und so eine Finanzierung gewährleistet war.

Um in Zukunft in größerem Rahmen und möglichst kostengünstig solche Evaluationen im Bereich der Versorgungsrealität vornehmen zu können, ergibt sich einerseits die Notwendigkeit der effektiven Datenerhebung und andererseits der möglichst geringen Störung der Versorgungsrealität. Ersteres wird durch die Entwicklung von sog. elektronischen Datennetzen erreicht (siehe Kapitel 2.3). Um zweiteres zu gewährleisten, sollen folgende Vorüberlegungen gemacht werden.

Im Kapitel 1.2.1.3 ‚Medizin als Handlungswissenschaft‘ wurde dargelegt, dass Medizin im wesentlichen eine Handlungswissenschaft ist, bei der der Patient nach der besten Handlungsanweisung für seinen individuellen Krankheitsfall den Arzt befragt. Somit steht im ‚Normalfall‘ der Frage nach der besten Behandlung des Patienten eine Antwort durch den Arzt gegenüber (siehe Abbildung 2 a). Im Falle des RCT stoßen nun in der Arzt-Patienten-Begegnung zwei Fragen aufeinander. Der Patient fragt nach der besten Handlungsanweisung/Therapieoption und der Arzt antwortet mit der Gegenfrage, er wisse dies auch nicht und macht daher den RCT (Abbildung 2 b). Diese

ungewöhnliche Antwort des Arztes im RCT stellt eine zumindest ungewöhnliche Situation bis hin zur Kontradiktion des üblichen Arzt-Patienten-Verhältnisses dar. Meist wird dies noch verstärkt, indem im RCT umfangreiche Befragungen des Patienten durch den Arzt zu erfolgen haben (z. B. Krankheitsscores, Lebensqualität, soziodemographische Daten etc.). Dies stellt im Alltag eine wesentliche Schwierigkeit dar, nicht nur in Universitätskliniken und akademischen Lehrkrankenhäusern, sondern gerade auch in Praxen niedergelassener Allgemein- und Fachärzte. Der studienbedingte Zeitaufwand zur Befragung und Dokumentation wird häufig im Praxisalltag durch die Ärzte nicht bewältigt und stellt ein Hindernis für umfangreiche Studien im Versorgungsalltag dar. Diese Schwierigkeit kann deutlich gemindert werden, wenn die Befragung des Patienten und Dokumentation für den Arzt auf ein Minimum reduziert wird und diese durch professionelle Studiendokumentare und Ärzte in einem Assessmentcenter parallel, außerhalb des Praxisalltags erfolgt (siehe Abbildung 2 c).



Abbildung 2 a

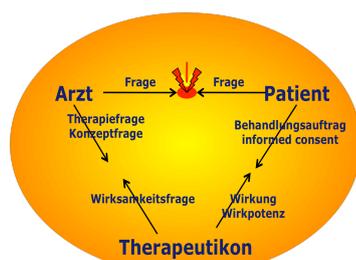


Abbildung 2 b

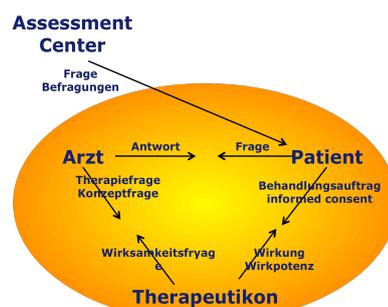


Abbildung 2 c

Zusammenfassend ergibt sich für individualisierende Therapieverfahren, wie die AM, ein systemimmanenter Evaluationsnachteil durch die alleinige Anwendung von RCTs. Individuelle Therapieaussagen lassen sich aus RCTs mit einer hohen NNT nicht ableiten. Die Relevanz für den einzelnen Patienten lässt sich nur durch die Ermittlung der internen Evidenz beurteilen. RCTs sind daher solchen Therapiebeurteilungsverfahren, wie TCR in der CBM und dem SOCS, die von vornherein auf die Ermittlung der internen Evidenz abzielen, nicht überlegen. Eine praktische Umsetzung der CBM in ein Ärztenetzwerk stellt die AMOS-Studie (Anthroposophic medicine outcome study) dar, die spezielle individualisierende Therapieverfahren, wie Kunsttherapie und Heileurythmie, wie aber auch bei speziellen Krankheitsbildern (Depression, HWS und LWS-Syndrom, Atemwegserkrankungen etc.) (89, 93, 94). Eine interessante Weiterentwicklung der CBM ist die Methode der Bias-Suppression, bei der mögliche Biase identifiziert werden und systematisch durch spezielle Berücksichtigung des möglichen Bias im Subgruppenvergleich, bei sicherem Ausschluss in der speziellen Bias-Suppressions-Subgruppe, gegenüber der ursprünglichen Gruppe in ihrer Effektstärke berechnet wird (92, 93).

1.3 Holistische Medizinsysteme

1.3.1 Zur Definition der Begriffe konventionelle, komplementäre, alternative und integrative Medizin

Es gibt derzeit keine allgemein akzeptierte Definition komplementärer und alternativer Therapieverfahren. Die angloamerikanische Literatur unterscheidet weniger in alternativ und komplementär und verwendet den gemeinsamen Terminus „complementary and alternative medicine“ (CAM), der sich inzwischen international weitgehend durchgesetzt hat. Neuere Literatur spricht bei kombinierter Anwendung von konventioneller und komplementärer Methoden auch von

integrativer Medizin. Die WHO definiert integrative Medizin als Verbindung von konventioneller und komplementärer Therapie zu einer ‚best practice‘.

In Deutschland wird zunächst in konventionelle und unkonventionelle Therapien differenziert. Dabei werden unkonventionelle Therapien definiert als Verfahren, die nicht anerkannt und/oder als wissenschaftlich überprüft gelten (115, 225, 226).

Der Begriff komplementärmedizinische Verfahren beinhaltet, dass die angewendeten Behandlungsmethoden additiv, d. h. als Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien angewendet werden. Verfahren, welche die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als alternative Therapieverfahren bezeichnet. Diese Definitionen haben sich seit 2001 zunehmend in den Leitlinien in Deutschland durchgesetzt (115, 225, 226).

Die Bezeichnung „alternative Therapieverfahren“ spiegelt in der Regel nicht die übliche Anwendungssituation wider, da komplementärmedizinische / naturheilkundliche Therapien keinesfalls ein Selbstverständnis beinhalten, eine Alternative zur konventionellen Therapie darzustellen.

1.3.2 Holistische Medizinsysteme

Als holistische oder ganzheitliche Medizinsysteme werden solche bezeichnet, die als Grundlage ein eigenständiges Welt- und Menschenbild umfassen, welches sich vom derzeitigen paradigmatischen Menschenbild der naturwissenschaftlich orientierten Medizin differenziert. In Deutschland sind die Ayurvedische, die Traditionelle Chinesische Medizin und die Anthroposophische Medizin die wesentlichen Vertreter.

1.3.2.1 Ayurvedische Medizin

Die ayurvedische Medizin geht auf das 5. Jahrhundert vor Christus zurück und beruht auf den altindischen philosophischen Schriften, den Veden (Weden). Ziel dieser Heilkunst ist es, Harmonie zwischen dem Einzelnen und dem Universum zu erreichen. Grundlage bildet Prana, die Lebenskraft, die jedem Menschen Vitalität gibt. Sie äußert sich in fünf Elementen (Erde, Wasser, Feuer, Luft und Äther) und wird durch Kräfte, die drei Doshas (Vata = Luftprinzip oder Bewegungsprinzip, Pita = Feuerprinzip oder Prinzip der Transformation und Kapha = Erdprinzip oder Prinzip der Stabilität), zusammengehalten. Jedem Menschen kann ein bestimmtes Dosha zugeordnet werden, so ergibt sich der individuelle Konstitutionstyp. Bedingt durch falsche Lebens-, Ess- und Schlafgewohnheiten sowie Stress kann sich das jeweils in der Person vorherrschende Dosha anhäufen. Dann spricht man von einem gestörten Dosha. Die Therapie erfolgt durch die den einzelnen Doshas und deren Elementen zuträglichen Nahrungs- und Heilmittel sowie weiteren Behandlungsansätzen.

1.3.2.2 Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)

Die TCM gilt mit ihrer Entstehung vor ca. 4000 Jahren als älteste medizinische Richtung und beruht auf der taoistischen Philosophie. Lebendige Abläufe, Lebensfunktionen, aktuelles biologisches oder psychisches Geschehen stehen im Mittelpunkt der Betrachtung. Der menschliche Körper wird als Mikrokosmos betrachtet, in dem sich die großen kosmischen Zusammenhänge (Makrokosmos) widerspiegeln. Dieselben Kräfte, die das Universum beherrschen, beseelen die Natur und den Menschen, der Teil der Natur ist. Die wichtigsten Grundlagen der chinesischen Medizin sind die Lehre von Yin und Yang, die fünf Wandlungsphasen und die Lehre vom Qi. Yin und Yang sind polare Kräfte, die, wenn sie im Gleichgewicht sind, zusammenwirken. Die fünf Wandlungsphasen, benannt nach den aktiven Elementen – Holz, Feuer, Erde, Metall, Wasser – ordnet die TCM fünf Funktionskreisen zu, die mit den Namen der inneren Organe Lunge, Milz, Niere, Herz, Leber verbunden werden. Gemeint sind dabei weniger die Organe als solche, sondern funktionelle

Einheiten im Sinne einer „energetischen Physiologie“ des Körpers. Zu jedem Funktionskreis gehört ein ganzes System von Leitbahnen (Meridiane), auf denen Öffnungen liegen, über die der entsprechende Funktionskreis, z. B. im Rahmen einer Therapie, erreicht werden kann. In der Akupunktur werden auf diese Öffnungen die Nadeln gesetzt. Das Qi ist eine energetische Kraft (ähnlich dem Begriff Lebenskraft). Der freie Fluss des Qi ist z. B. für das Gleichgewicht von Yin und Yang wichtig.

Die wichtigsten therapeutischen Elemente der chinesischen Medizin sind die Kräuterheilkunde, die Akupunktur und die Diätetik. Wesentliche Aufmerksamkeit widmet die chinesische Medizin der vorsorgenden Gesunderhaltung (z. B. durch Bewegungsübungen wie Qi Gong).

1.3.2.3 Anthroposophische Medizin

Die AM ist ein eigenständiges holistisches Medizinsystem und unterscheidet sich von früheren holistischen Medizinsystemen (TCM, Ayurveda etc.) durch ihren primär reflektierenden Charakter. Ayurvedische Medizin und TCM sind im Wesentlichen tradierte Medizinsysteme, die auf Erfahrung beruhen.

Die anthroposophische Medizin (Begründer Rudolf Steiner, 1861–1925) versteht sich als ein integrativer Medizinansatz, bei der die konventionelle naturwissenschaftliche Medizin unter rationaler Einbeziehung seelisch-geistiger Dimensionen in Diagnostik und Therapie erweitert wird. Grundlage bildet die anthroposophische Erkenntnismethode. Mit gleicher Exaktheit wie die naturwissenschaftliche Medizin den Leib (Soma) erfasst, soll mit der anthroposophischen Erkenntnismethode das Seelisch-Geistige des Menschen erkannt und damit in Diagnostik und Therapie einbezogen werden (230). Ziel der anthroposophischen Menschenerkenntnis ist, die (wechselseitigen) Gesetzmäßigkeiten zwischen Leib, Seele und Geist zu erkennen und den Menschen in seinem Bezug zu seiner Umwelt zu verstehen. Sie berücksichtigt in ihrem Wissenschaftsansatz die Mehrdimensionalität des Menschen (sog. Schichtendeterminismus) und entwickelt dazu spezifische Erkenntnismethoden (227-229, 231, 233, 235). Die Anthroposophische Medizin umfasst die naturwissenschaftlich geprägte somatisch orientierte Medizin und integriert die psychisch/seelische und geistige Dimension des Menschen in Diagnostik und Therapie. Als forschende und wissenschaftlich reflektierende Medizinrichtung ist sie kein geschlossenes System, sondern eine in steter Weiterentwicklung begriffene neuzeitliche medizinische Methode.

1.4 Anthroposophische Medizin in Wissenschaft und Forschung

1.4.1 AM als komplementäre und integrative Medizin

1.4.1.1 Hypothesengetriebene versus tradierte Medizinsysteme

Medizinische Systeme sind, wie oben dargestellt (Kap. 1.2.1), im Wesentlichen durch ihre praktische Ausübung charakterisiert. Eine praktische Philosophie mit einem metaphysischen Menschen- und Weltbild versucht die empirischen Einzelphänomene erklärbar zu machen und einen Sinnzusammenhang herzustellen. Medizin als Wissenschaft muss dabei ihre Handlungen empirisch überprüfen (Handlungswissenschaft) und sie mit den aus der praktischen Philosophie abgeleiteten Grundannahmen abgleichen. Dieser reflexive Vorgang bedingt die Wissenschaftlichkeit und unterliegt einem kontinuierlichen Abgleichungsprozess. Dieses Wechselverhältnis eines Abgleichs entspricht dem Vorgang, externe und interne Evidenz in Übereinstimmung zu bringen.

Aus dieser Dualität ergeben sich prinzipiell polare Ausrichtungen von Medizinsystemen. Aus der metaphysischen Ebene abgeleitete medizinische Handlungsansätze, d.h. eine aus Hypothesen und

theoretischen Überlegungen abgeleitete und andererseits aus der Erfahrung und damit einer Tradition heraus sich definierenden Medizinrichtung.

Bei der universitären westlichen Mainstream-Medizin handelt es sich um eine vor allem aus der metaphysischen Ebene und damit aus einem überwiegend naturwissenschaftlich (reduktionistischen) Menschen- und Weltbild abgeleiteten und durch Hypothesen und Theorien getriebenen Medizinrichtung mit der Notwendigkeit ihrer empirisch experimentellen Absicherung. Daraus wird verständlich, dass dabei der empirisch experimentellen Absicherung ein hoher Stellenwert zukommt, lehrt doch die Erfahrung, dass sich nach ca. 5 bis 7 Jahren 50% des so gewonnenen Wissens empirisch nicht halten lässt und als überholt gilt. Ein Beispiel der jüngsten Medizingeschichte ist der Einsatz der Betablocker bei Herzinsuffizienz. Vor 20 Jahren galt die Gabe eines Betablockers bei Herzinsuffizienz als ‚ärztlicher Kunstfehler‘, da die Hypothese bestand, dass durch Blockierung der Rezeptoren mittels der Betablocker die stimulierenden Katecholamine nicht wirken können und damit das geschwächte Herz noch weniger leisten würde, da der stimulierende Antrieb fehle. Heute gilt die Nichtgabe eines Betablockers bei Herzinsuffizienz als ‚ärztlicher Kunstfehler‘, da sich empirisch zeigte, dass die Gabe des Betablockers einen Schutz für das geschwächte Herz darstellt, durch die Stresshormone der Katecholamine nicht noch weiter überfordert zu werden.

Beide Ansichten können aus einem mechanistischen Weltbild sinnvoll abgeleitet werden. In ersterem Falle führen die Katecholamine als Stimulanzien ‚hypothetisch‘ zur Steigerung der Herzleistung, im zweiten Falle der Schutz vor der Stresshormonwirkung der Katecholamine zur Schonung und damit zur Vermeidung einer weiteren Überlastung des Herzens. Die Mächtigkeit des metaphysischen Menschenbildes und der daraus geschöpften Hypothesengenerierung lässt beide mechanistische Erklärungsmodelle zu, und nur deren empirische (experimentelle) Überprüfung kann den Wahrheitsgehalt für eine der beiden Hypothesen und damit Therapiestrategien klären.

Bei den traditionellen Medizinrichtungen, zu denen z. B. die traditionelle chinesische Medizin (TCM), die ayurvedische Medizin und in Deutschland die Natur- und Erfahrungsheilkunde gehören, erbringen die ‚therapeutischen Erfolge‘ im Alltag die Anwendungsberechtigung. Der Vorwurf gegen diese tradierten Medizinrichtungen richtet sich meist gegen das inkonsistente, d. h. für die westliche universitäre Medizin nicht nachvollziehbare, Menschen- und Weltbild und den Mangel an empirisch experimenteller Studienüberprüfung. Dagegen ist zu setzen, dass die Verifikation dieser tradierten Medizinanwendungen auf ihrer Jahrhunderte langen Anwendung und damit empirischen Bestätigung beruht. Das metaphysische Modell dient in diesen tradierten Medizinsystemen weniger der Generierung innovativer Hypothesen als vielmehr der Operationalisierung des überwiegend empirisch begründbaren Systems. Daher erweisen sich diese tradierten Medizinsysteme in ihrer Anwendung über viele Jahrhunderte bis Jahrtausende als stabil, im Gegensatz zu den Hypothesen getriebenen Medizinsystemen mit einer Halbwertszeit des Wissens von ca. 5-7 Jahren.

Leider gibt es nach Evidenz-basierten Wissenschaftskriterien nur wenige Vergleichsstudien der Systeme. Bei den besten und größten Vergleichsstudien tradiert und Hypothesen getriebener Medizinsysteme erweisen sich die tradierten Systeme meist als nicht unterlegen, bis dahin, dass sie eine signifikante Überlegenheit aufweisen. Große Vergleichsstudien von Akupunktur zu leitliniengetreuer Evidenz-basierter westlicher Medizin zeigten z. B. bei verschiedenen Indikationen wie Kopfschmerz und Migräne, Rückenschmerz (LWS Syndrom) etc. eine Überlegenheit dieser tradierten Systeme (183, 184).

Vorteil der Hypothesen getriebenen Medizinsysteme ist deren Innovationskraft, wohingegen traditionelle Medizinsysteme eine hohe empirische Validität aufzuweisen scheinen, bei jedoch geringer Innovation.

1.4.1.2 AM zwischen Hypothesen getriebenen und traditionellen Medizinsystemen

Die Anthroposophische Medizin steht in Bezug auf ihr metaphysisches Menschen- und Weltbild den tradierten holistischen Medizinsystemen, wie der TCM und der ayurvedischen Medizin, durch ihren gemeinsamen holistischen Ansatz nahe. Menschen- und Weltbild stehen in Bezug und werden durch gemeinsam wirkende Gesetzmäßigkeiten erklärt. Im Gegensatz zu diesen tradierten Medizinrichtungen ist die empirische Tradition der AM jung. Der eigentliche Unterschied besteht aber in deren Hypothesen getriebener Innovation aus diesem holistischen Menschen- und Weltbild, analog der naturwissenschaftlich orientierten westlichen Medizin (Schulmedizin). Daher bedarf die AM einerseits der empirischen Überprüfung wie die Schulmedizin, andererseits beruht sie auf einem holistischen Menschen- und Weltbild. Ihr Alleinstellungsmerkmal liegt in ihrem wissenschaftlichen Ansatz, durch Erkenntnisarbeit und damit möglicher Reflexion bewusst zwischen Hypothesen-Generierung und notwendiger empirischer Verifikation einen Brückenschlag zu erreichen. In der Erkenntnismethode der Cognition Based Medicine (CBM) wird prinzipiell im ‚therapeutic causality report‘ (TCR) der empirisch erfassbare Kausalzusammenhang von (menschkundlich wirkender) Gesetzmäßigkeit/Ursache und therapeutischer Wirkung für den Arzt am Einzelfall rational erkennbar (siehe Kap. 3.2.2.). Durch die für jeden Menschen entwickelbaren höheren Erkenntnisstufen werden auch darüber hinaus gehende Gesetzeszusammenhänge des Lebendigen, Seelischen und Geistigen prinzipiell erfassbar (Erkenntnisstufen der Imagination, Inspiration und Intuition; siehe Kap. 3.3.2).

Die Anthroposophische Medizin als Entwicklung des 20. Jahrhunderts greift daher die empirische Wissenschaftsmethodik einer naturwissenschaftlich geprägten Universitätsmedizin und deren moderne Instrumente einer Evidenzbasierung auf und integriert die geisteswissenschaftlich/philosophischen Instrumente einer Erkenntnistheorie zur Hypothesen Generierung. Damit geht sie über die anderen holistischen traditionellen Medizinsysteme hinaus, die ihr metaphysisches System überwiegend zur Operationalisierung der empirisch betriebenen Therapiekonzepte nutzt und weniger zur innovativen Hypothesen-Generierung. Damit stellt die AM ein holistisches Medizinsystem mit innovativer Hypothesen-Generierung bei gleichzeitiger Integration geisteswissenschaftlicher / philosophischer Erkenntnisgewinnung und -systematik dar. Ihre Dynamik kann in der Verwissenschaftlichung des ihr zugrunde liegenden metaphysischen Menschen- und Weltbild liegen, um die daraus gewonnenen innovativen Hypothesen empirisch zu verifizieren. In der naturwissenschaftlich geprägten Mainstream-Medizin wird häufig ohne erkenntnistheoretische Absicherung eine Hypothese generiert (black box Modell), welche dann durch empirische Falsifikation ihre Berechtigung erweisen muss. Beide Medizinsysteme, die AM wie auch die Mainstream-Medizin als Hypothesen generierende Systeme, sind durch ihr Selbstverständnis in ständiger Fortentwicklung und keinesfalls abgeschlossene bzw. fertige Systeme und damit forschende Medizinsysteme.

1.4.1.3 EBM in der integrativen, komplementären und alternativen Medizin

Bei der wissenschaftlichen Bewertung nach Kriterien der EBM der verschiedenen Medizinrichtungen wurden in den letzten Jahren definitorisch die Begriffe *unkonventionelle Therapien*, *komplementäre Therapien* und *alternative Therapien* eingeführt (Deutsche Leitlinien der AWMF, wie z. B. in Matthes et al 2004 (179)). Dabei werden alle medizinischen Verfahren als *unkonventionelle Therapien* bezeichnet, welche nach derzeitigen Kriterien der EBM keine ausreichende externe Evidenz, d.h. empirisch experimentelle Studien aufweisen. Damit wird ein Kriterium für Wissenschaftlichkeit einer Medizinmethode angelegt, was für die Hypothesen getriebene Mainstream-Medizin äußerst wichtig ist, da ohne die empirische Überprüfung keine wissenschaftliche Absicherung gegeben ist. Alle tradierten und damit z. T. über Jahrhunderte betriebenen Verfahren müssen sich trotz ihrer langen empirischen Anwendung den gleichen Anforderungen stellen, um das Prädikat ‚wissenschaftlich abgesichert‘ zu bekommen. Dabei entstehen starke Verzerrungen in der Bewertungssystematik. EBM Studien sind kostenaufwendig und werden daher überwiegend bei innovativen Hypothesen getriebenen Verfahren angewendet, um

sie abzusichern. Bei traditionellen, erfolgreich angewendeten Verfahren besteht aus dem eigenen Selbstverständnis der Anwender kein vergleichbarer empirischer Absicherungsdruck. Ferner zeigt sich auch in der Mainstream-Medizin eine Forschungsdifferenz von neuen innovativen Medikamenten und Verfahren zu etablierten Verfahren und Medikamenten die sich ohne Patentschutz auf dem Markt befinden, was durch die überwiegend durch die Pharmaindustrie gesponserte und finanzierte klinische Forschung bedingt ist (46, 47, 255-257). Daraus ergibt sich für CAM – Forschung in Deutschland einerseits der Nachteil der geringen Forschung durch die pharmazeutischen Unternehmen (68) und andererseits durch die gerade nicht Mainstream betreffenden Forschungsgebiete bei der öffentlichen Forschungsförderung (BMBF; DFG etc.). Aus dem Prädikat unkonventionelles Medizinverfahren, mit der Definition einer ungenügenden wissenschaftlichen Überprüfung nach EBM Kriterien, kann daher nicht gleichbedeutend dessen Unwirksamkeit abgeleitet werden, sehr wohl jedoch der Forschungsbedarf.

1.4.1.4 Anthroposophische Medizin als Integrative Medizin

R. Steiner betonte bereits bei der Begründung der AM in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts, dass die universitäre Medizin auch die Grundlage der anthroposophischen Medizin zu bilden habe. Er sprach: „...*die wirkliche, auf treu und methodischem Studium beruhende medizinische Wissenschaft als medizinische Kunst zu fördern, geisteswissenschaftliche Erkenntnisse in diese wirkliche medizinische Kunst hineinzubringen*“, sei das Ziel (234). Er wolle kein „*Kritiker der gegenwärtigen Wissenschaft irgendwie sein...; ich erkenne diese Wissenschaft mit all ihren Verdiensten voll und ganz an und möchte, dass gerade unsere Anschauung voll auf dieser Wissenschaft fußt*“ (227).

Anthroposophische Medizin stellt nach der WHO-Definition für integrative Medizin als das Zusammenwirken konventioneller und komplementärer Medizin zu einer ‚best practice‘ das klassische Beispiel innerhalb der westlichen Medizin für ein integratives Medizinsystem dar.

Dies dürfte auch der Grund sein, warum Anthroposophische Kliniken in Deutschland und der Schweiz in die Grund- und Regelversorgung und damit auch in die Notfallversorgung für die Bevölkerung vollständig eingebunden sind.

Keine andere komplementärmedizinische Medizinrichtung, wie z. B. die Homöopathie, die TCM und Akupunktur oder ayurvedische Medizin, die trotz ihrer weiten Verbreitung als Therapieverfahren in Deutschland vertreten sind, sind in der Lage, eine stationäre Vollversorgung von der Notfallmedizin über die operative bis hin zur konservativen Medizin zu bieten.

Dass es sich bei der AM um eine ‚best practice‘ i. S. der integrativen Medizin nach WHO- Definition handelt, können die regelmäßigen guten Platzierungen der Anthroposophischen Kliniken, die bei den größten Patientenbefragungen in Deutschland von mehr als 200.000 Patienten pro Jahr durch die Techniker-Krankenkasse, jeweils Spitzenplätze einnehmen, hinweisen. Dabei handelt es sich bei den Spitzenpositionen (z.B. 2006 Platz 1 von mehr als 2100 Krankenhäusern in Deutschland; www.tk-online.de/tk/klinikfuehrer/patientenbefragung/143692) nicht nur um die allgemeine Patientenzufriedenheit, was ggf. auf eine hervorragende Dienstleistung bzw. einen ‚menschlichen Umgang‘ mit den Patienten in den anthroposophischen Krankenhäusern zurückzuführen wäre, sondern gerade auch in der Kategorie Behandlungsergebnis (aus Patientensicht). Dies kann zeigen, wie das holistische anthroposophische Medizinkonzept mit seinen spezifischen diagnostischen und therapeutischen Verfahren in der Lage ist, das Evidenz-basierte Handlungswissen der reduktionistischen Mainstream-Medizin zu integrieren und zu erweitern. In der AM wird versucht, den naturwissenschaftlich orientierten Ansatz der Mainstream-Medizin durch anthroposophische Menschen- und Welterkenntnis zu einer umfassenden Handlungswissenschaft zu integrieren. Wie die unterschiedliche Perspektivität in

der Praxis von konventioneller und komplementärer Medizin anzuwenden ist, daraus seriöse Therapien entstehen, wurde lange im Dialogforum an der Bundesärztekammer diskutiert und in dem Artikel im Deutschen Ärzteblattblatt ‚Was ist seriöses Therapieren ?‘ publiziert (141).

1.4.2 Forschung und Forschungsmethoden in der Anthroposophischen Medizin

1.4.2.1 Anfänge der Forschung in der AM

Mit Beginn der Entwicklung der AM waren Forschungsaktivitäten verbunden. Steiner selbst betonte immer wieder, wie er kein „Kritiker der gegenwärtigen Wissenschaft irgendwie sein...“ wollte und er „diese Wissenschaft mit all ihren Verdiensten voll und ganz anerkannte“ und die AM „voll auf dieser Wissenschaft fußt“ (227).

Durch den integrativen Charakter der AM mit einerseits Basierung auf der damaligen naturwissenschaftlich geprägten universitären Medizin und andererseits der Erweiterung des Menschenbildes in der westlichen Medizin um die seelische und geistige Dimension waren deren erkenntnistheoretisch begründeter Ansatz stets empirisch abzusichern. Ferner bedurfte auch die Heilmittelfindung, -entwicklung und -herstellung und deren klinischer Einsatz in der AM ihrer wissenschaftlichen Absicherung.

Im gleichen Jahr der Gründung 1921 der ersten anthroposophischen Klinik durch Dr. Ita Wegman in Arlesheim (Schweiz) wurde auch der Grundstein für ein Laboratorium in Arlesheim mit Eröffnung als Heilmittelbetrieb 1922 verbunden. Gleiches vollzog sich in Deutschland, wo um den Arzt Dr. Palmer in Stuttgart eine Klinik und gleichzeitig Laboratorien für die Heilmittelforschung im benachbarten Gmünd begründet wurden. Aus beiden Einrichtungen ging durch Zusammenführung bzw. Aufkauf zu den Internationalen Laboratorien AG die heute noch existierende Weleda AG hervor (1928 erfolgte die Umwandlung). (Eine detailliertere historische Entwicklung dieser Anfänge ist bei Zander S. 1546-54 gegeben (261).)

1.4.2.2 Stand der Forschung in der AM

2005 wurde ein HTA-Bericht (Health-Technology-Assessment) zur Wirksamkeit und Nutzen der AM angefertigt. Auftraggeber war die schweizerische Regierung, die zur Frage der Leistungspflicht innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung eine Evaluation verschiedener Medizinsysteme beauftragte. Ergebnis des HTA-Berichtes (147, 152), war der hinreichende Wirksamkeitsnachweis der AM als Medizinsystem in der täglichen Gesundheitsversorgung. Grundlage des HTA-Berichtes waren 2005 195 klinische Studien (40 prospektive Vergleichsstudien; 18 RCTs (5 verblindet), 4 Match Pair Studien; 45 retrospektive Vergleichsstudien und 110 Kohortenstudien (62 prospektiv, 43 retrospektiv, 5 andere), 68 weitere Studien, sowie über 2900 Fallberichte/Single Case Studies (Übersicht in (151)). Auffallend bei der Literaturlauswertung war, dass ca. 50% der klinischen Studien sich auf die Misteltherapie bei onkologischen Erkrankungen bezogen. Die anderen ca. 100 klinischen Studien bezogen sich auf Wund- und Schmerzbehandlung, Infektionserkrankungen wie z. B. Atemwegsinfektionen, Hepatitis B und C, Schilddrüsenerkrankung, Herz- Kreislaufkrankungen, Lungenerkrankungen (Sarkoidose), neurologische (Multiple Sklerose etc.) und psychiatrische Erkrankungen (Übersicht in (151)). Neben dem HTA-Bericht zur AM gibt es 6 systematische Reviews (43, 59, 142) mit teilweise großen qualitativen Unterschieden sowie ein Cochrane- Review zur Misteltherapie (117). Auch im HTA-Bericht wird auf die teilweise größeren Mängel der Studien hingewiesen, was auch dem Umstand geschuldet ist, dass diese Studien weit vor der systematischen EBM Ära entstanden sind.

Nach dem umfangreichen HTA-Bericht zur AM von 2004/5 (151) sind weitere meist höherwertige Studien als früher publiziert worden. Die meisten klinischen Studien stammen dabei aus den Ärztenetzwerken innerhalb der AM dem AMOS-Studiennetzwerk (ca. 20 Publikationen) (90, 91, 96-107) und dem EvaMed-Netzwerk (siehe Kap. 2.2.1). Neben diesen Studien aus den Netzwerken zu verschiedenen Krankheitsbildern und Therapien, sind auch weiterhin vor allem Studien und Reviews zur Misteltherapie aus der Onkologie publiziert worden (Übersicht in (176)).

1.4.2.3 Misteltherapie

Die Mistel nimmt innerhalb der anthroposophischen Arzneimitteltherapie eine zentrale Rolle ein. Sie kann stellvertretend für das Forschungsverständnis der AM gelten. R. Steiner hat sie als Anregung aus geisteswissenschaftlicher Sichtweise als zu erforschende Pflanze gegen die Krebskrankheit ausgeführt. Schon die Anforderungen von R. Steiner an den Herstellungsprozess eines Mistelpräparates zur Krebsbekämpfung überforderten den damaligen pharmazeutischen Prozess. Die Sommer- und Wintermistel sollten getrennt gewonnen werden und durch einen hohen Zentrifugations- und definierten Fließvorgang vereint werden. Bis heute wird an diesem pharmazeutischen Prozess stetig verbessernd gearbeitet, was auch zu den verschiedenen anthroposophischen Mistelpräparaten geführt hat. Gab es anfänglich keine empirischen Evidenzen für einen Einsatz der Mistel als Onkologikum, so erbrachte die Forschung diesbezüglich bis heute einige positive Ergebnisse. Die Mistel stellt die am besten untersuchte Pflanze mit ihren verschiedenen Inhaltsstoffen dar (über 3000 wissenschaftliche Publikationen; Übersicht in Kienle 2003). Die Mistel beinhaltet einerseits stark zytotoxische Substanzen (z. B. Viscumtoxin), die als Zytostatikum klassifiziert sind. Dabei stellt das Viscumtoxin in seiner Zytotoxizität eines der stärksten zytotoxisch wirkenden Phythosubstanzen heute dar. Andererseits beinhaltet die Mistel auch eine Reihe von immunstimulierenden/immunmodulierenden Inhaltsstoffen, wie z.B. die Mistellektine. Die Lektine zeigen eine Aktivierung von Monozyten/Makrophagen, NK-Zell-Aktivierung, Apoptose von Tumorzellen mittels Fas-Ligand-Aktivierung sowie T- und B-Zell-Aktivierung (Übersicht (150)). Interessant ist dabei, dass der Gesamtextrakt der Mistel mit seinen verschiedenen Bestandteilen (ca. 2100 Einzelsubstanzen) einen überadditiven Effekt bzgl. der Zytotoxizität von Krebszellen gegenüber seinen Einzelkomponenten aufweist und die Verträglichkeit dieser z. T. stark toxischen Einzelsubstanzen im Gesamtextrakt für den Menschen deutlich geringer sind (21, 65).

Neben umfangreichen Studien in der Grundlagenforschung, wurde auch die klinische Anwendung der Mistel in den letzten Jahrzehnten zunehmend untersucht. Dabei wurden RCTs, mit positiven Ergebnissen für die Mistel durchgeführt (z.B. Piao et al 2004 (197); Übersichten (146, 149)). Heute wird die Misteltherapie auch in Evidenz-basierten Therapierichtlinien in der Onkologie angewendet und empfohlen (z.B. Disease Management Programm (DMP) Brustkrebs in Nordrhein), da sie vor allem auch die Lebensqualität unter einer konventionellen Radio-/ Chemotherapie signifikant verbessert.

1.4.3 Klinische Forschung in der AM

224 klinische Studien zu anthroposophischen Therapien sind derzeit publiziert. Dabei stellen die Studien zur Misteltherapie in der Onkologie numerisch mit ca. der Hälfte aller klinischen Studien den größten Anteil dar. Neben diesen onkologischen Mistelstudien finden sich weitere zur Wundbehandlung und zu Schmerzzuständen sowie zu speziellen Erkrankungen wie Hepatitis B und C, Infektionserkrankungen, Schilddrüsen-, Herz-, Kreislauf- und Lungenerkrankungen sowie zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Darüber hinaus wurden mehr als 2100 Einzelfallberichte publiziert. Gesamtanalysen zu sämtlichen klinischen Studien finden sich in einem HTA-Bericht (Health-Technology-Assessment) von 2005, der als Buch 2006 publiziert wurde (152).

Daraus ergeben sich erste Wirksamkeitsbelege für das Gesamtsystem der AM auch im Systemvergleich. Für die Misteltherapie in der Onkologie wurde eine signifikante Wirksamkeit bzgl. der Lebensqualität (EBM level Ia), einer Reduktion Chemotherapie assoziierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (EBM level Ib) und für verschiedene Tumorentitäten auch ein Überlebensvorteil für Mistelbehandelte (EBM level II/III) (Übersicht bei (150)) nachgewiesen.

Aufgrund des holistischen Ansatzes der AM mit Integration von salutogenen und regulativen Therapieansätzen sind für Wirksamkeitsnachweise einfache Interventionsstudien nur begrenzt aussagefähig (145). Daher wurden in den letzten Jahren klinische Studiennetzwerke innerhalb der AM begründet. In einem dieser Netzwerke (AMOS=Anthroposophic Medicine Outcome Study) wurden anthroposophische Therapiekonzepte bei verschiedenen Diagnosen mit spezifischen anthroposophischen Kunsttherapien und Heileurythmie evaluiert (27, 89, 93, 238).

Arbeitete das Studiennetzwerk AMOS noch als Papierversion, so stellt das 2001 initiierte EvaMed-Projekt (EvaMed = **E**valuation **an**throposophischer **M**edizin; Gegenstand dieser Habilitation) das erste elektronische Netzwerk innerhalb der AM dar. Auch stellt es das erste Forschungsprojekt zur Arzneimittelsicherheit der Anthroposophika dar. Lediglich zur Mistel gab es bisher aus den onkologischen Studien Berichte zu UAWs und Nebenwirkungsspektrum bei deren Anwendung. Auch im Bereich der Phytotherapie, wie auch der Homöopathie gibt es bisher keine systematischen Untersuchungen zur Pharmakovigilanz dieser Arzneimittel.

1.5 Ziele, Fragestellungen und Perspektiven des EvaMed-Forschungsprojektes

Ziel des Forschungsvorhabens EvaMed (**E**valuation der **An**throposophischen **M**edizin) ist die wissenschaftliche Evaluation von Arzneimittelsicherheit, Indikation, Wirkung, Wirksamkeit und Kosten in der komplementären und insbesondere in der Anthroposophischen Medizin im Vergleich zur konventionellen Medizin im Versorgungsalltag zu evaluieren.

Folgende Fragestellungen / Aufgaben wurden definiert:

- Entwicklung einer flexiblen IT-Dokumentations- und Studienplattform zur Vernetzung von medizinischen Einrichtungen (Praxen / Kliniken)
- Aufbau von spezifischen Netzwerken (Ärzte in der Komplementärmedizin: zunächst in der Anthroposophischen Medizin, und komplementären Onkologie später in der Naturheilkunde/ Phytotherapie und Homöopathie) und deren elektronische Vernetzung.
- Evaluation der Indikationsspektren der Arzneimittel ohne zugelassene Indikation in den jeweiligen besonderen Therapierichtungen gem. SGB V. Dies ist notwendig, da der überwiegende Teil der Arzneimittel der besonderen Therapierichtung mit einer Registrierung keine Indikation aufweisen und bisher größtenteils unbekannt ist, bei welchen Indikationen sie zur Anwendung kommen.
- Versorgungsmonitoring mit Routinedaten in der Komplementärmedizin und Evaluation des Ordnungsverhaltens der Ärzte in den besonderen Therapierichtungen.

- Gesundheitssurvey der Diagnose- und Behandlungsspektren in den komplementären Therapierichtungen bei Kindern, Erwachsenen, Älteren und Vergleich mit Sekundärdaten (KV-Abrechnungsdaten) in Deutschland
- Aufbau eines Pharmakovigilanznetzes in den besonderen Therapierichtungen
- Behandlungskostenvergleiche von komplementären und konventionellen Therapiekonzepten
- Diagnosespezifische Therapieevaluationen in der Komplementärmedizin (sog. Konzeptstudiendesigns)
- Perspektivisch Durchführung von prospektiven Interventions- und Kohortenvergleichsstudien in der Komplementärmedizin auf Basis der IT-Plattform (QuaDoSta).

2 Material und Methoden

2.0 Das Dreistufenkonzept des EvaMed Projektes

Das langfristig angelegte EvaMed Forschungsprojekt gliedert sich im Wesentlichen in drei Stufen. Durch Schaffung einer IT-Technologie-Plattform mit Aufbau von verschiedenen Ärztenetzwerken in der Komplementärmedizin soll stufenweise eine wissenschaftliche Evaluation und Durchdringung erfolgen. In der ersten Stufe handelt es sich im Wesentlichen um ein Versorgungsmonitoring und einen Gesundheitssurvey, bei dem Verordnungs- und Sicherheitsdaten der Arzneimittel der besonderen Therapierichtung ermittelt werden. In der zweiten Stufe werden diagnosebezogene (Krankheits- und Krankheitsgruppen bezogene Daten) erhoben (Kohortenanalysen, Anwendungsbeobachtungen, Kostenermittlungen). Die dritte Stufe soll die IT-Technologie in den Netzwerken als Studiensoftware für Interventions- wie auch Kohortenvergleichsstudien nutzen (siehe Abb. 3)

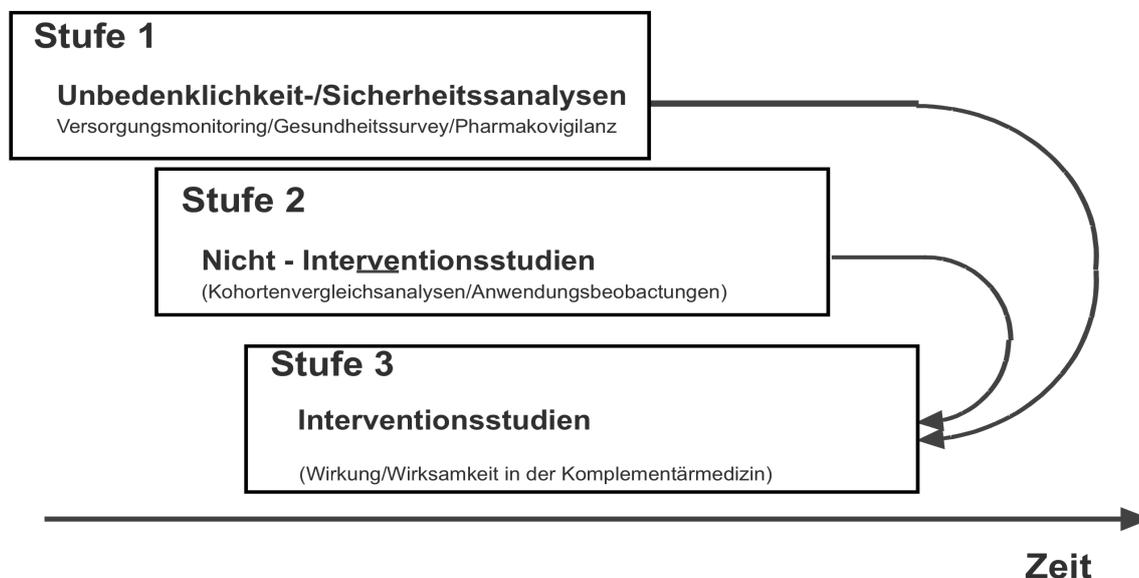


Abb. 3: Das Drei-Stufenkonzept des EvaMed-Forschungsprojektes

2.0.1 Stufe 1 des EvaMed Forschungsprojektes

Grundlage für das langfristig angelegte Forschungsprojekt zur Evaluation der komplementären Therapien mit Schwerpunkt der Anthroposophischen Medizin war die Entwicklung einer Software (QuaDoSta), die einerseits auf bestehende IT-Programme im Gesundheitsmarkt aufsetzt (Praxisverwaltungssysteme PVS, Krankenhausinformationssysteme KIS) und durch normierte Schnittstellen eine Datenübernahme ermöglicht, um so Doppeleingaben zu verhindern und andererseits den Versorgungsalltag möglichst störungsfrei abbildet. Für die späteren Stufen des EvaMed-Forschungsprojektes musste diese IT-Plattform in der Lage sein, Studienprotokolle und CRFs einfach und schnell integrieren zu können sowie für die Haltung und Auswertung von sehr großen Datenmengen geeignet sein.

In einem ersten Schritt des Projektes wurden sämtliche Verordnungen (Rezepte sowie Heil- und Hilfsmittel; sog. komplette Verordnungsdaten) erfasst und durch die teilnehmenden Ärzte den einzelnen Diagnosen zugeordnet. Dies war notwendig, da ein großer Anteil der Arzneimittel der besonderen Therapierichtung ohne Indikation auf dem Markt ist. Entsprechende Daten zu den verschiedenen Arzneimitteln ohne Indikation (Homöopathika, Phytotherapeutika und Anthroposophika) und deren Verordnung durch Ärzte bei definierten Diagnosen bestanden nicht. Ebenso fehlten systematische Daten und Erhebungen zu den Behandlungsspektren und damit Diagnosen und Therapieformen (alternatives, komplementäres oder integratives Verordnungsverhalten). Ferner wurden durch Erhebungen sämtlicher Abrechnungsdatensätze (KV-Meldung; GKV-Routinedaten) in dem Ärztenetzwerk gesundheitsökonomische Daten gesammelt, welche diagnosebezogene Kostenvergleiche der Komplementärmedizin zu konventionellen Therapieverfahren erlaubt. Diese Erhebungsform entsprach einem sog. Gesundheitssurvey bei den im Netzwerk angeschlossenen Ärzten. In der Literatur wird diese Form als Sekundärdatenanalyse bezeichnet, da die wissenschaftliche Auswertung sich auf Daten bezieht, die zu einem anderen primären Zweck (Praxisdokumentation; Abrechnung von Leistungen gegenüber der KV) gesammelt wurden (213). Entsprechend dem Standard bei der Verarbeitung von Sekundärdaten, erfolgte eine Validierung und Aufarbeitung der Datenbank durch ein Clearing-Center am Forschungsinstitut Havelhöhe, bevor diese Daten weiter verarbeitet wurden (73).

Zusätzlich wurde auf dieser Entwicklungsstufe des Forschungsprojektes ein Pharmakovigilanzsystem für die Arzneimittel der besonderen Therapierichtung ausgerollt, bei dem die Ärzte durch Schulungen und spezifisches Nachfragen beim Patienten nach unerwünschten Arzneimittelreaktionen diese zusätzlich zu den Verordnungen dokumentierten und klassifizierten.

2.0.2 Stufe 2 des EvaMed Forschungsprojektes

In der zweiten Stufe wird die IT-Vernetzungstechnologie der QuaDoSta in den Ärztenetzwerken zur Dokumentation und Durchführung von diagnosespezifischen Erhebungen, Kohortenvergleichsanalysen und Anwendungsbeobachtungen genutzt.

Dabei können die Daten aus den Ärztenetzwerken aus der Stufe 1 und 2 mittels Knowledge Discovery in Databases (KDD) verarbeitet und mit anderen Datenbanken (z.B. denen von Krankenkassen, der KBV etc.) abgeglichen, ergänzt und mittels Mapping-Technologie erweitert und ausgewertet sowie analysiert werden. Häufig wird dieser Prozess verkürzt auch als Data Mining beschrieben. Die einzelnen Schritte des KDD sind mittels geeignetem Hintergrundwissen (speziell im EvaMed Projekt der der komplementären Medizin in Bezug zu den konventionellen Therapieverfahren) Fragestellungen zu definieren, entsprechende Datenauswahl und Datenbereinigung mit anschließender Datenreduktion (sog. Transformation) vorzunehmen und anhand der verschiedenen Medizinmodelle die Daten zu analysieren und mittels Data Mining (eigentliche Datenanalyse) diese Daten zu interpretieren und die daraus gewonnen Erkenntnisse zu diskutieren.

Auf dieser Stufe der Datenerfassung und -aufbereitung können Outcomeparameter, wie Überleben, Anzahl der Krankentage (Arbeitsunfähigkeit (AU) bei Berufstätigen), Krankenhauseinweisungen, Kosten etc. bewertet werden. Damit handelt es sich um die klassische Form von Versorgungsforschung gemäß der Definition des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, der Versorgungsforschung als die Analyse der Versorgung des Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen definiert (www.bundesaerztekammer.de) (72).

2.0.3 Stufe 3 des EvaMed Forschungsprojektes

Mit der dritten Stufe des EvaMed-Projektes sind zukünftig sog. Interventionsstudien (RCTs) und Therapievergleichsstudien (Kohortenstudien) unter Nutzung der IT-Netzwerksoftware QuaDoSta geplant. Dabei soll insbesondere das aus Kapitel 1.2.2.4, Datenerhebung in der Versorgungsrealität in elektronischen Ärztenetzwerken beschriebene Datenerhebungsmodell mit Assessment-Center zur Anwendung gebracht werden. Die Struktur des Assessment-Centers ist bereits durch das Clearing-Center im Rahmen der Pharmakovigilanzzentrens für die besonderen Therapierichtungen auf der Stufe 1 und 2 in seinen wesentlichen Strukturen etabliert worden. Ferner sind entsprechende Dokumentationsmodule für die Erfassung von sog. TCRs (Therapeutic causality reports; siehe auch Kapitel 1.2.2.2 und 1.2.2.3) in der QuaDoSta geplant.

2.1 Aufbau Elektronischer Ärztenetzwerke

2.1.1 Elektronische Datennetze in der Medizin

Die Pflicht zur medizinischen Dokumentation hat in den letzten 15 Jahren deutlich zugenommen. So ist seit dem Jahr 2003 mit der Einführung der Diagnosis Related Groups (DRG) die Vergütung von Krankenhausleistungen direkt von der Vollständigkeit der Dokumentation erbrachter Leistungen (OPS-Prozeduren) abhängig. Heute können in Krankenhausinformations- und deren Subsystemen fast sämtliche Befunde eines Patienten elektronisch vorgehalten werden.

Im Bereich der niedergelassenen Ärzte ist eine ähnliche Entwicklung zu verzeichnen gewesen. Hier kann durch die ab 2006 gesetzlich vorgeschriebene elektronische Abrechnung von einer vollständigen Ausstattung der Arztpraxen mit Praxis-EDV (Praxisverwaltungssoftware) und einer zunehmenden elektronischen Leistungs- und Verlaufsdokumentation ausgegangen werden (224).

Gleichzeitig geht der Trend hin zur Vernetzung der verschiedenen medizinischen Einrichtungen. Der Begriff integrierte Versorgung (IV) steht hier für eine Vernetzung zwischen den verschiedenen medizinischen Versorgungssektoren. In der IV können niedergelassene Haus- oder Fachärzte gemeinsam mit stationären Einrichtungen eine abgestimmte Versorgung der Patienten anbieten (108).

Ziel der seit 1999 eingerichteten und durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten 18 Kompetenznetzwerke in 6 verschiedenen Fachrichtungen in der Medizin (KN) ist die umfassende Zusammenarbeit und der Wissenstransfer der verschiedenen Forschungseinrichtungen und Experten (1). Neben der Bearbeitung von Forschungsvorhaben im Verbund verschiedener Forschungszentren (klinische Studien, Aufbau von Registern) ist die vertikale Vernetzung zum Transfer von Forschungsergebnissen in die Versorgung und umgekehrt, im Sinne der ‚integrierten Forschung‘, ein wesentlicher Auftrag. Die so gegründeten Forschungsnetze benötigen für die Erfassung und den Austausch von Daten und Informationen leistungsfähige IT-Infrastrukturen (190).

Als Instrument zur horizontalen Vernetzung der Kompetenznetzwerke, Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) und anderer wissenschaftlicher Einrichtungen dient als Dachorganisation die Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF). Die TMF ist dabei ein „Netz für die Netze“ zur Lösung gemeinsamer übergreifender Fragestellungen der medizinischen Forschung. Für den Datenaustausch der Systeme in der medizinischen Versorgung und Forschung kommen den Standardisierungsaktivitäten eine zentrale Rolle zu. Ziel ist eine flexible Schnittstellenspezifikation, die sowohl die Austauschformate in der kassenärztlichen Versorgung (xDT, XML, VCS), als auch im stationären Bereich (HL7, CDA) sowie für klinische Studien (CDISC-Standard, Clinical Data Interchange Standards Consortium) berücksichtigt (223).

Als größere elektronische Versorgungsnetze von Praxen in Deutschland sind bisher nur 3 Netze etabliert worden. MedViP I (medizinische Versorgung in der Praxis; <http://www.medvip.uni-goettingen.de/>) besteht aus 134 Praxen in der Kassenärztlichen Versorgung von Göttingen sowie einigen sog. Qualitätspraxen aus Freiburg. Fragestellungen dieses Netzwerkes sind die zur Pharmakotherapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen, Umsetzungen von Leitlinien, wie z.B. die der Harnwegsinfektionen oder Evaluation der Prävalenz der Herzinsuffizienz oder des Schwindels (113, 157). Im MedViP II wurden elektronische Patientenbefragungen hinzugenommen.

Ein zweites Netzwerk, CONTENT (continuous morbidity registration epidemiologic network), beschäftigt sich mit Morbiditätserfassung, Kommunikationsverhalten in Praxen bei häufigen Krankheitsbildern (Praxkom), Früherkennung funktioneller Störungen (Funktional) in Praxen sowie Leitlinienegerechte Versorgung im Praxisalltag (162). Ein weiteres Pilotprojekt: Tabel Computer für Patienten Befragungen in der Wartezeit von Studien befasst sich mit der Lebensqualitätserfassung (www.ql-recorder.com). Dabei werden domänenspezifische Modulerweiterungen für die Praxissoftwares bei einer episodenzugehörigen Dokumentation verwandt.

Ein drittes großes elektronisches Praxisnetzwerk in Deutschland, Multicare Frankfurt, mit 140 Praxen untersucht mittels Interviews von Patienten Zuhause oder beim Hausarzt funktionelle Erkrankungen und Schmerzen, psychische Störungen, subjektive Krankheitsbelastung, Aspekte der Therapie durch den Arzt, den Alkoholkonsum und Rauchverhalten, Ernährung und Bewegungsverhalten, soziale Unterstützung, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen etc.. Im einzelnen wurden folgende Fragen in diesem Projekt bearbeitet:

- Identifikation von Multimorbiditätsmustern bei älteren Patienten in Hausarztpraxen;
- Analyse der Zusammenhänge zwischen psychischen und somatischen Beschwerden bzw. Erkrankungen bei Multimorbidität;
- Identifikation von prognostischen Determinanten für den Verlauf von Multimorbidität;
- Darstellung der Schweregradentwicklung und der somatischen, psychischen und sozialen Folgen von verschiedenen Multimorbiditätsmustern im zeitlichen Verlauf;
- Untersuchung über das Zurechtkommen der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen mit den Folgen der Multimorbidität (Selbstmanagement und Unterstützung durch Familienangehörige)
- Analyse der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen durch betroffene Patienten im zeitlichen Verlauf (www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de/forschung1/multicare01.html).

Ein viertes elektronisches Praxisnetz in Deutschland wurde in Marburg etabliert, was sich speziell mit der Beratungspraxis chronisch Kranker, deren Betreuung und Informationsmanagement beschäftigt.

Für zukünftige wissenschaftliche Datenerhebungen in der Versorgungsrealität ist es entscheidend, die in verschiedenen medizinischen Versorgungsbereichen dokumentierten Daten zusammen-

zuföhren, Doppelerfassungen zu vermeiden und so breite und valide Grunderhebungen zu ermöglichen. Dabei muss auf bereits bestehende Systeme aufgesetzt werden können (sog. Primärdatengenerierungen) und die Möglichkeit zur Vernetzung gegeben sein. Umfangreiche Konfigurationsmöglichkeiten würden die Überwindung der inhaltlichen Begrenzung vieler bisher eingesetzter Dokumentationssysteme auf einzelne Krankheitsbilder und die Anpassung an die jeweilige wissenschaftliche Fragestellung erlauben. Die durch das Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH) entwickelte QuaDoSta-System (**Q**ualitätssicherung, **D**okumentation und **S**tatistik) stellt eine solche IT-Plattform dar, die diese o.g. Anforderungen genügt und durch ihre praktische Anwendung in zwei wissenschaftlichen Forschungsprojekten ihre praktischen Anwendungen und Nutzen zeigte.

2.1.2 QuaDoSta - ein frei konfigurierbares System zur Unterstützung multizentrischer Datenerhebungen in medizinischer Versorgung und Forschung

Die QuaDoSta ist ein flexibel konfigurierbares web-basiertes Dokumentationssystem. Auf der Seite des Anwenders wird lediglich ein aktueller Internet-Browser (Internet Explorer, Mozilla, Firefox, Safari) benötigt. Dieser dient als grafische Benutzeroberfläche, in der die vom QuaDoSta-Server erzeugten Dokumentations- und Navigationsmasken dargestellt werden. Die Inhalte und Masken werden serverseitig von Perl-CGI-Skripten und teils eingebetteten Java-Modulen erzeugt. Für die Kommunikation und Übertragung von Daten wird ein Apache-Webserver eingesetzt. Die Datenhaltung der QuaDoSta erfolgt in einer PostgreSQL-Datenbank (129).

Durch das in Abbildung 3 skizzierte Containerdatenmodell konnte eine komplette Abstraktion von den Dokumentationsinhalten erreicht werden. Der Nutzer erhält die Möglichkeit, mit Hilfe eines „Werkzeugkastens“ selbst Formulkataloge zu erstellen, die dann Eingabemasken für die Dokumentation in den verschiedensten Bereichen entsprechen. Ausgangspunkt ist dabei immer eine übergeordnete Stammdatenebene (= Primärebene), wie z.B. Patientenstammdaten, Dokumentationszentren, Firmendaten etc. Dazu können dann, entsprechend den inhaltlichen Erfordernissen, beliebig viele Unterkataloge in beliebiger Tiefe angelegt werden.

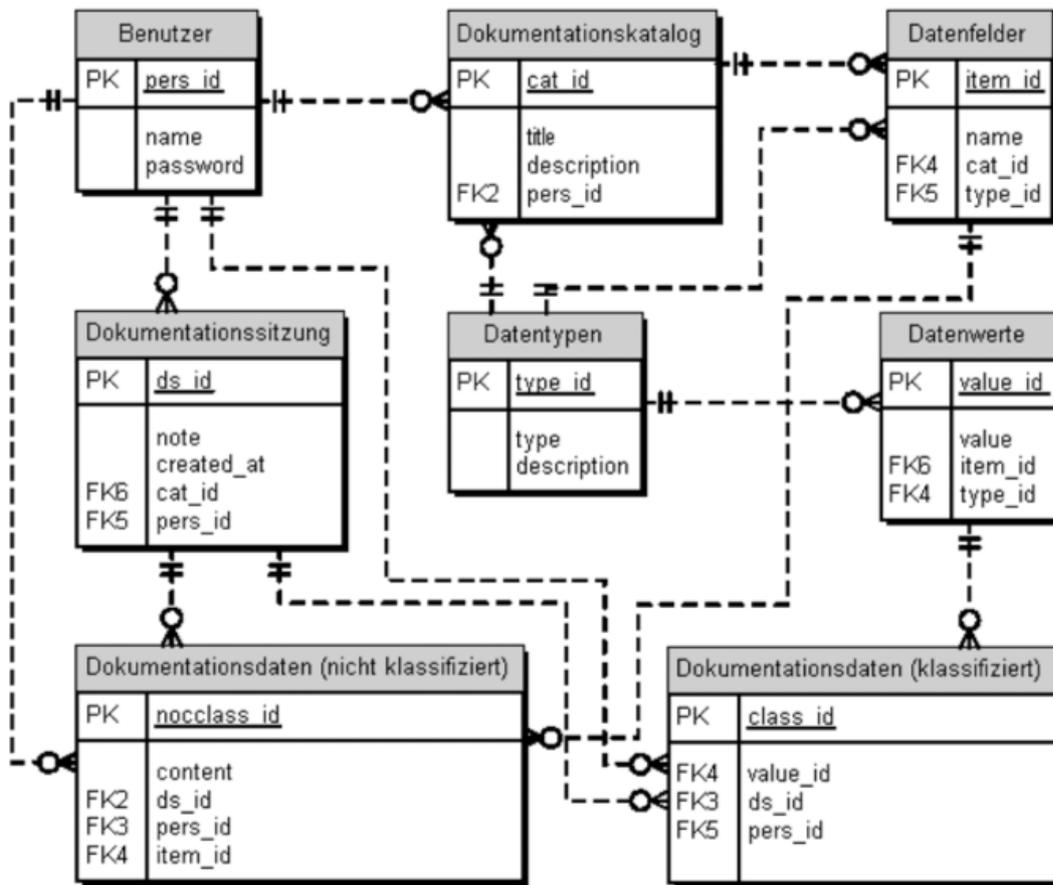


Abbildung 3 Vereinfachtes Datenmodell der QuaDoSta

Für die Erstellung der Dokumentationsmasken (Abbildung 4) stehen zahlreiche Datenfeldtypen, wie Text-, Zahlen-, Datumsfelder, Listboxen, Einzel- und Multiauswahlfelder bis hin zu komplexen Tabellenelementen und Berechnungsfunktionen zur Verfügung. Speziell für die Dokumentation im medizinischen Bereich sind darüber hinaus standardmäßig Listen zur Medikamentensuche, ICD10-Diagnosecodierung sowie WHO-Kategorisierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in das System integriert, die ebenfalls als Elemente in die Masken einbezogen werden können. Als Feldtypen konfigurierbar sind weiterhin Elemente zur Gliederung des Kataloges und zur Navigation wie Dokumentationsseiten, Kapitel und Überschriften. Berichtselemente dienen dem Ausdruck von Formularen. In den Vorlagen werden Platzhalter für dokumentierte Daten definiert.

Datenfelder können mit Attributen versehen werden. Dazu zählen die Eigenschaften Pflichtfeld, Vorbelegungsfeld (mit einem Standardwert vorbelegtes Feld) und Vererbungsfeld (der letztmalig dokumentierte Wert wird wieder angezeigt und kann als unverändert quittiert oder aber überschrieben werden). In Abhängigkeit vom Datentyp ist das Zuweisen weiterer Eigenschaften möglich. So können bei Zahlenfeldern der kleinste und größte akzeptierte Wert festgelegt werden. Bei jeglichen nicht klassifizierten Werten wie Zahlen, Text- oder Datumsfeldern ist bei Dokumentation eine Überprüfung des Eingabeformates durch Hinterlegung regulärer Ausdrücke möglich (8-stelliges Datum: \d\d.\d\d.\d\d\d\d, ICD10-Code: [A-Z]\d\d.\d?\d?) (4). Für jedes Datenfeld kann weiterhin ein Hilfetext zur Erläuterung, der bei Dokumentation als Kontexthilfe erscheint, gespeichert werden.

Die erstellten Dokumentationskataloge können jederzeit erweitert und an neue Anforderungen angepasst werden. Dabei ist die Änderung von Datenfeldtypen nur in logisch sinnvollem Rahmen erlaubt.

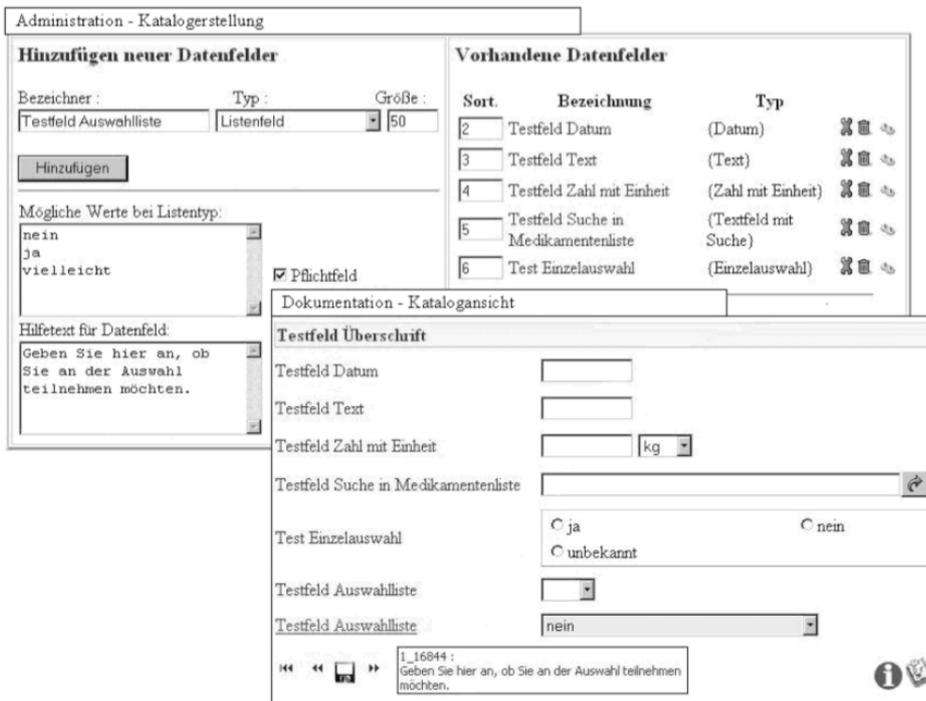


Abbildung 4: Formulardesigner

Durch die Benutzerverwaltung wird Sicherheit und Systemstabilität gewährleistet. Die Endanwender erhalten benutzerdefiniert auf jeder Ebene der Administration und Dokumentation einzelne Zugriffs- und Veränderungsrechte. Über Benutzergruppen werden Anwenderstandards zugewiesen. So können über sog. Sichten Teilmengen von umfangreichen Katalogen festgelegt werden, die es dem Anwender erlauben, einerseits die gemeinsam erarbeiteten Standardparameter zu dokumentieren, andererseits aber auch nur die ihn interessierenden Daten zu erfassen. Jede Datenänderung wird passwortgeschützt nach Art der Änderung, Zeit und Datum gespeichert und kann über die Dokumentationshistorie angezeigt werden.

Zur Qualitätssicherung bei der Dateneingabe werden Vollständigkeitsprüfungen auf Grundlage der definierten Pflichtfelder und Plausibilitätskontrollen durchgeführt. Zusätzlich besitzt das System Funktionalitäten zur Verlaufskontrolle. Dazu gehören eine Statusverwaltung und die Möglichkeit des Dokumentationsabschlusses sowie die Anzeige des Dokumentationsstandes in definierbaren tabellarischen Übersichten.

Über die Kernfunktionalitäten der Dokumentation hinaus existieren Module, die eine Nutzung des QuaDoSta-Systems als Plattform zur Vernetzung von Krankenhäusern, Arztpraxen und medizinischen Versorgungszentren (MVZ) erlauben (Abbildung 5).

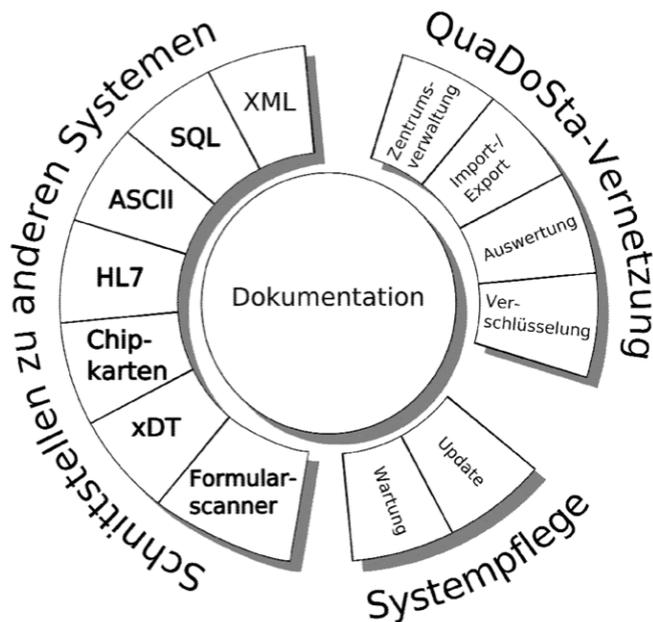


Abbildung 5: QuaDoSta-Module

Für multizentrische Datenerfassungen wird dabei die Eindeutigkeit der erstellten Dokumentationsfelder und schließlich der erfassten Daten durch einen zusammengesetzten Schlüssel, der die jeweilige Zentrumsidentifikationsnummer enthält, gewährleistet. Dies ist Voraussetzung für eine Vernetzung, den Datenaustausch zwischen den verschiedenen Dokumentationszentren und für die lokale Erweiterung der Dokumentationsmasken nach den individuellen Anforderungen der beteiligten Zentren.

Durch die Übernahme von bereits in anderen Systemen vorgehaltenen Daten werden Doppelerfassungen vermieden und validierte Grunderhebungen ermöglicht. So können Schnittstellen zu Praxisverwaltungssystemen (z.B. xDT, Formulare) aber auch zu Klinikinformationssystemen (z.B. HL7, SQL-Datenbanken) und deren Subsystemen flexibel konfiguriert und implementiert werden. Als Basis dafür muss die Grammatikdefinition der zu verarbeitenden Datenstruktur sowie die Zieldatenstruktur hinterlegt werden. Strukturierte formatierte Papierfragebögen sind über eine Scannerlösung in das QuaDoSta-System einlesbar.

Als Datenaustauschformat wird der Standard XML verwendet. Dabei können nach Projektforderung sowohl anonymisierte Datensätze erzeugt als auch eine Pseudonymisierung vorgenommen werden. Für das von der pseudonymen Datenbank separate Identitätsmanagement (in Form einer Patientenliste) und den Pseudonymisierungsdienst wurde analog dem Vorgehen in den Kompetenznetz Parkinson und CAPNetz ein Notar als externer Datentreuhänder genutzt (199). Später erfolgte die Pseudonymisierung dezentral bereits bei der Übernahme der Primärdaten in die QuaDoSta mittels eines sog. Kryptomoduls. Beide Verfahren wurden durch den Datenschutzbeauftragten geprüft und im Umlaufverfahren für sämtliche Bundesländer genehmigt (siehe Kapitel 2.9).

Ein Clearingcenter dient der Zusammenführung der Daten aus den einzelnen Dokumentationszentren, der Steuerung definierter Monitoringprozesse, der Automatisierung von Abläufen und der Erledigung von Routinearbeiten bis hin zu automatischen Standardabfragen, die jederzeit einen Zugriff auf den aktuellen Datenstand ermöglichen. Über das Transformationsmodul können die in der QuaDoSta erfassten Daten lokal oder im Clearingcenter für Abfragen und Auswertungen aufbereitet werden.

Für biometrische Auswertungen wird in der Regel das Statistikpaket SPSS genutzt. Standardaufgaben werden mit Makros, Scripten und automatisch generierten Berichten unterstützt.

2.1.3 Redesign der QuaDoSta 2009

Im Jahre 2009 wurde ein Redesign der QuaDoSta begonnen, mit dem Ziel der zentralen Datenbankhaltung ohne Zwischenspeicherungen mit einer sternförmigen Netzwerkzugriffsweise zentral auf einem Rechner via Internet mittels VPN gesicherten Zugängen. Beim Redesign der QuaDoSta wurde die objekt-orientierte Programmiersprache ‚groopy‘ unter Verwendung der Webframeworks Grails und Dojo Toolkits erstellt. Als Datenbank wird weiterhin eine PostgreSQL Datenbank verwendet. Die Schnittstellen zu den Praxisverwaltungssystemen sind weiterhin in PERL programmiert.

Wesentliche Änderungen an der QuaDoSta sind die weitere Normierung des Datenbankmodells durch Einführung zusätzlicher Fremdschlüssel zur Erhaltung der referentiellen Integrität und die Verschmelzung der Tabellen für die klassifizierten und nicht klassifizierten Dokumentationsdaten.

Neue Funktionalitäten wurden hinzugefügt, die da sind:

- Mandantenabhängige Anzeige dokumentierter Werte durch die Ausdehnung der Zuordnung von Benutzerberechtigungen von Katalogen auf Sitzungen und Sichten sowie die Erweiterung der Anmeldung um die Auswahl eines Dokumentationszentrums.
- Einführung von Sichtenstati, um das Abbilden von Workflows zu ermöglichen
- Abbildung des Monitoring-Prozesses durch die Möglichkeit der Anlage von Queries zu Dokumentationselementen
- Testframeworks
- Internationalisierung (Hinterlegung der Datenfeldbezeichnung durch einfache Auswahl in verschiedenen Sprachen)
- Verbesserung der Dokumentationsoberflächen durch:
- Katalogübergreifende Anzeige vorhandener Sitzungen
- Einführung eines Navigationsmenüs zum direkten Sprung bzw. Wechsel zu definierten Strukturelementen wie Sichten, Sichtenseiten oder Kapitelüberschriften
- Einführung einer Reiterleiste zur parallelen Anzeige verschiedener Sitzungen
- Erweiterung des Datumsauswahlfeldes der Tagesliste zum vollwertigen Kalender mit Anzeige des Dokumentationsstandes

Die Infrastruktur Netzwerke besteht aus:

Zentralem Hardware-Backbone zur Bereitstellung eines dedizierten virtualisierten Dokumentations-servers pro Praxis. Dieser besteht aus dem Applikationsserver Tomcat und dem Datenbankmanagementsystem PostgreSQL und wird über ein eigenes VPN in das Netzwerk der Arztpraxis eingebunden.

Um die Ausfallsicherheit im Backbone zu erhöhen, sind die VPN-Appliance, die Virtualisierungsserver sowie die SAN-Komponenten redundant ausgelegt.

Diese hier dargestellte Infrastruktur ist auch geeignet für die Tumordokumentation in den Tumorzentren in Deutschland und wurde daher auch beim Aufbau eines onkologischen Netzwerkes in der AM verwandt (Netzwerk Onkologie = NO). Für diese Dokumentationszentren des Netzwerkes Onkologie wird auf dem gleichen Backbone ein Applikationsserver mit einer gemeinsamen Datenbank in einem gemeinsamen VPN bereitgestellt.

2.2 Aufbau des EvaMed-Ärztetzwerkes

Zum Aufbau der Ärztenetze zur Erfassung einer Versorgungsrealität in der Komplementärmedizin und speziell der Anthroposophischen Medizin wurde zunächst eine Vernetzung von 40 anthroposophisch arbeitenden Ärzten durchgeführt. Basierend auf QuaDoSta wurde im Rahmen des EvaMed-Projektes die Infrastruktur zur elektronischen Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und der Kompletterfassung von Verordnungsdaten in einem Netzwerk, gemäß dem Dreistufenkonzept (siehe Kapitel 2.1), entwickelt. Diese Datenerhebung der Stufe 1 dient als Pharmakovigilanzsystem der Überwachung von Arzneimitteln und ermöglicht die Abschätzung des Risikopotentials einzelner Arzneimittelgruppen (Relatives Risiko, Proportionale UAW-Reporting Ratio (110, 212). Darüber hinaus sind deskriptive Aussagen zu den aufgetretenen UAW und zum Verordnungsalltag, insbesondere durch die Vollerfassung aller Arzneimittel sowie der verordnungsrelevanten Indikationen und von Zusatzinformationen, wie nicht medikamentöse Verordnungen und Verordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit möglich.

Das aufgebaute EvaMed-Netzwerk umfasst derzeit deutschlandweit 35 niedergelassene überwiegend anthroposophisch tätige Ärzte sowie eine Klinik. Zusätzlich wurde ein Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) mit weiteren 8 Arztpraxen angeschlossen. Die QuaDoSta wurde an das jeweilige Praxis- bzw. Klinikdokumentationssystem angebunden und so die Dokumentation von Verordnungsdaten und UAW in den ärztlichen Routinealltag integriert. Dabei ist sowohl der komfortable Aufruf des QuaDoSta-Systems als auch die Übernahme der bereits in den Primärsystemen vorgehaltenen Daten realisiert worden. Die Abbildung 6 zeigt schematisch die im Rahmen des Pharmakovigilanzprojektes EvaMed genutzten Schnittstellen im ambulanten Sektor. Über das Einlesen von Tageslisten werden so automatisch alle Verordnungen auf Rezeptbasis, Diagnosen (Erkrankung und Begleiterkrankung) und das Alter und Geschlecht der Patienten in die elektronischen Dokumentationsformulare übernommen. Um eine komplette Auslesung von Behandlungsdaten zu erreichen, gibt es weiterhin die Möglichkeit das sog. Behandlungsdatenträger (BDT-) Format aus den Praxisverwaltungssystemen in die QuaDoSta zu exportieren. Diese Datenübernahme entspricht der häufigsten Datenexportmöglichkeit, die derzeit aus Praxisverwaltungssystemen angewendet wird und so auch im Verbundprojekt ‚Medizinische Versorgung in der Praxis‘ (MedViP) der Abteilung Allgemeinmedizin der Georg-August-Universität Göttingen (155) angewendet wird.

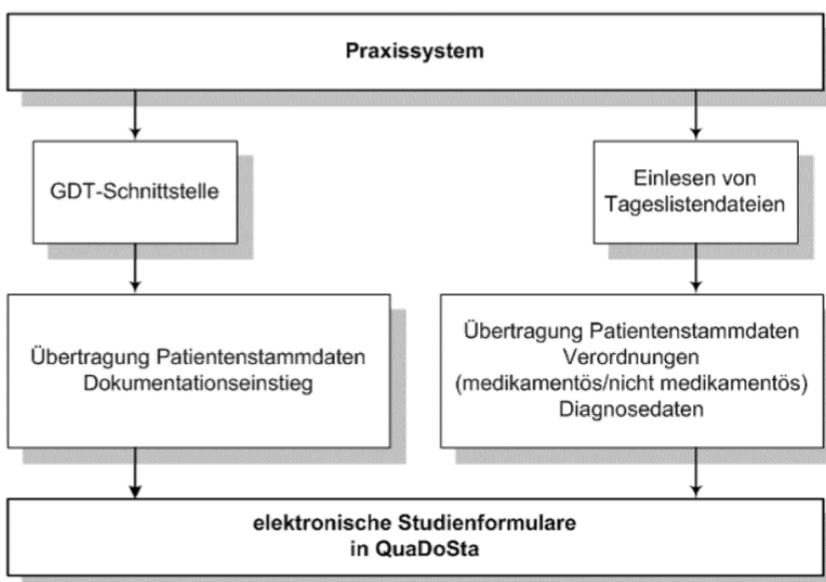


Abbildung 6: EvaMed-Schnittstellen im ambulanten Bereich

Die elektronische Erfassung der UAW erfolgt in einem QuaDoSta-Katalog, der sich an dem vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) empfohlenem Formular zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen orientiert. Die Qualität der Dokumentation wird durch hinterlegte Thesauri, Auswahlfelder, Wertevorräte und spezielle Prüfungen (z.B. Syntaxprüfung des ICD10-Codes für Diagnosen) gewährleistet. Erweitert wurden die vom BfArM geforderten Angaben u.a. um die präzisen CTC-Kriterien (Common Toxicity Criteria) zur Klassifizierung, Beschreibung und Graduierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (189). Mit den QuaDoSta-Funktionalitäten war es dabei möglich, die Änderungen der neuen Version Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 3.0) zeitnah in den Dokumentationsmasken umzusetzen. Nachträgliche Ergänzungen der QuaDoSta-Kataloge durch Kriterien wie den Naranjo-Score zur Kausalitätsbeurteilung (187) konnten ebenfalls ohne Programmieraufwand mit dem Formular-designer vorgenommen werden.

In dem aufgebauten Netzwerk werden kontinuierlich alle behandelten Patienten bezüglich erhaltener Verordnungen und Diagnosen erfasst. Zu den erhobenen Daten gehören Parameter wie Patientenalter und -geschlecht, das Vorliegen von Schwangerschaft und Stillzeit, Medikation, Begleitmedikation, Indikation, Begleiterkrankungen und auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Dabei werden von allen Netzwerkteilnehmern schwerwiegende UAW erfasst und darüber hinaus bei sechs sog. Indikatorärzten alle UAW (auch non-serious) dokumentiert.

Im Netzwerk wird der Informations- und Wissenstransfer durch Schulungen, halbjährliche Newsletter zum aktuellen Projektstand und Ergebnissen sowie durch das Bereitstellen von individuell auf den Nutzer abgestimmten Auswertungen gewährleistet. Der zur Dokumentation benötigte Zeitaufwand wird den niedergelassenen Ärzten nach Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) vergütet und hängt maßgeblich von der Komplexität der UAW ab.

Eine Erweiterung des Pharmakovigilanznetzwerkes über das Netzwerk mit den anthroposophisch tätigen Ärzten im Bereich der Homöopathie (Einzelmittelverordner (DZVhÄ) und Komplexmittelverordner) sowie naturheilkundlich tätigen Ärzten mit überwiegend phytotherapeutisch verordnenden Ärzten hinaus, ist derzeit im Entstehen. Damit wären dann alle drei Segmente der besonderen Therapierichtung, wie es das Arzneimittelgesetz (AMG) definiert, abgedeckt. Entsprechend wäre damit ein Pharmakovigilanznetzwerk der besonderen Therapierichtung geschaffen.

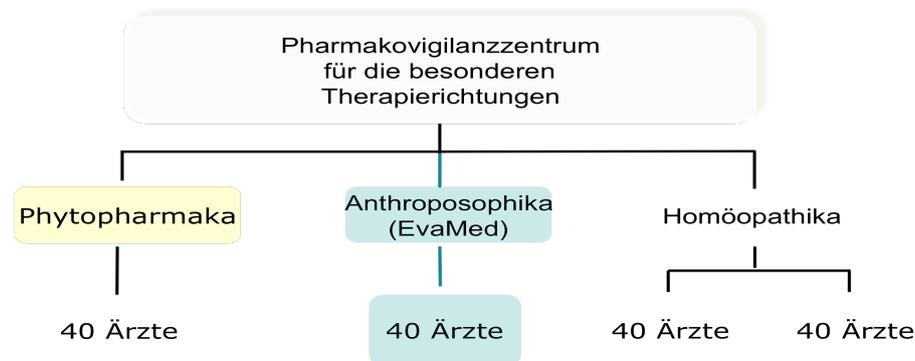


Abbildung 7: Geplanter Aufbau eines Pharmakovigilanzzentrums für die besonderen Therapierichtungen mit den Bereichen Phytotherapie, Anthroposophie und Homöopathie mit den Subnetzen Einzelmittelverordner und Komplexmittelverordner.

2.3 Aufbau des Netzwerks Onkologie (NO-Netzwerk)

Krebserkrankungen sind die zweithäufigste Todesursache in Deutschland (26). Onkologische Therapiestrategien sind in den letzten Jahrzehnten immer komplexer und differenzierter geworden. Für die Onkologie wurden verschiedene Kompetenznetze etabliert (61). Die Forschungsförderung für komplementäre und alternative Therapiemethoden bei malignen Erkrankungen ist sehr gering, obwohl bis zu 75% aller Krebspatienten im Verlaufe ihrer Erkrankung diese im Rahmen ihrer Krebsbehandlung wünschen und anwenden (84, 156, 218). Das Netzwerk Onkologie (NO) möchte die Versorgungsrealität im Bereich ausgewählter Bereiche der komplementären Medizin erfassen.

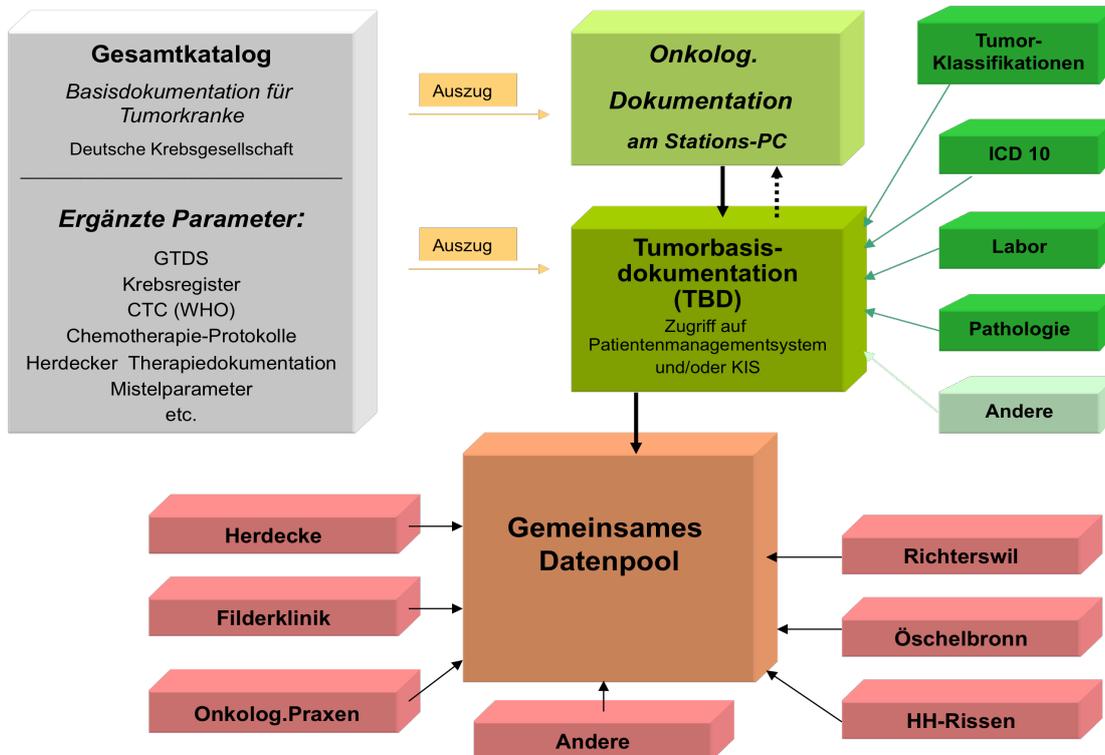


Abbildung 8: Vernetzungsstruktur des NO

Das Netzwerk Onkologie wurde im Jahr 2003 gegründet. Ziel war es, eine flexible und moderne Infrastruktur zu schaffen, um klinische Forschung durch Vernetzung stationärer und ambulanter Kooperationspartner in der Onkologie zu ermöglichen. Seither wurden sechs Krankenhäuser und zehn onkologische Schwerpunktpraxen in Deutschland, der Schweiz, Niederlanden und Schweden vernetzt (209). Nach dem Aufbau und der Etablierung der Infrastruktur wird seit dem 01.11.2005 in allen Zentren nach einheitlichen onkologischen Standards dokumentiert (207). Basis hierfür ist das QuaDoSta-System. Im medizinischen Anwendungsbereich besteht die Primärebene aus den Patientendaten. Diese werden aus den Krankenhausinformationssystemen (HL7- Schnittstelle, SQL-Schnittstelle) bzw. aus den Praxisverwaltungssystemen via xDT-Schnittstellen übernommen. Ebenso werden Angaben wie Diagnose- und Behandlungsdaten aus den jeweiligen Primärsystemen übernommen. Abbildung 8 zeigt die Vernetzungsstruktur und den Datentransfer im Netzwerk-Onkologie.

Die funktionalen Optionen des QuaDoSta-Systems werden in den spezifischen Dokumentationsanforderungen für Tumorerkrankungen optimal ausgeschöpft (Abbildung 9).

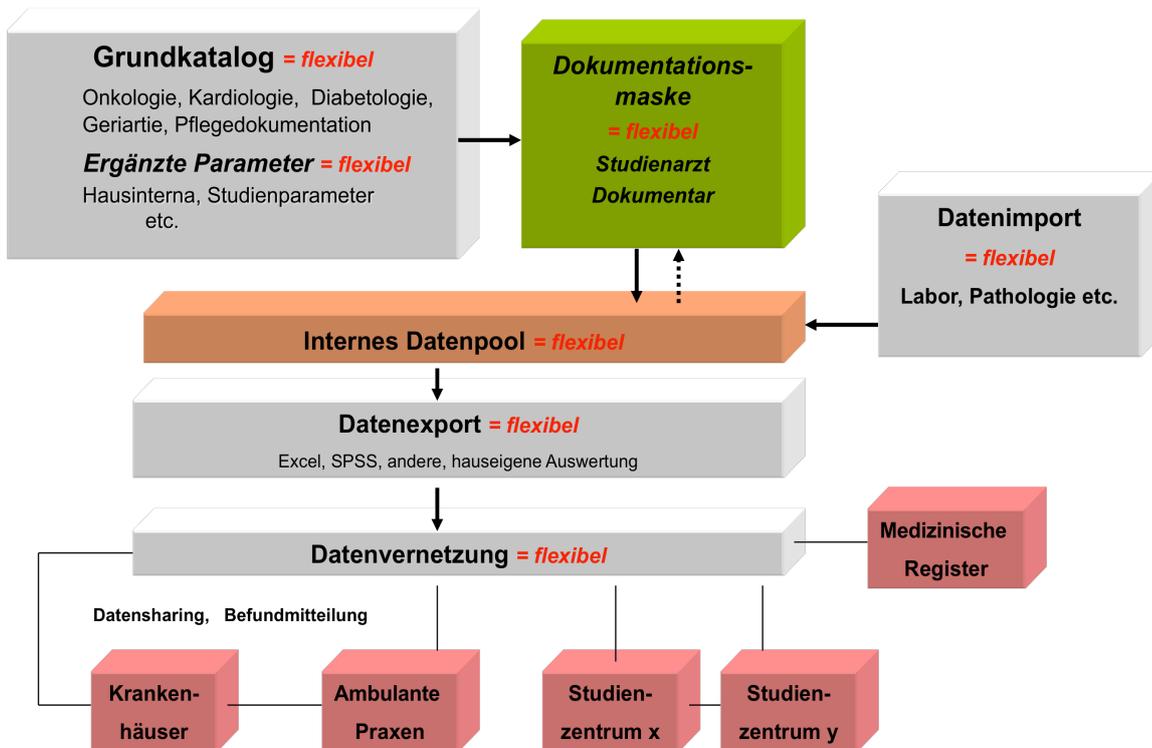


Abbildung 9: Datenmanagement der QuaDoSta (schematisch)

Grundlage der standardisierten onkologischen Dokumentation ist die Basisdokumentation für Tumorkranke (BDT) der Deutschen Krebsgesellschaft (55), ergänzt um weitere onkologische Erfassungsparameter (CTC- Kriterien, LENT-SOMA-Kriterien (185)) und standardisierte UAW-Erfassungen (220). Diese wurden mittels der administrativen QuaDoSta-Funktionalitäten vom Anwender einfach und schnell ohne Programmieraufwand als QuaDoSta-Katalog **TBD** (**T**umor**b**asis**d**okumentation mit derzeit 1567 Items) erstellt und in 12 anwendungsspezifischen Dokumentationsmasken (sog. „Sichten“ z.B. NO-BASIS-Sicht mit 242 Items) ausgegeben. Der zeitliche Verlauf einer Tumorerkrankung wird in der systemdefinierten Sitzungsanlage abgebildet und orientiert sich am tatsächlichen stationären Aufenthalt bzw. der Arztkonsultation zwecks Diagnostik, Therapie und Nachsorge/Restaging. Durch das administrativ vergebene Attribut Vererbung für bereits früher dokumentierte Werte wird die bei Tumorerkrankungen wesentliche Verlaufsdokumentation vereinfacht und Doppelerfassung vermieden. Die Gewährleistung einer standardisierten Datenerfassung ist durch die Implementierung von spezifischen Thesauri (z. B. ICD10-Diagnosenverschlüsselung für die Kodierung des Primärtumors) sowie durch Plausibilitätsprüfungs-Module (z. B. Eingabeformatvorgaben, Vollständigkeits- und Pflichtfeld-Kontrollen bei Dokumentationsabschluss etc.) gegeben.

Für die Berechnung von Chemotherapien und die Erstellung von Therapieplänen sind mit Hilfe des Qua-DoSta-Formel-Datenfeldes spezielle Funktionen sichergestellt wie Körperoberflächenberechnung oder Dosisberechnungen. Im Rahmen einer Tumorthherapie ist die Erstellung von speziellen Formularen notwendig. Mit Hilfe des Formular-Datenfeldes werden diese im rtf-Format erstellt und ausgedruckt bzw. versandt (Chemotherapieprotokolle, -pläne für die derzeit vorgehaltenen häufigsten 34 Therapieschemata, Apothekenbestellungen, Patienteninformationen etc.). Die systemseitig angebotene Benutzer- und Statusverwaltung sichert für die Dokumentations-tätigkeit die Definition bestimmter Zugriffsrechte sowie die Quittierung und Protokollierung von Eingaben. Nicht jeder Nutzer oder Nutzergruppe sieht alles, sondern greift passwortgeschützt auf

spezielle Eingabemasken zu, z.B. sind die Zugangsrechte für Palliativtherapiedokumentation anders definiert als für die Tumorbasisdokumentation.

Ferner lassen sich durch die Erstellung von sog. Sichten ohne Programmierung in der QuaDoSta sehr einfach Studienkataloge abbilden und im Netzwerk durchführen (Abbildung 10)

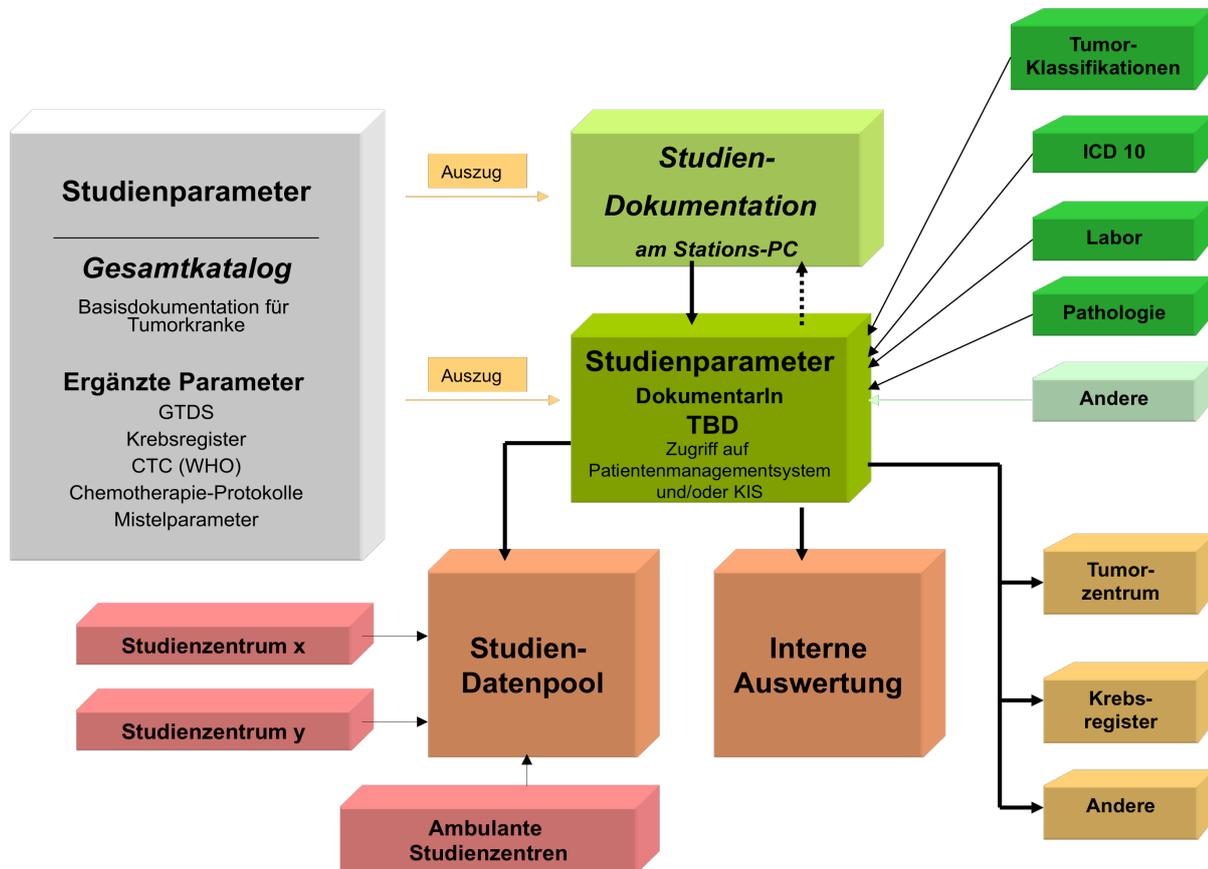


Abbildung 10: QuaDoSta als Studiensoftware mit flexibler Abbildung von Studienkatalogen.

Für Auswertungen und Statistiken werden die erfassten Daten mittels Transformationsmodul über ODBC ausgelesen und stehen für die weitere Datenaufbereitung und statistische Bearbeitung zur Verfügung. Durch die Zuordnung eines jeden Datensatzes zu einer sog. Zentrums ID können jeweils zentrumsbezogene, wie auch gepoolte Auswertungen einfach vorgenommen werden. Auch externe Anforderungen werden mit dem System abgedeckt, z.B. die Meldung an die regionalen Krebsregister oder Anfragen zu Datenlieferungen der regionalen Tumorzentren (siehe Abbildung 10). In den beteiligten Zentren ist somit eine Infrastruktur geschaffen worden, die eine einheitliche und strukturierte Datenerfassung von Tumorfällen und der entsprechenden Therapien erlaubt. Durch Abbildung der umfangreichen Items der TBD der Krebsgesellschaft und einer einheitlichen Dokumentationsstruktur können nicht nur epidemiologische Registerdaten, wie sie seit Jahren auch durch die Krebsregister gesammelt werden, sondern darüber hinaus klinisch einheitlich dokumentierte Registerdaten erhalten werden (208). Diese Anforderung besteht seit Jahren auch für das Deutsche Krebsregister und wird erneut in den Anforderungen des Nationalen Krebsplans aufgenommen (201), ist aber sonst in Deutschland nur unbefriedigend bisher erfüllt.

2.3.1 Dokumentationsmodul für komplementäre Onkologie Therapien

Zur Dokumentation von komplementären Therapien (Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel sowie Kunsttherapien, Heileurythmie, pflegerische Anwendungen) wurde ein spezifisches Modul mit verschiedenen Sichten in der QuaDoSta angelegt.

Das am häufigsten eingesetzte Onkologikum in Deutschland ist die Mistel. Da es mehrere Mistelhersteller gibt, außerdem die Herkunft der Mistel von den verschiedensten Wirtsbaumgattungen von therapeutischer Bedeutung ist und unterschiedliche Applikationsformen angewendet werden (s.c., oral, intratumoral, i.v. etc), wurden umfangreiche Masken mit entsprechenden Vorauswahlfeldern angelegt (siehe Abbildung 11).

MISTELAPPLIKATION							
Nr.	Mistelpräparat	appliziert von	appliziert bis	Applikationsart	x-mal/Wo.	Dosiereinheit	Stärke
1	Iscador	27.12.2004	31.12.2004	s.c.	3	Ampulle	Serie
2	Helixor	08.11.2004	08.11.2004	i.v.	1	Ampulle	mg
3	Abnoba viscum	06.09.2004	10.09.2004	intralesional	1	Ampulle	mg
4							
5							

Abbildung 11: Tabellenmodul (Ausschnitt) zur Dokumentation einer Misteltherapie

Um auch UAWs der Mistel spezifisch und differenziert erfassen zu können, wurde eine spezielle Maske erstellt (siehe Abbildung 12).

Beschreibung unerwünschter Arzneimittelwirkungen									
Priorität	Symptom	WHO-Code	aufgetreten am	bis	Medikament Nr.	vermutetes Medikament für UAW	Kausalzusammenhang	Schwerwiegende UAW	Ausgang der UAW
1	FIEBER	2945	08.11.2004	08.11.2004	2	ja	wahrscheinlich	<input type="radio"/> ja <input checked="" type="radio"/> nein	wieder hergestellt
2	KREISLAUFINSTABILITÄT	5399	08.11.2004	08.11.2004	2	ja		<input type="radio"/> ja <input checked="" type="radio"/> nein	wieder hergestellt

Abbildung 12: Ausschnitt aus dem Tabellenmodul zur Erfassung UAW auf eine Misteltherapie

Das Datenmodell zur Dokumentation der komplementären Therapieverfahren und deren Verknüpfung zur TBD sind in Abbildung 13 dargestellt.

Weitere Sichten zur spezifischen Dokumentation von nicht-medikamentösen Therapien, wie z.B. den Kunsttherapien (Mal-, Musik- und Sprachtherapie, Heileurythmie, Plastizieren etc.) und Bewegungstherapien wurden erstellt. Dabei wurden nicht nur die einzelnen Therapieformen, sondern auch ihre Anzahl und Dauer in die Dokumentationsmasken aufgenommen.

QuaDoSta Datenmodell

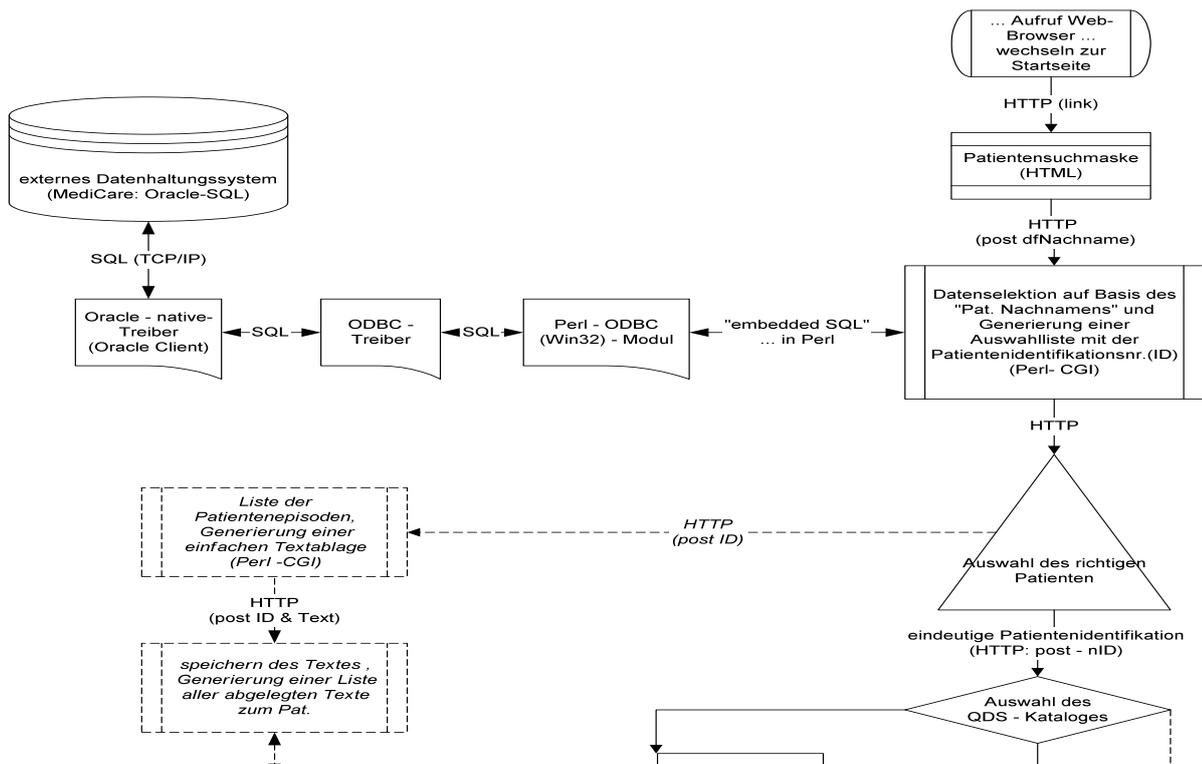


Abbildung 13: Datenmodell der QuaDoSta, welches die verschiedenen Module wie Tumorbasisdokumentation und z.B. Misteltherapie (unten rechts) in ihrer unabhängigen Datenstruktur zeigt.

2.3.2 Kohortenanalyse kolorektales Karzinom im Netzwerk Onkologie

Für die Subgruppenanalyse kolorektaler Karzinome wurden aus dem Netzwerk Onkologie sämtliche Patienten mit der Diagnose Kolon- oder Rektumkarzinom in allen Tumorstadien eingeschlossen. Diese Kohorte wurde auf Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben und bezüglich des möglichen Einflussfaktors einer Misteltherapie analysiert. Dabei wurden drei Misteltherapiegruppen nach deren Dauer der Therapie gebildet differenziert (mindestens 30 Tage, mindestens 60 Tage und mindestens 90 Tage Misteltherapie).

Insgesamt wurden 924 Patienten mit der Diagnose kolorektales Karzinom aus der NO-Kohorte detektiert. Ausgewertet wurden nur die Patienten, die zum 30.6.2009 bereits mindestens 90 Tage im Netzwerk dokumentiert wurden. Daraus ergaben sich zur Auswertung des Gesamtüberlebens 868 Patienten und zur Auswertung rezidivfreies Überleben 866 Patienten.

2.4 Aufbau des Pharmakovigilanznetzes im EvaMed Netzwerk und Pharmakovigilanzzentrum für die besonderen Therapierichtungen

Zum Aufbau des Pharmakovigilanznetzes für die Anthroposophische Medizin wurden 362 niedergelassene Ärztinnen und Ärzte der Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland (GAÄD), der deutschen Fachgesellschaft für Anthroposophische Medizin angeschrieben (Brief oder e-Mail), über das EvaMed und Pharmakovigilanz - Projekt informiert und zur Mitarbeit aufgerufen. Mittels Fragebogen wurden die technischen Voraussetzungen bei den Ärzten abgefragt. Notwendig für eine Teilnahme waren eine elektronische Patientenpraxisverwaltung (Medicare[®], Albis[®], TurboMed[®], Adamed[®], Duria[®] und DocExpert[®]) in einem lokalen Praxisnetzwerk mit dem Betriebssystem Microsoft[®] Windows und ein Internet-Browser (z.B. Internet Explorer, Firefox, Mozilla, Safari etc.). Von den entsprechend ausgestatteten Praxen wurden 40 interessierte Ärzte rekrutiert, die zur Pharmakovigilanzschulung bereit waren. Die 40 rekrutierten Ärzte praktizierten in 12 der 16 Bundesländer der Bundesrepublik Deutschland. Aus den neuen Bundesländern waren nur 2 Ärzte aus Sachsen, alle anderen Praxen lagen in den alten Bundesländern. Die Schulung erfolgte wie unter Kapitel 2.7. dargelegt.

Für die in dieser Schrift dargelegten und in Drug Safety publizierten Daten (124) wurde während einer 2 jährigen Periode von September 2004 an sämtliche Verschreibungen (GKV = rote Rezepte, PKV = blaue Rezepte und Selbstzahlend = grüne Rezepte) von allopathischen, anthroposophischen, phytotherapeutischen und homöopathischen Arzneimitteln elektronisch dokumentiert (mittels Pharmazentralnummer = PZN) und der zur Abrechnung bei der KV zugehörigen ICD-10 Diagnose zugeordnet. Dies war erforderlich, da viele registrierten Arzneimittel aus den besonderen Therapierichtungen keine Indikation haben, es aber zur Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unabdingbar ist, die Verordnungsdiagnose zu kennen.

Die Verordnungsdaten zur Rezeptgenerierung wurden vom jeweiligen PVS in die QuaDoSta in eine PostgreSQL Datenbank übernommen (129) (siehe auch Kapitel 2.2). Nach der Datenübernahme erfolgte unter einem Browser basierten Interface die Zuordnung der verordneten Arzneimittel zu den Diagnosen (siehe Abb. 14).

Test, Testina 01.01.1975

wenn ja, bitte anklicken: Schwangerschaft : Stillzeit :

	Diagnose 1 <input type="checkbox"/>	Diagnose 2 <input type="checkbox"/>	Diagnose 3 <input type="checkbox"/>	Dauerdiagnose 1 <input type="checkbox"/>	Dauerdiagnose 2 <input type="checkbox"/>
Med. 1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Med. 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Med. 3	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 14: Browser basiertes Interface als sog. Aufklappmenü mit Vorblendung der Arzneiverordnungen und Diagnosen, welche durch einfaches Anklicken zugeordnet werden.

Alle zu dokumentierenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (= UAW; englisch Adverse Drug Reaction= ADR) wurden ebenfalls in einer Dokumentationsmaske direkt in der QuaDoSta vom Arzt dokumentiert (Abbildung 15).

: Auswahl

Arzt WHO Ausgang KausalZH

datum	Nachname	Vorname	Pseudon.	Beginn der UAW	WHO Grad	Arzt	Ausgang	Symptom
07.2006	Test	Herbert	598yzz	-	Grad II	Dr. med. Adam Demo	-	KOPFSCHMERZ HORTONSCHER
07.2006	Mustermann	Karl	122guq	09072006	Grad III	Dr. med. Adam Demo	wiederhergestellt	BAUCHSCHMERZ, BINDEHAUTREIZUNG
07.2006	Mustermann	Ilse	723wsq	09072006	Grad IV	Dr. med. Adam Demo	noch nicht wiederhergestellt	HERZANFALL

Datensätze gefunden
[UAW löschen](#)

Seite wechseln: Seite 1 -

Abbildung 15: UAW Dokumentationsmaske in der QuaDoSta.

Alle Ärzte wurden angewiesen sämtliche schweren (serious) UAWs zu dokumentieren. 7 Ärzte des EvaMed Netzwerkes waren auch bereit nicht schwerwiegende ADR zu dokumentieren, was aufgrund der Definition einen deutlich höheren Aufwand an Dokumentation darstellte.

Zur Erleichterung der Dokumentation von UAWs wurden weitere Vorblendmasken in der QuaDoSta angelegt, die die Nomenklatur der Verschlüsselung, der WHO Definitionen, der Schweregradeinteilung und der CTC-Klassifizierung (CTC= Common Toxicity Criteria; siehe Abb. 16).

Schweregrad nach WHO (allg.) Grad I Grad II Grad III Grad IV

schwerwiegende UAW nein ja

wenn schwerwiegend, Grund

eingeleitete therapeutische Maßnahmen

Therapieabbruch Therapieumstellung
 Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung (AU) stationäre Einweisung
 sonstige keine

Beobachtete unerwünschte Wirkungen

Symptom lt. WHO-Klassifikation

Priorität	Symptom	WHO-Code	Intensität	erwart. Erst- verschlecht.
1	UNRUHE INNERE	943	stark	<input type="checkbox"/> ja
2	HITZEWALLUNGEN	2951	stark	<input type="checkbox"/> ja
3	KOPFSCHMERZEN	482	stark	<input type="checkbox"/> ja
4	RUECKENSCHMERZEN VERSTAERKT	5697	stark	<input type="checkbox"/> ja

Abbildung 16: Dokumentationsmaske der ADR nach WHO Graduierung, Schweregradeinteilung und CTC-Klassifikation.

Zur Erleichterung der UAW- Klassifizierung und Dokumentation für den Arzt sind hinter jedem Eingabefeld Aufblendmenüs hinterlegt, die die entsprechende Definition bzw. Klassifikation aufzeigen, so dass der Arzt unmittelbar bei der Dokumentation im Zweifelsfall sich noch einmal die entsprechende Definition bzw. Klassifikation vergegenwärtigen kann. Bei schweren (serious event)

ADR erfolgte eine unmittelbare Übersendung der Daten an das FIH, bei nicht-schwerwiegenden ADR alle 2 Monate. Die dokumentierenden Netzwerkärzte waren aufgefordert sämtlich ADR von allopathischen, wie auch Arzneimitteln der besonderen Therapierichtung zu dokumentieren.

Alle Daten von den Arztpraxen wurden mittels eines definierten Standard Operation Procedures (SOP) auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft, bevor sie in die Gesamtdatenbank übernommen wurden. Der Clearing-Prozess ist im folgenden Kapitel (Kapitel 2.6) dargestellt.

Alle von den Ärzten gemeldeten UAWs wurden im FIH von zwei unabhängigen Ärzten, welche speziell auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz geschult wurden, erneut nach den Uppsala Monitoring Centre Guidelines (6) nach Kausalität und Schwere der UAWs klassifiziert. Bei abweichender Einordnung der UAWs, wurde zunächst der Dialog zwischen den monitorierenden Ärzten gesucht. Kamen die beiden weiterhin zu keiner einheitlichen Klassifizierung der UAW, wurde durch einen Dritten, in Pharmakovigilanz geschulten Arzt, entschieden.

Entsprechend den Verschlüsselungsvorgaben für UAW wurde jede Meldung nach der MEDRA-Nomenklatur verschlüsselt und an das BfArM oder den Arzneimittelhersteller gemeldet.

Der durch die Ärzte erbrachte Zeitaufwand zur Dokumentation und Meldung einer UAW wurde gemäß GOÄ vergütet.

2.5 Clearing Center / Datenclearing

Als Clearingprozess wird die Aufbereitung der eingehenden Daten und die anschließende Integration in eine Sammeldatenbank bezeichnet. Dabei werden die eingehenden Datensätze validiert, indem sie auf Vollständigkeit, Plausibilität und Reliabilität geprüft werden. Nicht valide Datensätze werden ausgesondert und ggf. werden Nachfragen zur Vervollständigung, Ergänzung und Berichtigung des übersandten Datensatzes an die Ersteller der Originaldaten (Praxen) gestellt.

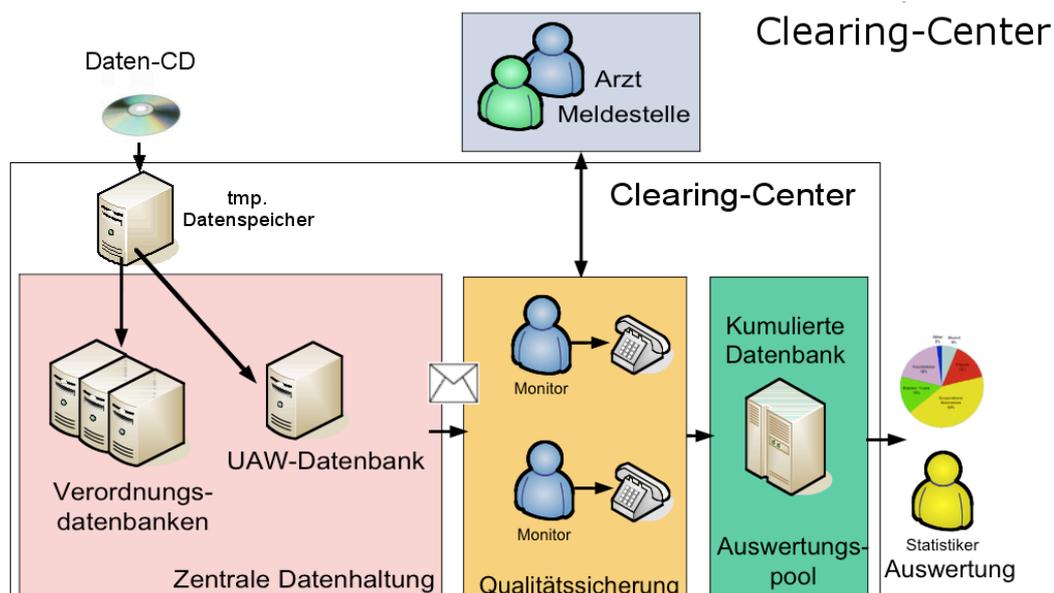


Abbildung 17: Clearing Center: Schematische Ablaufskizze des Datenclearing

Im Pharmakovigilanz- wie auch EvaMed-Netzwerk wurden die übersandten Datenträger in einen temporären Datenspeicher eingelesen und das Format, wie die Vollständigkeit und Plausibilität der Datensätze geprüft. Für diesen Prozess wurde ein umfangreiches SOP-Buch angelegt, nach dem sich die Monitore streng zu richten hatten. Bei unvollständigen oder inplausiblen Datensätzen erfolgte die Rückfrage schriftlich per Mail oder Brief oder telefonisch. Erst wenn dieser Clearingprozess

abgeschlossen ist, erfolgt die Freigabe der Datensätze. Nach dem Clearingprozess wurden die übermittelten Daten nach Verordnungsdaten (EvaMed-Projekt) und UAW-Datenbank getrennt (Pharmakovigilanzdaten). Entsprechend sind in beiden Projekten getrennte kumulierte Datenbanken angelegt worden. Die Abbildung 17 zeigt den Clearingprozess schematisch.

2.6 Schulungskonzept für Ärzte in einem Pharmakovigilanznetzwerk

Zur Erfassung von UAWs im Pharmakovigilanznetz erfolgte eine strukturierte Schulung eines jeden Arztes. Die Schulung umfasste 1,5 Stunden im Einzelsetting in der Praxis des Arztes. Inhalt der Schulung waren ein theoretischer Teil sowie praktische Übungen, die Übergabe eines Handouts mit Hotline-Nummer, Checklisten und weiteren Terminabsprachen. Die Schulung wurde protokolliert und nach SOP durchgeführt.

Der theoretische Teil informierte über das Projekt und deren Bedeutung, die Notwendigkeit zur sorgfältigen Dokumentation von UAWs sowie deren ökonomische Auswirkungen im Gesundheitssystem. Schwerpunkt der Unterrichtung lag auf der Erkennung/Detektion und Klassifikation sowie Graduierung von UAW sowie die rechtliche Grundlage des Projektes, des Datenschutzes und der unmittelbaren Meldung bei ‚serious events‘.

Im praktischen Teil wurde mittels problemorientierten Lernens das Handling des UAW Kataloges, die Sichten und die Einträge in Pflichtfelder und Auswahlfelder, sowie in die hinterlegten Kataloge (CTC-Kriterien; ICD-10 Diagnoseschlüssel) eingeführt. Ferner wurde die Hilfefunktionen und Itemhilfen, die als Aufblendfeld zu jedem Eintragungsfeld angeboten werden, erklärt. 2 Wochen nach der Schulung erfolgte ein Telefonat mit der Frage, ob Probleme aufgetreten sind, ob es weitere Fragen gibt und ob nunmehr begonnen wurde, UAWs zu evaluieren. Ferner wurde erneut auf die Hotline zur Unterstützung bei Problemen verwiesen. Die Hotline war wochentags von 8 bis 20 Uhr besetzt. In der Zeit von 20 – 8 Uhr war ein Anrufbeantworter geschaltet. Wurden Probleme gemeldet, erfolgte am nächsten Morgen der Rückruf in der Praxis. Tabelle 1 zeigt die für jede UAW Dokumentation notwendigen Items.

Die Schulung wurde nach 21 Monate wiederholt und war für jeden am EvaMed-Netzwerk teilnehmenden Arzt obligatorisch.

Zur Beurteilung der Effizienz der Schulung und des Wissenszuwachses für eine UAW-Erfassung in der Versorgungsrealität wurde eine prospektive multizentrische Studie mit 38 Ärzten im Pharmakovigilanznetz in der Zeit von Januar 2004 bis Juni 2007 durchgeführt. Dabei wurde die Anzahl und Qualität der gemeldeten UAWs in den einzelnen Zeitabschnitten erfasst und ausgewertet. Primärer Zielparameter war die Anzahl der gemeldeten UAWs pro Quartal vor und nach einer Schulung. Sekundärer Zielparameter war die Qualität der UAW-Meldung, gemessen anhand der Vollständigkeit und Korrektheit der Klassifizierung vor und nach der Schulung.

Tabelle 1: Übersicht über die Art der obligatorischen und freiwilligen Angaben bei jeder UAW - Meldung

Obligatorische Angaben	Freiwillige Angaben
Patienten	
Initialen*	Schwangerschaftswoche
Geburtsdatum*	Stillen (ja/nein)
Geschlecht*	Beruf
Größe*	
Gewicht*	
Medikament	
Name des Medikaments*	Wenn das Medikament vorher schon einmal genommen wurde, wurde es zu der Zeit toleriert?
Indikation*	Wurde das Medikament nach Beginn der UAWs weitergenommen oder wieder genommen
Beginn der Einnahme	
Ende der Einnahme	
Verdacht auf Zusammenhang mit UAW (ja/nein/unsicher)	
Dosierung	
Diagnose	
Bezeichnung*	Art der Diagnose (Primär-, Begleit-, Sekundärdiagnose?)
ICD-10 Code*	Datum der Bestätigung der Diagnose
UAW	
Symptom	Anfängliche Verschlechterung des Symptoms
Schweregrad nach WHO	
Schwerwiegend oder nicht schwerwiegend nach ICH	Wenn schwerwiegend, warum?
Datum Beginn UAW	
Datum Ende UAW	
Behandlung der UAW abgeschlossen (ja/nein)	Gründe, warum die Behandlung der UAW nicht abgeschlossen wurde?
Gründe	

*Elektronischer Import aus den verschiedenen EDV-Patientendokumentationssystemen in QuaDoSta

2.6.1 Datensammlung im Pharmakovigilanznetz

Die Datensammlung für die Studie erfolgte in der Zeit von Januar 2004 bis Juni 2007. Während dieser Zeit wurden durch die teilnehmenden Ärzte kontinuierlich sämtliche Routedokumentationen in das Praxisverwaltungssystem, alle Diagnosen den Verordnungen zugeordnet und jeder Patient der Praxis erfasst. Diese Daten wurden dann elektronisch in die QuaDoSta exportiert, welche als Parallelserver in jeder Praxis installiert war. Alle UAWs, welche während dieser Periode auftraten,

wurden Patienten zugeordnet direkt in der QuaDoSta in einer eigenen Maske dokumentiert (siehe Abbildung 15 und 16).

Da nicht alle anthroposophischen Arztpraxen bereit waren jede UAW direkt in die QuaDoSta zu dokumentieren, wurde auch die Papierdokumentation (Formulare analog der QuaDoSta Masken) während des Praxisbetriebes erlaubt, welche dann außerhalb der Sprechzeiten in die QuaDoSta übertragen wurden. Jede dokumentierte UAW wurde mit 15 € honoriert.

Der Umfang der Dokumentation zeigt Tabelle 1. Jede UAW wurde klassifiziert in ‚serious‘ und ‚non-serious‘ gemäß der Internationalen Konferenz für Harmonisierung (International Conference on Harmonization Guidelines; ICH) und dem Schweregrad gemäß der WHO-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) (57).

Die Kausalität wurde gemäß den Uppsala Monitoring Centre (UMC) Kriterien mit den Kategorien: ‚certain, probably/likely, possible, unlikely conditional/unclassified oder unassessable/unclassifiable (243) erfasst. Kriterien für diese Zuordnung sind der zeitliche Zusammenhang einer Medikation und das Auftreten der UAW, mögliche Einflussfaktoren, zeitliche Verläufe der UAW im Verhältnis zum An- und Absetzen des Arzneimittels und ggf. die Reexposition mit dem Arzneimittel. Ferner die Bekanntheit einer UAW bei einem Medikament und deren Häufigkeit (aufgeführt im Beipackzettel des jeweiligen Arzneimittels). Die Ärzte waren aufgefordert alle 2 Monate die UAWs an das Studienzentrum zu übersenden. Bei ‚serious events‘ (schwerwiegenden UAWs) musste die Meldung innerhalb von 24 Stunden erfolgen, um die gesetzlichen Meldefristen einzuhalten.

2.6.1.1 Monitoring der UAWs

Alle eingehenden UAW Meldungen in der Studienzentrale (FIH) wurden nach folgenden Kriterien geprüft:

Vollständigkeit (Daten enthalten alle vorgegebenen Items)

Plausibilität (z. B. die zeitliche Assoziation von Arzneimittelgabe zu Auftreten der UAW)

Klassifikation der UAW nach Schwere (serious und severity) gemäß der ICH und WHO-ART Klassifikationen (siehe 2.7.1) (57).

Einschätzung der Kausalität nach den UMC Kriterien (Uppsala Monitoring Centre) (243).

Der meldende Arzt erhielt zu jeder UAW eine Rückmeldung bzgl. der Klassifizierung der UAW durch die Monitore des Pharmakovigilanznetzes und wurde über den aktuellen in der Fachliteratur verfügbaren Wissenstand informiert.

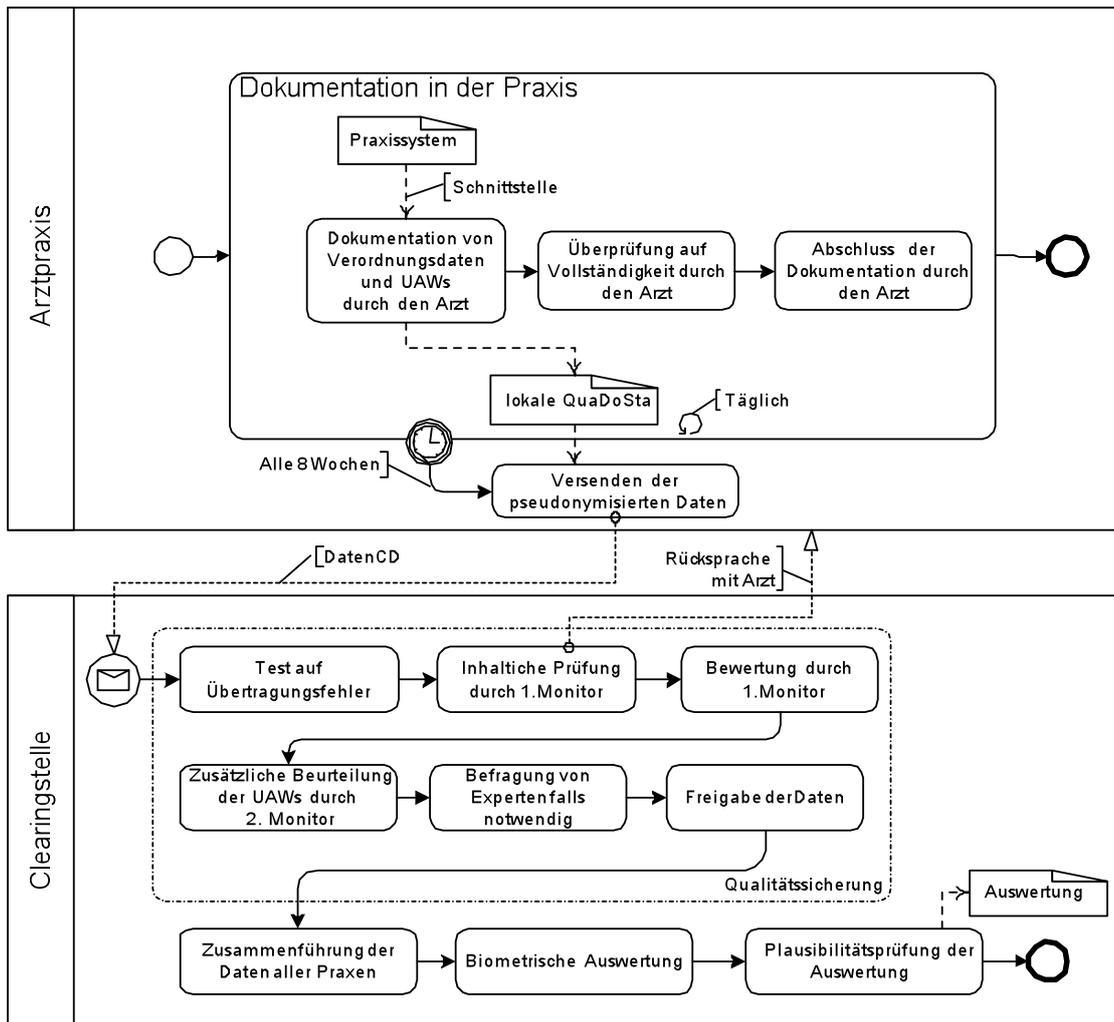


Abbildung 18: Ablaufschema der UAW-Datenaufbereitung in BPMN-Notation

2.6.2 Prospektive Beobachtungsstudie zur Verordnung und UAW-Beurteilung von Medikamenten mit Asteraceae-Extrakten (Korbblütler) im EvaMed Netzwerk

Die prospektive epidemiologische Studie im nationalen deutschen Pharmakovigilanznetz (EvaMed) mit 38 anthroposophischen Ärzten in der Primärversorgung (Hausärzte, hausärztliche Internisten 55%, Kinderärzten 23%, und Spezialisten 22% (11% fachärztliche Internisten und 11% andere Fachrichtungen wie Gynäkologen, Dermatologen etc) sollte der Medikamentengruppe mit Asteraceae-Extrakten gelten, weil diese Medikamente in der Literatur eine der höchsten UAW-Raten innerhalb der Gruppe pflanzlicher Arzneimittel aufweisen (81, 130, 168, 195, 260, 263).

Über 2 Jahre wurden von September 2004 bis August 2006 alle Verschreibungen und UAW-Meldungen im Pharmakovigilanznetz EvaMed mittels elektronischer Datenübermittlung (aus dem Praxisverwaltungssystem in die QuaDoSta; siehe Kapitel 2.2) dokumentiert (122, 128) und in einer PostgreSQL Datenbank nach einem definierten Clearingprozess (siehe Kap. 2.6) kumuliert, vorgehalten und ausgewertet.

Nach Anonymisierung der Primärdaten und Transkription in die PostgreSQL-Datenbank erfolgte die Identifizierung aller Arzneimittel mittels Abgleich mit der ABDA-Datenbank, welche Kompositenextrakte oder Anteile von Kompositen (Asteraceae) enthielten. In den ABDA-Datenbanken, welche durch das DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) vorgehalten werden (www.dimdi.de/static/de/amg/abda/index.htm) sind umfassende

Daten und Fakten zu Arzneimitteln enthalten. Ausgehend beispielsweise vom Namen oder vom Wirkstoff eines Arzneimittels lassen sich Informationen über Anwendung und Zusammensetzung, Risiken und Wechselwirkungen sowie aktuelle Meldungen recherchieren.

Es gibt fünf ABDA – Datenbank Module:

- ABDA - Aktuelle Infos
- ABDA - Fertigarzneimittel
- ABDA - Interaktionen
- ABDA - Stoffe
- ABDA - Wirkstoffdossiers

Der Zugang zu den ABDA-Datenbanken erfolgt über DIMDI nach Abschluss eines entsprechenden Nutzungsvertrags(=Premium- Recherche).

In einem zweiten Schritt wurden alle Verschreibungen mit einem oder mehreren Kompositenanteilen mittels eines komplexen Mapping-Algorithmus mit den UAW Daten gemäß der WHO-ART Terminologie (258)(siehe Kap. 2.5) und dem Grading des Schweregrades (von 1= leicht bis 4 = schwer) verbunden. Alle Ärzte des Netzwerkes (38 Teilnehmer) erfragten, dokumentierten und meldeten alle UAW WHO-ART Grad 3 und 4. Sieben Ärzte waren auch bereit und entsprechend ausgebildet WHO-ART Grade 1 und 2 zu erfragen und zu melden (sog. Pharmakovigilanz-Fokus-Gruppe). Zum Verfahren zur Erfassung von UAWs (Schulungskonzept der Ärzte, Datenclearing, UAW-Bewertung durch ärztliche Monitore des Pharmakovigilanznetzes) siehe Kapitel 3.3.

2.7 Verordnungsverhalten Anthroposophischer Ärzte bei akuten Infektionen der oberen Atemwege im EvaMed Netzwerk

Basis der vorgestellten Analyse ist die strukturierte Datenerhebung in einem Netzwerk niedergelassener Ärzte in Deutschland. Die Rekrutierung erfolgte über die Fachgesellschaft Anthroposophischer Ärzte Deutschlands (GAÄD). An der Erfassung beteiligten sich 35 Ärzte des EvaMed-Netzwerkes mit mindestens 5-jähriger beruflicher Praxis und anthroposophischer Zusatzqualifikation. Dies entspricht 5,8% der insgesamt zirka 600 niedergelassenen Ärzte in der GAÄD.

Beginnend im Mai 2004 wurden 1 Jahr lang alle Rezeptdaten (gesetzliche Krankenversicherung (GKV) und private Krankenversicherung (PKV)) von Patienten mit akuten Infektionen der oberen Atemwege ausgewertet. Fälle mit folgenden ICD-10-kodierten Behandlungsdiagnosen wurden eingeschlossen: akute Rhinopharyngitis (J00), akute Sinusitis (J01), akute Pharyngitis (J02), akute Tonsillitis (J03), akute Laryngitis und Tracheitis (J04), akute obstruktive Laryngitis (Krupp) und Epiglottitis (J05), grippale Infekte und akute Laryngopharyngitis (J06). Betrachtet wurden Patienten jeglichen Alters, die im Beobachtungszeitraum eine medikamentöse Therapie erhielten. Zur Ermittlung von Rezidivraten wurden weiterhin alle Diagnosen in einem Nachbeobachtungsjahr bis Mai 2006 erfasst. Zielparameter waren die Ermittlung der komplementärmedizinischen Behandlungsalternativen unter Alltagsbedingungen, die Erfassung von Komplikations- und Rezidivraten sowie die Analyse des Antibiotikaeinsatzes (Verschreibungsraten, prädiktive Faktoren). Die Datenerhebung erfolgte mit der web-orientierten Dokumentationssoftware QuaDoSta (129). Diese verfügt über Schnittstellen zur lückenlosen Übernahme von Verschreibungs- und Diagnosedaten aus den gängigen Praxissystemen. So konnten routinemäßig anonymisierte Daten zu allen Verordnungen auf Rezeptbasis, Diagnosen (Erkrankung und Begleiterkrankungen) und das Alter und Geschlecht der Patienten vollständig erfasst werden. Die übertragenen ärztlichen Routinedaten wurden jeweils tageweise aufbereitet und den Ärzten als elektronische Dokumen-

tationsformulare zur Verfügung gestellt. Darin nahmen die Teilnehmer eine aktive Zuordnung der verschriebenen Medikamente zu den entsprechenden Diagnosen vor (Abb. 1).

Für eine standardisierte Auswertung wurden alle Medikamente mit Pharmazentralnummer (PZN) gespeichert und nach dem Anatomical-Therapeutic-Chemical-Index (ATC-Index) klassifiziert. Alle Verordnungen eines Rezeptes konnten so automatisch einem Behandlungstyp zugeordnet werden. Die Auswertung erfolgte nach a) rein komplementärmedizinisch (CAM; ausschließlich anthroposophische, phytotherapeutische und/oder homöopathische Medikation), b) antibiotisch mit beliebiger Begleitmedikation, c) allopathisch exklusive Antibiotika und d) gemischt komplementärmedizinisch/allopathisch. Grundlage der Ermittlung der Medikamentenkosten war die IfAp-Arzneimitteldatenbank (Stand: April 2004).

Zur Ermittlung der Erkrankungsfälle akuter Atemwegsinfektionen wurden ausgehend vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (J00–J06) alle Rezepte eines Patienten innerhalb von 15 Tagen einem Fall zugeordnet. Zusätzlich wurden zu jedem Fall bis 15 Tage vor Diagnosestellung vorhandene Vorkodierungen (B99 – Sonstige nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten) sowie danach auftretende Komplikationen und Chronifizierungen berücksichtigt. Eine erneute Diagnosestellung mit identischer ICD-10-Kodierung nach mehr als 15 Tagen innerhalb eines Jahres wurde als Rezidiv bewertet (konservative Abschätzung im Sinne eines Worst-Case-Szenarios). Zur Ermittlung der Wiederkehrerraten wurden alle Konsultationen eines Patienten mit beliebiger Diagnose innerhalb eines Jahres betrachtet.

2.8 Statistik

2.8.1 Verordnungsverhalten in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk

Zur Analyse der Verschreibungsraten im EvaMed Netzwerk wurden deskriptive Auswertungen vorgenommen. Für kontinuierliche und normalverteilte Daten wurden Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SD) berechnet. Für kontinuierliche nicht normalverteilten Daten wurde der Median mit Interquartilsabständen (IQR) angegeben. Der zweiseitige Chi-Quadrat-Test wurde zur Berechnung der Differenzen in den Verschreibungsraten und der Cochran-Armitage-Test zur Berechnung der altersabhängigen Trends und Verschreibungsraten benutzt. Der Kruskal-Wallis-Test wurde zur Analyse der Differenzen der Mediane bei den Verschreibungen der verschiedenen Gruppen angewendet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Zur Bestimmung von Faktoren, die mit der Verordnung von Anthroposophika assoziiert waren, wurden adjustierte Odds-Ratios (OR) und 95% Vertrauensintervalle mittels multivariater logistischer Regression berechnet.

Für die Kinderverordnungsdaten wurden Subgruppenanalysen für das Geschlecht, das Alter (unter 2 Jahren, 2-6 Jahren und 7-11 Jahren), die Diagnose (nach ICD-10 Kodierung), für den Arzneimitteltyp (Anthroposophika, Homöopathika, Phytotherapeutika, Allopatika), das Therapieregime (rein konventionell, rein CAM, gemischt), die Facharztgruppe und den Konsultationstyp (Erst- bzw. Folgekonsultation) vorgenommen.

Für die Verordnungsdaten der älteren Patienten über 60 Jahre wurden die Altersgruppen (60 – 74 Jahre, 75 – 79 Jahre und älter als 80 Jahre) gebildet und analoge Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 16.0 für Windows durchgeführt.

2.8.2 Verordnungsverhalten Anthroposophischer Ärzte bei akuten Infektionen der oberen Atemwege im EvaMed Netzwerk

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels des Statistikpaketes SPSS Version 13.0. Zur Prüfung von Unterschieden in Subgruppen wurde der 2-seitige Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Für die Analyse der Einflussfaktoren für Antibiotikaverschreibungen wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Modelliert wurde die Wahrscheinlichkeit der Verordnung von Antibiotika in Abhängigkeit der Faktoren Arzttyp, Patientenalter und -geschlecht, Komplikationen, Diagnosen, vorbestehender Infekt sowie Begleiterkrankung. Bei den Diagnosen waren Mehrfachnennungen möglich. Alle Faktoren wurden gleichzeitig berücksichtigt. Als Prädiktor wurden Odds-Ratios (OR) mit 95%-Konfidenzintervallen (CI) berechnet.

2.8.3 Netzwerk Onkologie / kolorektales Karzinom

Die Auswertung der Datenerhebungen aus dem Netzwerk Onkologie erfolgte größtenteils mittels deskriptiver Statistik.

Für die Auswertung der vergleichenden Kohorten für das kolorektales Karzinom wurde das kumulative Überleben (Kaplan-Meier-Schätzung) und ein Logistischer Rank Test für das rezidivfreie Überleben in den 4 Subgruppen (Standardtherapie, Standardtherapie plus mindestens 30 / 60 / 90 Tage Misteltherapie) sowie den verschiedenen Tumorstadium nach UICC Stadium I bis IV berechnet. Ferner wurde eine Cox-Regression für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben durchgeführt. In das Model wurde die Misteltherapiedauer, die UICC-Stadien (mit dem Referenzstadium UICC Stadium I), das Geschlecht, das Alter und die Anzahl der verschiedenen Chemotherapien aufgenommen. Die statistische Signifikanz wurde auf das Niveau $p < 0,05$ festgesetzt.

2.8.4 Pharmakovigilanznetz und Schulung

Zur Messung der UAW Meldungsrate wurde die Anzahl der UAW-Berichte pro 4 Monate analysiert und Mediane mit Interquartilsabständen (IQR) berechnet. Der Interventionseffekt wurde dann nach Figueiras et al. (63) für jede 4 Monatsperiode nach der Intervention (Schulung) bestimmt und mit der Baselineperiode von 21 Monaten) vor der Intervention verglichen. Ferner wurde der Effekt der Schulung/Intervention bezogen auf die Quantität der UAW Meldungen, der Klassifikation und deren richtige Zuordnung durch die dokumentierenden Ärzte bezüglich der Schwere und Kausalität der gemeldeten UAWs bestimmt.

Für kontinuierliche nicht normalverteilte Daten benutzen wir den Mann Whitney U-Test und für kategoriale Daten den Chi-Quadrat Test. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ gesetzt. Ferner wurde die Interrater Reliabilität (Arzt/Monitore) mittels Cohen's Kappa sowie das 95% Vertrauensintervall (95% confidential interval; CI) bestimmt. Aufgrund des prä-post-Studiendesigns in einer kleinen Gruppe (38 Ärzte) wurde keine zusätzliche Adjustierungstechnik angewendet. Alle Analysen wurden mittels des Statistikprogrammes SPSS 15 für Windows durchgeführt.

2.8.5 Arzneimittelsicherheit von asteraceaehaltigen Arzneimitteln (Korbblütler)

Alle Verschreibungen mit einem oder mehreren Kompositenanteilen wurden mittels eines komplexen Mapping-Algorithmus mit den UAW Daten gemäß der WHO-ART Terminologie (258)(siehe Kap. 2.5) und dem Grading des Schweregrades (von 1= leicht bis 4 = schwer) verbunden. Alle Ärzte des Netzwerkes (38 Teilnehmer) erfragten, dokumentierten und meldeten alle

UAW WHO-ART Grad 3 und 4. Sieben Ärzte waren auch bereit und entsprechend ausgebildet WHO-ART Grade 1 und 2 zu erfragen und zu melden (sog. Pharmakovigilanz-Fokus-Gruppe). Verfahren zur Erfassung von UAWs (Schulungskonzept der Ärzte, Datenclearing, UAW-Bewertung durch ärztliche Monitore des Pharmakovigilanznetzes siehe Kapitel 3.3).

Die verknüpften Daten wurden transformiert und in eine Matrix zur statistischen Analyse und Auswertung mittels SPSS für Windows (Version 13.1) gebracht. Zur Bestimmung der Verschreibungsraten erfolgte eine deskriptive Analyse. Die Häufigkeitseinteilung der UAW-Frequenz wurde gemäß der international gebräuchlichen Klassifikation vorgenommen (sehr häufig (very common) ($\geq 10\%$), häufig (common) ($\geq 1\%$ bis $< 10\%$), weniger häufig (uncommon) ($\geq 0.1\%$ bis $< 1\%$), selten (rare) ($\geq 0.01\%$ bis $< 0.1\%$) und sehr selten (very rare) ($< 0.01\%$))(86). Weiterhin wurden relative Risiken (RR) bestimmt. Zur Signalgenerierung wurden die von Evans et al eingeführten proportionalen Berichtsverhältnisses (proportional reporting ratio = PRR) berechnet. Es handelt sich dabei um ein Disproportionalitätsmaß, bei dem das Verhältnis von spontan gemeldeten UAWs den interessierenden Arzneimitteln in das Verhältnis zu allen gemeldeten UAWs zu deren der anderen Arzneimittel gesetzt wird (60). Die PRR wird analog der epidemiologischen PMR (= proportional mortality ratio) kalkuliert, bei dem Sterberegisterdaten für die Todesursachen herangezogen werden. In der vorliegenden Analyse wurde die PRR berechnet um das Profil der verschiedenen Kompositen zu berechnen. Dabei wurde die PRR als Disproportionalität zwischen Asteraceae-haltigen Arzneimitteln und allen anderen verordneten Arzneimittel bezüglich der UAW-Häufigkeit für die verschiedenen Organmanifestationen, nach der internationalen Organklassifikation (System Organ Class SOC) (119), betrachtet.

Prädisponierende Faktoren für das Auftreten von UAWs stellen das Alter (unter 18 oder über 60 Jahren), das Geschlecht, die Anzahl der eingenommenen Arzneimittel (Polypharmazie) sowie die Anzahl der Begleiterkrankungen dar. Daher wurden die Daten bzgl. dieser Einflussfaktoren analysiert. Die Einteilung der Polypharmazie wurde nach der Klassifikation nach Veehof et al. (248) vorgenommen. Dabei wird die Polypharmazie in gering (= 2-3 Arzneimittel), mittel (= 4-5 Arzneimittel) und hoch (> 5 Arzneimittel) eingeteilt. Der Status multiple Erkrankungen war gegeben, wenn 2 und mehr Erkrankungen als Diagnose bei Auftreten der UAW bestanden.

Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für die Arzneimittelverschreibungen bzgl. Geschlecht, Alter, ICD-10 Diagnosen und der Verdünnungsstufen (keine Verdünnung, Verdünnung $< D4$, Verdünnungsstufe zwischen $D4$ und $D6$ sowie Verdünnungsstufe $> D6$) sowie der Arzneimittelart (Monopräparat versus Kombinationspräparat) vorgenommen.

2.9 Datenschutz

Das EvaMed Projekt wurde zur Datenschutzgenehmigung als Projekt-Nr. 531.275.1 beim Datenschutzbeauftragten Berlin im Jahre 2003 eingereicht und am 17.12.2003 mit Schreiben des Berliner Datenschutzbeauftragten Herrn Rainer Metschke als bundesweites Projekt genehmigt.

Zur datenschutzrechtlichen Genehmigung wurde ein 35-seitiger Antrag erarbeitet und nach Umlauf zu allen Datenschutzbeauftragten der verschiedenen Bundesländer, die Hinweise und Anmerkungen zu dem Konzept machten, überarbeitet und im Juli 2003 als Version 2 beim Berliner Datenschutzbeauftragten erneut eingereicht und im Dezember genehmigt.

Kernstück des Datenschutzkonzeptes war die Pseudonymisierung der Patientendaten und strikte Trennung der Stammdaten bzw. Personen identifizierende Daten (PiD) von den Erhebungsdaten. Dazu wurde bereits bei der Übertragung der medizinischen Daten (mD) die Personen identifizierende Daten (PiD) abgetrennt und durch ein Pseudonym, welches mittels eines Kryptomoduls erzeugt

wurde, ersetzt. Die mD wurden mittels Datenträger (CD-Rom) an die Studienzentrale übersandt, die PiD blieben in der jeweiligen Arztpraxis und wurden getrennt von den mD bei einem Datentreuhänder kumuliert aufbewahrt. Eine Übermittlung der PiD und der mD erfolgte stets getrennt und wurde nie auf einem gemeinsamen Datenträger gespeichert oder versandt. Erst ab dem Jahre 2009 erfolgte die Übertragung der mD aus den Arztpraxen an die Studienzentrale in Berlin auch Online mittels VPN-Leitung und zusätzlicher Verschlüsselung (sog. PKI-Verfahren mit X509-Zertifikat ppn ssl mit Triple DES). Diese primär favorisierte Datenübertragung, welche bereits in dem Datenschutzkonzept von 2003 auch genehmigt war, konnte anfänglich nicht realisiert werden, da die meisten Arztpraxen eine vollständige physikalische Trennung ihrer Praxisserver vom Internet wünschten.

Bei den verwendeten Krankenkassenregisterdaten der GEK-Krankenkasse zum Vergleich der im EvaMed Netzwerk gesammelten Daten, handelte es sich um vollständig anonymisierte Datensätze der Krankenkasse, die nach erfolgter wissenschaftlicher Nutzung vertraglich vollständig vernichtet werden mussten.

2.10 Forschungsförderung des EvaMed-Projektes

Das gesamte Forschungsvorhaben des EvaMed-Projektes, von der QuaDoSta Entwicklung bis hin zur Vergütung der Ärzte im Pharmakovigilanznetz, wurde seit 2003 mit über 3,5 Millionen Euro überwiegend durch Stiftungen finanziert. Größter Förderer war die Software AG Stiftung aus Darmstadt (SAGST), die mit über 65% des Gesamtvolumens das EvaMed-Projekt unterstützte. Folgende Stiftungen haben das Projekt ebenfalls gefördert: Helixor Stiftung, Hauschka Stiftung, Mahle Stiftung und Zukunftsstiftung Gesundheit. Ferner wurde das EvaMed Projekt durch Spenden der Firmen Abnoba, Carus Institut Öschelbronn, Wala Heilmittel GmbH und Weleda AG International unterstützt. Die Firmen Weleda AG International und Wala Heilmittel GmbH haben auch im Rahmen des Pharmakovigilanznetzes Auswertungen zu einzelnen Arzneimittel für PSURs (Periodic Safety Update Report) beauftragt und honoriert. Im Rahmen des Netzwerk Onkologie haben die Firmen Abnoba, Helixor, Wala Heilmittel GmbH und Weleda International Datenauswertungen beauftragt und honoriert.

Die Entwicklung der QuaDoSta als IT-Plattform wurde anfänglich mit 2 IT-Mitarbeitern über 2 Jahre gefördert. Später waren 1 IT-Mitarbeiter sowie 2,5 wissenschaftliche Mitarbeiter und 2,5 Dokumentarinnen im EvaMed Projekt beschäftigt.

Der Zeitaufwand der Ärzte für die Dokumentationsleistung im Eva-Med-Projekt und insbesondere im Pharmakovigilanznetz mit Dokumentation der UAWs wurde nach Minutenwerten berechnet und mit einem Stundensatz zwischen 60-80 € abgerechnet. Eine weitere Vergütung der Leistung der Ärzte im Eva-Med-Netzwerk erfolgte nicht.

3 Ergebnisse

3.0 Das elektronische EvaMed – Ärztenetzwerk

3.0.1 Allgemeine Ergebnisse im elektronischen Netzwerk

In dem EvaMed-Netzwerk wurden 40 niedergelassene Ärzte der anthroposophischen Medizin elektronisch vernetzt. Die Abbildung 19 zeigt die Praxisstandorte in den verschiedenen Bundesländer und deren verwendetes Praxisverwaltungssystem.

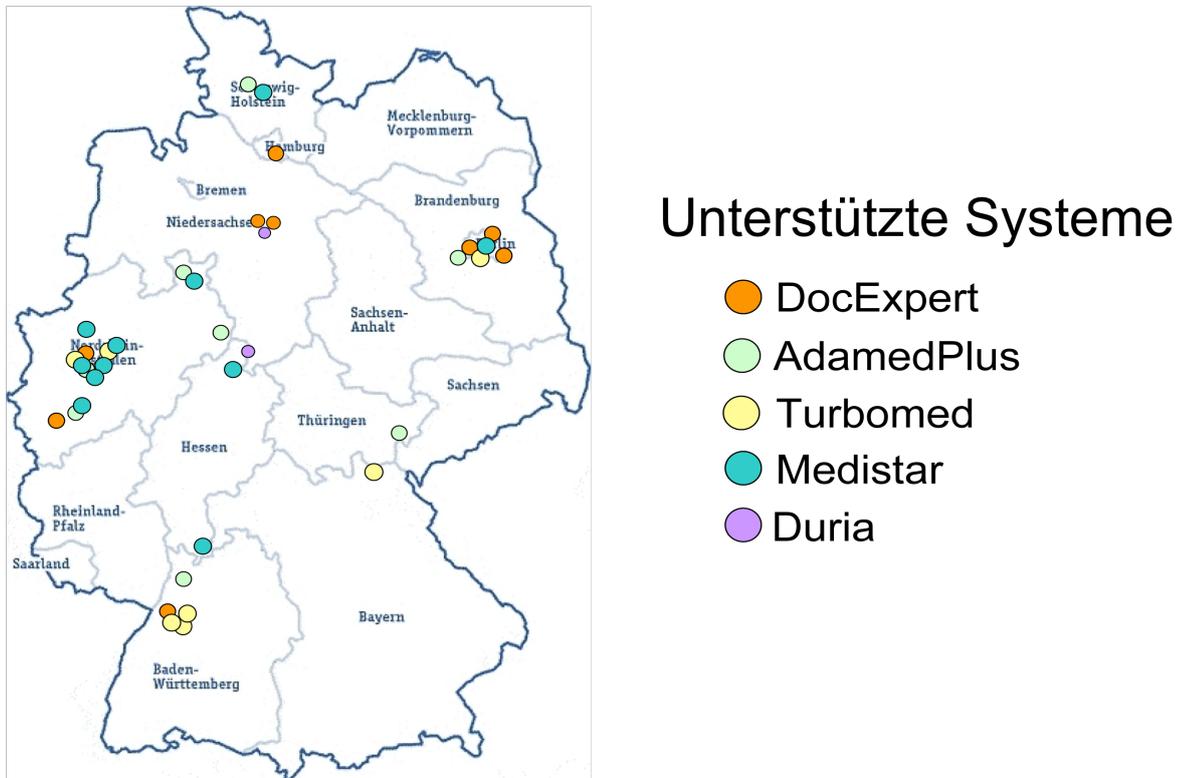


Abbildung 19: Karte der Praxisstandorte des EvaMed Netzwerkes

Bis September 2008 wurden insgesamt 542.993 Verordnungen von 62.685 Patienten innerhalb des elektronischen Ärztenetzwerkes erfasst (294.007 Rezepte).

Innerhalb von 6 Monaten wurden 40 Praxen angeschlossen, von denen eine Praxis kurz nach Anschluss an das Netzwerk ausschied ohne jemals dokumentiert zu haben. Eine weitere Praxis beendete umzugsbedingt die weitere Mitarbeit im EvaMed-Netzwerk. Somit verblieben 38 dokumentierende Praxen. Von den 38 Ärzten waren 21 (55%) Hausärzte bzw. hausärztlich tätige Internisten und 17 (45%) Spezialisten (9 Pädiater, 4 fachärztlich tätige Internisten, 2 Gynäkologen und 1 Dermatologe). Das Durchschnittsalter der 38 Ärzte betrug $48,0 \pm 6,1$ Jahre. Das bundesdeutsche Durchschnittsalter niedergelassener Ärzte beträgt $47,5 \pm 6,1$ Jahre (125, 129). Das Geschlechterverhältnis lag bei 60,1% Männern. Zum Bundesdurchschnitt von 62,2% ergibt sich bezogen auf Alter und Geschlecht keine signifikante Abweichung ($p=0,709$ für das Alter und $p=0,793$ für das Geschlecht).

Nach der ersten Schulung vergingen ca. 2 Monate, bis die jeweiligen Praxen eine vollständige Dokumentation lieferten. Der durchschnittliche Dokumentationsaufwand für die Zuordnung eines jeden verschriebenen Arzneimittels zu einer Diagnose betrug für alle Patienten für einen vollen

Praxistag ca. 10 Minuten. Die Dokumentationsaktualität lag bei 71% der Netzwerk-Ärzte regelmäßig zum Quartalsende vor und war somit sehr gut, bei 5% machte die zeitliche Verzögerung wenige Tage aus (gut) und bei 24% der dokumentierenden Ärzte kam es quartalsweise bis zu 1 Monat verzögert zur Übersendung der Daten (mit ausreichend bewertet).

Die Übernahme der Verordnungsdaten (alle Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel) aus dem primären Praxisverwaltungssystem in die QuaDoSta betrug anfänglich 95,2% und steigerte sich bei den verschiedenen Ärzten bis auf über 99%. Die übernommenen Diagnosen aus dem PVS in die QuaDoSta betrug 97,2%. Fehlende Daten mussten durch die Ärzte in der QuaDoSta nachgetragen werden. Abbildung 20 a und b zeigt die Nacherfassungsrate über die Monate anhand von zwei charakteristischen Ärzten.

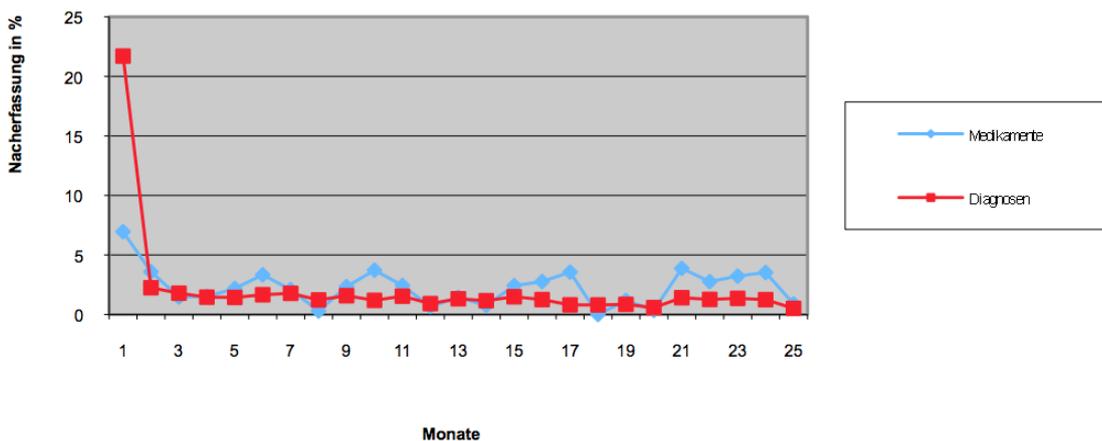


Abbildung 20 a: Nacherfassungsrate über die Monate dokumentiert bei Arzt Nr. 1.

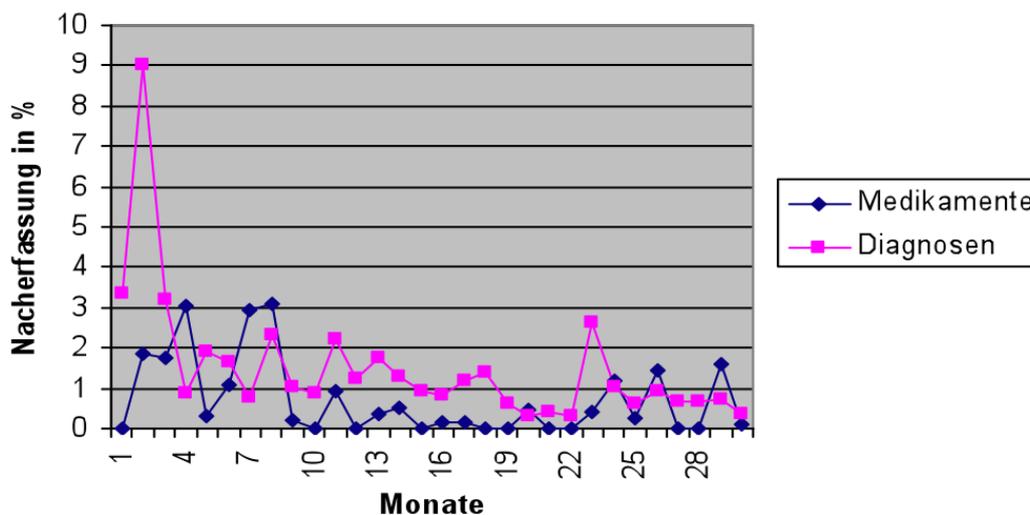


Abbildung 20 b: Nacherfassungsrate über die Monate dokumentiert bei Arzt Nr. 2.

Durch die tägliche Zuordnung sämtlicher Verordnungen zu den Diagnosen der Patienten bemerkten viele Ärzte, wie sie bei der Alltagsdokumentation in ihrem PVS häufig Diagnosen vergaßen und sich

durch die Dokumentation im EvaMed-Netzwerk auch die Abrechnungsgrundlage durch nachgetragenen Diagnosen verbesserte. In Abbildung 20 a ist zu erkennen, wie der Arzt am Anfang bis zu 22% der Diagnosen nicht im PVS dokumentierte, jedoch eine rasche Lernkurve aufweist und bereits nach einem Monat auf 97,4% kommt. In Abbildung 20 b war zu Beginn der Dokumentation bereits eine Diagnosendokumentation von über 91% gegeben und verbesserte sich dann auf das gleiche Niveau von 97-99% wie beim Arzt 1 in Abbildung 20 a abgebildet.

3.0.2 Pharmakotherapie

Zum Zeitpunkt Dezember 2008 wurden ca. 636.000 Verordnungsdatensätze aus dem Netzwerk generiert. Abbildung 21 zeigt den Prozess des Datenclearing mit dann ca. 580.000 auswertbaren Verordnungsdatensätzen.

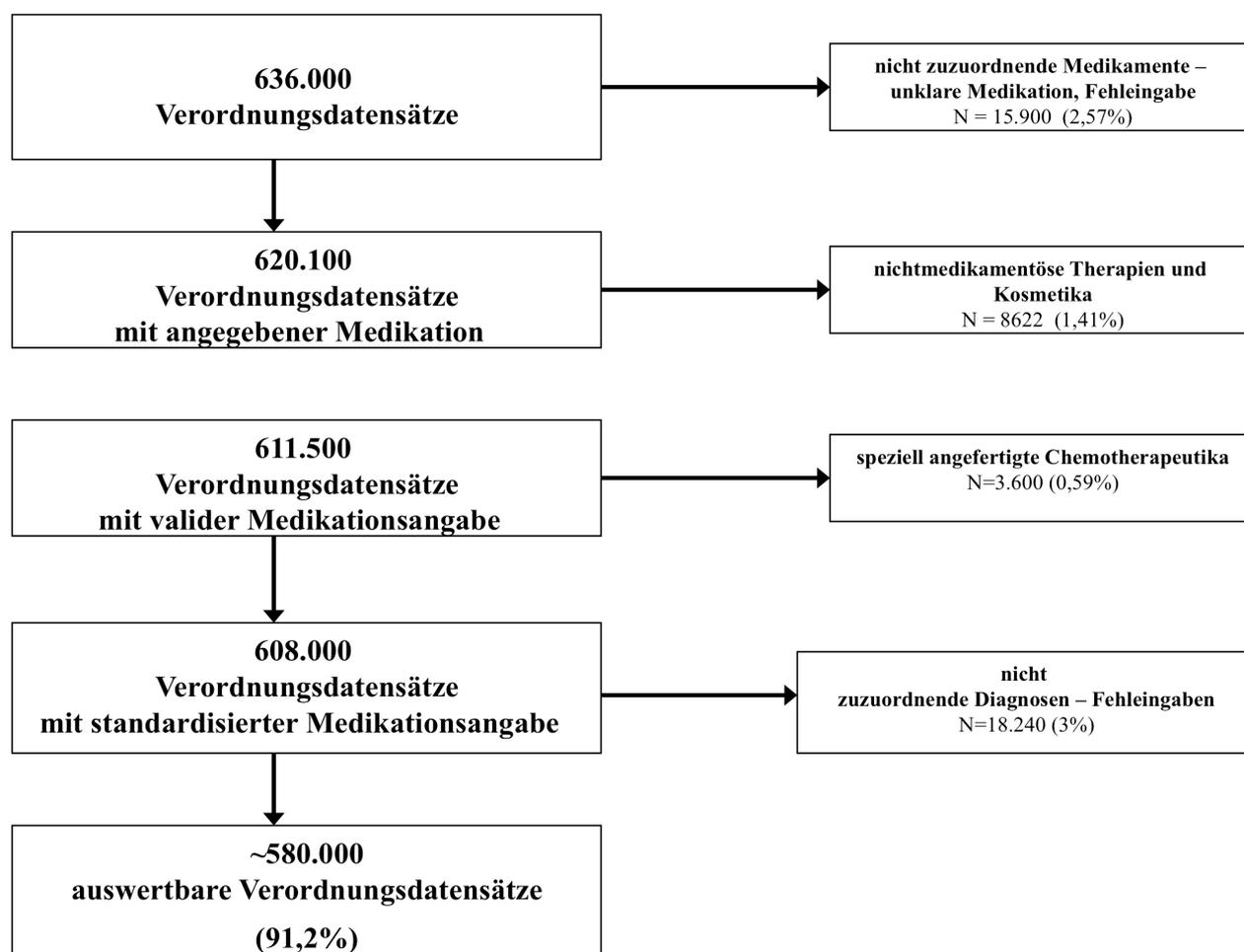


Abbildung 21: Datenclearingprozess der von den Ärzten übersandten primären Verordnungsdatensätze

In einem ersten Schritt wurden ca. 15.900 Verordnungsdatensätze wegen nicht zuzuordnender Arzneimittel (nicht in ABDA-Datenbank verzeichnet, keine Pharmazentralnummer (PZN)) oder Fehleingabe ausgesondert (2,57%). (Da es sich um ein fortlaufendes Projekt handelt und die Datensätze einem ständigen Datenclearing unterliegen werden hier gerundete Zahlen präsentiert. In den späteren dargestellten Auswertungen erfolgen diese dann exakt zu einem definierten Stichtag.)

In einem zweiten Schritt erfolgt die Aussonderung von 8.622 (1,41%) nicht medikamentösen Therapien, die fälschlich auf einer Arzneimittelverordnung verordnet wurden, wie auch Kosmetika und Nahrungsergänzungsmittel. Weitere 3600 (0,59%) Verordnungsdaten waren speziell angefertigte Chemotherapeutika oder Nicht-Fertigarzneimittel ohne PZN (Apothekenherstellung). Weitere 18.240 (3%) Verordnungen mussten wegen nicht zuordbaren Diagnosen bzw. Fehleingaben ausgesondert werden. Es verblieben dann 580.000 auswertbare Verordnungsdatensätze (91,2%). Im Schnitt wurden 1,8 Arzneimittel pro Rezept verordnet. Die Altersverteilung der Verordnungen in den verschiedenen Altersgruppen zeigt Abbildung 22 a.

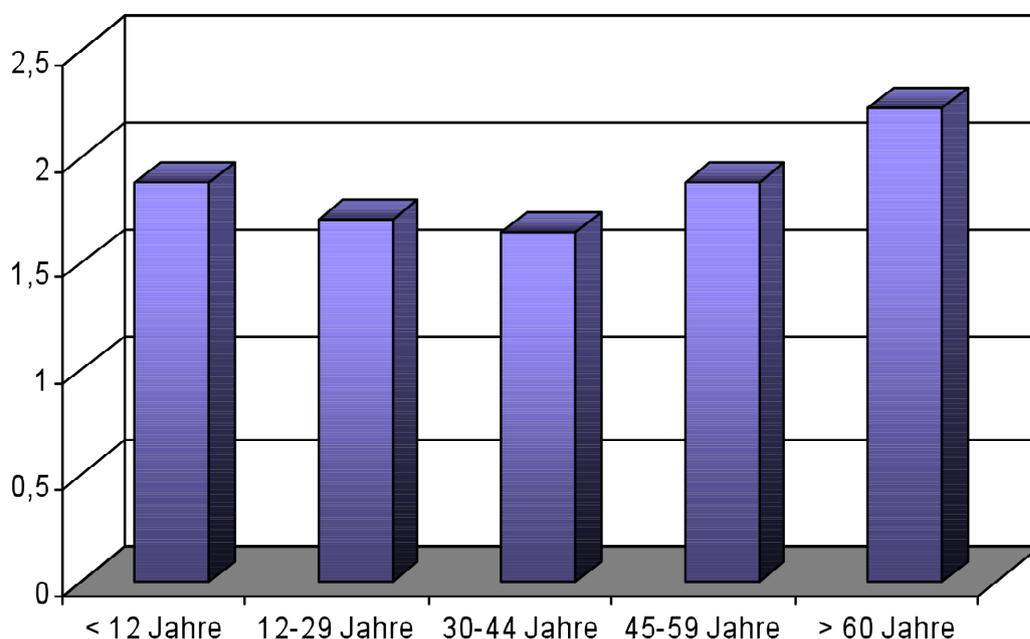


Abbildung 22a: Anzahl der Arzneimittelverordnungen pro Rezept in Abhängigkeit der Altersgruppe

Die Abbildung 22 zeigt die relativ geringe Streubreite der Anzahl der Verordnungen pro Rezept in den Altersgruppen. So weist die Altersgruppe mit der geringsten Arzneimittelverordnungsrate pro Rezept (1,6) gegenüber der Altersgruppe über 60 Jahren eine Steigerung von lediglich 0,6 Arzneimitteln pro Rezept auf.

Die Anzahl der verschiedenen Arzneimittelgruppen, differenziert nach der Einteilung des SGB V und des AMG mit Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen (Anthroposophika, Homöopathika und Phythopharmaka) und den Allopathika, zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Verordnungen nach Medikamententypen (Arzneimittel der besonderen Therapierichtung und Allopathika) im Eva-Med-Netzwerk.

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozenze
Anthroposophika	248.854	42,9	42,9
Homöopathika	48.079	8,3	51,2
Phythopharmaka	39.632	6,8	58,0
Allopathika	243.435	42	100,0
Gesamt	580.000	100,0	

Aus Tabelle 2 lässt sich erkennen, dass die Ärzte in dem EvaMed-Netzwerk zu gleichen Teilen Anthroposophika und Allopathika verschrieben. Homöopathika und Phythoherapeutika wurden mit 8,3% und 6,8% deutlich seltener verordnet. Eine Betrachtung der verschiedenen Arzneimittelgruppen in den Altersgruppen zeigt bei einer Auswertung von 261.403 Verordnungen die Abbildung 22 b. Dabei zeigt sich das Verhältnis von verordneten Anthroposophika und Allopathika bei den Kindern noch am stärksten zu Gunsten der Anthroposophika, wird aber ab der Altersgruppe von 12 Jahren durch die Verschreibungen von Allopathika übertroffen.

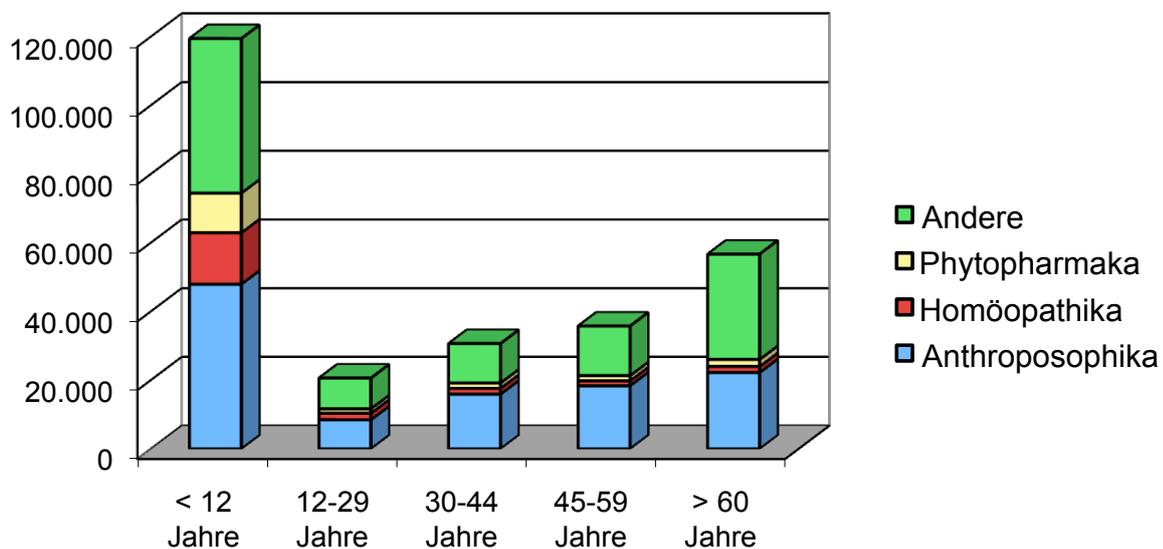


Abbildung 22 b: Verordnung der verschiedenen Arzneimitteltypen nach Altersklassen

Dieses Verordnungsverhalten war über die dokumentierten Jahre relativ konstant. Die Tabelle 3 zeigt die Auswertung der Arzneimitteltypen und Altersklassen für die Verordnungen aus dem Jahre 2005 (Tabelle 3) (125). Bei dieser Auswertung wurden 187.157 konventionelle (chemisch definierte) Arzneimittel und solche der besonderen Therapierichtung verordnet. Auch in diesem Beobachtungsjahr lag die verordnete Arzneimittelzahl pro Rezept und Konsultation im Durchschnitt bei $1,77 \pm 1,12$. Bei Kindern unter 12 Jahren waren pro Konsultation $1,63 \pm 0,92$ und bei erwachsenen $1,89 \pm 1,4$ Arzneimittel verordnet worden.

Tabelle 3: Einsatz der Arzneimitteltypen in den verschiedenen Altersklassen im EvaMed-Netzwerk im Jahre 2005

Alter	Gesamt		Anthroposoph. Arzneimittel		Homöopathische Arzneimittel		Phytotherap. Arzneimittel		Konventionelle Arzneimittel	
Jahre	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<12	107903	100%	45122	41,8%	13733	12,7%	9999	9,3%	39049	36,2%
12-17	8232	100%	3094	37,6%	1072	13,0%	634	7,7%	3432	41,7%
18-39	15193	100%	6898	45,4%	1039	6,8%	797	5,2%	6459	42,5%
40-59	28868	100%	13150	48,9%	1432	5,3%	1044	3,9%	11242	41,8%
60-79	22084	100%	8218	37,2%	797	3,6%	612	2,8%	12457	56,4%
≥80	6877	100%	1714	24,9%	156	2,3%	177	2,6%	4830	70,2%
<i>Gesamt</i>	<i>187157</i>	<i>100%</i>	<i>78196</i>	<i>41,8%</i>	<i>18229</i>	<i>9,7%</i>	<i>13263</i>	<i>7,1%</i>	<i>77469</i>	<i>41,4%</i>

Interessant ist nun die Betrachtung der Verordnungen für einzelne Krankheitsbilder. Wertet man das Verordnungsverhalten der EvaMed-Netzwerkärzte bzgl. der ICD-10 Diagnosen aus, so zeigt sich, dass 31% der Krankheitsbilder nur mit Anthroposophika, 36% nur mit Allopathika und 16% gemischt mit Allopathika und Anthroposophika behandelt wurden (siehe Abbildung 23). Die Kombination Anthroposophika und Homöopathika oder Phythopharmaka lag bei 8% und eine ausschließlich homöopathische Medikation erhielten 5%, eine alleinige phytotherapeutische Medikation 4 % der Behandelten.

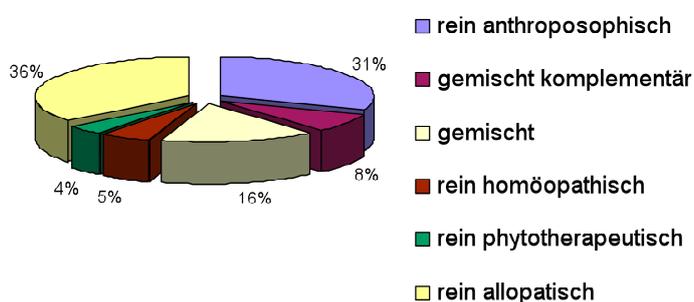


Abbildung 23: Arzneimitteltherapie ausgewertet nach ICD-10 Diagnosen für den Einsatz der verschiedenen Arzneimittelgruppen.

Daraus kann abgeleitet werden, dass die Ärzte im EvaMed-Netzwerk ca. 1/3 allopathisch, 1/3 anthroposophisch und in 1/3 eine kombinierte Therapie mit Arzneimitteln aus der besonderen Therapierichtung mit Allopathika vornahmen.

Mit Zunahme des Patientenalters nahm auch die Verschreibung konventioneller Arzneimittel zu und stieg z.B. für folgende Erkrankungen signifikant an: chronisches LWS-Syndrom (von 40 zu 70% $p < 0,001$), Dorsopathien (von 40% zu 65%; $p < 0,001$) und affektive Störungen (von 25 zu 70%; $p < 0,001$).

p<0,001). Im Gegensatz zu den oben genannten Diagnosegruppen blieb der Anteil der konventionellen Arzneimittel unabhängig vom Alter gleich bei Infekten der oberen Atemwege (p für einen Trend = 0,112), arterielle Hypertonie (p für einen Trend = 0,147) und Dermatitis und Ekzeme (p für einen Trend = 0,085).

Insgesamt wurden im Jahr 2005 78.196 Anthroposophika verschrieben, die sich auf 1.609 verschiedene Fertigarzneimittel bezogen. Interessant ist jedoch, dass trotz der enormen Breite der verschriebenen anthroposophischen Fertigarzneimittel 286 dieser Arzneimittel 80 % aller Verschreibungen ausmachten.

Die häufigsten anthroposophischen Fertigarzneimittel waren:

- Fieber und Zahnungszäpfchen (Weleda; 3,0%)
- Hustenelixier (Weleda; 2,7%)
- Apis/Belladonna cum Mercurio (Wala; 1,8%)
- Ferrum phosphoricum (Weleda, 1,8%)
- Nasenoel® (Weleda; 1,8%),
- Levisticum radix Rh® (Weleda; 1,7%),
- Zinnober comp® (Weleda; 1,6%),
- Bryonia spongia comp® (Weleda; 1,4%),
- Plantago Hustensaft® (Wala; 1,2%) und
- Oleum aether lavand® (Weleda; 1,2%).

Diese 8 Medikamente machen bereits 18,2% aller verschriebenen Anthroposophika aus.

Eine weitere starke Häufung einer Verschreibung zu einer Diagnose zeigte sich bei der anthroposophischen Mistel. 56,6% (739 von 1.306) aller Patienten mit einer Krebsdiagnose erhielten eines der vier anthroposophischen Mistelpräparate (Abnobaviscum®, Helixor®, Iscador® oder Iscucin®)

Ein Großteil der 1.609 verschiedenen anthroposophischen Fertigarzneimittel bezog sich auch auf verschiedene Potenzen bzw. Verdünnungsstufen. Dabei entspricht nicht unbedingt eine jede Verdünnungsstufe bei den Anthroposophika auch einer homöopathischen Potenz, da nicht immer eine entsprechende homöopathische Verschüttelung vorgenommen wird. In der überwiegenden Zahl kann aber die Verdünnungsstufe gleich der Potenzstufe gesetzt werden (D-Potenzen). Genauer ist jeweils der Pharmakopoe der Anthroposophika, wie auch dem HAB (Homöopathisches Arzneimittelbuch) zu entnehmen.

Die weit überwiegende Anzahl (76,8%; n=60.248) der verordneten Anthroposophika waren unverdünnte Fertigarzneimittel. Die am häufigsten potenzierten Anthroposophika waren die tiefen Potenzen von D1-D3 (10%-1‰ der Urtinktur) mit 7.941 (10,1%) der Verordnungen gefolgt von den Verdünnungsstufen/Potenzen D4-D6 mit 6.879 (8,8%) der Verordnungen und den höheren Verdünnungsstufen/Potenzen D7-D30 mit 3.416 (4,3%) Verordnungen. Die unterschiedlichen Dispensierverfahren bzw. pharmazeutischen Herstellungsprozesse waren bei den Verordnungen wie folgt verteilt: 19,5% Globuli, 16,5% Ampullen, 15,8% Dilutionen 8,64% Triturationen, 8,0% Salben, 6,3% Tropfen und weniger als 5% andere Formula.

3.0.3 Diagnosespektrum

In 45,42% der 209.412 dokumentierten Konsultationen im Jahre 2005 wurde ein Arzneimittel (Gesamt 95.116 Verschreibungen bei 32.839 Patienten, davon 57,3% Frauen) durch die EvaMed-Netzwerkärzte verschrieben. 56,2% (18.440) der behandelten Patienten waren Kinder (< 12 Jahre), 2.357 (7,2%) waren 12-17 Jahre alt, 4.027 (12,3%) Patienten waren 18-39 Jahre, 4.939 (15,0%) waren 40-59, 2.494 (7,6%) waren 60-79 Jahre und 582 (1,8%) waren älter als 80 Jahre.

Im EvaMed-Netzwerk betrug die Anzahl der Diagnosen im Median pro Konsultation 2 (MW: $1,97 \pm 1,47$). Kinder (<12 Jahren) hatten im Durchschnitt etwas weniger Diagnosen $1,86 \pm 1,16$ als Erwachsene $2,13 \pm 1,85$ pro Konsultation zugewiesen bekommen. Die Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitsverteilungen der ICD-10 Diagnosen im EvaMed-Netzwerk.

Tabelle 4: Häufigkeit der ICD-10 Diagnosegruppen im EvaMed-Netzwerk

	Häufigkeit [abs]	Prozent [%]	Kumulierte Prozente [%]
[J00-J06] Akute Infektionen der oberen Atemwege	31671	12,1	12,1
[J40-J47] Chronische Krankheiten der unteren Atemwege	17755	6,8	18,9
[C00-C75] Bösartige Neubildungen an genau bez. Lokalisation	11124	4,3	23,2
[L20-L30] Dermatitis und Ekzem	10057	3,8	27,0
[J30-J39] Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege	10050	3,8	30,9
[I10-I15] Hypertonie [Hochdruckkrankheit]	8889	3,4	34,3
[H65-H75] Krankheiten des Mittelohres und des Warzenfortsatzes	8697	3,3	37,6
[R50-R69] Allgemeinsymptome	7224	2,8	40,3
[J20-J22] Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege	6574	2,5	42,9
[K50-K52] Nichtinfektiöse Enteritis und Kolitis	5707	2,2	45,0
[G40-G47] Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems	5195	2,0	47,0

Die Auswertung der Diagnosehäufigkeiten pro Medikamententyp für das Kalenderjahr 2005 zeigt Tabelle 5. Im Vergleich zu den folgenden Jahren ergeben sich nur unwesentliche Schwankungen im Diagnosespektrum innerhalb der gesamten Dokumentationszeit.

Tabelle 5: Diagnosehäufigkeiten nach Medikamententyp im EvaMed-Netzwerk für ein Jahr (2005).

Diagnosen* (Kapitel)	Gesamt		Anthrop. Arzneimittel		Homöopath. Arzneimittel		Phytotherap. Arzneimittel		Konvent. Arzneimittel	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten (A00-B99)	15932	100%	5804	36,4%	1372	8,6%	785	4,9%	7971	50,0%
Neubildungen (C00-D48)	8165	100%	5984	73,3%	90	1,1%	35	0,4%	2056	25,2%
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems (D 50-D89)	1891	100%	837	44,3%	260	13,7%	95	5,0%	699	37,0%
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90)	6401	100%	1207	18,9%	80	1,2%	83	1,3%	5031	78,6%
Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)	7267	100%	3524	48,5%	372	5,1%	517	7,1%	2854	39,3%
Krankheiten des Nervensystems (G00-G99)	6160	100%	1914	31,1%	212	3,4%	72	1,2%	3962	64,3%
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (H00-H59)	3522	100%	2209	62,7%	217	6,2%	12	0,3%	1084	30,8%
Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes (H60-H95)	8335	100%	3942	47,3%	1520	18,2%	251	3,0%	2622	31,5%
Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99)	9788	100%	2767	28,3%	300	3,1%	177	1,8%	6544	66,9%
Krankheiten des Atmungssystems (J00-J99)	62470	100%	25802	41,3%	8932	14,3%	8806	14,1%	18930	30,3%
Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93)	10288	100%	3911	38,0%	803	7,8%	421	4,1%	5153	50,1%
Krankheiten der Haut und der Unterhaut (L00-L99)	10752	100%	4701	43,7%	863	8,0%	194	1,8%	4994	46,4%
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99)	7139	100%	3539	49,6%	535	7,5%	157	2,2%	2908	40,7%
Krankheiten des Urogenitalsystems (N00-N99)	4911	100%	2537	51,7%	259	5,3%	423	8,5%	1692	34,5%
Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (R00-R99)	14017	100%	5888	42,0%	1658	11,8%	1148	8,2%	5323	38,0%
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen externer Gründe (S00-T98)	4196	100%	1589	37,9%	617	14,7%	68	1,6%	1922	45,8%
Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen (Z00-Z99)	4742	100%	1452	30,6%	99	2,1%	11	0,2%	3180	67,1%
Sonstige	1181	100%	589	49,9%	40	3,4%	8	0,6%	544	46,1%
Gesamt	187157	100%	78196	41,9%	1229	9,8%	13263	7,1%	77469	41,3%

*Es sind nur Diagnosen mit n>1000 sind aufgelistet

Die Tabelle 6 spezifiziert die jeweils 5 häufigsten Diagnosen pro Altersgruppe und Geschlecht und bezieht sich auf das Verordnungsjahr 2005 mit 50.186 Patienten und 209.412 Arztbesuchen) (125).

Es zeigt sich, dass 80,8% aller Patienten (n=40.527) mit mindestens einem Anthroposophikum oder einer nicht-medikamentösen anthroposophischen Zusatztherapie, wie Heileurythmie, Sprachtherapie, Kunsttherapie, Musiktherapie etc. behandelt wurden.

Tabelle 6: Häufigste Diagnosen (%) in den verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppen im EvaMed Netzwerk im Jahre 2005 (125)

Diagnosen (ICD-10)	Gesamt %	Weiblich %	Männlich %
<12 Jahre (n=1844)			
Akute Infektionen der oberen Atemwege (J00-J06)	53,5	54,4	52,8
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	18,6	16,6	20,4
Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege (J30-J39)	18,2	18,1	18,4
Krankheiten des Mittelohres und des Warzenfortsatzes (H65-H75)	18,2	17,8	18,5
Dermatitis und Ekzem (L20-L30)	12,9	13,5	12,4
12-17 Jahre (n=2357)			
Akute Infektionen der oberen Atemwege (J00-J06)	37,0	36,7	37,4
Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege (J30-J39)	13,3	12,8	13,9
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	12,8	10,9	14,8
Dermatitis und Ekzem (L20-L30)	8,3	8,7	7,9
Allgemeinsymptome (R50-R69)	6,2	6,9	5,4
18-39 Jahre (n=4027)			
Akute Infektionen der oberen Atemwege (J00-J06)	23,5	22,7	25,3
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	10,2	9,9	11,1
Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege (J30-J39)	7,7	7,1	9,2
Dermatitis und Ekzem (L20-L30)	6,6	6,7	6,1
Nichtinfektiöse Enteritis und Kolitis (K50-K52)	5,9	5,0	8,2
40-59 Jahre (n=4939)			
Akute Infektionen der oberen Atemwege (J00-J06)	16,3	15,6	18,6
Affektive Störungen (F30-F39)	9,7	10,8	6,5
Krankheiten der Schilddrüse (E00-E07)	9,7	11,3	4,7
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	9,2	8,5	11,4
Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens (M40-M54)	9,0	8,8	9,8
60-79 Jahre (n=2494)			
Hypertonie (I10-I15)	27,0	26,0	29,1
Bösartige Neubildungen (C00-C75)	18,2	19,0	16,3
Affektive Störungen (F30-F39)	11,2	13,0	7,1
Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens (M40-M54)	10,9	10,7	11,5
Stoffwechselstörungen (E70-E90)	10,3	9,4	12,1
≥ 80 Jahre (n=581)			
Hypertonie (I10-I15)	38,9	39,3	37,1
Sonstige Formen der Herzkrankheit (I30-I52)	31,1	32,1	27,0
Ischämische Herzkrankheiten (I20-I25)	17,1	17,5	15,7
Arthropathien (M00-M25)	15,3	17,5	6,7
Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens (M40-M54)	12,0	11,4	14,6

3.0.4 Nicht-medikamentöse Therapien

Im Jahr 2005 wurden 5.289 nicht-medikamentöse Verschreibungen (54,3% Frauen, 45,7% Männer; 47,7% bei Kindern und entsprechend 52,3% bei Erwachsenen) im EvaMed-Netzwerk durch die Ärzte vorgenommen. 75% der Verschreibungen bezogen sich auf Physiotherapie, 15,7% auf Kunsttherapie, 4,8% auf Psychotherapie und 3,6% auf externe Anwendungen (Rhythmische Massage, Pressmassage etc.). 27% aller nicht-medikamentös verschriebenen Therapien waren anthroposophische Therapieverfahren. Bei Kindern wurde von den nicht-medikamentösen Therapieverfahren am häufigsten Physiotherapie, gefolgt von Sprachtherapie inkl. Logopädie und Atemtherapie verordnet. Diese drei Verfahren machten bereits 86,7% aller Verordnungen bei Kindern aus. Bei Erwachsenen wird die Verordnungshäufigkeit von der Physiotherapie gefolgt von manuellen Therapien (anthroposophische Massagen, inkl. Lymphdrainage), Ergotherapie, klassische Massage und Heileurythmie.

Die nicht-medikamentösen Therapien wurden am häufigsten bei muskulo-skelettalen und Bindegewebserkrankungen (42,8%) verordnet, gefolgt von Erkrankungen des Nervensystems

(27,4%) und mentalen Störungen. Dabei waren die Dorsopathien (33,9%) gefolgt von extrapyramidalen und anderen Bewegungsstörungen (11,0%) und demyelinisierenden Nervenerkrankungen (6,5%) die Diagnosegruppen für die nicht-medikamentösen Therapieverordnungen. Bei Kindern bezogen sich die Verordnungen auf mentale Störungen und Verhaltensauffälligkeiten (47,2%), gefolgt von muskulo-skelettalen und Bindegewebserkrankungen (12,8%). Die häufigste Einzeldiagnose war dabei die psychische Entwicklungsstörung mit 39,8% aller nicht-medikamentösen Verordnungen bei Kindern. Eine weitere detaillierte Spezifikation der nicht-medikamentösen Verordnungen zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Die häufigsten nicht-medikamentösen Verordnungen im EvaMed-Netzwerk im Jahre 2005

	Typ	Verordnungen	
		n	%
Physiotherapie	Physiotherapie	2 116	40,0
Sprachtherapie*	Kunsttherapie	697	13,2
Ergotherapie	Physiotherapie	665	12,6
Manuelle Therapie	Physiotherapie	386	7,3
Manuelle Lymphdrainage	Physiotherapie	229	4,3
Psychotherapie	Psychotherapie	228	4,3
Logopädie	Physiotherapie	179	3,4
Atemtherapie	Physiotherapie	173	3,3
Klassische Massage	Physiotherapie	128	2,4
Heileurythmie*	Kunsttherapie	116	2,2
Kompressen und Packungen	Äußere Anwendungen	80	1,5
Fango	Physiotherapie	53	1,0
Rhythmische Massage*	Äußere Anwendungen	35	0,7
Sonstige (z.B. Malthherapie*, Musiktherapie*)	Kunsttherapie	204	3,9
Gesamt		5 289	100,0

*Anthroposophische Therapien

3.0.5 Analyse der Konsultationsfrequenzen

Die Konsultationsfrequenz der Patienten lag bei der Primärversorgung im Median bei 3 pro Jahr (Hausärzte IQR 1,0-5,0; Pädiatern IQR 1,0 – 7,0 und hausärztlichen Internisten (IQR 1,0 – 8,0) sowie 2 bei den fachärztlich tätigen Ärzten (IQR 1,0-3,0; Gynäkologen, Dermatologen fachärztlichen Internisten).

Die jeweilige mediane Konsultationszeit lag bei Hausärzten bei 9,5 Minuten (IQR 7,7-16,4; MW \pm SD: 13 \pm 8,76), bei Pädiatern 8,1 Minuten (IQR 6,1-13,1; MW \pm SD: 9,4 \pm 4,3), bei fachärztlichen Internisten 15,3 Minuten (IQR 6,1-32,7; MW \pm SD: 17,0 \pm 15,0) und für die übrigen Fachärzte (Gynäkologen, Dermatologen) bei 23 Minuten (IQR 18,2-47,6; MW \pm SD: 29,6 \pm 15,8) (125).

3.0.6 Subgruppenanalyse des Verordnungsverhaltens bei Kindern in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk

Eine Analyse des Verordnungsverhaltens in der Subgruppe der Kinder < 12 Jahre bezieht sich auf 57.893 Verordnungen aus dem Jahre 2005 bei 18.440 Kindern (48,1% Mädchen). Die dabei behandelten Altersgruppen waren zu 23,5% (n=4.3289) 0 bis 2 Jahre, 48,1% (n=8.870) 2 bis 6 Jahre und 29,3% (n=5.402) 7 bis 12 Jahre alt. Der Median lag bei 4 Jahren und unterschied sich nicht zwischen Pädiatern und Hausärzten. Jedes Kind erhielt in der Periode im Durchschnitt $3,11 \pm 3,03$ Verschreibungen im Jahr (Median 2; IQR 1,4). 39,9% hatten nur eine Verschreibung, 19,5% zwei und 11,7% drei Verordnungen. Vier Verordnungen erhielten 8,2%, fünf hatten 5,4%, sechs Verordnungen 4,1% und sieben oder mehr Verordnungen hatten 11,1%. Die Stratifizierung nach Fachgruppen ergab $2,55 \pm 2,48$ Verordnungen (Median 2; IQR 1,3) für Hausärzte und $3,45 \pm 3,38$ (Median 2; IQR 1,4) und $1,99 \pm 1,56$ (Median 1; IQR 1,2) für die anderen Spezialisierungen.

3.0.6.1 Diagnosespektrum in der Kinderkohorte des EvaMed-Netzwerkes

Die durchschnittliche Diagnoseanzahl bei Kindern betrug $1,86 \pm 1,16$ (Median 2; IQR 1,2) Diagnosen pro Kind und Konsultation. Die Tabelle 8 zeigt die häufigsten 5 Diagnosen in den jeweiligen Altersklassen.

Dabei zeigt sich, dass 46,3% aller Diagnosen im Kindesalter Erkrankungen des Respirationstrakts betreffen, 11,8% spezielle Infektionen darstellen und 7,1% eine Otitis media oder eine andere Ohrinfektion betrafen. Bei 5,8% wurde eine Hauterkrankung und bei 5% eine gastrointestinale Erkrankung gestellt. Alle anderen Erkrankungen waren deutlich seltener. Dabei waren die häufigsten Einzeldiagnosen Infekte der oberen Atemwege (22,7%), Bronchitis (9%) und Otitis media (6,6%).

Tabelle 8: Häufigste Diagnosen in den jeweiligen Altersklassen und Geschlecht

Diagnosen (ICD-10)	Gesamt %	Weiblich %	Männlich %
<2 Jahre (n=4328)			
Akute Infektionen der oberen Atemwege (J00-J06)	43,3	42,4	44,4
Dermatitis und Ekzem (L20-L30)	18,2	18,9	17,6
Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege (J30-J39)	18,0	18,0	17,9
Symptome, die das Verdauungssystem und das Abdomen betreffen (R10-R19)	15,5	15,4	15,5
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	14,6	12,2	16,9
2-6 Jahre (n=8870)			
Akute Infektionen der oberen Atemwege (J00-J06)	52,6	56,0	49,5
Krankheiten des Mittelohres und des Warzenfortsatzes (H65-H75)	23,1	23,3	23,0
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	19,9	17,8	21,9
Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege (J30-J39)	18,4	17,6	19,2
Dermatitis und Ekzem (L20-L30)	13,3	13,6	13,0
7-11 Jahre (n=5402)			
Akute Infektionen der oberen Atemwege (J00-J06)	45,6	47,2	44,1
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	17,0	14,9	18,9
Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege (J30-J39)	15,3	15,7	14,8
Krankheiten des Mittelohres und des Warzenfortsatzes (H65-H75)	10,4	10,7	10,1
Dermatitis und Ekzem (L20-L30)	8,8	9,5	8,1

3.0.6.2 Pharmakotherapie in der Kinderkohorte

Insgesamt wurden 107.903 Arzneimittel bei Kindern im Jahr 2005 im EvaMed-Netzwerk verordnet. Dabei ergaben sich im Durchschnitt $1,72 \pm 0,96$ (Median 1; IQR 1,2) medikamentöse Verordnungen pro Kind und Konsultation. Ein Unterschied zwischen Pädiatern und Hausärzten zeigte sich hier nicht (Hausärzte $1,71 \pm 1,0$; Median 1, IQR 1,2. Pädiater $1,72 \pm 0,93$; Median 1; IQR 1,2, Andere Ärzte $1,89 \pm 1,12$; Median 1; IQR 1,2). Tabelle 9 zeigt die unterschiedlichen Therapieregime. Dabei steht CAM (Complementary and Alternative Medicine) für ein Medikament der besonderen Therapierichtung und konventionell für ein chemisch definiertes Medikament.

Tabelle 9: Therapiearten bezogen auf die Diagnosegruppen des ICD-10 nach Alter und Geschlecht sowie Arztgruppe (GP=Hausarzt; Pädiater und andere Spezialisten)

	Gesamt	Nur CAM		CAM + Konventionelle Therapie		Nur Konventionelle Therapie	
		N	%	N	%	N	%
Gesamt	107903	54277	50,3	29273	27,1	24353	22,6
Konsultationsart							
Erstkonsultation	35459	19537	55,2	9330	26,3	6556	18,5
Zweitkonsultation	72444	34704	47,9	19943	27,5	17797	24,6
Facharztgruppe							
Hausarzt	25205	16820	66,7	5369	21,3	3016	12,0
Pädiater	78455	34813	44,4	22753	29,0	20889	26,6
Andere Spezialisten	4243	2644	62,3	1151	27,1	448	10,6
Alter der Patienten							
<2 Jahre	27551	13158	47,8	8048	29,2	6345	23,0
2-6 Jahre	54726	28184	51,5	14683	26,8	11859	21,7
7-11 Jahre	25626	12935	50,5	6542	25,5	6149	24,0
Geschlecht							
Männlich	57437	28483	49,6	15698	27,3	13256	23,1
Weiblich	50466	25794	51,1	13575	26,9	11097	22,0
Diagnosegruppen							
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten (A00-B99)	12747	5137	40,3	3057	24,0	4553	35,7
Neubildungen (C00-D48)	117	76	65,0	30	25,6	11	9,4
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems (D50-D89)	1013	633	62,5	227	22,4	153	15,1
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90)	1300	238	18,3	424	32,6	638	49,1
Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)	1305	887	68,0	165	12,6	253	19,4
Krankheiten des Nervensystems (G00-G99)	907	422	46,5	159	17,5	326	35,9
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (H100-H159)	2776	1536	55,3	686	24,7	554	20,0
Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes (H60-H95)	7694	4051	52,7	2426	31,5	1217	43,8
Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99)	347	210	60,5	50	14,4	87	25,1
Krankheiten des Atmungssystems (J00-J99)	49985	27678	55,4	14496	29,6	7811	15,6
Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93)	5418	2267	41,8	1437	26,5	1714	31,6
Krankheiten der Haut und der Unterhaut (L00-L99)	6297	2694	42,8	1729	27,5	1874	29,8
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99)	527	310	58,8	119	22,6	98	18,6
Krankheiten des Urogenitalsystems (N00-N99)	1435	683	47,6	277	19,3	475	33,1
Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (R00-R99)	9449	4944	52,3	2472	26,2	2033	21,5
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00-T98)	2156	1110	51,5	490	22,7	556	25,8
Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen (Z00-Z99)	3653	1071	29,3	887	24,3	1695	46,4
Sonstige	777	330	42,5	142	18,3	305	39,3

Bei Kindern wurde zu 50,3% ausschließlich ein Medikament der besonderen Therapierichtung verordnet (>90% ein Anthroposophikum), nur 22,6% der Kinder erhielten ausschließlich ein konventionelles Arzneimittel. In 27,1 % der Verordnungen wurden jedoch ein Mix aus konventionell und CAM durchgeführt. Hinsichtlich Alter und Geschlecht der Kinder zeigt sich nur eine geringe (nicht signifikante) Differenz im Verordnungsverhalten. Jungen erhielten etwas weniger (49,6%) CAM Medikamente als Mädchen (51,1%).

Tabelle 10: Differenzierung der Verordnungen nach den drei besonderen Therapierichtungen gemäß SGB V und AMR nach Altersgruppen und Diagnosen

	Verordnungen								
	Gesamt N	Anthroposoph. n %		Homöopath. n %		Phytotherap. n %		Konventionell n %	
Gesamt	107903	45122	41,8	13733	12,7	9999	9,3	39049	36,2
Alter									
< 2 Jahre	27551	13019	47,3	2331	8,5	1751	6,4	10450	37,9
2-6 Jahre	54726	22516	41,1	7461	13,6	5532	10,1	19217	35,1
7-11 Jahre	25626	9587	37,4	3941	15,4	2716	10,6	9382	36,6
Diagnosen (Kapitel)									
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten (A00-B99)	12747	4599	36.1	1124	8.8	695	5.5	6329	49.7
Neubildungen (C00-D48)	117	88	75.2	6	5.1	1	0.9	22	18.8
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems (D50-D89)	1013	474	46.8	213	21.0	62	6.1	264	26.1
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90)	1300	282	21.7	25	1.9	7	0.5	986	75.8
Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)	1305	792	60.7	197	15.1	9	0.7	307	23.5
Krankheiten des Nervensystems (G00-G99)	907	385	42.4	101	11.1	6	0.7	415	45.8
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (H00-H59)	2776	1722	62.0	168	6.1	9	0.3	877	31.6
Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes (H60-H95)	7694	3650	47.4	1436	18.7	216	2.8	2392	31.1
Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99)	347	185	53.3	44	12.7	12	3.5	106	30.5
Krankheiten des Atmungssystems (J00-J99)	49985	20915	41.8	7222	14.4	7450	14.9	14398	28.8
Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93)	5418	2020	37.3	594	11.0	266	4.9	2538	46.8
Krankheiten der Haut und der Unterhaut (L00-L99)	6297	2679	42.5	602	9.6	131	2.1	2885	45.8
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99)	527	274	52.0	88	16.7	7	1.3	158	30.0
Krankheiten des Urogenitalsystems (N00-N99)	1435	597	41.6	70	4.9	136	9.5	632	44.0
Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (R00-R99)	9449	3932	41.6	1334	14.1	969	10.3	3214	34.0
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00-T98)	2156	930	43.1	411	19.1	19	0.9	796	36.9
Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen (Z00-Z99)	3653	1244	34.1	72	2.0	2	0.1	2335	63.9
Sonstige	777	354	45.6	26	3.3	2	0.3	395	50.8

Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch bzgl. der ärztlichen Spezialisierungen ($p < 0,001$), des Konsultationstyps (Erst- oder Zweitkonsultation bei gleicher Diagnose; $p < 0,001$) und den verschiedenen Diagnosegruppen in der Verordnung von CAM und konventionellen Arzneimitteln

(siehe Tabelle 9). So änderte sich z.B. die Verordnung bei einer Zweitkonsultation von 55,2% CAM-Mediaktion bei der Zweitkonsultation bei gleicher Diagnose auf 47,9% ($p < 0,001$) CAM-Medikation.

Die Tabelle 10 differenziert die CAM-Medikation nach den drei in Deutschland am häufigsten angewandten Methoden der besonderen Therapierichtungen gemäß SGB V und AMG nach Alters- und Diagnosegruppen.

Insgesamt waren 63,8% aller Verordnungen Medikamente der besonderen Therapierichtung. Die Anthroposophika waren mit 41,8% gefolgt von den Homöopathika (12,7%) und Phytotherapeutika (9,3%) verordnet worden. Die konventionellen Medikamente (chemisch definierte Arzneimittel; Allopathika) waren in 36,2 % aller Fälle verordnet worden. Mit zunehmendem Alter der Kinder nahm der Anteil der Anthroposophika ab. Bei den 0-2 jährigen betrug dieser 47,3%, bei den 2-6 jährigen 41,1% und bei den 7-11 jährigen Kindern nur noch 37,4% ($p < 0,001$). Am höchsten lag der Verordnungsanteil der Anthroposophika bei Erkrankungen der Augen und seiner Anhangsgebilde (62%), gefolgt von 60% Anthroposophika bei mentalen und anderen Verhaltensauffälligkeiten. Bei Krebserkrankungen im Kindesalter erhielten diese zu 75% ein Anthroposophikum, zumeist ein Mistelpräparat oder Helleborus niger. Bei endokrinen Erkrankungen, metabolischen Störungen und Ernährungsstörungen lag der Anteil der Anthroposophikaverordnungen unter 25%. Für die häufigste Diagnosegruppe bei Kindern, den Infekten der oberen Atemwegsorgane, betrug der Anteil konventioneller Medikation nur 28,8% (siehe dazu auch Kapitel 3.1.8).

Die Tabelle 11 zeigt die am häufigsten verordneten konventionellen Medikamente in der Kinderkohorte des EvaMed-Netzwerkes.

Tabelle 11: Häufigste konventionell verordnete Arzneimittel in der Kinderkohorte nach Alters- und Diagnosegruppen differenziert.

Arzneimittel (ATC-Code)	Gesamt		Alter (Jahre)					
	N	%	<2		2-6		7-11	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamt	39049	100.0	10450	100.0	19217	100.0	9382	100.0
Rhinologika (R01)	4702	12.0	1246	11.9	2588	13.5	868	9.3
Antibiotika (J01)	4279	11.0	639	6.1	2488	12.9	1152	12.3
Analgetika ¹ (N02)	3683	9.4	1085	10.4	1923	10.0	675	7.2
Husten- und Erkältungspräparate (R05)	3341	8.6	526	5.0	1998	10.4	817	8.7
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03)	2242	5.7	400	3.8	1095	5.7	747	8.0
Vitamine (A11)	1700	4.4	1651	15.8	42	0.2	7	1.1
Antihistamine (R06)	1685	4.3	225	2.2	939	4.9	521	5.5
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva (A07)	1532	3.9	472	4.5	857	4.5	203	2.2
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen (B05)	1121	2.9	317	3.0	512	2.7	292	3.1
Ophthalmika (S01)	883	2.3	267	2.6	496	2.6	120	1.3
Stomatologika (A01)	847	2.2	673	6.4	144	0.7	30	0.3
Antiphlogistika und Antirheumatika (M01)	768	2.0	76	0.7	427	2.2	265	2.8
Antimykotika zur dermatologischen Anwendung (D01)	666	1.7	322	3.2	249	1.3	95	1.0
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc. (D04)	631	1.6	54	0.5	453	2.4	124	1.3
Emmolientia und Hautschutzmittel (D02)	623	1.6	117	1.1	268	1.4	238	2.5
Laxantien (A06)	573	1.5	158	1.5	323	1.7	92	1.0
Antiseptika und Desinfektionsmittel (D08)	548	1.4	69	0.7	303	1.6	176	1.9
Mittel gegen Ektoparasiten (P03)	526	1.3	5	0.0	195	1.0	326	3.5
Sonstige n<500	8699	22.3	2148	20.6	3917	20.4	2634	28.1

¹ Paracetamol n=3648

Innerhalb der Gruppe der Arzneimittel machen die Antibiotika mit 4.279 Verordnungen insgesamt 4% aller Verordnungen aus, bezogen auf die konventionellen Arzneimittel lag der Anteil der

Antibiotika bei 11%. Die am häufigsten verordneten Antibiotika waren Cephalosporine der 2. Generation (30,2%), gefolgt von den Penicillinen mit erweitertem Spektrum (22,8%), Makroliden (21%) und Betalactamase-Sensitive-Penicilline (16,4%). Die anderen Antibiotika wurden deutlich seltener verordnet. Die häufigsten Substanzen waren Cephacloclor (28,3% aller Antibiotikaverschreibungen), Amoxicillin (22,8%), Erythromycin (16,0%) und Penicillin V (14,1%). Am häufigsten wurde ein Antibiotikum beim Scharlach (71,1%) eingesetzt. Dabei zeigte sich eine deutliche Differenz zwischen Hausärzten (HA) und Pädiatern (Päd). Hausärzte behandelten Scharlach nur zu 34,6% hingegen Pädiater zu 76,6% mit einem Antibiotikum. Auch bei den anderen Diagnosen mit Antibiotikaeinsatz zeigte sich eine Differenz zwischen Hausärzten und Pädiatern. Bei der Pneumonie wurde in 42,2% ein Antibiotikum eingesetzt (HA 25,5% Päd 46,8%), bei der akuten Tonsillitis in 31,1% (HA 19,7% Päd 33,0%), der Otitis media 19,5% (HA 9,5 Päd 21,5), der Bronchitis 8,8% (HA 3,2% Päd 11,8%) und bei Erkältungskrankheit mit V.a. Superinfektion in 1,9% (HA 1,5% Päd 2,0%) der Fälle. Von allen Kinderverschreibungen hatten 15.773 (85,5%) kein Antibiotikum, 2.051 (11,1%) ein und 432 (2,3%) zwei und 494 (2,7%) drei oder mehr Antibiotikaverschreibungen pro Jahr.

Die Tabelle 12 zeigt die am häufigsten Verordneten Anthroposophika in der Kinderkohorte im EvaMed-Netzwerk.

Tabelle 12: Die am häufigsten verordneten Anthroposophika in der Kinderkohorte des EvaMed-Netzwerkes

Medikation	Applikationsform	Ingredients	Firma	Total	
				N	%
Total				45122	100.0
FIEBER UND ZAHNUNGSZAEPFCHEN	Suppositorium	1 g enthält: <i>Belladonna</i> Dil. D3 20 mg, <i>Chamomilla recutita</i> , Radix, ethanol. decoctum D2 20 mg, <i>Echinacea</i> Ø 135 mg, <i>Echinacea purpurea</i> , planta tota Ø 135 mg, <i>Papaver somniferum</i> , fructus immat. D3 20 mg, Argentum metallicum praeparatum D19 20 mg	Weleda	2353	5.2
HUSTENELIXIER	Elixier	100 g enthält: 5 g aqueous extract from 0.6 g <i>Althaeae</i> radix, 30 g aqueous decoctum from 0.15 g <i>Solanum dulcamara</i> , stipites sicc., 0.35 g <i>Marrubium vulgare</i> , herba sicc., 0.5 g <i>Anisi fructus</i> , 0.35 g <i>Serpylli herba</i> , 2.85 g <i>Thymi herba</i> , <i>Drosera</i> D2 0.1 g, <i>Extractum Malti</i> 5 g, <i>Ipecacuanha</i> , ethanol. Decoctum D1 0.1 g, <i>Pulsatilla vulgaris</i> D3	Weleda	2024	4.5
NASENOEL	Nasenoel	10 g enthält: <i>Calendula officinalis</i> , flores cum calycibus sicc. 10% 500 mg, <i>D-Camphora</i> 0.42 mg, <i>Eucalypti</i> aetheroleum 14.58 mg, Hydrargyrum sulfuratum rubrum D5 1000 mg, <i>Matricariae flos</i> 10% 1000 mg, <i>Menthae piperitae</i> aetheroleum 14.58 mg, <i>Thymi</i> aetheroleum 0.42 mg	Weleda	1317	2.9
APIS/BELLADONNA C MERCURIO	Globuli	10 g enthält: Apis mellifica ex animale toto glycerol D4 0.1 g, <i>Atropa belladonna</i> e fructibus ferm D3 0.1 g, Mercurius solubilis Hahnemanni D14 aquos. 0.1 g	Wala	1310	2.9
LEVISTICUM RADIX RH D 3	Dilution	<i>Levisticum radix</i> ; aqueous extract	Weleda	1271	2.8
FERRUM PHOS COMP	Globuli	10 g enthält: <i>Aconitum napellus</i> D1 0.01 g, <i>Bryonia</i> D1 0.06 g, <i>Eucalyptus</i> Ø 0.05 g, <i>Eupatorium perfoliatum</i> D1 0.04 g, Ferrum	Weleda	1245	2.8

BRYONIA SPONGIA COMP	Dilution	phosphoricum D6 0.1 g, <i>Sabadilla</i> D1 0.01 g 10 g enthält: Apis mellifica D3 2.5 g, <i>Belladonna</i> D3 2.5 g, <i>Bryonia</i> Dil. D3 2.5 g, Spongia Dil. D3 2.5 g	Weleda	961	2.1
ZINNOBER COMP	Trituration	10 g enthält: Apisinum D5 3.34 g, <i>Belladonna</i> D3 3.34 g, Zinnober D5 3.34 g	Weleda	957	2.1
PLANTAGO HUSTENSAFT	Sirup	10 g enthält: <i>Petasites hybridus</i> e radice ferm 0.1g D3, aqueous extract from 0.3 g <i>Picea</i> <i>abies</i> , Summitates rec. (4:1) 1.5 g, aqueous extract with glucose (1:1) from 0.7 g <i>Plantago</i> <i>lanceolata</i> , Folium rec. (4:1) 3.5 g	Wala	907	2.0
OLEUM AETHER LAVAND 10%	Oel	10 ml enthält: <i>Lavandulae</i> aetheroleum 10%.	Weleda	857	1.9
PNEUMODORON 1	Tropfen	10 g enthält: <i>Aconitum napellus</i> D2 0.5 g, <i>Bryonia</i> D2 1 g	Weleda	752	1.7
PYRIT D 6	Trituration	Pyrit D6	Weleda	751	1.7
PNEUMODORON 2	Tropfen	Phosphorus D4 1 g, Tartarus stibiatus D2 1 g	Weleda	632	1.4
CARUM CARVI KINDERZAEPPFCHEN	Suppositorium	1 g enthält: aqueous extract from <i>Carvi fructus</i> sicc. (5:1) 20 mg, <i>Atropa belladonna</i> ex herba ferm D2 1 mg, <i>Chamomilla recutita</i> e radice ferm Ø 1 mg, <i>Nicotiana tabacum</i> e foliis ferm D4 1 mg	Wala	616	1.4
NASENBALSAM FUER KINDER	Salbe	10 g enthält: <i>Balsamum peruvianum</i> 0.05 g, <i>Berberis vulgaris</i> e fructibus ferm Ø 1.00 g, <i>Prunus spinosa</i> , Fructus rec. 25% 0.50 g, <i>Silicea colloidalis</i> 0.05 g	Wala	598	1.3
NASENBALSAM	Salbe	10 g enthält: <i>Balsamum peruvianum</i> 0.05 g, <i>Berberis vulgaris</i> e fructibus ferm Ø 1.00 g, <i>Cajeputi</i> aetheroleum 0.25 g, <i>Eucalypti</i> aetheroleum 0.25 g, <i>Prunus spinosa</i> , Fructus rec. 25% 0.50 g, <i>Silicea colloidalis</i> 0.05 g	Wala	587	1.3
PLANTAGO BRONCHIALBALSAM	Salbe	10 g enthält: D- <i>Campher</i> 0.2 g, Cera flava 1.5 g, <i>Drosera</i> e planta tota ferm D3 0.1 g, <i>Eucalypti</i> aetheroleum 0.05 g, <i>Petasites hybridus</i> e radice ferm D1 0.1 g, <i>Plantago lanceolata</i> e foliis ferm D1 0.1 g, <i>Terebinthina larinica</i> 0.5 g, <i>Thymi</i> aetheroleum 0.05 g	Wala	538	1.2
Other n<500				27446	60.8

Bei Infekten der oberen Luftwege, der häufigsten Diagnose im Kindesalter, wurde Hustenelixir® (Weleda), gefolgt von Nasenoel® (Wala) und Apis/Belladonna cum Mercurio® (Wala) verordnet. Bei der Otitis media wurden Levisticum radix Rh D3 Dilution®, Apis/Levisticum® II und I und Aconit Ohrentropfen® am häufigsten verordnet. Die am häufigsten verordneten Medikamente bei Infekten der unteren Atemwege waren Hustelelixir® (Weleda), gefolgt von Pneumodoron I und II (Weleda). Bei Hauterkrankungen, insbesondere bei Ekzemen, waren Dermatodoron® Salbe und Rosatum Heilsalbe® die Spitzenreiter in der Verordnung.

Die Tabelle 13 zeigt die Prädiktoren für die Verordnung eines Anthroposophikums als Ergebnis der multivariaten logistischen Regression. Dabei zeigte sich, dass das Patientenalter, die Facharztrichtung, der Konsultationstyp (Erst- oder Zweitkonsultation für die Diagnose) und die Diagnose selbst einen Einfluss auf die Medikamentenauswahl hatten. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Arzneimittelauswahl. Die Odds Ratio (OR) für das Erhalten eines Anthroposophikums war größer 1 bei einer Erstkonsultation (OR = 1.19; CI: 1.16-1.23), bei einer Konjunktivitis (OR = 2.47; CI: 2.27-2.70), bei einer Otitis media oder anderen Ohrinfektionen (OR = 1.50; CI: 1.43-1.59), bei einem Infekt der oberen Atemwege (OR = 1.28; CI: 1.23-1.33), anderen Atemwegserkrankungen (OR = 1.15; CI: 1.07-1.24), bei unspezifischen Symptomen des Verdauungstraktes (OR = 1.39; CI: 1.28-1.51), bei anderen generalisierten unspezifischen

Symptomen (OR = 1.25; CI: 1.16-1.36) und der Pneumonie (OR = 1.36; CI: 1.25-1.49). Die Wahrscheinlichkeit der Verschreibung eines Anthroposophikums nahm mit folgenden Faktoren ab: Alter des Kindes (OR für 2-6 Jahren = 0.75 und OR für 7-11 Jahren = 0.64 verglichen mit Kindern unter 2 Jahren), Behandlung bei Pädiatern (OR = 0.43; CI: 0.42-0.44), chronischer Infektion der unteren Luftwege (OR = 0.87; CI: 0.82-0.92) und nicht-infektiöser Enteritis und Kolitis (OR = 0.82; CI: 0.75-0.89).

Tabell 13: Multivariate logistische Regression für die Verordnung eines Anthroposophikums

Einflussfaktoren für eine Anthroposophika-Verordnung	Adjustierte Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)
Konsultationsart	
Zweitkonsultation (Ref.)	
Erstkonsultation	1,19 (1,16-1,22)*
Fachgebiet	
Hausarzt (Ref.)	
Pädiatrie	1,51 (0,42-0,44)*
Andere Spezialisierung	1,18 (1,10-1,26)*
Alter der Patienten	
<2 Jahre (Ref.)	
2-6 Jahre	0,75 (0,72-0,77)*
7-11 Jahre	0,64 (0,62-0,67)*
Geschlecht	
Männlich (Ref.)	
Weiblich	1,02 (0,99-1,05)
Diagnosegruppen	
Akute Infektionen der oberen Atemwege (J00-J06)	1,28 (1,23-1,33)*
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	0,86 (0,82-0,90)*
Krankheiten des Mittelohres und des Warzenfortsatzes (H65-H75)	1,50 (1,43-1,59)*
Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege (J30-J39)	0,87 (0,82-0,92)*
Dermatitis und Ekzem (L20-L30)	1,01 (0,95-1,08)
Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege (J20-J22)	1,06 (0,99-1,14)
Sonstige Krankheiten des Atmungssystems (J95-J99)	1,15 (1,07-1,24)*
Allgemeinsymptome (R50-R69)	1,25 (1,16-1,36)*
Symptome, die das Kreislaufsystem und das Atmungssystem betreffen (R00-R09)	0,57 (0,52-0,62)*
Symptome, die das Verdauungssystem und das Abdomen betreffen (R10-R19)	1,39 (1,28-1,51)*
Affektionen der Konjunktiva (H10-H13)	2,48 (2,27-2,70)*
Nichtinfektiöse Enteritis und Kolitis (K50-K52)	0,82 (0,75-0,89)*
Grippe und Pneumonie (J09-J18)**	1,36 (1,25-1,49)*
Virusinfektionen, die durch Haut- und Schleimhautläsionen gekennzeichnet sind (B00-B09)	1,03 (0,94-1,13)
Sonstige bakterielle Krankheiten (A30-A49)	0,91 (0,83-1,00)

*OR signifikant abweichend von 1 ; **82.3% Pneumonie (J18)

3.0.6.3 Nicht-Pharmakologische Therapien in der Kinderkohorte des EvaMed-Netzwerkes

2.475 nicht-medikamentöse Therapieverfahren wurden in der Kinderkohorte des EvaMed-Netzwerkes im Auswertzeitraum 2005 verordnet. 63,4% bezogen sich auf Physiotherapie, 26,7% auf eine anthroposophische Kunsttherapie, 4,7% auf externe Anwendungen und Massagen (Rhythmische

Massage nach Hauschka, Pressmassage etc) und 5,2% auf Psychotherapie. Die Verordnungsgründe waren mentale oder andere Verhaltensauffälligkeiten. Die Tabelle 15 zeigt die häufigsten nicht-medikamentösen Therapieverordnungen in der Kinderkohorte des EvaMed-Netzwerkes. Dabei waren 27% dieser Verordnungen spezifische anthroposophische Therapieverfahren. Das häufigste Verfahren war die Sprachtherapie (25,9%). Bei den nicht-medikamentösen Verordnungen zeigt sich eine signifikant häufigere Verordnung bei Jungen gegenüber Mädchen (Jungen 56,7%; Mädchen 43,4%; $p < 0,001$).

Tabelle 15: Die häufigsten nicht-medikamentösen Verordnungen in der Kinderkohorte des EvaMed-Netzwerkes im Jahre 2005

	Typ	Verordnungen	
		n	%
Physiotherapie	Physiotherapie	670	27,1
Sprachtherapie*	Kunsttherapie	642	25,9
Ergotherapie	Physiotherapie	509	20,6
Logopädie	Physiotherapie	168	6,8
Atemtherapie	Physiotherapie	157	6,3
Psychotherapie	Psychotherapie	128	5,2
Kompressen und Packungen	Äußere Anwendungen	58	2,3
Manuelle Therapie	Physiotherapie	32	1,3
Fango	Physiotherapie	17	0,7
Heileurythmie	Kunsttherapie	15	0,6
Manuelle Lymphdrainage	Physiotherapie	12	0,5
Sonstige (z.B. Rhythmische Massage* Malthherapie*, Musiktherapie*)		67	2,7
Gesamt		2475	100,0

*Anthroposophische Therapien

3.0.7 Verordnungsverhalten bei älteren Patienten über 60 Jahren in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk

Im Gegensatz zu den bisher dargestellten Daten (Kapitel 3.1), beziehen sich folgende Daten auf eine Auswertung von 29 Ärzten im EvaMed-Netzwerk ohne die Pädiater, da diese gesetzlich in der GKV keine älteren Patienten (> 60 Jahren) behandeln dürfen.

In der Beobachtungsperiode 2005 wurden 12.314 Verordnungen bei 3.076 Patienten über 60 Jahren (68,1% Frauen) ausgewertet. Die Altersverteilung war wie folgt: 2.103 Patienten (68,4%; davon 66,4% Frauen) waren 60-74 Jahre alt, 391 Patienten (12,7%; 62,9% Frauen) waren 75-79 Jahre, und 582 (18,9%; 77,7% Frauen) waren 80 Jahre oder älter. Das mediane Alter lag bei 69 Jahren (IQR 65, 77) und unterschied sich nicht signifikant bezüglich der Ärztesfachgruppen (Hausärzte, Internisten, Gynäkologen etc) (69 Jahre für Hausärzte (IQR 65, 78), 67 Jahre bei Internisten (IQR 64, 74), 69 Jahre bei den übrigen Fachärzten (IQR 64, 77); $p < 0,001$). Jeder Patient hatte eine durchschnittliche Verschreibung von $4,00 \pm 5,05$ Verordnungen pro Jahr (Median: 2; IQR 1, 5). Stratifiziert nach ärztlichen Fachrichtungen, war die mittlere Anzahl an Verordnungen $3,98 \pm 4,79$ für jeden Patienten pro Konsultation bei den Hausärzten (Median: 2; IQR 1, 5), $4,69 \pm 5,55$ für Patienten bei Internisten (Median: 3; IQR 1, 6), und $3,41 \pm 5,41$ für Patienten anderer Fachrichtungen (Median: 2; IQR 1, 3).

3.0.7.1 Diagnosen

Die im EvaMed-Netzwerk arbeitenden Ärzte dokumentierten im Durchschnitt $3,98 \pm 4,79$ (Median 2; IQR 1, 5) Diagnosen. 23,5 % aller dieser Diagnosen betrafen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. 13,9% waren Krebsdiagnosen, 10,6% betrafen Erkrankungen des Bewegungsapparates und das Bindegewebe, 8,1% waren endokrine und metabolische Erkrankungen, 7,7% Erkrankungen des Nervensystems und 6,8% waren Erkrankungen mit mentalen oder Verhaltensstörungen. Alle anderen Erkrankungen wurden deutlich seltener dokumentiert. Die häufigste Einzeldiagnose war der arterielle Hypertonus (11,1%), schon gefolgt vom Mammakarzinom (3,5%), der Herzinsuffizienz (3,0%), der Depression (2,6%). Die Tabelle 16 zeigt detaillierter die verschiedenen Diagnosen in den Altersgruppen und Geschlecht.

Tabelle 16: Häufigste Diagnosen bezogen auf die Altersgruppen und das Geschlecht

Diagnosen (ICD-10)	Gesamt %	Weiblich %	Männlich %
60-74 Jahre (n=2127)			
Hypertonie (I10-I15)	25,1	23,3	28,6
Bösartige Neubildungen (C00-C75)	19,0	20,8	15,5
Affektive Störungen (F30-F39)	11,9	13,0	7,2
Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens (M40-M54)	10,7	10,1	12,0
Arthropathien (M00-M25)	9,1	10,1	7,1
Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems (G40-G47)*	8,3	9,0	6,8
Sonstige Formen der Herzkrankheit (I30-I52)	8,3	8,1	8,6
Allgemeinsymptome (R50-R69)	8,2	8,5	7,7
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	8,0	8,1	7,9
Diabetes mellitus (E10-E14)	6,3	4,4	10,0
75-79 Jahre (n=396)			
Hypertonie (I10-I15)			
Sonstige Formen der Herzkrankheit (I30-I52)	33,6	31,9	36,6
Bösartige Neubildungen (C00-C75)	16,4	15,0	19,0
Affektive Störungen (F30-F39)	12,6	8,3	20,4
Ischämische Herzkrankheiten (I20-I25)	10,9	12,6	7,7
Diabetes mellitus (E10-E14)	10,6	10,2	11,3
Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens (M40-M54)	10,1	12,2	6,3
Arthropathien (M00-M25)	9,8	11,8	6,3
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	9,8	10,6	8,5
Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F00-F09)	9,3	7,5	12,7
≥ 80 Jahre (n=553)			
Hypertonie (I10-I15)	39,4	39,6	38,8
Sonstige Formen der Herzkrankheit (I30-I52)	32,9	33,3	22,3
Ischämische Herzkrankheiten (I20-I25)	16,8	16,7	17,4
Arthropathien (M00-M25)	15,7	17,6	9,1
Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens (M40-M54)	12,8	12,3	14,9
Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems (G40-G47)*	12,3	11,1	13,2
Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F00-F09)	9,9	12,3	1,7
Osteopathien und Chondropathien (M80-M94)	9,8	8,8	13,2
Affektive Störungen (F30-F39)	9,4	9,5	9,1
Bösartige Neubildungen (C00-C75)	9,4	8,6	12,4

*Einschließlich Schlafstörungen

3.0.7.2 Pharmakotherapie bei älteren Patienten über 60 Jahren

Von den 28.961 Arzneimittelverschreibungen wurden im Median 1 (IQR 1, 2) Arzneimittel pro Patient und Konsultation verschrieben. Stratifiziert nach den Ärztespezialitäten zeigte sich bei Hausärzten 1 Verordnung (IQR 1, 2), bei Fachinternisten 2 (IQR 1, 3), und bei den übrigen Fachgruppen wieder 1 Verordnung pro Konsultation und Patient (IQR 1, 2 ($P < 0.001$)). Jeder Patient

hatte im Durchschnitt 9.42 ± 14.00 Medikamente pro Jahr erhalten (Median: 4; IQR 2, 11). Die Abbildung 24 zeigt die Anzahl der Verordnungen pro Patient und Jahr bezogen auf die Altersgruppe und die Arzneimittelart.

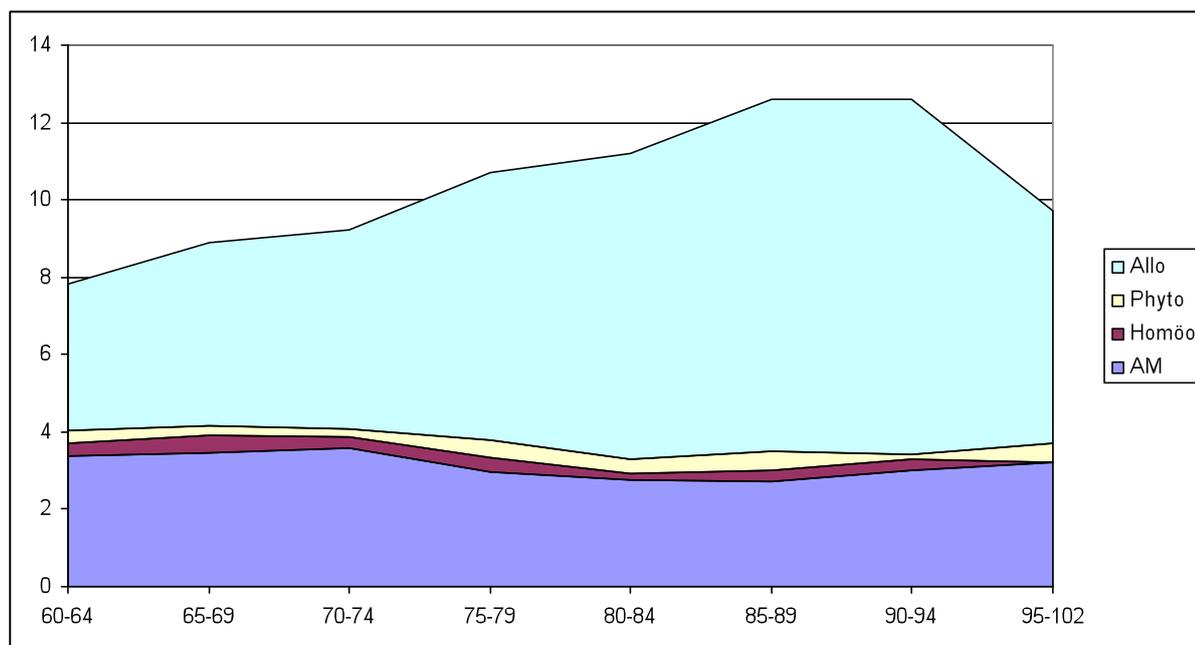


Abbildung 24: Anzahl der Medikationen pro Patient und Jahr bezogen auf die Altersgruppe und Medikationstyp

Tabelle 17 zeigt im Detail die verschiedenen verordneten Arzneimittel durch Hausärzte, Internisten und andere Fachärzte (Gynäkologen, Dermatologen etc). Dabei können 30,5% der Therapieregime als reine CAM-Medikation (= besondere Therapierichtung) klassifiziert werden und 54,4% als konventionell allopathisch sowie 15,1 % als gemischtes Therapieregime gelten. Dabei zeigen sich in der Medikationsart signifikante Unterschiede bzgl. Patientenalter ($p < 0,001$), Geschlecht ($p < 0,001$), Facharztgruppe ($p < 0,001$), Konsultationstyp ($p < 0,001$) und für die verschiedenen Diagnosen ($p < 0,001$). Dabei sinkt prozentual die reine CAM Medikationen mit dem Alter. Abbildung 24 zeigt wie dieser prozentuale Anteil der Anthroposophika mit dem Alter abnimmt. Absolut gesehen bleibt die Verordnung von Anthroposophika gleich, aber durch Hinzunahme von konventionellen Arzneimitteln sinkt der prozentuale Anteil der Anthroposophika mit dem Alter signifikant (36.2% bei 60-74 jährigen, 23.2% bei 75-79 jährigen und 21.7% bei über 80 jährigen; Trendtest $p < 0.001$) und war höher bei Frauen als bei Männern (32.7% vs. 25.3%; $p < 0.001$).

In der Tabelle 17 sind die verschiedenen Therapiearten differenziert in konventionelle und CAM (=besondere Therapierichtungen) Medikamente bzgl. Konsultationsart (Erst-, Zweitkonsultation), Facharztgruppe, Alter, Diagnosen und Geschlecht der Patienten.

Die Tabelle 18 zeigt die häufigsten verordneten konventionellen Arzneimittel nach Altersgruppen und Geschlecht.

Der am häufigsten verordnete Wirkstoff war Metoprolol (2,4% aller Verordnungen) gefolgt von Levothyroxin (1,9%), Metamizol (1,9%), Azetylsalicylsäure (1,6%), Enalapril (1,6%), L-Dopa (1,6%) und Furosemid (1,4%). Die größte Gruppe der verordneten Arzneimittel war die der Antihypertensiva (Calciumantagonisten, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Angiotensin II Rezeptor-

Blocker, alpha-1-Blocker und andere antiadrenergische Substanzen) mit 20,0% (n=3.390) der allopathischen Verordnungen und mit 11% aller Verordnungen.

Tabelle 17: Therapiearten differenziert in konventionelle und CAM (=besondere Therapierichtungen) Medikamente bzgl. Konsultationsart (Erst-, Zweitkonsultation), Facharztgruppe, Alter, Diagnosen und Geschlecht der Patienten

Einflussfaktoren für eine Anthroposophika-Verordnung	Gesamt	Nur CAM		CAM + Konvent. Therapie		Nur Konvent. Therapie	
		N	%	N	%	N	%
Gesamt	12314	3758	30,5	1858	15,1	6698	54,4
Konsultationsart							
Erstkonsultation	1845	664	36,0	139	7,5	1042	56,5
Zweitkonsultation (Ref.)	10469	3094	29,6	1719	16,4	5656	54,0
Fachgebiet							
Allgemeinmedizin (Ref.)	7956	2376	29,9	1161	14,6	4419	55,5
Innere Medizin	2527	972	38,5	427	16,9	1128	44,6
Sonstige	1831	410	22,4	270	14,7	1151	62,9
Alter der Patienten							
60-74 Jahre	7320	2648	36,2	1134	15,5	3538	48,3
75-79 Jahre	1762	409	23,2	239	13,6	1114	63,2
> 80 Jahre	3232	701	21,7	485	15,0	2046	63,3
Geschlecht							
Männlich (Ref.)	3567	901	25,3	513	14,4	2153	60,4
Weiblich	8747	2857	32,7	1345	15,4	4545	52,0
Diagnosegruppen							
Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99)	2835	563	19,9	424	15,0	1848	65,2
Neubildungen (C00-D48)	1380	856	62,0	137	9,9	387	28,0
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99)	1211	443	36,6	206	17,0	562	46,4
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90)	1103	148	13,4	141	12,8	814	73,8
Krankheiten des Nervensystems (G00-G99)	1058	189	17,9	119	11,2	750	70,9
Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)	901	260	28,9	126	14,0	515	57,2
Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93)	763	220	28,8	147	19,3	396	51,9
Krankheiten des Atmungssystems (J00-J99)	745	308	41,3	155	20,8	282	37,9
Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (N00-N99)	695	215	30,9	133	19,1	347	49,9
Krankheiten des Urogenitalsystems (N00-N99)	386	124	32,1	50	13,0	212	54,9
Krankheiten der Haut und der Unterhaut (L00-L99)	376	136	36,2	67	17,8	173	46,0
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00-T98)	263	80	30,4	35	13,3	148	56,3
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten (A00-B99)	260	71	27,3	62	23,8	127	48,8
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (H00-H59)	103	50	48,5	19	18,4	34	33,0
Andere <100	235	95	40,4	37	15,7	103	43,8

Eine Übersicht über die verordneten Anthroposophika in der Subgruppenanalyse der älteren Patienten im EvaMed-Netzwerk gibt Tabelle 19. Obgleich 10.271 Verschreibungen für mehr als 1.100 verschiedene Anthroposophika dokumentiert wurden, fallen allein 21,7% der Anthroposophika auf anthroposophische Mistelpräparate (z.B. Abnobaviscum abietis[®], Abnobaviscum mali[®], Helixor P[®], Iscador P[®]), was 7,7% von allen Verordnungen in der Gesamtkohorte der über 60 jährigen betraf. Dabei erhielten 81,6% aller Patienten mit einer Krebsdiagnose in dieser Kohorte ein anthroposophisches Mistelpräparat (413 von 506 Patienten). Weitere häufig verordnete Anthroposophika waren Cardiodoron[®] und Aurum/Belladonna comp.[®] bei der essentiellen arteriellen

Hypertonie, Helleborus niger e planta tota[®] bei Krebserkrankungen und Oleum Strophanthi forte[®] bei Herzinsuffizienz und Solum uliginosum Öl[®] bei Dorsopathien.

Tabelle 18: Die häufigsten konventionellen Arzneimittelverordnungen in der Subkohorte der älteren Patienten über 60 Jahren im EvaMed Netzwerk

Arzneimittel (ATC classification)	Total		Geschlecht				Alter (Jahre)					
			Männlich		Weiblich		60-74		75-79		> 80	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	16910	100.0	5661	100.0	11249	100.0	9303	100.0	2795	100.0	4812	100.0
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (C09)	1218	7.2	469	8.3	749	6.7	714	7.7	208	7.4	296	6.2
Analgetika (N02)	945	5.6	298	5.3	647	5.8	571	6.1	78	2.8	296	6.2
Psycholeptika (N05)	823	4.9	281	5.0	541	4.8	400	4.3	144	5.2	279	5.8
Diuretika (C03)	795	4.7	266	4.7	529	4.7	301	3.2	157	5.6	337	7.0
Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten (C07)	740	4.4	275	4.9	465	4.1	453	4.9	116	4.2	171	3.6
Psychoanaleptika (N06)	711	4.2	242	4.3	469	4.2	329	3.5	135	4.8	247	5.1
Herztherapie (C01)	648	3.8	205	3.6	358	3.2	215	2.3	116	4.1	317	6.6
Antiparkinsonmittel (N04)	643	3.8	363	6.4	280	2.5	296	3.2	153	5.5	194	4.0
Antithrombotische Mittel (B01)	559	3.3	245	4.3	314	2.8	205	2.2	117	4.2	237	4.9
Antiphlogistika und Antirheumatika (M01)	552	3.3	148	2.6	404	3.6	316	3.4	78	2.8	158	3.3
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen (A02)	506	3.0	150	2.6	356	3.2	300	3.2	57	2.0	149	3.1
Calciumkanalblocker (C08)	489	2.9	191	3.4	298	2.6	208	2.2	125	4.5	156	3.2
Schilddrüsenherapie (H03)	440	2.6	63	1.1	377	3.4	319	3.4	61	2.2	60	1.2
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03)	438	2.6	171	3.0	267	2.4	226	2.4	100	3.6	112	2.3
Antidiabetika (A10)	426	2.5	167	3.0	259	2.3	274	2.9	76	2.7	76	1.6
Mineralstoffe (A12)	422	2.5	79	1.4	343	3.0	254	2.7	44	1.6	124	2.6
Antibiotika zur system. Anwendung (J01)	366	2.2	115	2.0	251	2.2	205	2.2	64	2.3	97	2.0
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (C10)	333	2.0	141	2.5	192	1.7	237	2.5	54	1.9	42	0.9
Sonstige<300	5856	34.6	1792	31.7	4150	36.9	3480	37.4	912	32.6	1464	30.4

Diagnosen mit überproportional häufiger Verordnung eines Anthroposophikums waren Krebserkrankungen (71,3%) und Erkrankungen des Auges (68,6%), unterproportional wurden Anthroposophika bei metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus (14,7%) verordnet. Bei der häufigsten Diagnosegruppe der Herz- und Kreislauferkrankungen betrug die Verordnung von Anthroposophika nur 24,4%.

Die Tabelle 20 zeigt die adjustierten Odds ratio (OR) die Einflussfaktoren für die Verschreibung eines Anthroposophikums in der Subgruppe der älteren Patienten über 60 Jahren. Dabei zeigt sich ein Einfluss des Alters, des Geschlechts, der Facharztgruppe und des Konsultationstyps (Erst- bzw. Zweitkonsultation bei gleicher Diagnose) auf die Verordnungshäufigkeit von Anthroposophika. Die OR war signifikant größer 1 für Patienten mit Erstkonsultation (OR = 1.83; CI: 1.68-1.99), Behandlung bei einem Internisten (OR = 1.51; CI: 1.42-1.61), weiblicher Patient (OR = 1.40; CI: 1.32-1.49), Krebserkrankung (OR = 4.50; CI: 4.08-4.96), Arthropathien (OR = 1.32; CI: 1.15-1.51) oder Dorsopathien (OR = 1.34; CI: 1.15-1.55). Die Wahrscheinlichkeit für die Verschreibung eines Anthroposophikums war vermindert bei der Diagnose arterielle Hypertonie (OR = 0.37; CI: 0.33-0.41), Diabetes mellitus (OR = 0.18; CI: 0.14-0.23) oder metabolischen Syndrom (OR = 0.18; CI: 0.13-0.23).

Tabelle 19: Die häufigsten verordneten Anthroposophika in der Subkohorte der älteren Patienten über 60 Jahre im EvaMed-Netzwerk

Arzneimittel	Applikationsform	Hersteller	Gesamt		
			N	%	Kum. %
Gesamt			10721	100,0	100,0
Cardiodoron®	Tropfen	Weleda AG	347	3,4	3,4
Abnobaviscum abietis®	Ampulle	Abnoba GmbH	203	2,0	5,4
Aconit Schmerzöl®	Öl	Wala-HeilmittelGmbH	186	1,8	7,2
Abnobaviscum mal®i	Ampulle	Abnoba GmbH	182	1,8	9,0
Oleum Strophanti forte®	Kapsel	Weleda AG	155	1,5	10,5
Helixor P®	Ampulle	Helixor Heilmittel	142	1,4	11,9
Cetraria praeparata®	Ampulle	Weleda AG	129	1,3	13,2
Cardiodoron / Magnesium phosphoricum acidum®	Dilution	Weleda AG	122	1,2	14,4
Iscador P c. HG®	Ampulle	Weleda AG	111	1,1	15,5
Cardiodoron®	Tabletten	Weleda AG	95	0,9	16,4
Helleborus niger e planta tota®	Trituration		78	0,8	17,2
Bryophyllum 50%®	Tabletten	Weleda AG	74	0,7	17,9
Scleron®	Tabletten	Weleda AG	74	0,7	18,6
Choleodoron®	Tropfen	Wala-HeilmittelGmbH	69	90,7	19,3
Solum Öl®	Öl	Weleda AG	68	0,7	20,0
Aurum/ Belladonna comp.®	Globuli	Weleda AG	67	0,7	20,7
Agaricus comp./ Phosphorus®	Dilution	Weleda AG	61	0,6	21,3
Mandragora comp.®	Dilution	Wala-HeilmittelGmbH	60	0,6	21,9
Kaktus / Crataegus comp.®	Dilution	Weleda AG	52	0,5	22,4
Sonstige n< 50			7996	77,9	100,0

Tabelle 20: Multivariate logistische Regression bzgl. der Einflussfaktoren für eine Verordnung von Anthroposophika in der Subkohortenanalyse der über 60-jährigen Patienten des EvaMed-Netzwerkes

Einflussfaktoren für eine Anthroposophika-Verordnung	Adjustierte Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)
Konsultationsart	
Zweitkonsultation	1
Erstkonsultation	1,83 (1,68-1,99)*
Fachgebiet	
Allgemeinmedizin	1
Innere Medizin	1,51 (1,42-1,61)*
Sonstige	0,83 (0,75-0,91)*
Alter der Patienten (Jahre)	
	0,98 (0,97-0,98)*
Geschlecht	
Männlich	1
Weiblich	1,40 (1,32-1,49)*
Anzahl der Diagnosen	
	1,06 (1,05-1,07)*
Diagnosegruppen	
Hypertonie (I10-I15)	0,37 (0,33-0,41)*
Bösartige Neubildungen an genau bezeichneten Lokalisationen, als primär festgestellt oder vermutet, ausgenommen lymphatisches, blutbildendes und verwandtes Gewebe (C00-C75)	4,50 (4,08-4,96)
Sonstige Formen der Herzkrankheit (I30-I52)	1,13 (1,01-1,26)*
Bösartige Neubildungen ungenau bezeichneter, sekundärer und nicht näher bezeichneter Lokalisationen (C76-C80)	2,25 (2,23-2,91)*
Arthropathien (M00-M25)	1,32 (1,15-1,51)*
Affektive Störungen (F30-F39)	0,98 (0,85-1,13)*
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	0,60 (0,51-0,71)*
Diabetes mellitus (E10-E14)	0,18 (0,14-0,23)*
Allgemeinsymptome (R50-R69)	0,83 (0,72-0,96)*
Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems (G40-G47)	0,55 (0,46-0,65)*
Ischämische Herzkrankheiten (I20-I25)	0,69 (0,58-0,81)*
Extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen (G20-G26)	0,53 (0,43-0,66)*
Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens (M40-M54)	1,34 (1,15-1,55)*
Stoffwechselstörungen (E70-E90)	0,18 (0,13-0,23)*
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90)	0,58 (0,48-0,69)*

*OR signifikant abweichend von 1

3.0.8 Verordnungsverhalten bei akuten oberen Atemwegsinfekten im EvaMed Netzwerk

Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf 253.352 Verschreibungen von 2003 bis 2007 aus dem EvaMed-Netzwerk wie in Kapitel 2.8 dargestellt.

3.0.8.1 Patienten

Wegen einer akuten Atemwegsinfektion der oberen Luftwege wurden im Beobachtungsintervall 12.081 Patienten medikamentös behandelt. Davon waren 52,8% weiblich und 73,7% unter 12 Jahren (Tabelle 21). 85,8% der Patienten suchten innerhalb eines Jahres den gleichen Arzt mehrfach auf,

eventuell auch wegen weiterer Erkrankungen (sog. Wiederkehrer).

Tabelle 21: Behandlungsindikatoren und Diagnosen nach Patientenalter

	Gesamt N	Alter, Jahre									
		<12		12-29		30-44		45-59		>60	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Patienten	12081	8900	73,7	1299	10,8	1107	9,2	513	4,2	262	2,2
Rezepte	21818	17236	79,0	1876	8,6	1637	7,5	698	3,2	371	1,7
Medikamente	36317	28655	78,9	3050	8,4	2796	7,7	1199	3,3	617	1,7
Diagnosen	19050	15049	79,0	1613	8,5	1414	7,4	640	3,4	334	1,8
- Akute Rhinopharyngitis	922	803	87,1	52	5,6	35	3,8	14	1,5	18	2,0
- Akute Sinusitis	605	122	20,2	83	13,7	251	41,5	103	17,0	46	7,6
- Akute Pharyngitis	1414	630	44,6	263	18,6	332	23,5	143	10,1	46	3,3
- Akute Tonsillitis	2458	1773	72,1	378	15,4	224	9,1	53	2,2	30	1,2
- Akute Laryngitis, Tracheitis	1399	1101	78,7	99	7,1	102	7,3	66	4,7	31	2,2
- Akute obstruktive Laryngitis, Epiglottitis	197	197	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
- Grippale Infekte, akute Laryngopharyngitis ^a	12055	10423	86,5	738	6,1	470	3,9	261	2,2	163	1,4

^a98,9% Grippale Infekte.

3.0.8.2 Diagnosen

Von den 19.050 Erkrankungsfällen bei 12.081 Patienten waren 63,3% grippale Infekte, gefolgt von akuter Tonsillitis (12,9%), akuter Pharyngitis (7,4%) und akuter Laryngitis und Tracheitis (7,3%). Bei allen aufgeführten Indikationen, außer der Sinusitis, wurden überwiegend Kinder behandelt (Tab. 21). Mit Ausnahme der grippalen Infekte (48,6%) waren in allen Diagnosegruppen weibliche Patienten häufiger (51,1–57,3%) vertreten, bei der akuten Sinusitis war der Frauenanteil mit 71,0% am höchsten.

3.0.8.3 Begleitdiagnosen

Bei Erstdiagnosestellung einer akuten Atemwegsinfektion wurde in 14,3% der Fälle eine Begleiterkrankung oder eine beginnende Komplikation dokumentiert. Dabei waren 4,2% eine weitere Infektion der oberen Atemwege, gefolgt von Otitis media (2,9%) und Bronchitis (2,2%). Am häufigsten wurden Begleitdiagnosen bei Fällen mit akuter Rhinopharyngitis erfasst (31,5%), vor allem Bronchitis (9,3%) oder eine weitere akute Infektion der oberen Atemwege (9,6%).

3.0.8.4 Therapie/Komplikationen/Rezidive

Von den 19.050 Erkrankungsfällen wurden 65,2% zunächst rein komplementärmedizinisch (CAM) behandelt (Tab. 22). Antibiotika wurden bei Erstkonsultation bei 5,5% der Erkrankungen verschrieben. Hauptverschreibungsgrund war eine akute Tonsillitis. In 13,5% der Fälle mit Antibiotikaverschreibungen wurde mindestens eine Begleiterkrankung erfasst, hauptsächlich für die Diagnosestellung grippaler Infekt (31,4% der 229 Fälle).

Tabelle 22: Behandlungstyp bei erster Konsultation, unterteilt nach Diagnosen

Diagnose	Gesamt N	Nur CAM-Medikation ^a		Antibiotika ^b		Allopathika ^c		CAM/Allopathika ^c gemischt	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Akute Rhinopharyngitis	922	416	45,1	29	3,1	318	34,5	159	17,3
Akute Sinusitis	605	381	63,0	69	11,4	86	14,2	69	11,4
Akute Pharyngitis	1414	1101	77,9	67	4,7	124	8,8	122	8,6
Akute Tonsillitis	2458	1464	59,6	597	24,3	235	9,6	162	6,6
Akute Laryngitis, Tracheitis	1399	1085	77,6	53	3,8	115	8,2	146	10,4
Akute obstruktive Laryngitis (Krupp), Epiglottitis	197	85	43,1	5	2,5	44	22,3	63	32,0
Grippale Infekte, akute Laryngopharyngitis	12055	7887	65,4	229	1,9	1888	15,7	2051	17,0
Gesamt	19050	12419	65,2	1049	5,5	2810	14,8	2772	14,6

^aAusschließlich anthroposophische, phytotherapeutische und/oder homöopathische Medikation.

^bBeliebige Begleitmedikation.

^cExklusive Antibiotika.

Im Therapieverlauf wurden 1.191 Folgekonsultationen (6,3%) mit Arzneimittelverschreibungen dokumentiert (Tab. 23), darunter Neuverschreibungen von Antibiotika in 142 Fällen. Über die gesamte Behandlungsdauer kumuliert betrug die Verschreibungsrate für Antibiotika 6,3%. Eine CAM-Behandlung lag über den gesamten Behandlungszeitraum betrachtet bei 63,0% vor. Bei 2,9% aller Erkrankungsfälle traten Komplikationen auf. Die häufigsten waren Bronchitis und Otitis media.

Tabelle 23: Behandlungsindikatoren im Therapieverlauf

	1. Folge - konsultation	2. Folge- konsultation
Patientenkontakte mit Verordnungen, n	914	277
– Nach Tagen, Median	7	10
Geschlecht, weiblich, %	53,1	55,3
Alter, Jahre, M ± SD	8,9 ± 0,5	11,2 ± 0,8
Anzahl Medikamente, M ± SD	1,6 ± 0,03	1,6 ± 0,05
Behandlungsregime, n (%)		
– Nur CAM-Medikation	470 (51,4)	110 (39,7)
– Mit Antibiotika ^a	101 (11,1)	41 (14,8)
– Davon vorher nur CAM	60	27
Komplikationen im Verlauf, n (%)	404 (44,2)	144 (52,0)
– Bronchitis	116 (28,7)	37 (25,7)
– Otitis media	69 (17,1)	17 (11,8)
– Weitere akute Atemwegsinfekte		
obere Luftwege außer	63 (15,6)	2 (1,4)
... Sinusitis/chronische Sinusitis	12 (3,0)	6 (4,2)
... Tonsillitis	14 (3,5)	3 (2,1)
– Gastroenteritis/Übelkeit/Erbrechen	47 (11,6)	9 (6,3)
– Scharlach	33 (8,2)	6 (4,2)
– Konjunktivitis	30 (7,4)	10 (6,9)
– Pneumonie	10 (2,5)	14 (9,7)
– Sonstige	10 (2,5)	40 (27,8)

^aAntibiotikum neu eingesetzt.

Insgesamt gab es bei den 12.419 zunächst CAM-behandelten Fällen 87-mal einen Therapiewechsel mit Nachverschreibung von Antibiotika (0,7% der CAM-Fälle, durchschnittlich 4 Tage nach Erstkonsultation). Bei den mit Antibiotika behandelten Patienten wurde in 9 Fällen (0,9%) und nach durchschnittlich 8 Tagen ein anderes Antibiotikum verordnet. In weiteren 23 Fällen kam es zu einer Nachverschreibung des gleichen Antibiotikums.

Durchschnittlich erkrankten die Patienten 2,4-mal pro Jahr an einer akuten Infektion der oberen Atemwege (Erwachsene 1,7-mal; Kinder <12 Jahren 2,7-mal). Bei 61,2% der Patienten trat somit innerhalb eines Jahres ein zweiter Infekt auf (3-mal 36,5%, 4-mal 21,8%, 5-mal 12,8%, mindestens 6-mal 6,6%). Dabei wurden 2,2 grippale Infekte pro Jahr behandelt. Die Rezidivraten für die anderen Infekte lagen zwischen 1,4 und 1,5. Mit Ausnahme der akuten Sinusitis waren die Raten bei Kindern <12 Jahren gegenüber Erwachsenen höher, am deutlichsten bei grippalen Infekten (2,4 zu 1,5).

3.0.8.5 Behandlung von Kindern

Ein Großteil aller erfassten Atemwegsinfekte (79,0%, n = 15 049) entfiel auf die Gruppe der unter 12-jährigen. Von diesen Erkrankungen wurden 79,2% von Kinderärzten und 20,8% von Allgemeinärzten behandelt. Der Vergleich der Behandlung bei Kinder- vs. Allgemeinärzten ist in Tabelle 24 dargestellt. Die Altersverteilung weist in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf (Mann-Whitney U-Test, p = 0,297). Der Anteil CAM-behandelter Fälle ist in der Gruppe der Allgemeinärzte mit 76,6% deutlich höher als bei den Kinderärzten (58,7%), die Verschreibungsrate von Antibiotika deutlich niedriger (2,2 im Vergleich zu 6,7%). Im Vergleich zu den anderen Altersgruppen wurden Kinder bei Erstkonsultation seltener mit Antibiotika behandelt (<12 Jahre: 4,3%; 12–29 Jahre: 9,4%; 30–44 Jahre: 11,8%; 45–59 Jahre: 8,4; ≥60 Jahre: 5,6%), dafür häufiger gemischt CAM/allopathisch behandelt.

Tabelle 24: Behandlung von Kindern unter 12 Jahren bei Kinderärzten vs. Allgemeinmedizinern nach Behandlungstyp

	Kinderarzt					Allgemeinarzt				
	Gesamt	Antibiotika		CAM		Gesamt	Antibiotika		CAM	
	N	n	%	n	%	N	n	%	n	%
Alter										
– <2 Jahre	2544	116	4,6	1446	56,9	708	6	0,8	510	72,0
– 2–6 Jahre	6506	495	7,6	3797	58,4	1752	49	2,5	1362	77,7
– 7–11 Jahre	2733	183	6,7	1676	59,1	702	13	1,9	549	78,2
Diagnosen	11783	794	6,7	6919	58,7	3162	68	2,2	2421	76,6
– Akute Rhinopharyngitis	566	30	5,3	167	29,5	228	2	0,9	172	75,4
– Akute Sinusitis	71	2	2,8	56	78,9	36	–	–	26	72,2
– Akute Pharyngitis	318	19	6,0	205	64,5	298	9	3,0	260	87,2
– Akute Tonsillitis	1437	397	27,6	743	51,7	274	40	14,6	212	77,4
– Akute Laryngitis, Tracheitis	1025	45	4,4	785	76,6	73	–	–	51	69,9
– Akute obstruktive Laryngitis (Krupp), Epiglottitis	177	8	4,5	71	40,1	20	–	–	13	65,0
– Grippale Infekte, akute Laryngopharyngitis	8189	293	3,6	4892	59,7	2233	17	0,8	1687	75,5

3.0.8.6 Verordnete Medikamente

Von den insgesamt 36.317 erfassten Medikamenten wurden 31.671 (87,2%) explizit für eine akute Infektion der oberen Atemwege verordnet (12,8% für Begleiterkrankungen bzw. Komplikationen im Therapieverlauf). Von diesen 31.671 Medikamenten waren 13.799 (43,6%) Anthroposophika, 4.909 (15,5%) Homöopathika, 5.606 (17,7%) Phytotherapeutika und 7.357 (23,2%) Allopathika. Insgesamt betrug der Anteil an CAM-Medikation 76,8%. Bezogen auf die Diagnosen sind 60,7% der Medikamente für akute Pharyngitis und 59,5% der Medikamente für Laryngitis Anthroposophika, bei Sinusitis hingegen nur 36,1%. Tabelle 25 listet die 10 am häufigsten verordneten CAM-Medikamente auf.

Tabelle 25: Top 10 der verordneten CAM-Medikamente, aufgeteilt nach Diagnosen

Medikament (Typ)	Gesamt		Diagnosen													
	N	%	Akute Rhino-pharyngitis		Akute Sinusitis		Akute Pharyngitis		Akute Tonsillitis		Akute Laryngitis, Tracheitis		Krupp, Epiglottitis		Grippale Infekte	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hustenelixier ELI (Anthroposophikum)	1063	4,4	2	0,3	1	0,1	14	0,8	2	0,1	51	2,7	3	1,5	990	6,1
Euphorbium comp. NTR (Homöopathikum)	1012	4,2	173	24,4	20	2,4	13	0,7	6	0,2	8	0,4	1	0,5	791	4,9
Apis/Belladonna cum Mercurio GLO (Anthroposophikum)	962	4,0	4	0,6	0	0,0	123	6,6	401	14,9	11	0,6	0	0,0	423	2,6
Meditonsin® LOE (Homöopathikum)	802	3,3	3	0,4	1	0,1	84	4,5	318	11,8	8	0,4	0	0,0	388	2,4
Ferrum Phosphoricum comp. GLO (Anthroposophikum)	701	2,9	17	2,4	1	0,1	63	3,4	1	0,0	3	0,2	1	0,5	615	3,8
Prospan® Hustensaft (Phytotherapeutikum)	693	2,9	0	0,0	0	0,0	9	0,5	0	0,0	65	3,5	18	8,7	601	3,7
Umckaloabo® LOE (Phytotherapeutikum)	643	2,6	5	0,7	7	0,8	32	1,7	57	2,1	29	1,5	0	0,0	513	3,2
Pyrit/Zinnober TAB (Anthroposophikum)	614	2,5	7	1,0	3	0,4	112	6,0	104	3,9	246	13,1	4	1,9	138	0,9
Oleum aethereum Lavandulae OEL (Anthroposophikum)	548	2,3	1	0,1	0	0,0	1	0,1	1	0,0	7	0,4	4	1,9	534	3,3
Sinuforton® Saft (Phytotherapeutikum)	531	2,2	0	0,0	6	0,7	1	0,1	0	0,0	3	0,2	2	1,0	519	3,2
Sonstige	16745	68,9	498	70,1	789	95,3	1402	75,6	1801	66,9	1443	77,0	173	84,0	10639	63,5
Gesamt	24314	100,0	710	100,0	828	100,0	1854	100,0	2691	100,0	1874	100,0	206	100,0	16151	100,0

Antipyretika/Analgetika wurden in 1530 Fällen, d.h. 4,8% der Verordnungen verschrieben. Auf Kinder entfielen davon 1.406 (91,9%). Hauptindikationen waren grippale Infekte (80,8%) und akute Tonsillitis (12,2%). Am häufigsten wurden Paracetamol (n = 1241, 81,1%) und Ibuprofen (n = 223, 14,6%) verordnet.

3.0.8.7 Antibiotika

Insgesamt waren 3,9% (n = 1.234) der Medikamente Antibiotika. Tabelle 26 zeigt den Einsatz der verschiedenen Antibiotika auf.

Deutlichste Prädiktoren für eine höhere Antibiotikaverschreibungsrate waren das Auftreten von Komplikationen sowie die Diagnose Tonsillitis (siehe Tabelle 27). So ist die Wahrscheinlichkeit, ein Antibiotikum zu erhalten, bei einer Komplikation um das 7,2-fache und bei Tonsillitis um das 6,7-fache erhöht. Signifikante Einflussfaktoren waren weiterhin das Vorliegen einer Sinusitis, eine Begleiterkrankung, ein vorbestehender Infekt, die Behandlung durch einen Kinderarzt und das Patientenalter (12–60 Jahre).

Tabelle 26: Antibiotikaverordnungen, aufgeteilt nach Diagnosen

Diagnose	Gesamt	Aminobenzyl- penicilline	Phenoxy- penicilline	Cephalo- sporine	Makrolide	Tetra- cycline	Sonstige
Akute Rhinopharyngitis	6	2	0	3	–	1	–
Akute Sinusitis	112	47	4	11	32	13	5
Akute Pharyngitis	92	27	31	8	15	4	7
Akute Tonsillitis	780	250	287	167	64	3	9
Akute Laryngitis, Tracheitis	67	27	2	6	25	3	4
Akute obstruktive Laryngitis (Krupp), Epiglottitis	1	–	–	1	–	–	–
Grippale Infekte, Laryngopharyngitis	176	64	12	40	50	5	5
Gesamt, n (%)	1234 (100)	417 (33,8)	336 (27,2)	236 (19,1)	186 (15,1)	29 (2,4)	30 (2,4)
– Davon Wirkstoff ^a : n		Amoxicillin: 412	Penicillin V: 329	Cefaclor: 155 Cefadroxy: 44 Cefuroxim: 21	Erythromycin: 90 Clarithromycin: 41 Azithromycin: 24	Doxycyclin: 29	

^aWirkstoffe mit n < 20 nicht dargestellt.

Tabelle 27: Prädiktive Faktoren für eine Antibiotikaverordnung

Faktor	OR	p-Wert	95%-KI	
Arzttyp				
– Allgemeinarzt	1	–	–	–
– Kinderarzt	2,1	0,000	1,7	2,6
Patientenalter				
– <12	1	–	–	–
– 12–29	1,5	0,000	1,2	1,9
– 30–44	2,9	0,000	2,2	3,9
– 45–59	2,3	0,000	1,5	3,5
– ≥60	1,8	0,071	1,0	3,4
Patientengeschlecht				
– Männlich	1	–	–	–
– Weiblich	0,9	0,224	0,8	1,1
Diagnosen				
– Akute Rhinopharyngitis	0,6	0,067	0,4	1,0
– Akute Sinusitis	1,9	0,015	1,1	3,1
– Akute Pharyngitis	1,1	0,560	0,7	1,8
– Akute Tonsillitis	6,7	0,000	4,5	9,9
– Akute Laryngitis	0,7	0,093	0,4	1,1
– Krupp und Epiglottitis	0,6	0,254	0,3	1,4
– Grippaler Infekt	0,5	0,001	0,3	0,7
Vorbestehender Infekt^a				
– Nein	1	–	–	–
– Ja	4,0	0,000	3,3	4,8
Begleiterkrankung				
– Nein	1	–	–	–
– Ja	1,2	0,022	1,0	1,4
Komplikationen				
– Nein	1	–	–	–
– Ja	7,2	0,000	5,5	9,4

^aUnspezifisch kodierter Infekt (B99).

Ein Vergleich der Medikamentenkosten für die mit Antibiotika und rein komplementärmedizinisch behandelten Fälle ergab keinen signifikanten Unterschied der durchschnittlichen Rezeptkosten (Rezept mit Antibiotika: $12,81 \pm 0,37$ EUR vs. CAM-Rezept: $11,29 \pm 0,06$ EUR; Mann-Whitney U-Test, $p = 0,096$) sowie der gesamten Behandlungskosten pro Fall (Therapie mit Antibiotika: $20,13 \pm 0,72$ EUR vs. CAM: $18,31 \pm 0,18$ EUR; Mann-Whitney U-Test, $p = 0,832$).

3.1 Ergebnisse aus dem Netzwerk Onkologie

Die Ergebnisdarstellung aus dem Netzwerk Onkologie (NO) bezieht sich auf die Phase vom 1.11.2005 bis zum 30.6.2009, nach dem die Netzwerkteilnehmer sich auf eine einheitliche Dokumentation sämtlicher Parameter geeinigt hatten und eine kontinuierliche Gesamterhebung möglich war. Dabei entspricht der Tumordokumentationsaufwand einer vollständigen epidemiologischen und klinischen Vollerfassung mit sämtlichen Parametern der Tumorbasisdokumentation der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

In diesem Zeitraum wurden 7.591 Patienten in dem NO erfasst. Sämtliche Angaben beziehen sich im Folgenden auf diese Grundgesamtheit. Die Abbildung 25 zeigt die Geschlechterverteilung in den 6 Zentren des NO mit ihrer Anzahl im Detail.

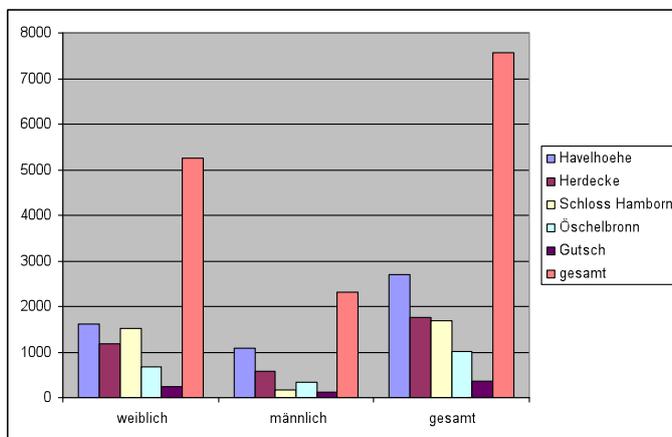


Abbildung 25: Geschlechterverteilung der Patienten in den 6 NO-Zentren

Die Abbildung 26 zeigt die Altersverteilung der Patienten in allen NO-Zentren bei Erstdiagnose.

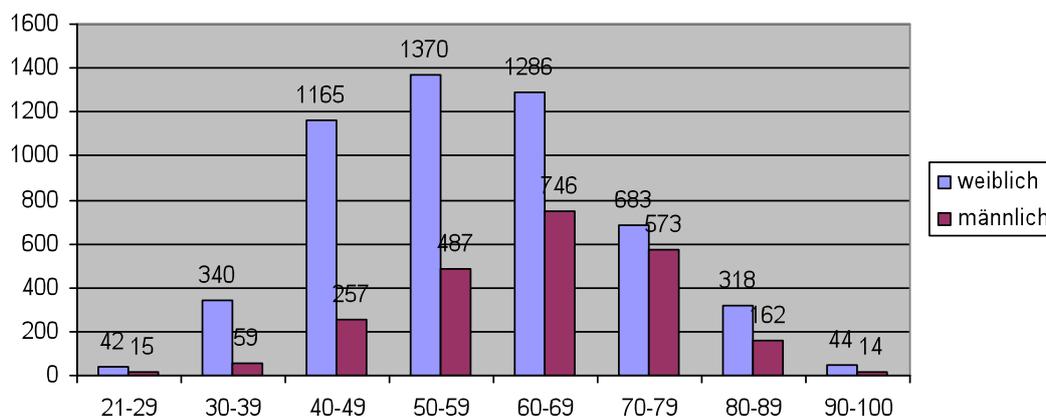


Abbildung 26: Altersverteilung der Patienten im NO bei Erstdiagnose

Die Abbildung 27 zeigt die Altersverteilung aller Patienten im NO nach Tumorentitäten differenziert.

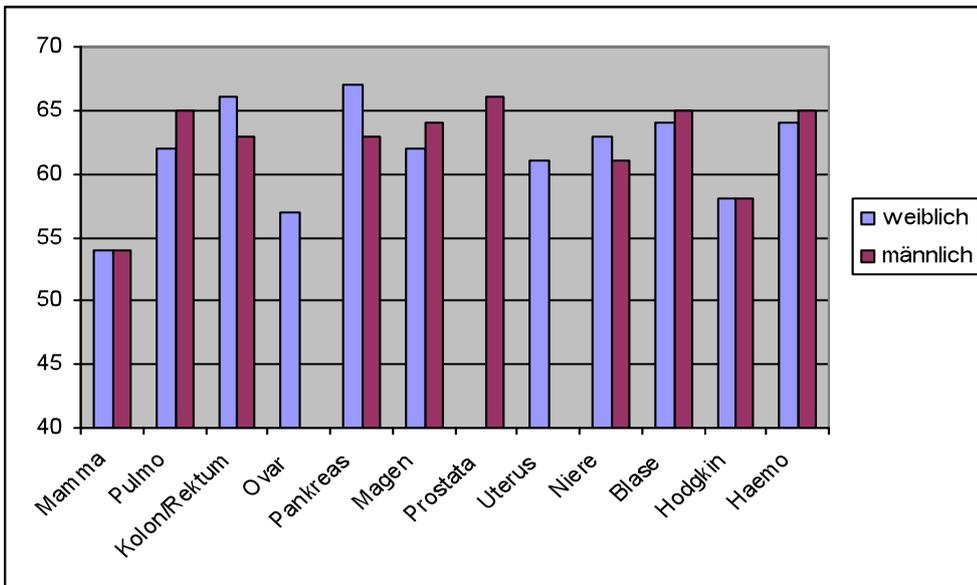


Abbildung 27: Altersverteilung aller Patienten nach Tumorentitäten differenziert.

Von den 7.591 eingeschlossenen Patienten wiesen 246 Patienten während der Beobachtungsphase einen Zweitumor auf. 8 Patienten wiesen einen Dritttumor auf, ein Patient hatte 4 und ein weiterer Patient sogar 6 verschiedenen Tumorentitäten.

Die Abbildung 28 zeigt die Pharmakotherapie der 7.591 Patienten während der 9.581 Behandlungsphasen auf. Die überwiegende Mehrheit (n=7.406) erhielten eine integrative Therapie, i. S. einer gleichzeitigen konventionell/schulmedizinischen und komplementären Therapie. 1.832 Behandlungsepisoden waren durch eine reine komplementärmedizinische Pharmakotherapie gekennzeichnet und nur 250 Behandlungsepisoden bestanden in einer rein konventionellen Pharmakotherapie.

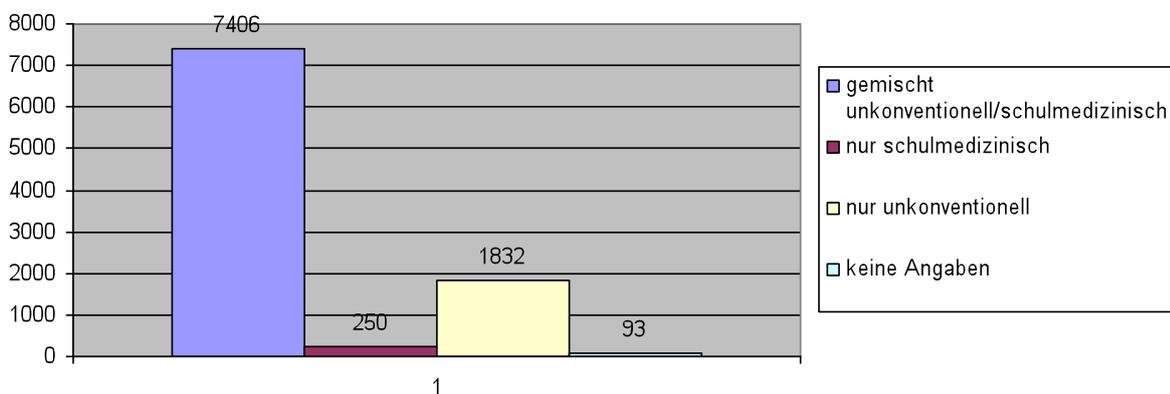


Abbildung 28: Pharmakotherapie bei 9581 Behandlungsepisoden nach Therapierichtung differenziert.

Neben einer komplementären Pharmakotherapie erhielten die Patienten im NO in den verschiedenen Zentren auch nicht-pharmakologische Therapien, die in der Anthroposophischen Medizin als Zusatztherapien bezeichnet werden. Darunter fallen die künstlerischen Therapien, wie z.B. Mal- oder Musiktherapie, das Plastizieren und die Sprachtherapie, ferner Heileurythmie (anthroposophische Bewegungstherapie), äußere Anwendungen (rhythmische Massage n. Hauschka, Pressmassage

etc.) und spezifische Pflegeanwendungen, z.B. Kompressen, Wickel und (Organ-) Einreibungen. Die Abbildung 29 zeigt die verschiedenen Zusatztherapien in den verschiedenen Zentren.

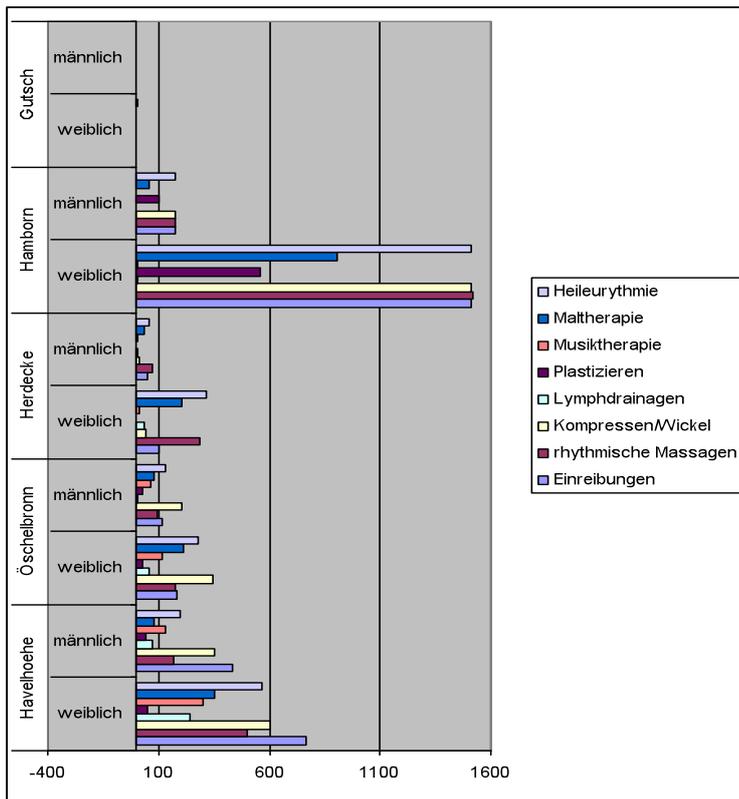


Abbildung 29: Anthroposophische Zusatztherapien nach Zentrum differenziert

4.482 Patienten kamen bereits mit einer tumorspezifischen Operation in eines der NO-Zentren, so dass hier nicht die Primärdiagnostik und Therapie erfolgte. 2.555 Patienten hatten auch schon vor der Behandlung im NO eine

Chemotherapie begonnen und 1.748 Patienten hatten bereits eine Misteltherapie.

3.071 (40,5%) aller Patienten im NO erhielten während des Erfassungszeitraumes eine tumorspezifische Operation. 1.370 (18%) Patienten erhielten eine Strahlentherapie, 2.366 (31,1%) eine Chemotherapie und 5.554 (70%) Patienten eine Misteltherapie (Abbildung 30).

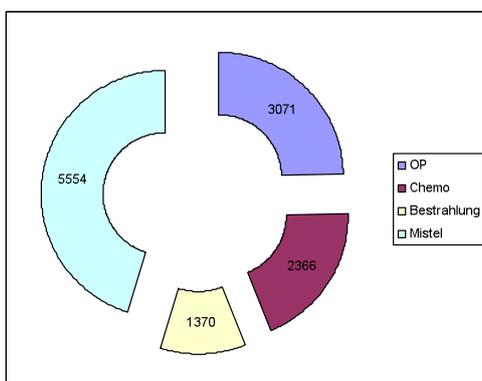


Abbildung 30: Anzahl der Patienten und ihre jeweilige Therapie während des Beobachtungszeitraumes

3.1.1 Misteltherapie

Die Misteltherapie stellt eine der wesentlichen Pharmakotherapien der Anthroposophischen Medizin dar und ist weit über die AM hinaus verbreitet. In Deutschland stellt die Misteltherapie das am

häufigsten applizierte Onkologikum dar (205). Circa 46 – 70 % aller Tumorpatienten in Deutschland erhalten zumindest zeitweise während ihrer Erkrankung eine Misteltherapie (150). Im NO erhielten 5.554 Patienten (70%) während des Beobachtungszeitraums eine Misteltherapie. Die Abbildung 31 zeigt die kumulative Misteltherapie differenziert nach den verschiedenen Mistelpräparaten Abnobaviscum[®], Helixor[®], Iscador[®] und Iscucin[®].

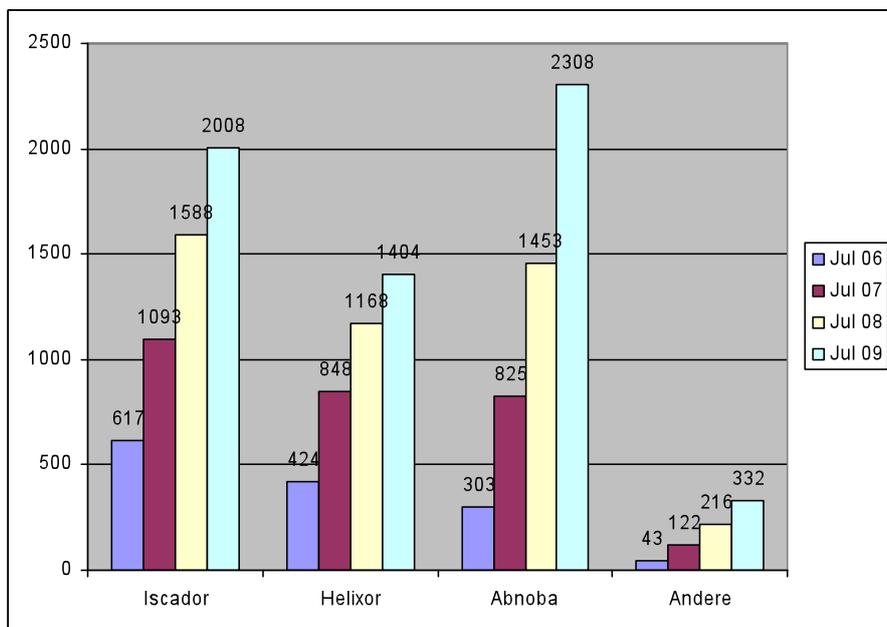


Abbildung 31: Kumulative Darstellung der Misteltherapie von 2006 bis 2009 nach Mistelpräparaten differenziert.

In der Abbildung 32 sind die dokumentierten Patientenjahre der Misteltherapie nach den Mistelpräparaten aufgeteilt, dargestellt. Anhand der Darstellung der Patientenjahre für Winter 2008 bis Sommer 2009 lässt sich der kumulative Zuwachs der Behandlungsjahre einer Misteltherapie für die verschiedenen Mistelpräparate gut ablesen.

Die zugelassene Applikationsart der anthroposophischen Mistelpräparate in Deutschland ist die subkutane Applikation. Die intratumorale und intravenöse Applikation stellen einen Off-Label-Use-Gebrauch dar, der jedoch in ersten Pilotstudien seine Effektivität untermauerte (178). Die Abbildung 33 zeigt die im NO gewählte Applikationsart für die verschiedenen Mistelpräparate.

Eine Besonderheit der Misteltherapie, liegt in der gezielten Anwendung von Mistelpräparaten von verschiedenen Wirtsbaumarten (u.a. Esche, Kiefer, Eiche, Tanne, Apfel). Aufgrund der Herkunft von unterschiedlichen Wirtsbaumarten ergeben sich für die einzelnen Präparate sehr unterschiedliche Zusammensetzungen der Inhaltsstoffe: So finden sich z.B. sehr unterschiedliche Konzentrationen an Mistellektin I in dem Präparat Abnobaviscum Fraxini (Eschenmistel; Lektingehalt=10500 ng/ml) und Abnobaviscum Pini (Kiefern-mistel; Lektingehalt 150 ng/ml) (64, 150, 210). Die Abbildung 34, 35 und 36 zeigt den gezielten Einsatz der drei am häufigsten verwendeten anthroposophischen Mistelpräparate bei verschiedenen Tumorentitäten.

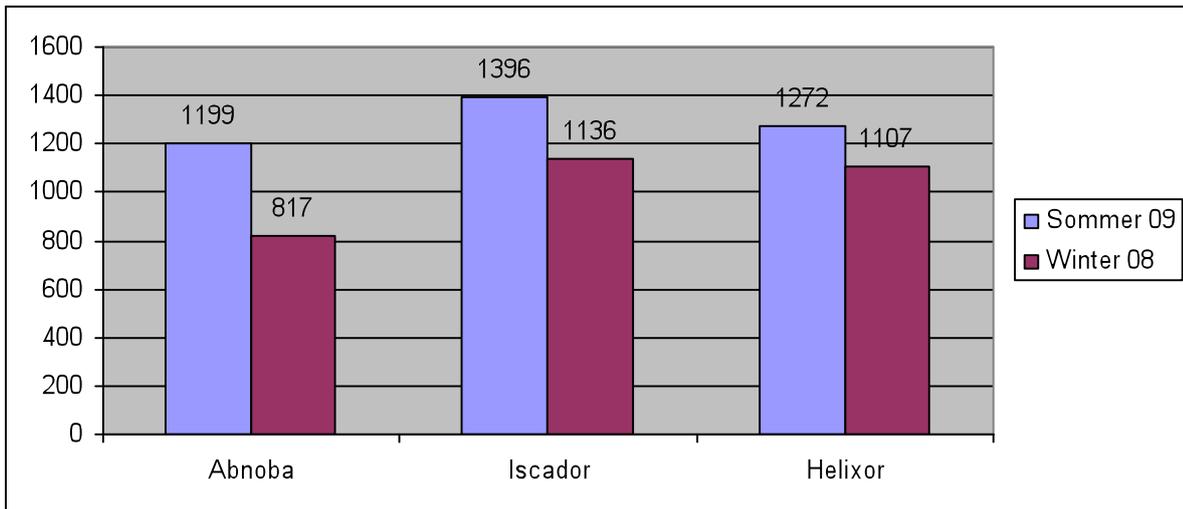


Abbildung 32: Darstellung der Patientenjahre einer Misteltherapie zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (1/2 Jahr Differenz) nach Präparaten differenziert, so dass sich der Zuwachs an Patientenjahren pro Halbjahr ablesen lässt.

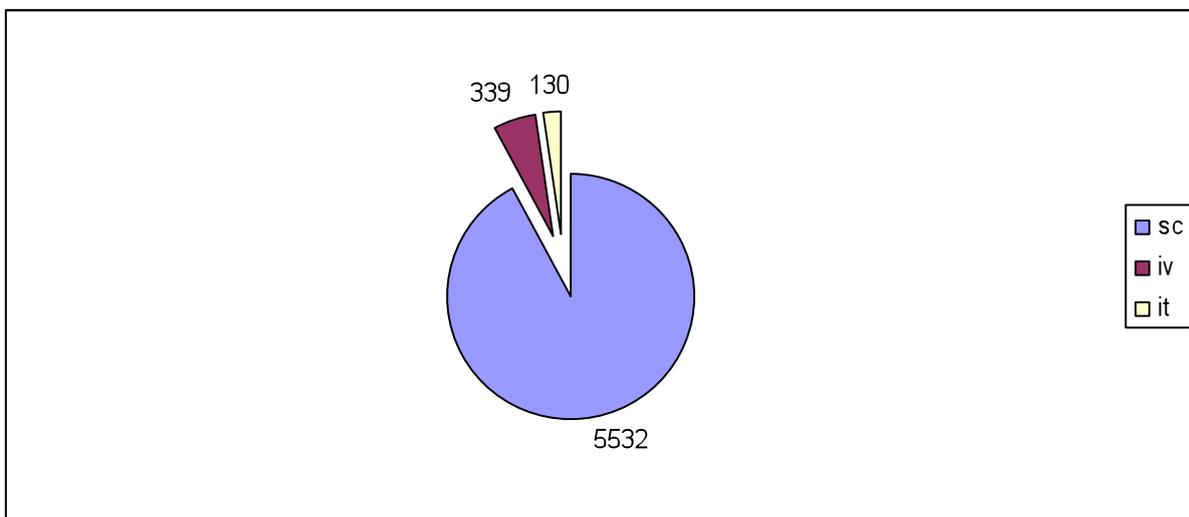


Abbildung 33: Applikationsart der Mistelpräparate im NO; s.c.=subkutan, iv= intravenös und it=intratumoral.

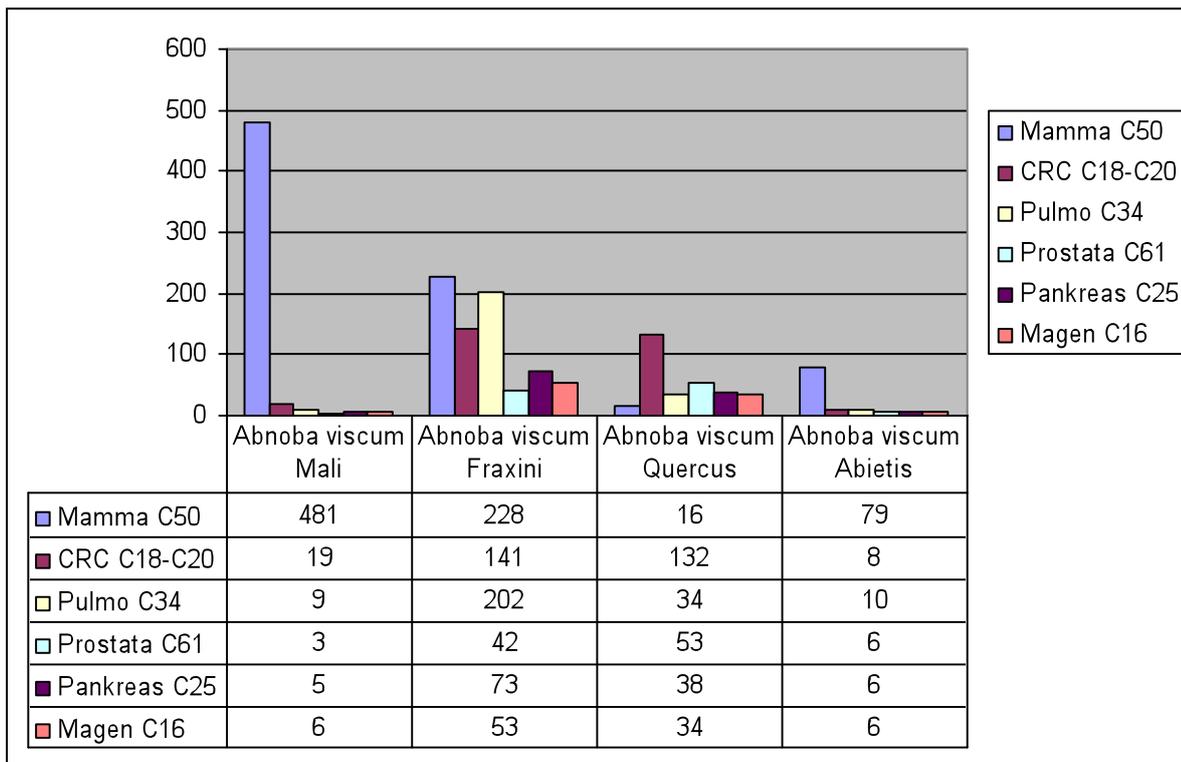


Abbildung 34: Darstellung des Abnobaviscum Mistelpräparates mit seinen verschiedenen Wirtsbäumen in ihrer Anwendung bei den häufigsten Tumorentitäten (ICD 10 Code).

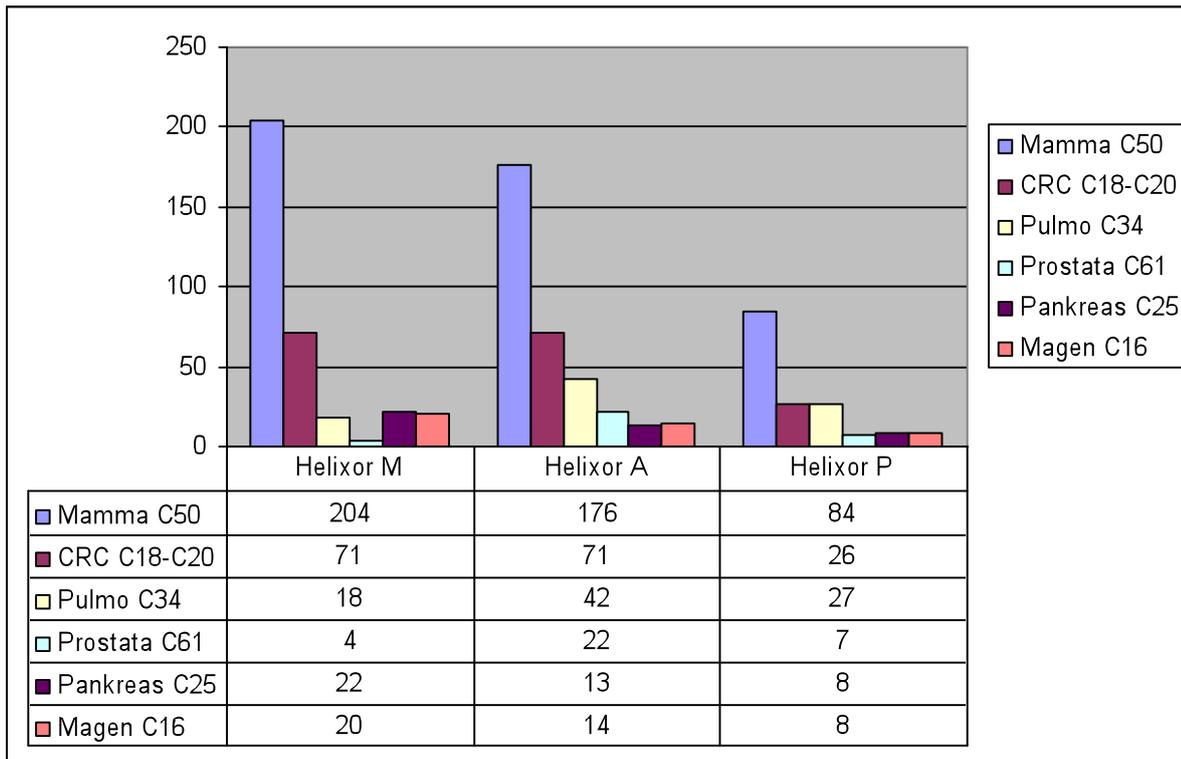


Abbildung 35: Darstellung des Helixor Mistelpräparates mit seinen verschiedenen Wirtsbäumen in seiner Anwendung bei den häufigsten Tumorentitäten (ICD 10 Code).

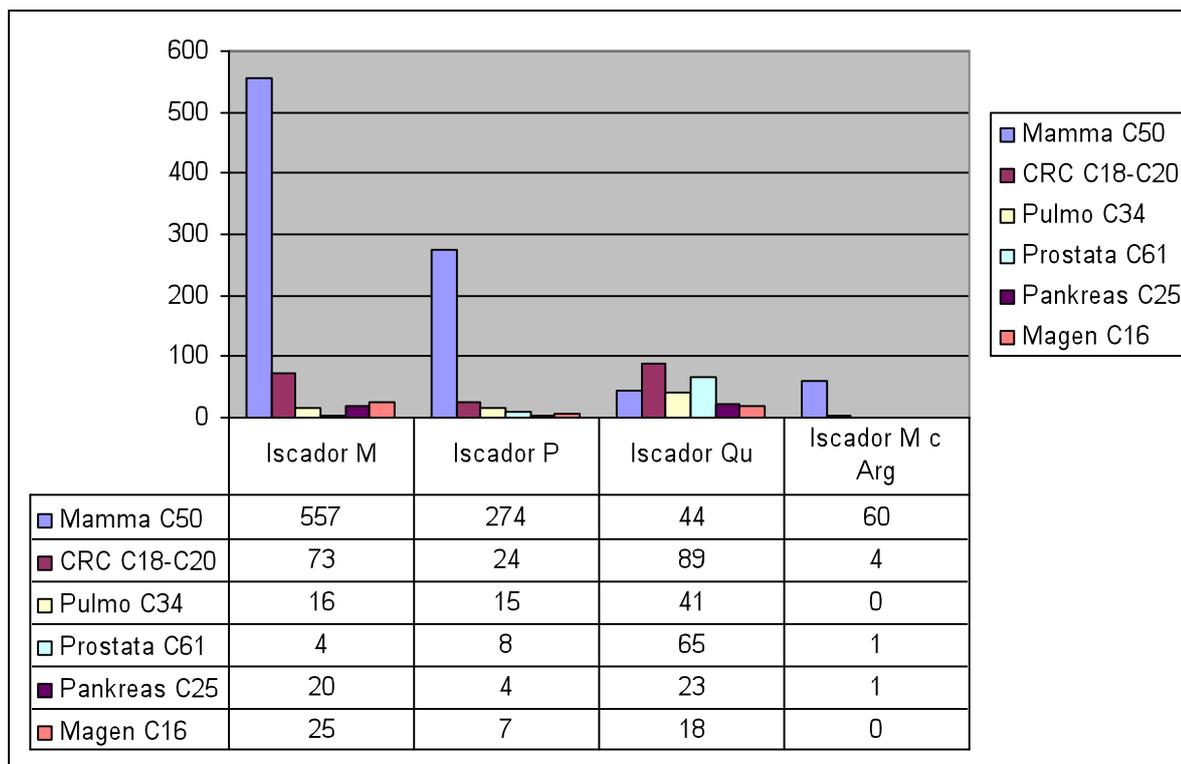


Abbildung 36: Darstellung des Iscador Mistelpräparates mit seinen verschiedenen Wirtsbäumen in seiner Anwendung bei den häufigsten Tumorentitäten (ICD 10 Code).

3.1.2 Unerwünschte Arzneimittelreaktionen bei der Misteltherapie

Bei der Beurteilung von UAWs einer Misteltherapie ist zu bemerken, dass die Mistel als Immunstimulanz an ihrer Einstichstelle bei s.c. Applikation bei genügend hoher Dosierung (fast) immer zu einer lokalen Reaktion (Rötung und Induration) führt. Diese lokale Reaktion ist auf eine Migration von immunkompetenten Zellen an die Einstichstelle der Mistel bei Subkutangabe zu erklären. Daher wird das Ausmaß der lokalen Rötung an der Einstichstelle der Mistel als Maß einer immunologischen Reaktion gewertet und bei den Dosierungsempfehlungen berücksichtigt. Eine lokale Rötung mit einem Durchmesser von bis zu 5 cm stellt daher eine gewünschte Reaktion dar und wird als ausreichend hohe Dosierung der Mistel bewertet. Übersteigt diese lokale Rötung einen Durchmesser von 5 cm, so wird in den Dosierungsempfehlungen eine Reduktion der Misteldosis empfohlen. Eine ähnliche Reaktion zeigt auch die systemische Körpertemperatur. Auch diese kann bei genügend hoher Dosierung der Mistelpräparate ansteigen und stellt aus therapeutischer Sicht bei einer Erhöhung von 1,0 – 1,5 Grad C eine (meist) gewünschte Reaktion dar und wird bei der Bestimmung der Dosis der Mistel mit berücksichtigt (177). Formal stellen diese fast regelmäßig auftretenden Reaktionen des Organismus auf die Mistelgabe eine UAW dar. Daher wird im Folgenden zwischen erwünschter und unerwünschter Reaktion unterschieden.

Bei der Applikation des Abnobaviscumpräparates kam es bei 540 (23%) von insgesamt 2.308 Patienten zu einer lokalen Hautrötung von bis zu 5 cm. Bei 87 Patienten wurde daraufhin eine Anpassung der Dosis oder ein Wirtsbaumwechsel vorgenommen. Nur bei 5 Patienten wurde ein Misteltherapie-Abbruch vollzogen. 12 Patienten wiesen eine Lymphknotenschwellung bis zu 1 cm auf, bei keinem Patienten wurde deshalb die Therapie abgebrochen oder umgestellt. 53 Patienten klagten auch über eine Induration an der Einstichstelle, bei 11 Patienten wurde daraufhin die Therapie angepasst, in keinem Fall wurde die Therapie abgebrochen.

Bei den Patienten mit Helixotherapie zeigten 186 von insgesamt 1.404 Patienten eine lokale Rötung von bis zu 5 cm, wovon bei 59 Patienten eine Therapieanpassung (Dosisminderung bzw. Wirtsbaumwechsel) vorgenommen wurde. Bei 2 Patienten kam es zum Therapieabbruch. Bei 5 Patienten trat eine Lymphknotenschwellung unter einem Helixorpräparat auf, die jedoch zu keiner Therapieänderung führte. 4 Patienten wiesen auch eine Induration an der Applikationsstelle von Helixor auf, was aber zu keiner Therapieumstellung führte, da nach wenigen weiteren Injektionen keine Induration mehr auftrat.

Bei Patienten die mit dem Mistelpräparat Iscador behandelt wurden, traten bei 330 von insgesamt 2.008 Patienten eine lokale Rötung am Applikationsort von bis zu 5 cm auf. Bei 90 Patienten erfolgte eine Dosisanpassung, bei 2 Patienten erfolgte ein Therapieabbruch mit der Mistel. 7 Patienten zeigten eine Lymphknotenschwellung von bis zu 1 cm, bei einem Patienten erfolgte daraufhin eine Dosiserniedrigung, bei einem Patienten ein Abbruch der Misteltherapie. 22 Patienten wiesen auch eine Induration an der Einstichstelle auf, eine Therapieänderung wurde bei keinem vorgenommen.

Von diesen sogenannten erwarteten UAWs einer Misteltherapie sind die unerwarteten Reaktionen zu unterscheiden, wie z.B. eine lokale Rötung an der Einstichstelle größer als 5 cm oder ein Anstieg der Körpertemperatur um mehr als 1,5 Grad. Bei dem Präparat Abnobaviscum war dieses 304-mal aufgetreten, bei Helixor 54-mal und bei Iscador 82-mal. Alle diese UAWs waren als leicht bis mäßig eingestuft, vollständig rückläufig und erforderten keine weiteren Maßnahmen, außer der Dosisanpassung bzw. Umstellung des Mistelpräparates.

In 2 Fällen wurden jedoch UAWs unter der Misteltherapie dokumentiert, die als stärker eingestuft wurden. Dabei handelte es sich einmal bei dem Iscadorpräparat um eine Reaktion mit Dyspnoe, Fieber, Hypersalivation, Hypotonie und leichter Zungenschwellung, bei der anderen Reaktion mit dem Helixorpräparat um eine kurzfristige Hypotonie/Kreislaufreaktion. Beide Ereignisse waren kurz andauernd und vollständig reversibel und führten zu keinem Krankenhausaufenthalt, so dass es sich nach den Uppsala-Kriterien nicht um eine sog. schwerwiegende UAW handelte.

3.1.3 Kohortenanalyse kolorektaler Karzinome im Netzwerk Onkologie

In der Tumorbasisdokumentation des Netzwerks Onkologie wurden 924 Patienten mit der Diagnose eines Kolon- oder Rektumkarzinoms detektiert. Für die Auswertung der Überlebenszeitanalyse und des rezidivfreien Überlebens konnten 868 bzw. 866 Patienten ausgewertet werden (Nachbeobachtungsphase mindestens 90 Tage im NO).

In einer ersten Analyse eines Misteltherapieeffektes auf die Überlebenszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzung und Log-Rank-Test ein Zwei-Gruppenvergleich, Standardtherapie versus Standardtherapie plus Misteltherapie (egal wie kurz oder lang), berechnet. In Abbildung 37 ist das Gesamtüberleben in Monaten graphisch für beide Gruppen aufgetragen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben im Log-Rank-Test ($p=0,402$). Die Tabelle 28 zeigt die geschätzten Sterberaten für die beiden Untersuchungsgruppen.

Survival Functions

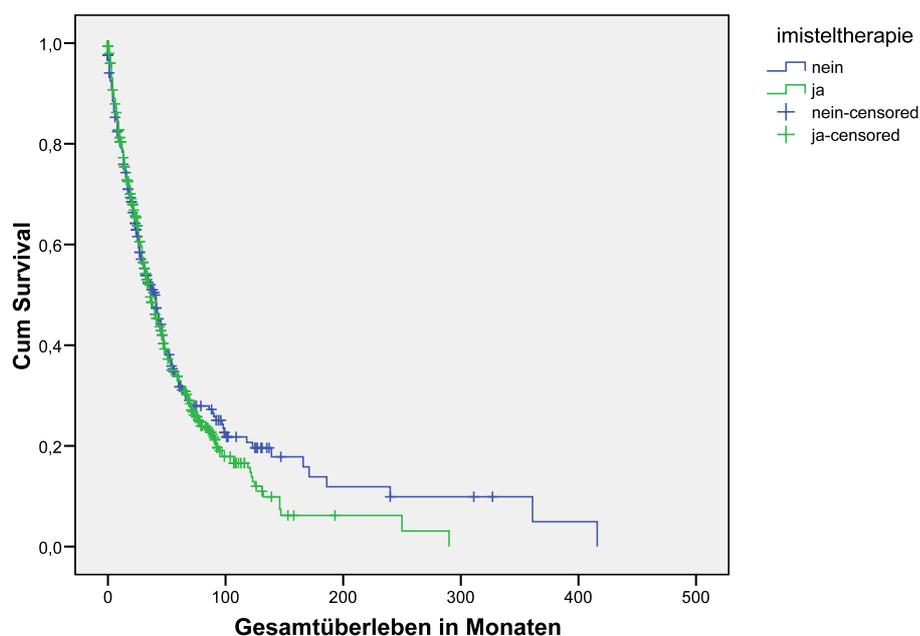


Abbildung 37: Überlebenszeit kolorektaler Karzinome im NO. Blau (nein) stellt die Standardtherapie dar, grün (Ja) stellt die Gruppe mit Standardtherapie + Misteltherapie dar. P-Wert Log-Rank-Test: $p=0,402$

Tabelle 28: Kaplan-Meier-Absterberatenschätzung mit Standardabweichung, 95% Konfidenzintervallen für den Mittel- und Medianwert der Standardtherapie mit und ohne adjuvante Misteltherapie (nein=ohne Mistel; ja=mit Mistel).

	Mittelwert*				Median			
	Geschätzte Überlebenszeit [Monate]	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall		Geschätzte Überlebenszeit [Monate]	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Misteltherapie								
Nein	83,710	10,358	63,408	104,012	40,000	3,842	32,469	47,531
Ja	59,937	4,425	51,265	68,610	36,000	2,552	30,998	41,002
Gesamt	70,124	5,394	59,552	80,696	37,000	2,130	32,825	41,175

*Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist

Wird eine gleiche Analyse durchgeführt, jedoch eine Minstdauer von 60 Tagen bei der Misteltherapie gefordert, so ergibt sich ein signifikanter Überlebenszeitvorteil für die misteltherapierte Kohorte (Log-Rank-Test $p=0,002$; Abbildung 38 und Tabelle 29). Noch größer wird der Überlebenszeitvorteil in der misteltherapierten Kohorte, wenn diese länger als 90 Tage gegeben wurde (Log-Rank-Test $p=0,001$; Abbildung 39 und Tabelle 30).

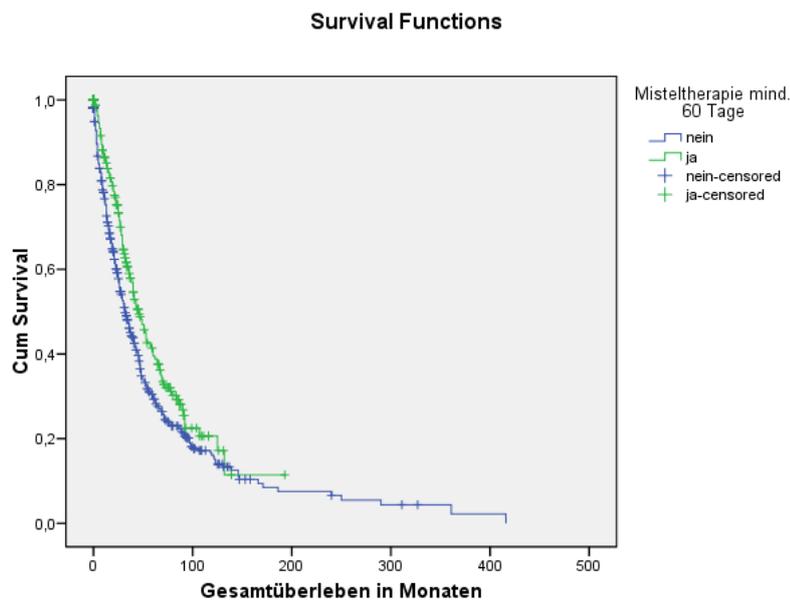


Abbildung 38: Überlebenszeit kolorektaler Karzinome im NO. Blau (nein) stellt die Standardtherapie dar, grün (ja) stellt die Gruppe mit Standardtherapie + Misteltherapie länger als 60 Tage dar (Log-Rank-Test: $p=0,002$).

Tabelle 29: Kaplan-Meier-Absterberatenschätzung mit Standardabweichung, 95% Konfidenzintervallen für den Mittel- und Medianwert der Standardtherapie mit und ohne adjuvante Misteltherapie mindestens 60 Tage (nein=ohne Mistel; ja=mit Mistel).

	Mittelwert*				Median			
	Geschätzte Überlebenszeit [Monate]	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall		Geschätzte Überlebenszeit [Monate]	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Misteltherapie (mind. 60 Tage)								
Nein	65,094	5,666	53,989	76,199	32,000	2,483	27,132	36,868
Ja	66,271	5,479	55,533	77,009	46,000	3,653	38,841	53,159
Gesamt	70,177	5,406	59,582	80,772	37,000	2,128	32,830	41,170

*Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist

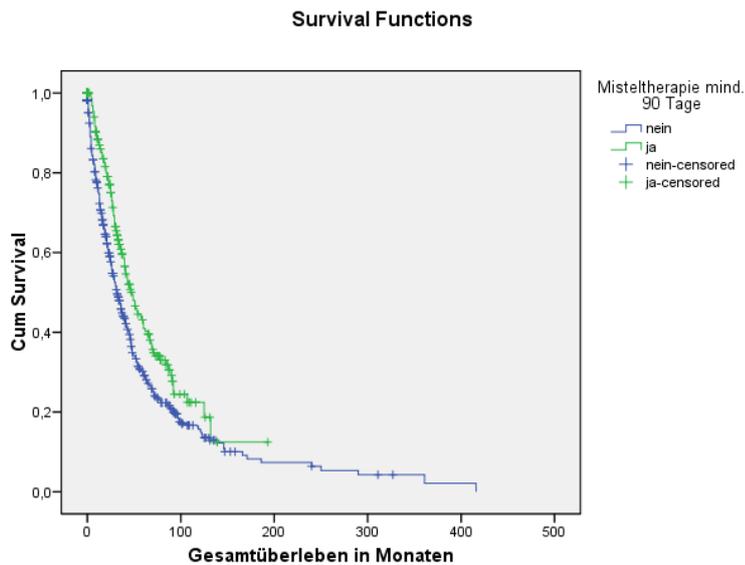


Abbildung 39: Überlebenszeit kolorektaler Karzinome im NO. Blau (nein) stellt die Standardtherapie dar, grün (ja) stellt die Gruppe mit Standardtherapie + Misteltherapie länger als 90 Tage dar (Log-Rank-Test: $p=0,001$)

Tabelle 30: Kaplan-Meier-Absterberatenschätzung mit Standardabweichung, 95% Konfidenzintervallen für den Mittel- und Medianwert der Standardtherapie mit und ohne adjuvante Misteltherapie mindestens 90 Tage (nein=ohne Mistel; ja=mit Mistel).

Misteltherapie (mind. 90 Tage)	Mittelwert*				Median			
	Geschätzte Überlebens- zeit [Monate]	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Geschätzte Überlebens- zeit [Monate]	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	64,077	5,490	53,318	74,837	32,000	2,341	27,412	36,588
Ja	69,301	5,906	57,725	80,877	48,000	4,373	39,429	56,571
Gesamt	70,177	5,406	59,582	80,772	37,000	2,128	32,830	41,170

*Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist

Bei einer UICC-stadienabhängigen weiteren Subgruppenanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Stadium I bis IV wenn jeweils die Standardtherapie mit einer Misteltherapie (egal wie kurz) verglichen wurde. Erst bei einer UICC-stadienabhängigen Auswertung der Standardtherapie zeigt der Gruppenvergleich mit und ohne Mistel einen signifikanten Überlebensvorteil im UICC Stadium IV, wenn die Misteltherapie länger als 90 Tage adjuvant gegeben wurde. Bei einer länger als 60-tägigen adjuvanten Misteltherapie zeigte sich nur ein Trend im Stadium UICC III (Log-Rank-Tests: $p=0,017$). Die Abbildung 40 zeigt das UICC-Stadium IV mit und ohne adjuvante Misteltherapie und einer Therapiedauer > 90 Tage. Tabelle 31 zeigt die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Schätzung der Sterberate für die Standardtherapie mit und ohne adjuvante Misteltherapie für mindestens 90 Tage (nein=ohne Mistel; ja=mit Mistel) im UICC-Stadium IV.

Survival Functions

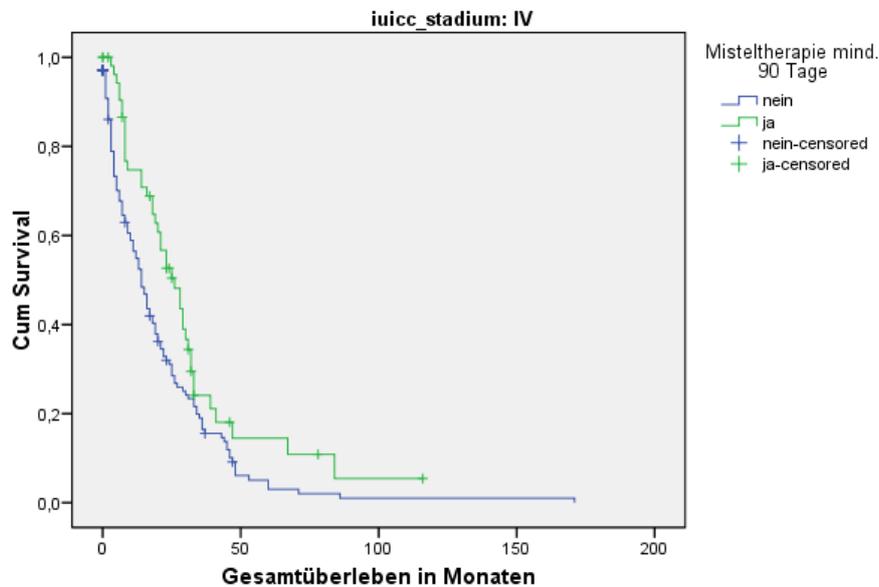


Abbildung 40: Überlebenszeit kolorektaler Karzinome im NO im UICC Stadium mit einer adjuvanten Misteltherapie länger als 90 Tage. Blau (nein) stellt die Standardtherapie dar, grün (ja) stellt die Gruppe mit Standardtherapie + Misteltherapie länger als 90 Tage dar (Log-Rank-Test: $p=0,009$)

Tabelle 31: Kaplan-Meier-Schätzung der Sterberate mit Standardabweichung, 95% Konfidenzintervallen für den Mittel- und Medianwert der Standardtherapie mit und ohne adjuvante Misteltherapie mindestens 90 Tage (nein=ohne Mistel; ja=mit Mistel) im UICC Stadium IV.

Misteltherapie (mind. 90 Tage)	Mittelwert*				Median			
	Geschätzte Überlebens- zeit [Monate]	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Geschätzte Überlebens- zeit [Monate]	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	20,500	2,187	16,214	24,786	14,000	1,729	10,611	17,389
Ja	31,750	4,467	22,995	40,505	26,000	3,798	18,556	33,444
Gesamt	24,268	2,333	19,696	28,840	17,000	1,688	13,691	20,309

*Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist

Bei einer Cox-Regression, bei dem die unterschiedliche Dauer der Misteltherapien (<30 Tage; ≥ 30 Tage; ≥ 60 Tage und ≥ 90 Tage) sowie Geschlecht, Alter und Anzahl der verschiedenen Chemotherapien (z.B. FOLFOX IV, FOLFIRI, etc) eingehen, bezogen auf das Gesamtüberleben zeigt, dass auch im adjustierten Modell die einzelnen Stadien einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben (Tabelle 32), so dass dies eine Bestätigung der Kaplan-Meier-Schätzung darstellt. (Tabelle 32).

Eine gleichartige Cox-Regressionsanalyse zum rezidivfreien Überleben, in dem ebenfalls die unterschiedliche Dauer der Misteltherapie (<30 Tage; ≥ 30 Tage; ≥ 60 Tage und ≥ 90 Tage) sowie Geschlecht, Alter und Anzahl der verschiedenen Chemotherapien (z.B. FOLFOX IV, FOLFIRI, etc) eingehen, zeigt keinen Überlebensvorteil in allen UICC-Stadien für die Misteltherapie gegenüber der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 33).

Tabelle 32: Cox-Regression für Gesamtüberleben; In das Modell aufgenommen wurden Mistelgruppe, UICC-Stadium (Referenz hierbei Stadium I), Geschlecht, Alter und Anzahl der verschiedenen Chemotherapien.

	Sig.	Hazard Ratio (HR)	95,0% CI for HR	
Mistel ja-nein	0,112	1,199	0,959	1,499
Geschlecht weiblich	0,918	1,011	0,821	1,244
Alter bei Erstdiagnose	<0,001	1,030	1,020	1,040
IUICC Stadium	<0,001			
IUICC Stadium II	0,020	1,675	1,085	2,586
IUICC Stadium III	<0,001	2,786	1,843	4,211
IUICC Stadium IV	<0,001	8,021	5,265	12,220
Anzahl Chemo	0,767	0,989	0,917	1,066

	Sig.	Hazard Ratio (HR)	95,0% CI for HR	
Mistel 30 Tage	0,055	0,818	0,665	1,005
Geschlecht weiblich	0,795	0,973	0,791	1,197
Alter bei Erstdiagnose	<0,001	1,028	1,019	1,038
IUICC Stadium	<0,001			
IUICC Stadium II	0,017	1,698	1,100	2,622
IUICC Stadium III	<0,001	2,807	1,857	4,244
IUICC Stadium IV	<0,001	7,966	5,231	12,130
Anzahl Chemo	0,998	1,000	,929	1,076

	Sig.	Hazard Ratio (HR)	95,0% CI for HR	
Mistel 60 Tage	0,009	0,751	0,606	0,930
Geschlecht weiblich	0,727	0,964	0,783	1,186
Alter bei Erstdiagnose	<0,001	1,028	1,019	1,038
IUICC Stadium	<0,001			
IUICC Stadium II	0,015	1,714	1,110	2,646
IUICC Stadium III	<0,001	2,841	1,879	4,296
IUICC Stadium IV	<0,001	7,988	5,245	12,165
Anzahl Chemo	0,975	1,001	0,931	1,077

	Sig.	Hazard Ratio (HR)	95,0% CI for HR	
Mistel 90 Tage	0,002	0,703	0,564	0,875
Geschlecht weiblich	0,695	0,959	0,780	1,180
Alter bei Erstdiagnose	<0,001	1,028	1,019	1,038
IUICC Stadium	<0,001			
IUICC Stadium II	0,018	1,689	1,094	2,608
IUICC Stadium III	<0,001	2,843	1,880	4,298
IUICC Stadium IV	<0,001	7,981	5,241	12,154
Anzahl Chemo	0,997	1,000	0,930	1,075

Tabelle 33: Cox-Regression für Rezidivfreies - Überleben; In das Modell aufgenommen wurden Mistelgruppe, UICC-Stadium (Referenz hierbei Stadium I), Geschlecht, Alter und Anzahl der verschiedenen Chemotherapien.

	Sig.	Hazard Ratio (HR)	95,0% CI for HR	
Mistel ja-nein	0,067	1,310	0,981	1,749
Geschlecht weiblich	0,483	1,094	0,851	1,407
Alter bei Erstdiagnose	0,082	0,991	0,980	1,001
IUICC Stadium	<0,001			
IUICC Stadium II	0,006	2,223	1,254	3,942
IUICC Stadium III	<0,001	4,021	2,327	6,947
IUICC Stadium IV	<0,001	4,911	2,747	8,781
Anzahl Chemo	0,020	1,111	1,016	1,214

	Sig.	Hazard Ratio (HR)	95,0% CI for HR	
Mistel 30 Tage	0,737	1,043	0,815	1,335
Geschlecht weiblich	0,571	1,075	0,836	1,383
Alter bei Erstdiagnose	0,051	0,990	0,980	1,000
IUICC Stadium	<0,001			
IUICC Stadium II	0,006	2,226	1,255	3,949
IUICC Stadium III	<0,001	4,042	2,339	6,985
IUICC Stadium IV	<0,001	4,919	2,752	8,792
Anzahl Chemo	0,012	1,119	1,025	1,220

	Sig.	Hazard Ratio (HR)	95,0% CI for HR	
Mistel 60 Tage	0,799	0,968	0,752	1,245
Geschlecht weiblich	0,604	1,069	0,831	1,375
Alter bei Erstdiagnose	0,051	0,990	0,980	1,000
IUICC Stadium	<0,001			
IUICC Stadium II	0,006	2,239	1,262	3,971
IUICC Stadium III	<0,001	4,052	2,345	7,003
IUICC Stadium IV	<0,001	4,923	2,755	8,797
Anzahl Chemo	0,011	1,119	1,026	1,221

	Sig.	Hazard Ratio (HR)	95,0% CI for HR	
Mistel 90 Tage	0,530	0,921	0,714	1,190
Geschlecht weiblich	0,626	1,065	0,828	1,369
Alter bei Erstdiagnose	0,050	0,990	0,980	1,000
IUICC Stadium	<0,001			
IUICC Stadium II	<0,006	2,240	1,263	3,973
IUICC Stadium III	<0,001	4,061	2,350	7,017
IUICC Stadium IV	<0,001	4,926	2,757	8,801
Anzahl Chemo	<0,011	1,119	1,026	1,221

3.2 Evaluation eines Schulungskonzeptes für Ärzte in der Primärversorgung zur Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Pharmakovigilanz)

Für die Untersuchung zur Schulung von Ärzten zur UAW Erfassung wurden 38 Ärzte des EvaMed-Netzwerkes in der Zeit vom Januar 2004 bis Juni 2007 evaluiert (detaillierte Beschreibung der Ärzte unter Kap. 2.7).

3.2.1 Unerwünschte Arzneimittelreaktionen

Während der Studienperiode von 42 Monaten wurden 404 UAWs bei 381 Patienten berichtet, wobei 23 Patienten zwei UAWs während der Studienperiode aufwiesen. Dabei wurden 20 UAWs als schwerwiegend und 384 als nicht-schwerwiegend gemäß den ICH Kriterien bewertet. Eine Klassifikation aller UAWs nach WHO-ART Graduierung erbrachte 157 UAWs als Grad I, 203 UAWs als Grad II, 40 UAWs als Grad III und 4 UAWs als Grad IV. Alle 20 schwerwiegenden UAWs waren mit konventionellen, allopathischen Medikamenten assoziiert.

3.2.2 Anzahl der berichteten UAWs über den Beobachtungszeitraum

Die Gesamtzahl der berichteten UAWs stieg von 116 gemeldeten UAWs vor der Schulung auf 288 nach der Schulung der Ärzte zur Erkennung von UAWs. Somit ergab sich durch die Schulungsmaßnahme eine Steigerung der UAW-Erfassung um 148% ($p < 0,001$). Einen detaillierten Überblick der gemeldeten UAW pro Monat zeigt die Abbildung 41.

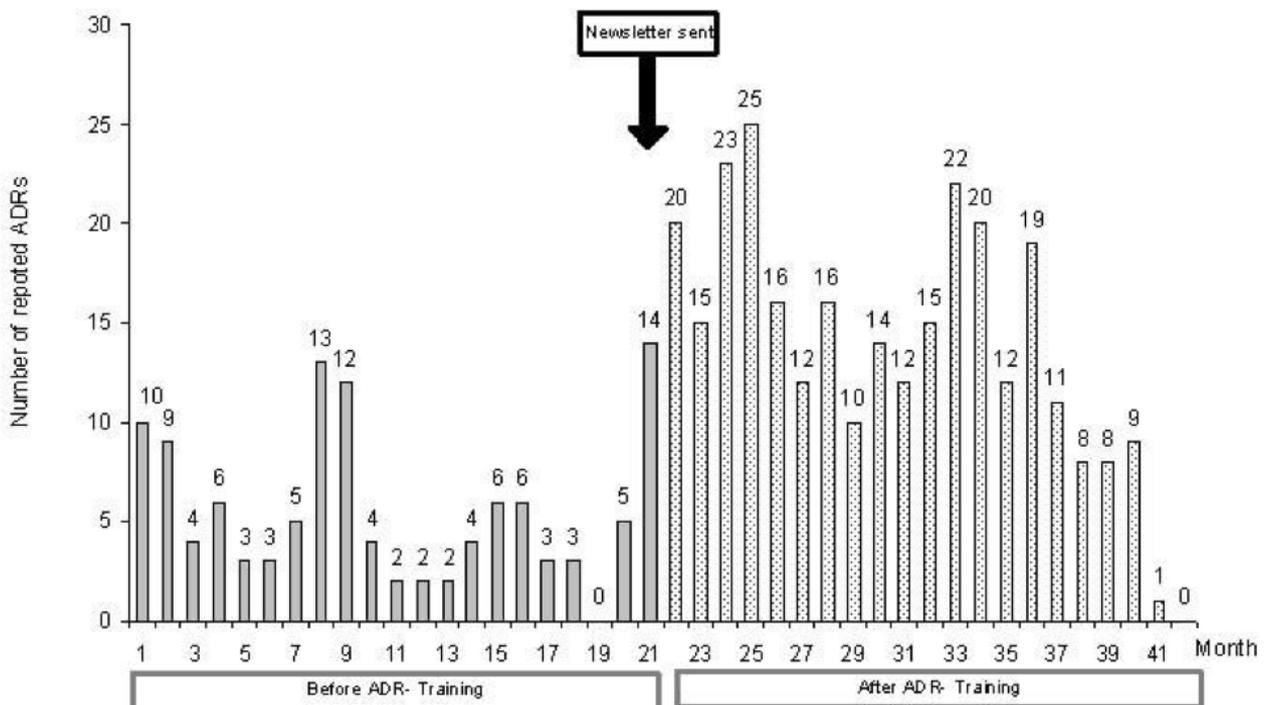


Abbildung 41: Darstellung der gemeldeten UAWs von den 38 Ärzten des EvaMed-Netzwerkes vor und nach der spezifischen Schulung zur Erkennung und Erfassung von UAWs.

Bemerkenswert ist dabei, dass alleine die Aussendung eines Newsletters mit Ankündigung der Schulungsmaßnahme einen Monat vor der tatsächlichen Schulung die UAW-Melderate auf 14 UAW pro Monat erhöhte. Damit war der Monat bevor die spezifische Schulung zur Erkennung und Erfassung von UAWs durchgeführt wurde der Monat mit der höchsten Melderate innerhalb der Studiendauer von 21 Monaten. Die mediane monatliche Melderate betrug 4 UAWs (IQR 3,00; 7,00)

vor der Schulung und stieg auf 14 UAW im Monat vor der Bekanntgabe der spezifischen Schulung. Die mediane Melderate pro Arzt lag bei 3,00 (IQR 0,00; 10,00).

Nach der für jeden Netzwerkarzt einzeln durchgeführten Schulungsmaßnahme zur Erkennung und Erfassung von UAWs stieg der Median der berichteten UAWs auf 9 UAWs pro Arzt (IQR 1,20, 16,00) und der Median der gemeldeten UAWs pro Monat signifikant ($p < 0,001$) auf 14 (IQR 9,50, 19,50) an. Die Nachhaltigkeit der Schulung auf die UAW-Meldung zeigt die Abbildung 42.

Der Anstieg der gemeldeten UAWs durch die Schulungsmaßnahme nahm bereits nach 4 Monaten etwas ab. Lag der Median nach der Schulung bei 21,50 (IQR 16,25; 24,50) gemeldeten UAWs, so fiel dieser bereits nach der ersten postinterventionalen Periode auf 14,00 (IQR 10,50; 16,00), dann auf 14,50 (IQR 12,50, 20,25) und dann auf 15,5 (IQR 11,25; 19,75) in den nächsten drei Perioden. Verglichen mit der Baseline vor der Schulung war die Meldung der UAWs in den ersten vier Perioden (16 Monate) signifikant höher ($p < 0,005$), fiel aber nach diesen 16 Monaten in der 5. Periode deutlich ab und war danach nicht mehr signifikant höher als vor der Schulung (Median 8,00 IQR 2,75; 8,75 $p < 0,605$).

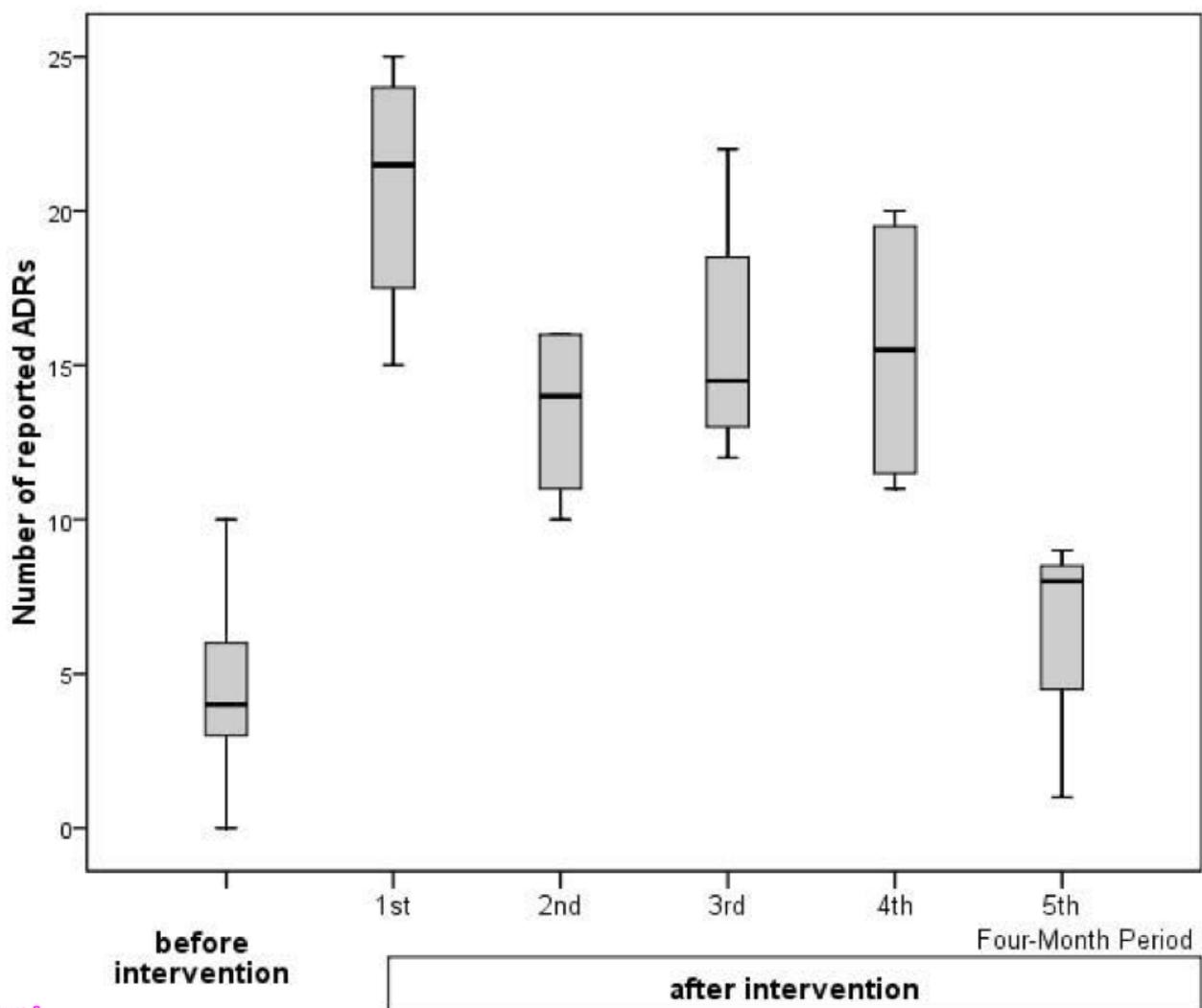


Figure 3

Abbildung 42: Darstellung der gemeldeten UAWs im EvaMed-Netzwerk pro 4 Monate vor und dann nach der Schulungsmaßnahme

Ein Subgruppenanalyse der gemeldeten UAWs zeigte, dass sich die Steigerung der Meldungen von UAWs hochsignifikant auf konventionelle Allopathika ($p < 0,001$) bezog und nicht auf Medikamente aus dem Bereich der besonderen Therapierichtung (Anthroposophika, Homöopathika und Phytotherapeutika). Während die Meldung zu UAWs für Medikamente der besonderen Therapierichtung mit 45 in der prä- und post-Schulungsphase genau gleich blieben, stiegen die UAW-Meldungen zu Allopathika in der jeweiligen 21 Monatsperiode von 71 vor der Schulung auf 243 nach der Schulung.

3.2.3 Qualität und Vollständigkeit der gemeldeten UAW Berichte

3.2.3.1 Qualität

Zur Evaluation der Qualität der UAW-Berichte wurde die Interrater Reliabilität zwischen meldenden Arzt und dem Studienzentrum, bezogen auf die Klassifikation jeder UAW bzgl. den ICH-Kriterien sowie der Kausalitätsbeurteilung nach den UMC-Kriterien, bewertet. Dabei zeigte sich keine wesentliche Änderung der Qualität der UAW Klassifikation bezogen auf die ICH-Kriterien (Präintervention: kappa 0,84, 95% CI: 0,64, 1 versus Postintervention: Kappa 0,87, 95% CI 0,73, 1). Auch bei der Kausalitätsbeurteilung nach den UMC Kriterien ergab sich zwischen Ärzten und Studienzentrum vor bzw. nach der Schulung keine signifikante Änderung (Präintervention: Kappa 0,15, 95% CI: 0,08; 0,29 versus Postintervention: Kappa 0,43, 95% CI: 0,23; 0,63). Die Tabelle 34 zeigt die Veränderung der Klassifikation bzgl. der UAW-Schwere, Kausalität und Gefährdung gemäß den ICH, WHO-ART und UMC-Kriterien durch die dokumentierenden Ärzte vor und nach der Schulung.

Tabelle 34: Änderung der ICH, WHO-Art und UMC Klassifikation der UAWs durch die Ärzte vor und nach der Schulung.

	Vor Schulung		Nach Schulung	
	N	%	N	%
UAW	116	100	288	100
ICH-Klassifikation (P=0,566)				
Schwerwiegend	8	6,9	14	4,9
Nicht-schwerwiegend	108	93,1	274	95,1
WHO-Art Klassifikation (P=0,015*)				
Grad 1= leicht	50	43,1	107	37,2
Grad 2= mittelschwer	46	39,7	157	54,5
Grad 3= schwer	18	15,5	22	7,6
Grad 4= lebensbedrohlich	2	1,7	2	0,7
Kausalitätszuordnung				
Sicher	64	55,2	51	17,7
Wahrscheinlich	24	20,7	98	34
Möglich	19	16,4	128	44,4
Unwahrscheinlich	4	3,4	5	1,7
Konditional/Nicht klassifiziert	0	0,0	0	0,0
Nicht zu bewerten/unklassifiziert	5	4,3	6	2,1
*Signifikant (Chi-Quadrat-Test)				

Der Zusammenhang von auftretender Symptomatik bei einer UAW Meldung und deren kausaler Zusammenhang zu einem Medikament veränderte sich von vor der Schulung von der Kategorie ‚sicher‘ von 55,2 % auf nach der Schulung 17,7 %. Dafür stiegen entsprechend die Kausalitätszuordnung

,wahrscheinlich' von 20,7 auf 34 % und die Kategorie ,möglich' von 16,4 auf 44,4 %.

3.2.3.2 Vollständigkeit der UAW Meldungen

Zur Evaluation eines Schulungseinflusses auf die Vollständigkeit der UAW-Dokumentationen im EvaMed-Netzwerk wurden sämtliche Pflichtangaben des UAW-Reports vor und nach der Schulung miteinander verglichen. Zu diesen Angaben gehörten ICD-10 Diagnoseschlüssel, Angaben zu sämtlichen angewendeten Arzneimitteln inkl. Dosierung und das An- und Absetzen der Arzneimittel. Die Tabelle 35 zeigt die Häufigkeit der Angaben vor und nach der Schulung.

Tabelle 35 Häufigkeit der dokumentierten Parameter bei den UAW-Meldungen durch den Arzt vor und nach der Schulung.

	Vor Schulung		Nach Schulung		P-Wert
	N	%	N	%	
UAW	116	100	288	100	
Medikament					
Medikamentenname	110	94,8	279	96,9	0,325
Indikation	95	81,9	262	91,0	0,010*
Beginn der Einnahme	99	85,3	280	97,2	<0,001*
Ende der Einnahme	72	62,0	245	85,1	<0,001*
Verdacht auf UAW-Zusammenhang	97	83,6	274	95,1	<0,001*
Dosierung	77	66,3	268	93,0	<0,001*
Diagnose					
Bezeichnung	112	96,6	279	96,9	0,868
ICD-10 Code	111	95,6	279	96,9	0,556
UAW					
Symptom	106	91,4	271	94,1	0,322
Schweregrad nach WHO-ART	109	94,0	273	94,8	0,741
Schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend nach ICH	40	34,5	170	59,0	<0,001*
Datum des Beginns der UAW	100	86,2	268	93,1	0,029*
Datum des Endes der UAW	81	69,8	233	80,9	0,016*
Behandlung der UAW abgeschlossen?	96	82,8	268	93,1	0,002*
Kausalzusammenhang	94	81,0	271	94,1	<0,001*

*Signifikant (Chi-Quadrat-Test)

Die Gesamtbetrachtung aller Parameter zeigt einen Anstieg der Vollständigkeit von 80,3 % vor der Schulung auf 90,7% nach der Schulung. Der stärkste Anstieg der vollständigen Dokumentation bei einer UAW Meldung war bei der Dosierung gegeben. So lag die Angabe zur vollständigen Dosierung bei den UAW Meldungen vor der Schulung bei lediglich 66,3% und stieg signifikant durch die Schulung auf 93,0% an ($p < 0,001$). Ähnlich gut verbesserte sich der Parameter ‚Datum Medikamenten Stop‘, also der exakte Eintrag des Datums, an dem die Arzneimittelgabe gestoppt oder unterbrochen wurde. Dieser Eintrag stieg von 62% auf 85,1% nach der Schulung ($p < 0,001$). Keine Verbesserung ergab sich für die Dokumentation der Diagnoseverschlüsselung bzw. des Diagnosenamens. Diese Parameter waren jedoch bereits vor der Schulung mit 96,6% bzw. 95,6% sehr vollständig dokumentiert. Die Angaben zur ICH-Klassifikation, schwerwiegende bzw. nicht

schwerwiegende UAW, verbesserten sich zwar nach der Schulung signifikant von 34,5% auf 59% ($p < 0,001$), sie blieben aber weiterhin die am häufigsten unvollständig ausgefüllten Parameter der UAW-Dokumentation.

3.3 Prospektive Beobachtungsstudie zur Verordnung und UAW-Beurteilung von Medikamenten mit Asteraceae-Extrakten (Korbblütler) im EvaMed Netzwerk

In der Zeit vom September 2004 bis September 2006 wurden bei 50.115 Patienten 199.387 Verschreibungen (Rezepte) mit 360.488 Arzneimittelverordnungen von den 38 Ärzten des EvaMed Netzwerkes vorgenommen und dokumentiert. Von dieser Kohorte erhielten 18.830 Patienten (37,6%) 25.652 Verschreibungen mit einem Gesamtanteil von 42.378 Arzneimitteln (11,8%) die einen Anteil eines Kompositenextraktes (Asteraceae Extrakt) enthielten. Die Tabelle 36 zeigt die unterschiedliche Verordnungshäufigkeit der kompositenhaltigen und nicht-kompositenhaltigen Arzneimittel bzgl. Geschlecht ($p < 0,01$; Chi-Quadrat-Test) und Alter ($p < 0,005$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 36: Patienten Charakteristika für die Kompositenverordnungen: Geschlecht und Altersgruppen

	<u>Patienten ohne Kompositenbehandlung</u>		<u>Patienten mit Kompositenbehandlung</u>		Patienten	
	N	%	N	%	N	%
Geschlecht*						
Männlich	12686	40,5	7911	42,0	20597	41,1
Weiblich	18599	59,5	10919	58,0	29518	58,9
Gesamt	31285	100,0	18830	100,0	50115	100,0
Alter**						
<12 Jahre	14233	45,5	11354	60,3	25587	51,7
12-29 Jahre	5008	16,0	1936	10,3	6944	13,9
30-44 Jahre	4453	14,2	2211	11,7	6664	13,3
45-59 Jahre	3835	12,3	1859	9,9	5694	11,4
>60 Jahre	3766	12,0	1470	7,8	5236	10,2
Gesamt	31285	100,0	18830	100	50115	100,0

*signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) ** hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,005$)

Es zeigt sich, dass der Anteil an verordneten kompositenhaltigen Arzneimitteln in der Gruppe der Kinder (unter 12 Jahren) besonders hoch war (60,3%) und sogar den Anteil der nicht-kompositenhaltigen Arzneimittel (45,5%) deutlich übertraf. Die am häufigsten verschriebene Komposite war *Matricaria recutita* (45,5%). Die Verordnung von *Matricaria recutita* (echte Kamille) war in allen Altersgruppen hoch und betrug in der Gruppe der Kinder (< 12 Jahre) 51,7 % und war bei Frauen mit 49,9% höher als bei Männern mit 32,3%.

In der Gruppe der 30- bis 60-Jährigen war *Arnica montana* die am häufigsten verordnete Komposite (21,9%) gefolgt von *Calendula officinalis* (19,8%). Bei älteren Patienten über 60 Jahre war die am häufigsten verordnete Komposite *Onopordum acanthium* (Eselsdistel) mit 34,2% dicht gefolgt von *Arnica montana* mit 33,8%. Die Tabellen 37 und 38 zeigen weitere detaillierte Analysen zum Ordnungsverhalten von Kompositen in der täglichen Praxis.

Tabelle 37: Top 15 der kompositenhaltigen Arzneimittel in ihrer Anwendungshäufigkeit

Pflanze	Anzahl untersch. Arzneimittel	Anzahl Patienten	Verordnungen [n (%)]						
			Gesamt	Mono- präparate	Dilutionen				Äußerl.
					Unverd.	<D4	D4-D6	>D6	
Echte Kamille <i>Matricaria recutita</i>	63	5,978	15774 (100,0)	11897 (75,4)	9412 (59,7)	4660 (29,5)	1459 (9,2)	243 (1,5)	463 (2,9)
Ringelblume <i>Calendula officinalis</i>	54	5,453	9294 (100,0)	2154 (23,2)	5111 (55,0)	2702 (29,1)	1447 (15,6)	34 (0,4)	3374 (36,3)
Arnika <i>Arnica montana</i>	112	2,756	6167 (100,0)	3284 (53,3)	1165 (18,9)	2383 (38,6)	1359 (22,0)	1260 (20,4)	1442 (23,4)
Sonnenhut <i>Echinacea</i>	69	2,672	4605 (100,0)	1557 (33,8)	1383 (30,0)	2730 (59,3)	260 (5,6)	232 (5,0)	1939 (43,0)
Pestwurz <i>Petasites hybridus</i>	9	2,201	3825 (100,0)	3825 (100)	6 (0,2)	1303 (34,1)	2516 (65,8)	0 (0,0)	3178 (83,1)
Eselsdistel <i>Onopordum acanthium</i>	14	1,144	3574 (100,0)	3190 (89,3)	2961 (82,8)	307 (8,6)	164 (4,6)	142 (4,0)	0 (0,0)
Löwenzahn <i>Taraxum officinale</i>	38	1,200	2527 (100,0)	530 (21,0)	316 (12,5)	1726 (68,3)	219 (8,7)	266 (10,5)	4 (0,2)
Wasserdost <i>Eupatorium cannabinum</i>	12	1,070	2231 (100,0)	2231 (100)	796 (35,7)	86 (3,9)	147 (6,6)	1202 (53,9)	0 (0,0)
Wegwarte <i>Cichorium intybus</i>	35	691	1716 (100,0)	1096 (63,9)	36 (2,1)	964 (56,2)	567 (33,0)	149 (8,7)	4 (0,2)
Wermut <i>Artemisia absinthium</i>	25	828	1670 (100,0)	492 (29,5)	94 (5,6)	1523 (91,2)	48 (2,9)	5 (0,3)	38 (2,3)
Schafgarbe <i>Achilea millefolium</i>	24	855	1582 (100,0)	528 (33,4)	28 (1,8)	1079 (68,2)	470 (29,7)	5 (0,3)	455 (28,8)
Gänseblümchen <i>Bellis perrenis</i>	38	733	1337 (100,0)	24 (1,8)	1 (0,1)	1049 (78,5)	284 (21,2)	3 (0,2)	590 (44,1)
Edelweiß <i>Gnaphalium leontopodium</i>	7	464	1138 (100,0)	342 (30,1)	276 (24,3)	855 (75,1)	1 (0,1)	6 (0,5)	0 (0,0)
Mariendistel <i>Silybium marianum</i>	20	324	826 (100,0)	118 (14,3)	298 (36,1)	454 (55,0)	27 (3,3)	47 (5,7)	0 (0,0)
Eberraute <i>Artemisia abrotanum</i>	8	202	454 (100,0)	97 (21,4)	2 (0,4)	426 (93,8)	26 (5,7)	0 (0,0)	1 (0,2)
Sonstige	29	353	541 (100,0)	265 (49,0)	59 (10,9)	288 (53,2)	167 (30,9)	27 (5,0)	123 (22,7)
Gesamt	557	18830	42378 (100,0)	31630 (74,6)	16737 (39,5)	14080 (33,2)	8453 (19,9)	3108 (7,3)	7568 (17,9)

Das am häufigsten angewendete Monopräparat aus dem Bereich der Kompositen war die Kamille (Chamomille) mit 75,4% und sie war auch gleichzeitig die am häufigsten unverdünnt applizierte Komposite (59,7%).

Tabelle 38: Top-Diagnosen, bei denen kompositenhaltige Arzneimittel im EvaMed-Netzwerk angewendet wurden.

Diagnose	Verordnungen		Am häufigsten verwendete Asteraceen-Art ¹ [n]
	Gesamt [n (%)]	Kinder [n (% Gesamt)]	
Akute Infektionen der oberen Atemwege (J00-J06)	5597 (13.2%)	4483 (80.1%)	Calendula officinalis (2109) Matricaria recutita (2561) Petasites hybridus (954)
Symptome, die das Verdauungssystem und das Abdomen betreffen (R10-R19)	2272 (5.4%)	1874 (82.5%)	Matricaria recutita (1800) Taraxacum officinale (243) Artemisia absinthium (204)
Affektionen der Konjunktiva (H10-H13)	1788 (4.2%)	1570 (87.8)	Calendula officinalis (1486) Echinacea spp. (728)
Krankheiten des Mittelohrs und des Warzenfortsatzes (H65-H75)	1697 (4.0%)	1625 (95.8%)	Matricaria recutita (1617) Calendula officinalis (241)
Sonstige Infektionskrankheiten (B99)	1637 (3.9%)	1513 (92.4%)	Matricaria recutita (1233) Calendula officinalis (464) Petasites hybridus (110)
Allgemeinsymptome (R50-R69)	1608 (3.8%)	1048 (65.2%)	Matricaria recutita (810) Onopordum acanthium (155) Arnica montana (153)
Krankheiten der Mundhöhle, der Speicheldrüsen und der Kiefer (K00-K14)	1544 (3.6%)	1452 (94.0%)	Matricaria recutita (1311) Echinacea spp. (141)
Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege (J20-J22)	1528 (3.6%)	1333 (87.2%)	Petasites hybridus (874) Eupatorium cannabinum (347) Matricaria recutita (205)
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47)	1457 (3.4%)	1090 (74.8%)	Petasites hybridus (767) Eupatorium cannabinum (318) Matricaria recutita (154)
Dermatitis und Ekzem (L20-L30)	1232 (2.9%)	735 (59.7%)	Calendula officinalis (666) Taraxacum officinale (282) Echinacea spp.(277) Cichorium intybus (180)
Arthropathien (M00-M25)	1030 (2.4%)	153 (14.9%)	Arnica montana (913) Calendula officinalis (246) Gnaphalium leontopodium (206) Bellis perennis (176)
Nichtinfektiöse Enteritis und Kolitis (K50-K52)	956 (2.3%)	502 (52.5%)	Matricaria recutita (154) Artemisia abrotanum (147) Taraxacum officinale (112)
Sonstige Erkrankungen des Atmungssystems (J95-J99)	941 (2.2%)	892 (94.8%)	Petasites hybridus (493) Eupatorium cannabinum (171) Matricaria recutita (220)
Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens (M40-M54)	925 (2.2%)	30 (3.2%)	Arnica montana (743) Gnaphalium leontopodium (301) Calendula officinalis (125)
Sonstige Erkrankungen der oberen Atemwege (J30-J39)	858 (2.0%)	610 (71.1%)	Matricaria recutita (510) Calendula officinalis (440) Echinacea spp. (101)
Sonstige	17308 (40.8%)	6758 (39.0%)	
Gesamt	42 378 (100%)	25668 (60.6%)	

* Durch Kombipräparate Mehrfachnennung möglich

Die Anwendungsgebiete der Kompositen variierten weit und betrafen Mittelohrerkrankungen (10,3%), Erkrankungen der Mundhöhle, Kiefer- und Speicheldrüsenenerkrankungen (8,3%), Infektionen der oberen Atemwege (16,2%). Scotch thistle (*Onopordum acanthium*) (82,8%) und Calendula (55,0%) wurden überwiegend unverdünnt bei Konjunktivitis (16,0%), Dermatitis und Ekzemen (7,2%) und akuten Atemwegsinfekten (22,7%) verschrieben. Dahingegen wurden Hemp Agrimony (*Eupatorium cannabinum*) (53,9%) und Arnika (20,4%) meist als hoch verdünnte Potenz > D6 verschrieben. Arnika wurde hauptsächlich bei muskuloskelettalen Erkrankungen, insbesondere bei Arthropathien (14,8%) und Dorsopathien (12%) angewendet. Eine weitere häufig verordnete Komposite, die Echinacea wurde in verschiedenen Applikationsformen und Verdünnungen bei einer großen Anzahl verschiedener Diagnosen, wie z.B. Konjunktivitis (15,8%), Dermatitis und Ekzem (6%) und Atemwegserkrankungen eingesetzt. Echinacea wurde zwar viel verordnet, aufgrund des breiten Diagnosespektrums erscheint es aber bei keiner Diagnose unter den Top verordneten Medikamenten und wurde auch sehr häufig äußerlich angewendet (83,1%).

Tabelle 39: Listung aller 11 UAWs die unter einer Kompositenmedikation zu beobachten waren.

Nr	Geschl.	Alter [Jahre]	Medikament <i>Asteraceae</i> -Art	UAW	Applika- tions- art	Diagnose	Wirk- zusammenha- ng	WHO-Grad	Dauer [Tage]	Multiple Erkrankungen Ja/Nein (n)	Multi- medikation gering, mittel, stark (n)
1	W	50	ARNICA PLANTA TOTAL D 4 DIL 20 <i>Arnica montana</i>	Pusteln	Oral	Phlegmone an Fingern und Zehen (L03.0)	Möglich	II	1	Ja (5)	Stark (9)
2	W	1	ECHINACEA/ARGENTUM M GLO 20 (<i>Echinacea pallida</i> ¹)	Urtikaria	Oral	Virusinfektio- nen (B34.9)	Wahrscheinlich	I	2	Nein (1)	Nein (1)
3	M	12	AQUILINUM COMP GLO 20 <i>Solidago virgaurea</i> , <i>Taraxacum officinale</i> ²	Abdominal Schmerzen	Oral	Mykosen (B49)	Wahrscheinlich	II	5	Nein (1)	Nein (1)
4	M	9	CONTRAMUTAN N SAF 100 <i>Echinacea angustifolia</i> ¹	Erbrechen	Oral	Fieber (R50.9), acute Infektion der oberen Atemwege (J06.9)	Möglich	II	3	Nein (1)	Nein (1)
5	M	30	EUPHRASIA COMP AUS 5 <i>Echinacea angustifolia</i> , <i>Calendula officinalis</i> ⁴	Bindehaut- reizung, Lidrand- entzündung	Okular	Blepharocconj- unctivitis (H10.5)	Möglich	II	2	Ja (3)	Mittel (4)
6	M	47	BOLUS ALBA COMP PLV PUL 50 <i>Artemisia abrotanum</i> , <i>Matricaria recutita</i> ¹	Magen- schmerzen	Oral	Akute Gastroenteriti- s (A09)	Möglich	I	2	Ja (6)	Gering (3)
7	W	45	ECHINACEA MUND- UND RACHENS SPR 50 <i>Echinacea pallida</i> , <i>Calendula officinalis</i> ⁴	Allergische Reaktion	Oral	Akute Pharyngitis (J02)	Möglich	I	1	Nein (1)	Gering(3)
8	W	71	BOLUS ALBA COMP PLV PUL 50 <i>Artemisia abrotanum</i> , <i>Matricaria recutita</i> ¹	Allergie	Oral	Akute Gastroenteriti- s (A09)	Wahrscheinlich	I	6	Nein (1)	Nein (1)
9	W	49	ARGENTUM NITR COMP AMP 10X1 <i>Echinacea pallida</i> ¹	Rötungen Juckreiz	Subkutan	Harnwegsinfek- tionen (N39.0)	Wahrscheinlich	II	6	Ja (4)	Minor (2)

Tabelle 30 zeigt die häufigste Anwendung von Kompositen bei Kindern. Die Indikationen des muskuloskelettalen Systems (3,2% bei Dorsopathien und 14,9% bei Arthropathien) bilden natürlich keine Domäne der Kinderindikationen im Gegensatz zur nicht-infektiösen Enteritis und Kolitis (52,5%) sowie Dermatitis und Ekzeme. (59,7%).

Insgesamt wurden in dem Zeitraum von zwei Jahren von September 2004 bis September 2006 im gesamten Netzwerk 344 UAWs bei 360.488 Verschreibungen detektiert. Von diesen 344 UAWs wurden 14 als schwerwiegend (serious) klassifiziert und 192 UAWs wurden bei Kindern registriert.

Bei 18.445 Verschreibungen von kompositenhaltigen Arzneimittel traten 11 nicht schwerwiegende (non serious) UAWs auf (8 x bei oralen Applikationen, 1 x bei okularer Anwendung, 1 x bei subkutaner Applikation und 1 x bei einer Einreibung), welche von den Ärzten des EvaMed Netzes dokumentiert wurden. Die 11 UAWs betrafen 5 Frauen und 6 Männer im Alter von 1 bis 71 Jahren (4 Kinder, 1 älterer Patient von 71 Jahren). 6 Patienten litten an multiplen Erkrankungen (≥ 3) und 7 Patienten erhielten mehr als 2 Arzneimittel zum Zeitpunkt der UAW. 5 UAWs wurden in der Kausalitätsbeurteilung als möglich und 6 UAWs als wahrscheinlich klassifiziert (siehe Tabelle 39).

Tabelle 40: Häufigkeitsberechnung der UAWs für die verschiedenen Kompositen.

Compositae –Art Applikationsform	UAW- Nr.	UAW [n]	Patienten [n]	Häufigkeit	
<i>Arnica montana</i>	1	1	1562	0,06 %	selten
Außerlich					
- Auge		-	5	-	
- Haut		-	527	-	
- offene Wunde		-	36	-	
Innerlich		1,0	1045	0,096%	
Injektion		-	273	-	
Zäpfchen		-	2	-	
Nasal		-	-	-	
<i>Echinacea</i> (<i>purpurea</i>, <i>pallida</i>, <i>angustifolia</i>)	2,4,5,6,7	4	1520	0,26	ungewöhnlich
Außerlich					
- Auge		0,5	188	0,27%	
- Haut		-	759	-	
- offene Wunden		-	1	-	
Innerlich		2,5*	625	0,40%	
Injektion		1,0	56	1,79%	
Zäpfchen		-	6	-	
Nasal		-	-	-	
<i>Calendula officinalis</i>	5,7,10	2	2135	0,09%	selten
Außerlich					
- Auge		0,5	646	0,15%	
- Haut		1,0	1112	0,09%	
- offene Wunde		-	-	-	
Innerlich		0,5*	460	0,11%	
Injektion		-	44	-	
Zäpfchen		-	3	-	
Nasal		-	94	-	
<i>Silybum Marianum</i>	11	1	223	0,45%	ungewöhnlich
Außerlich					
- Auge		-	31	-	
- Haut		-	-	-	
- offene Wunde		-	-	-	
Innerlich		1,0	171	0,58%	
Injektion		-	24	-	
Zäpfchen		-	1	-	
Nasal		-	-	-	
<i>Matricaria recutita</i>	6,8	1	3064	0,03 %	selten
Außerlich					
- Auge		-	1	-	
- Haut		-	147	-	
- offene Wunde		-	12	-	
Innerlich		1,0	1602	0,06%	
Injektion		-	42	-	
Zäpfchen		-	1690	-	
Nasal		-	94	-	
<i>Artemisia abrotanum</i>	6,8	1	236	0,42%	ungewöhnlich
Außerlich					

Die 11 UAWs ergeben ein relatives Risiko (RR) von 0,16% (11 UAW bei 6961 Patienten). Eine detaillierte Analyse zeigt die Tabelle 40: 4 UAWs waren mit einem Echinacea-Präparat assoziiert. Dies entsprach einem seltenen Auftreten (0,26%). Gleiches gilt für *Sylibum Adans* (Milchdistel) mit einer UAW bei 223 Verordnungen (Häufigkeit = 0,45%) und Goldrute (*Solidago virgaureae*) mit einer UAW bei 65 Verordnungen (Häufigkeit=0,77%). Alle anderen UAW-Raten waren sehr selten.

Zur Kontrastierung der Ergebnisse und der Einordnung der UAW-Häufigkeiten bei Kompositen wurde eine gleiche Analyse für die Antibiotikaverordnungen vorgenommen. In der Gruppe der Antibiotika traten 15 UAWs bei 1.132 Verschreibungen von Amoxicillin (1,3%; RR 7,8 (4,6; 13,0) sowie 23 UAWs bei 1.139 Erythromycinverschreibungen auf (2,9%; RR 12,1 (8,0; 18,4) und 10 UAWs bei 1.999 Verschreibungen von Cefaclor (0,5%; RR 2,9 (1,5; 5,4) auf.

Um zu beurteilen, ob eine Substanz durch das gehäufte Auftreten von UAWs auffällig ist, wurde durch Evans et al 2001 die sogenannte proportionale UAW- Reporting Rate (Proportional Reporting Ratio PRR) eingeführt (60). Dabei wird der Anteil einer interessierenden UAW am Gesamt-UAW-Spektrum einer bestimmten Substanz berechnet, in dem dieses in das entsprechende Verhältnis zu allen UAWs bei allen anderen Arzneimittel gesetzt wird ($PRR = (\text{interessierendes Arzneimittel} / \text{UAW des interessierenden Arzneimittel}) / (\text{interessierende UAW aller anderen Arzneimittel} / \text{UAWs aller Arzneimittel})$).

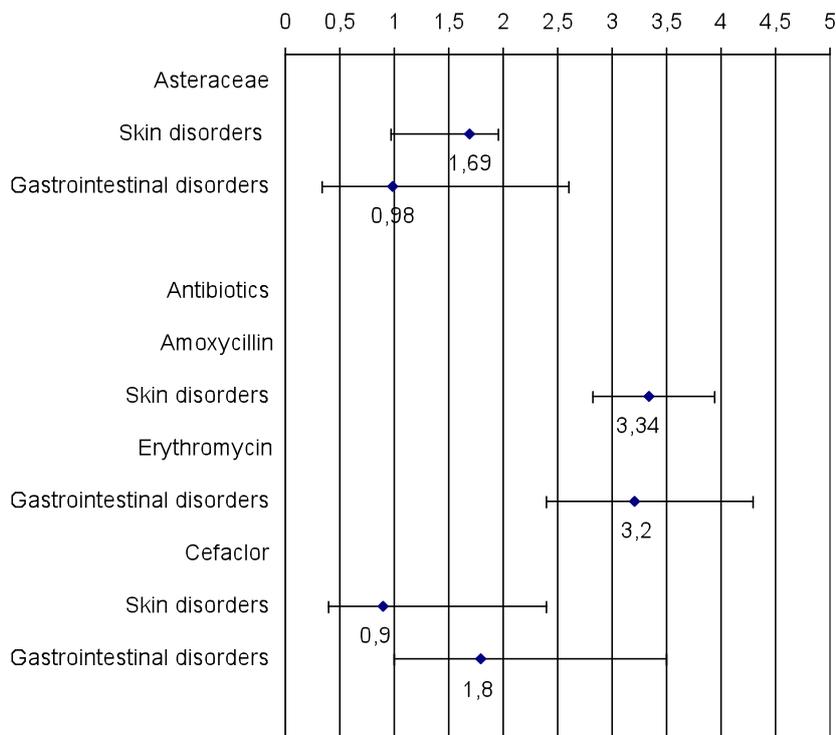


Abbildung 43: PRRs für die Organsysteme Haut und Gastrointestinaltrakt für die detektierten UAWs kompositenhaltiger Arzneimittel im Vergleich zu den Antibiotika.

Die Abbildung 43 zeigt die Proportional Reporting Ratio (PRR) der kompositenhaltigen Arzneimittel $PRR = 1.69 [0.97; 1.96]$ und der Antibiotika für das Organsystem der Haut (Einteilung nach MEDRA Kodierung mit Organklassenverschlüsselung (SOC = System Organ Classes)) mit 7 UAWs

und für das Organsystem ‚Gastrointestinaltrakt‘ mit 3 UAWs $PRR = 0.98 [0.34; 3.61]$. Keine der UAW Häufigkeiten erscheint bzgl. den PRR-Kriterien nach Evans als auffällig (60) und generiert ein Signal. Die Abbildung 27 zeigt dabei, dass die UAWs mit Hautmanifestation, z. B. beim Amoxicillin, annähernd doppelt so hoch sind wie bei allen kompositenhaltigen Arzneimitteln zusammen. Bei den UAWs, die den Gastrointestinaltrakt betrafen, liegt das Erythromycin beim dreifachen UAW - Wert zu allen kompositenhaltigen Arzneimitteln in der EvaMed Kohorte und das Cefaclor etwa beim doppelten UAW-Wert.

4 Diskussion

4.0 Elektronische Versorgungsforschungsnetzwerke

Die Rahmenbedingungen im Gesundheitswesen unterliegen einem ständigen Veränderungsprozess, deren Auswirkungen und strukturelle Veränderungen in Hinsicht auf die Qualität einer Krankenversorgung nur schwer abschätzbar sind. Medizinische Grundlagenforschung, wie auch klinische Forschung wird zunächst unabhängig von einem gesundheitsrelevanten Nutzen betrieben, Versorgungsforschung dagegen wird definiert als Analyse einer ‚Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen‘ (250). Das damit angestrebte Ziel einer Versorgungsforschung stellt die Optimierung der gesundheitlichen Versorgungsrealität dar. Auf der Basis der in der Versorgungsforschung gewonnenen Daten und deren Analysen sollen vorhandene Versorgungskonzepte verbessert bzw. neue und damit bessere Versorgungskonzepte erreicht werden.

Derzeit beruhen Versorgungsforschungsanalysen überwiegend auf sog. Sekundärdatenanalysen (213), d.h. es handelt sich dabei um Daten, die primär nicht zum Versorgungsforschungszweck generiert wurden, sondern meist um Abrechnungsdaten gegenüber den Kostenträgern. Der Forscher hat dabei keinen Einfluss auf die Datenerhebung, deren Umfang und Qualität. Der Datenumfang pro Patient ist oft stark limitiert, die Datensätze sind nicht validiert und deren Vollständigkeit oft ungenügend. Die Krankenkassendatenbanken stellen derzeit in Deutschland die größten sekundären Versorgungsforschungsdatenquellen dar. Analysen der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen in der Bevölkerung, Risiko- und pharmakoökonomische Analysen, wie auch Abschätzungen von Prävalenzen, Inzidenzen etc werden aus diesen Krankenkassendaten generiert.

Als Goldstandard für eine Versorgungsforschung werden häufig Patientenakten bzw. Entlassungsbriefe in den Arztpraxen und den Krankenhäusern, angesehen (73). Aber auch dort handelt es sich oft um aggregierte und unvollständige Dateneintragungen, da auch diese Informationen einem primär anderen Zweck dienen, als dem Versorgungsforschungsziel. Zur Optimierung der Datenerhebung für die Versorgungsforschung wird daher angestrebt, die interessierenden Daten primär dort zu erfassen, wo sie entstehen und die Datenerfassung nach Möglichkeit an die Ziele der Versorgungsforschung anzupassen. Damit käme man einer Feldstudie näher, bei der gezielt zur spezifischen Fragestellung die Datenerhebung erfolgt.

Um eine möglichst geringe Beeinträchtigung der Versorgungsrealität zu erreichen und Doppeldokumentationen zu vermeiden, gelten elektronische Dokumentationssysteme, die direkt auf das primäre Erfassungssystem zugreifen können, als optimal. Ferner wäre als Anforderung an ein solches elektronisches Dokumentationssystem die Breite der verschiedenen Schnittstellen zu Primärerfassungssystemen im Gesundheitssystem und deren unterschiedlichen Datensatzkonfigurationen (z. B: BDT, ADT, XML etc) zu fordern. Dabei sollte eine hohe Flexibilität zur Erstellung von Erfassungs- und Eingabemasken gegeben sein (möglichst ohne feste Programmierung), damit je nach spezifischer Zielfragestellung die Datengenerierung zielorientiert erfolgen kann und die Probleme der Sekundärdatengenerierung für die Versorgungsforschung vermieden werden.

Für die Datengenerierung innerhalb eines Versorgungsnetzes ist die Nutzung des Internets kostengünstig und hat den Vorteil, dass die generierten Daten online und damit zeitnah validiert werden können und ggf. durch Rückfragen ergänzt werden können.

Eine derartige idealtypische Software für die Bildung elektronischer Versorgungsnetzwerke war bis Anfang 2000 nicht entwickelt worden. Elektronische Versorgungsnetzwerke im ambulanten Sektor, wie das CONTENT System zur Erfassung von Morbiditätsdaten in der Hausarztpraxis, wie aber auch die bestehenden Kompetenznetzwerke in Deutschland, die durch hohe Forschungsförderung auf den verschiedenen Gebieten gebildet wurden (<http://www.kompetenznetze.de/>), verfügten nicht über eine entsprechende Software.

Eines der Ziele des Forschungsprojektes EvaMed ist es, die Versorgungsrealität innerhalb der komplementären und integrativen Medizin detailliert zu charakterisieren. Trotz der hohen Beliebtheit komplementärer medizinischer Verfahren in der Bevölkerung und einer Inanspruchnahme dieser Therapien durch bis zu 70% der Patienten (148, 214), sind die Kenntnisse über die Therapieverfahren, die Pharmakotherapien, die Diagnosespektren, die Kosten etc. in der Versorgungsrealität spärlich. Im Spektrum der komplementären Medizin kann die Anthroposophische Medizin in Deutschland derzeit, als die wissenschaftlich am stärksten evaluierte Therapierichtung angesehen werden, da sie mit Gründung einer Universität (Universität Witten Herdecke), dem Betreiben von Kliniken im GKV-System und einer Verbreitung im ambulanten GKV-Sektor derzeit der Definition einer integrativen Medizin der WHO am nächsten kommt. In der Homöopathie erfolgt die Pharmakotherapie häufig alternativ zur konventionellen Pharmakotherapie, das Spektrum der Verordner reicht von Ärzten mit spezieller Zusatzbezeichnung (Homöopathie) bis hin zu Heilpraktikern. Eigene Kliniken für Homöopathie im GKV-System werden nicht betrieben, lediglich einzelne Abteilungen in Kliniken wenden die Homöopathie an. Im ambulanten Sektor wird die Homöopathie häufig außerhalb des GKV-Systems angeboten und muss privat vergütet werden. Die dritte besondere Therapierichtung, welche im SGB V speziell aufgeführt wird, ist die Phytotherapie. Die Verbreitung dieser Therapierichtung ist ebenfalls sehr breit und unspezifisch und reicht vom Hausarzt, der Phytopharmaka verordnet, über den Arzt für Naturheilkunde mit Zusatzbezeichnung, bis zu Phytopharmaka, die Standards in der konventionellen Medizin (z.B. Digitalis etc.) darstellen. Daher bot es sich für ein Versorgungsforschungsnetzwerk, welches die komplementären und integrativen Therapieformen in ihrer Versorgungsrealität untersuchen will, an mit der Anthroposophischen Medizin zu beginnen, da sie am klarsten abgegrenzt und am stärksten in den GKV-Sektor integriert ist. Wie in Kapitel 2.1 dargestellt, wird dabei in drei systematischen Stufen vorgegangen.

Zunächst wurde die Software QuaDoSta für den Aufbau des elektronischen Netzwerkes in der komplementären Medizin EvaMed, wie in Kapitel 2.2.1 dargestellt, entwickelt. Ein häufig auftretendes Problem beim Aufbau von elektronischen Datennetzwerken mit sensiblen Patientendaten, ist die Umsetzung der datenschutzrechtlichen Anforderungen. Durch primäre Konzeptualisierung und Genehmigung eines umfassenden Datenschutzkonzeptes für das elektronische Ärztenetzwerk, wie dies im Kapitel 2.9 kurz dargestellt ist, konnte die Softwareentwicklung der QuaDoSta diese datenschutzrechtlichen Anforderungen von vornherein integrieren. So wurde durch die Entwicklung und Integration eines sog. Kryptomoduls zur Erstellung eines Pseudonyms in die QuaDoSta erreicht, dass eine sofortige Trennung von Patienten identifizierenden Daten (PiD) und medizinischen Daten (mD) unmittelbar gegeben war. Durch diese Trennung der PiD von den mD wurde erreicht, dass viele Probleme des Datenschutzes, wie sie sonst häufig in elektronischen Ärztenetzwerken auftreten, vermieden wurden. Die dauerhafte Trennung von PiD und mD im EvaMed-Netzwerk sowie die Verwaltung der PiD mit dem zugeordneten Pseudonym als kumulative Datenbank bei einem Datentreuhänder ermöglichte die vollumfänglichen datenschutzrechtlichen Anforderungen an das EvaMed-Projekt.

4.0.1 Entwicklung der QuaDoSta

Mit der QuaDoSta konnte eine Systemsoftware entwickelt werden, die gegenüber klassischen Dokumentationssystemen eine hochintegrierte und flexible Alternative darstellt. Ärzte und medizinisches Personal haben die Möglichkeit, mit Hilfe eines Web-Browsers Formularkataloge (= Eingabemasken) selbständig ohne Programmierung zu erstellen. Studiendesigns werden schnell und flexibel in elektronische Formulare umgesetzt und den am Projekt beteiligten Zentren als Dokumentationsgrundlage zur Verfügung gestellt. Dabei werden die Vorzüge elektronischer Dokumentation wie eine effizientere, kostengünstigere und mit verbesserter Datenqualität durchgeführte Erfassung (158), genutzt.

Die bisher in Kompetenznetzen verwendete Dokumentationssysteme sind wegen ihrer isolierten Entstehung inhaltlich häufig auf das jeweilige Krankheitsbild orientiert (z.B. Rheumadok - KN Rheuma). Auch etablierte Tumordokumentationssysteme wie das GTDS, ONDIS und eMamma-Akte bieten speziell auf das jeweilige Erkrankungsbild und Fragestellung zugeschnittene Dokumentationsmasken und Funktionalitäten. Starr programmierte Masken bedeuten jedoch für den Nutzer häufig nur wenig Erweiterungs- und Anpassungsmöglichkeiten. Diese werden zentralisiert vorgenommen und sind oft mit Kosten verbunden. Da die inhaltliche Begrenzung auf einzelne Krankheitsbilder den breiten Transfer solcher Systeme in die Versorgung und die Akzeptanz bei den Behandlern erschwert, werden generische Dokumentationssysteme gefordert. So wurden bereits Systeme entwickelt, die ähnliche Wege wie die QuaDoSta-Lösung beschreiten und z.B. über einen TrialBuilder verfügen (PhOSCo-KKS Düsseldorf) (2, 159). Die Vorteile der generischen QuaDoSta-Lösung liegen vor allem in der zeitnahen, individuellen und flexiblen Reaktion auf spezifische Dokumentationswünsche und die Nutzung für verschiedenste Fragestellungen, den übersichtlichen, weil immer gleich bleibenden Aufbau der Masken, einem damit verbundenen relativ geringen Einarbeitungsaufwand sowie reduzierten Kosten. So konnten mit QuaDoSta die spezifischen inhaltlichen Anforderungen der dargestellten Projekte EvaMed und Netzwerk Onkologie durch die Anwender umgesetzt werden. Als Beispiel wurde die Erweiterung der Tumordokumentation auf Basis der Basisdokumentation für Tumorkranke (BDT) der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren um ein Mistelmodul sowie die Umsetzung einer gegenüber den BfArM-Anforderungen erweiterten Erfassungsmaske für UAW beschrieben.

Neben der Entwicklung generischer krankheitsunabhängiger Systeme fordern die neuen Versorgungs- und Forschungsstrukturen schnittstellenübergreifende Lösungen. So gilt die Interoperabilität zur Unterstützung ganzer Versorgungsketten als eine der wichtigsten Herausforderungen für die zukünftige Informationstechnologie im Gesundheitswesen. Die in zahlreichen Primärsystemen verfügbaren Routinedaten müssen zukünftig stärker für Fragestellungen aus Versorgung und Forschung nutzbar gemacht werden. Die im Jahr 2000 gegründete SCIPHOX-Initiative (Standardized Communication of Information Systems in Physician Offices and Hospitals using XML) zielt auf die Schaffung dokumentenbezogener XML-Standards zur sektorenübergreifenden Kommunikation (109). Seither sind Standards zum Entlassungsbrief, zur Überweisung und Krankenseinweisung und Schnittstellen für die Früherkennungskoloskopie sowie diverse DMP- Programme entwickelt worden, aktuelle Entwicklungen sind der elektronische Arztbrief und das elektronische Rezept.

Die Implementierung moderner Schnittstellen in die einzelnen Krankenhausinformations- und Praxisverwaltungssysteme erfolgt schrittweise. Jedoch sind weite Bereiche der für die

Forschung relevanten Daten von bisherigen Standardisierungsbemühungen noch nicht berührt. So werden in der Praxis die verschiedensten Schnittstellen nebeneinander genutzt (xDT, HL7, DICOM, D2D und VCS, CDISC, SCIPHOX). Bei der QuaDoSta-Lösung wurde deshalb vor allem auf die Bereitstellung flexibler und konfigurierbarer Import- und Exportfunktionalitäten Wert gelegt. Durch einen übergeordneten Ansatz können dabei für die einzelnen Standards einmalig Grammatikdefinitionen hinterlegt und dann als Schnittstelle genutzt werden. So wurden für die beschriebenen Projekte entsprechend den inhaltlichen Erfordernissen vor allem xDT-Schnittstellen, aber auch SQL-Schnittstellen und HL7 genutzt. Im Rahmen des Forschungsprojektes EvaMed sollten u.a. Behandlungsdaten übernommen werden, die in keiner standardisierten Schnittstelle ausreichend implementiert waren. Deshalb wurde in diesem Projekt zusätzlich eine Formularechnittstelle zu den Tageslisten/Karteikartenausdrucken gängiger Praxissysteme (u.a. TurboMed, DocExpert, Medistar, Duria, Albis) definiert und erfolgreich verwendet. So konnte eine redundante Datenerfassung vermieden und die Akzeptanz bei den Anwendern erhöht werden.

Bei der Übernahme von Routinedaten aus Primärsystemen ist als ein wesentlicher Aspekt die Qualitätssicherung zu berücksichtigen. Erfassungen im Versorgungskontext sind aber a priori keineswegs schlechter als im Forschungskontext. Um die Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten zu gewährleisten, wurden in den Projekten EvaMed und Netzwerk Onkologie die übernommenen Daten in den Dokumentationsmasken gekennzeichnet vorgeblendet und erst nach Überprüfung durch den Nutzer endgültig gespeichert und ggf. ergänzt.

Obwohl zahlreiche Funktionalitäten des vorgestellten QuaDoSta-Systems speziell für die medizinische Dokumentation ausgelegt sind, ist durch den flexiblen und offenen Ansatz die Nutzung darüber hinaus möglich. So wird im Rahmen der Projekte EvaMed und Netzwerk Onkologie die Verwaltung der Dokumentationszentren und Supportfälle im Sinne eines Help-Desk-Systems mit dem QuaDoSta-basierten PRINS (**P**raxis-**I**nformations-**S**ystem) erfolgreich genutzt.

Zusammenfassend bestehen die Vorteile des QuaDoSta-Systems in der flexiblen Kataloganlage und Erweiterungsmöglichkeiten durch den Anwender selbst, der vollständigen Abstraktion von den Dokumentationsinhalten und der multizentrischen Nutzung. Zur Vermeidung von Doppelerfassungen können Datenübernahmeschnittstellen zu externen Systemen wie Praxissystemen und Krankenhausinformationssystemen konfiguriert werden.

Damit stellt die QuaDoSta eine qualitätssichernde systemübergreifende Softwarelösung für den Gesundheitsbereich dar, die auf sehr unterschiedliche Subsysteme aufsetzen kann und als Studiensoftware gut einsetzbar ist.

4.1 Die EvaMed Kohorte

Die EvaMed-Studie schließt die größte Kinder- und Erwachsenenkohorte in der primären Versorgung der Anthroposophischen Medizin in Deutschland ein. Sie gibt einen systematischen Überblick über die Diagnosespektren und Therapieformen in der täglichen Versorgungsrealität.

Die häufigsten Behandlungsdiagnosen bei Kindern sind Infektionen der oberen Atemwege, Otitis media und Bronchitis, bei erwachsenen Frauen Hypertonus, Bronchialkarzinom und Depression bei erwachsenen Männern Hypertonus, Infekte der oberen Atemwege und Asthma bronchiale.

42% aller verordneten Arzneimittel waren Anthroposophika, welche annähernd in allen Altersgruppen etwa gleich hoch verordnet wurden, bis auf ältere Erwachsene über 80 Jahren, bei denen nur noch 25% aller Arzneimittel Anthroposophika waren. Die Wahrscheinlichkeit ein Anthroposophikum verordnet zu bekommen war bei der Diagnose Krebs (OddsRatio OR=4,5), bei Dorsopathien (OR=1,5), bei einer Otitis media und Ohrinfektionen (OR=1,3) sowie Infektionen der oberen Atemwege (OR=1,1) besonders hoch. Dabei war die Verordnungsrate bei Kindern für diese Diagnosen noch höher als bei Erwachsenen. Bei den 5.289 nicht-pharmakologischen Verordnungen (Heil- und Hilfsmittel) während des Untersuchungszeitraumes entfielen 27% auf spezifische anthroposophische Therapien.

Die Datengrundlage sämtlicher Verordnungen in den Netzwerkpraxen beruht auf dem modernen web-basierten Informationsdatenbank-System der QuaDoSta, einer postgree-SQL-Datenbank (128). Diese Datengenerierungsmethode steht in Übereinstimmung mit den angestrebten Zielen und Anforderungen der US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) und der National Library of Medicine (NLM), eine Brücke zwischen den medizinischen Primärinformationen (Verordnungsdaten/Rezepten) und sonstiger Versorgungsforschung, meist auf der Basis sog. sekundärer Datensätze, zu bilden (39). Im Gegensatz zu den meisten epidemiologischen Untersuchungen mit Rückgriff auf Sekundärdatenbanken (Kassendaten; KV-Verordnungsdaten), setzt die QuaDoSta direkt auf das Arztpraxisprogramm auf und dokumentiert damit nicht nur die GKV relevanten Verordnungen (rote Rezepte), sondern auch private Verordnungen (blaue Rezepte) und nicht erstattungsfähige Arzneimittelverordnungen (§34 AMG; grüne Rezepte). Damit wurde das Dokumentationssystem der QuaDoSta vollständig in den Routinealltag des Arztes integriert und sämtliche in anderen Systemen der Arztpraxis/Krankenhaus befindliche Daten in die QuaDoSta übernommen. Doppeleingaben von Daten wie auch fehlende Eingabedaten konnten dadurch vermieden werden, dass jeweils die vollständige Maske mit allen Eingabefeldern dem Arzt auf seinem Praxiscomputersystem für die jeweilige Fragestellung jederzeit zur Verfügung stand. Hinter jedem Klassifikationsfeld war die Definition und Klassifikation als Aufblendmenü hinterlegt, so dass auch bei kognitiver Nichtpräsenz der Klassifikation der Arzt diese Feldeingabe ausführen konnte.

Durch die Übernahme der Daten aus den jeweiligen Primärsystemen ergaben sich aber auch Limitationen, die dadurch bedingt sind, dass im ambulanten Versorgungssektor bei der Routineverschlüsselung der vierstellige ICD-10 Kode nur ungenügend angewendet bzw. präzisiert wird. Damit war eine tiefere Verschlüsselung der einzelnen Erkrankungen nicht routinemäßig gegeben, sofern dies nicht explizit in der QuaDoSta abgefragt wurde (z. B. Stadieneinteilung, Seite etc. was durch die 4. Stelle des ICD-10 Kodes differenziert wird). Dadurch kann die EvaMed Kohorte nicht vollständig mit anderen Kohorten aus spezifischen anderen Netzwerken, wie z.B. der Hypertoniekohorte aus der deutschen HYDRA Studie (198), verglichen werden, da hier die spezifischen Subklassifikationen im ICD-10 voll ausgeschöpft wurden. Entscheidend war jedoch die pflichtmäßige Zuordnung eines jeden verordneten Arzneimittels (anhand der PZN) zu einer Diagnose beim Patienten durch den Arzt. Dies ist für die Arzneimittel der besonderen Therapierichtung von entscheidender Bedeutung, da viele dieser Arzneimittel nur eine Registrierung in Deutschland haben und damit kein Indikationsgebiet. Dies war jedoch einer der ersten wichtigen Fragestellungen des EvaMed Projektes: Für welche Indikationen werden welche Medikamente der besonderen Therapierichtung eingesetzt?

Eine weitere Limitation kann dadurch gegeben sein, dass obwohl sich die Kohorte des EvaMed Projektes nicht in Alter und Geschlecht von der allgemeinen Bevölkerungs-

versorgung bei Haus- und Fachärzten in Deutschland unterschied, durch die fehlende weitergehende soziökonomische Datenerhebungen, nicht abschätzen lässt, in wie weit die Vorselektionierung durch die Auswahl der anthroposophischen Ärzte für das EvaMed-Netzwerk einen Selektionsbias darstellt. Ferner kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich durch den Auswahlmechanismus der Anthroposophischen Ärzte auch ein Selektionsbias ergeben hat: Es wurden alle Mitglieder der Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland (GAÄD) angeschrieben, und nur diejenigen die ein Interesse an einer Versorgungsforschung zeigten, wurden eingeschlossen. Ob diese Ärzte besonders viele Anthroposophika und spezifische anthroposophische Zusatztherapien verordnen, lässt sich nur dadurch abschätzen, dass diese Verordnungen mit anderen Studien aus diesem CAM-Bereich verglichen werden. In der papiergestützten AMOS-Studie, die ebenfalls die Pharmakotherapie, wie auch gerade den Einsatz der anthroposophischen Zusatztherapien (Kunsttherapien, Heileurythmie etc.) untersuchte ergaben sich ähnlich Verordnungszahlen wie im EvaMed-Netzwerk (89, 91, 96-98, 100-105, 107). Eine weitere Limitation ist dadurch gegeben, dass eine Komedikation durch Nicht-EvaMed-Netzwerkärzte durch Überweisung, Zweitkonsultationen oder Krankenhausbehandlung möglich ist, welche nicht erfasst wurde. Schlussendlich muss auch die Selbstmedikation des Patienten in Betracht gezogen werden, da viele Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen als OTC-Präparate (Over-the-Counter) frei verkäuflich sind, was einen wichtigen Aspekt bei einer Pharmakovigilanz-Betrachtung darstellt.

Ein Vergleich des Diagnosespektrums der EvaMed-Kohorte mit publizierten amerikanischen Daten (ADT-Panel des NHI) und deutschen Sekundärdaten einer Krankenkasse (GEK) zu den häufigsten Behandlungsdiagnosen bei Erwachsenen für konventionelle Therapien zeigt Unterschiede: In den genannten Untersuchungen wurden als häufigste Diagnosen Hypertonus gefolgt von Hyperlipidämie und LWS-Syndrom angegeben. In der EvaMed-Kohorte dagegen differiert dieses Spektrum mit überproportionaler Behandlung von Krebspatienten, Dermatitis und Ekzem sowie Depression. Dieser Diagnoseunterschied fand sich bei dem Vergleich mit den Sekundärdaten in der Kinderkohorte des EvaMed-Projektes nicht. Die häufigsten Behandlungsdiagnosen waren Infekte der oberen Atemwege, Otitis media, chronische Erkrankungen der unteren Atemwege (Asthma bronchiale) und stimmten damit vollständig mit den Daten von Kerek-Bodden überein, der die häufigsten Behandlungsdiagnosen bei Kindern mit konventioneller Therapie untersuchte (82, 134).

Eine Erklärung für den Unterschied im Diagnosespektrum bei Erwachsenen könnte darin liegen, dass CAM-orientierte Patienten ein höheres Gesundheitsbewusstsein, eine höhere Bildung und einen achtsameren Umgang mit ihrem Körper aufweisen (175), wie in früheren Untersuchungen gezeigt wurde (155). Das metabolische Syndrom, als typische Erkrankung des westlichen modernen Lebensstils mit Übergewicht, Bewegungsmangel und einer Ernährung mit hohem Anteil an (aufgeschlossenen) Zuckern, könnte daher aufgrund des höheren Gesundheitsbewusstseins der Grund der Unterrepräsentation dieser Diagnose in der EvaMed-Kohorte sein (175).

Die Überrepräsentation der Behandlungsdiagnose Krebs in der EvaMed-Kohorte dürfte auf die Therapie mit Mistelgesamtexttrakten, eines der am weitesten verbreiteten Anthroposophika in Deutschland, zurückzuführen sein. 46-70% aller Krebspatienten gebrauchen zumindest intermittierend die Misteltherapie in Deutschland (205) und Krebspatienten wenden sich häufig neben dem Onkologen gleichzeitig an einen erfahrenen Arzt für die Misteltherapie.

Im Gegensatz zu anderen komplementären Therapierichtungen, wie z.B. der Homöopathie oder traditionellen chinesischen Medizin (TCM), mit Schwerpunktbehandlung von chronischen Erkrankungen (19), wurden in der Versorgungsrealität der AM gleich viel akute wie auch chronische Erkrankungen, wie in konventionell behandelten Kohorten, behandelt. Eine Dominanz bzw. Schwerpunktbildung bei chronischen Erkrankungen, die durch die konventionellen Therapieansätze meist nur einstellend therapiert werden, und daher die Domäne alternativer und komplementärer Therapieansätze gemeinhin darstellt, lässt sich für die AM nicht konstatieren. Daher kommt der AM ein starker integrativer Medizinstil zu (203), was sich auch an der hohen Mischmedikation von konventionellen und CAM-Arzneimitteln ablesen lässt.

Eine weitere Erklärung für die Ergebnisse aus der EvaMed-Kohorte könnte der hohe Schwerpunkt der AM in der Kinderheilkunde sein. Seit Begründung der AM wurde gerade auf die Kinderheilkunde, inkl. Entwicklungsmedizin mit Prävention, Ernährung und Heilpädagogik ein Schwerpunkt gelegt. Es finden sich seit Begründung der AM viele Behandlungskonzepte für Kinder, Fallbesprechungen und -darstellungen (221) und auch heute noch stellt „Die Kindersprechstunde“ eines der am weitesten verbreiteten Bücher und Ratgeber für Laien über Kindermedizin in Deutschland dar (77). Der Schwerpunkt der AM in der Kinderheilkunde kann einerseits die Übereinstimmung des Diagnosespektrums in der Kinderkohorte des EvaMed Projektes zu den konventionellen Therapieansätzen erklären, da hier praktisch eine Grundversorgung bzw. Basisversorgung vorgenommen wird und andererseits durch eine hohe Adhärenz der Patienten zur AM mit geringen Wechsel des Hausarztes über die Zeit, ggf. ein erhöhtes Gesundheits- und Ernährungsbewusstsein in der Erwachsenenkohorte bedingt, was die geringere Rate an metabolischen Syndrom bei der EvaMed-Kohorte der Erwachsenen im Vergleich zur konventionellen Kohorten erklärt.

In der EvaMed-Studienkohorte war die durchschnittliche ärztliche Konsultationszeit abhängig von der Spezialisierung (Hausarzt, Facharzttrichtung), lag aber signifikant über der durchschnittlichen deutschen Konsultationszeit (13,0 versus 7,6 Minuten). Verglichen mit den Niederlanden, Spanien und Großbritannien (UK) waren die Konsultationszeiten im EvaMed-Netzwerk länger, waren aber in etwa vergleichbar mit denen der Hausärzte in Belgien und der Schweiz (51). Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Konsultationszeiten indirekt über den PC und die Anzahl der Patienten per Sprechstunde mit deren Dauer und den Jahresöffnungszeiten der Praxis berechnet wurden und manche Vergleichsstudien direkt per Stoppuhr die Konsultationszeiten maßen. So erbrachte eine Sensitivitätsanalyse mittels berechneter Verkürzung der Jahresöffnungszeiten um 10% auch eine Minderung der Patientenkonsultationen um annähernd 10%.

Im Vergleich zu homöopathischen Praxen mit durchschnittlich 117 Minuten bei der Erstkonsultation und 83 Minuten für die Folgekonsultationen erscheinen die Konsultationszeiten mit 13 min pro Konsultation in der AM noch sehr kurz (19). Eine Differenzierung zwischen Erstkonsultation und Folgekonsultation konnte im EvaMed-Netzwerk aus den Routinedaten nicht ermittelt werden, da bei den meisten EvaMed-Arztpraxen die Patientenkarteien nicht seit Beginn der Praxiseröffnung elektronisch vorlagen. Daher müssen diese Vergleiche der Konsultationszeiten in den verschiedenen Systemen auch etwas relativiert werden.

Die Anzahl der Verordnungen und Verschreibungen von Arzneimitteln in der EvaMed-Kohorte unterschieden sich nicht von denen in ganz Deutschland im Jahre 2005 (1,77 zu 1,72 Verordnungen) (12). Aus diesen Verordnungszahlen lässt sich ebenfalls schließen, dass die

AM als integrative Therapieform angewendet wird, da bei einer additiven Verordnungsweise die durchschnittliche Verordnungszahl pro Rezept und Patient höher als der Bundesdurchschnitt hätte liegen müssen. Die große Vielzahl an verschriebenen Anthroposophika in der EvaMed-Kohorte (1.609 verschiedene Anthroposophika; unterschiedliche Arzneimittel, Potenz und Applikationsart, PZN) lässt eine hohe individuelle Therapieform vermuten. Die Analyse zeigt jedoch, dass 286 Anthroposophika (17,8%) 80% aller Verschreibungen ausmachten. Auch die Analyse der Therapieregimes bei den häufigsten behandelten Diagnosen zeigt, dass meist 3 bis 4 verschiedenen Anthroposophika bei ca. 80% einer gleichen Behandlungsdiagnose zum Einsatz kamen, so dass auch diese Verordnungsweise klare Therapiekonzepte bei den verschiedenen EvaMed-Netzwerkärzten erkennen lässt, die auch unter den verschiedenen Netzwerkärzten nicht stark abwichen.

Das Spektrum der Verordnungsmuster reichte bei Krebsdiagnosen von einer onkologischen Standardtherapie mit zusätzlicher Mistelgabe bis hin zu Therapieregimen mit fast ausschließlich Anthroposophika Verordnungen, wie z.B. bei den Infekten der oberen Atemwege oder Hauterkrankungen (123). Daraus lässt sich erkennen, dass das Verordnungsmuster von Arzneimitteln stark von den Diagnosen abhängig ist und von alternativ (Infekten der oberen Atemwege) bis komplementär (Krebserkrankungen) bis hin zu konventionell (Hyperlipidämie, Hypertonus) reicht.

Für die nicht-medikamentösen Therapien, wie den spezifischen anthroposophischen Zusatztherapien (künstlerische Therapien, Heileurythmie, Sprachtherapie, rhythmische Massage etc.) zeigt sich ein analoges Verordnungsmuster in der EvaMed-Kohorte wie dies bereits an einer deutlich kleineren Kohorte in der AMOS Studie beschrieben wurde (96, 101, 103, 105). Konventionelle nicht-medikamentöse Therapien wurden vor allem für Erkrankungen am Muskulo-Skeletalen System (Physiotherapie, Massagen), hingegen die anthroposophischen Therapien häufig bei mentalen, funktionalen und psychosomatischen Erkrankungen verordnet.

Bei der Diskussion von komplementären Therapien wird häufig über deren Reliabilität und Integrität diskutiert (174). Die EvaMed-Kohorte ist die erste Studie, die eine Einsicht in die tägliche Versorgungsrealität der AM gewährt und eine systematische Übersicht über die behandelten Erkrankungen (Diagnosespektrum), die Arzneimittel und nicht-medikamentösen Therapien gibt. Die Ergebnisse über die AM weisen diese als eine integrative Medizinrichtung aus und können die Basis für weitere spezifische Forschungen und Diskussionen bieten.

4.1.1 Verordnungsverhalten bei Kindern in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk

Die EvaMed-Kohorte stellt die größte Studie zur Versorgungsrealität in der Primärversorgung von Kindern in der AM in Deutschland dar. 42% aller Arzneimittelverordnungen bei Kindern waren Anthroposophika und nur 28% Allopathika, der Rest Phytotherapeutika oder Homöopathika. Somit entstammen 2/3 der Arzneimitteltherapien in dieser Kohorte den besonderen Therapierichtungen. Unabhängig von der Diagnose war die Wahrscheinlichkeit bei einer Erstkonsultation ein Anthroposophikum zu erhalten, sehr hoch (OR 1,2). Einzelne Diagnosen, wie Konjunktivitis (OR=2,5), Otitis media (OR=1,5), Infekte der oberen Atemwege (OR=1,3) oder Atemwegserkrankungen (OR=1,2), wie auch bei Verdauungs-

störungen (OR=1,4) oder bei allgemeinen Symptomen (OR=1,3) wiesen die höchsten Wahrscheinlichkeiten auf, ein Anthroposophikum zu erhalten. Mit steigendem Alter fiel jedoch diese Verordnungswahrscheinlichkeit etwas (2-6 Jahre OR = 0,75; 7-11 Jahre OR = 0,64; Referenzalter Kinder unter 2 Jahren; pro Jahr OR=0.96; CI: 0.95-0.96), ebenso verordneten Pädiater etwas weniger Anthroposophika als Allgemeinärzte bei den gleichen Diagnosen (OR=0,4) und fiel bei den Diagnosen Erkrankungen der unteren Atemwege/Asthma bronchiale und bei nicht-infektiösen Enteritiden und Kolitis (OR=0,8) unter den Durchschnitt. Ein Geschlechtsunterschied bei der Pharmakotherapie zeigte sich im Kindesalter nicht, was mit Daten aus der konventionellen Pädiatrie übereinstimmt, wo sich bei Kindern bis in das Teenageralter in der Studie von Madson aus Dänemark kein Unterschied fand (173).

Einschränkungen dieses Vergleichs zwischen Allgemeinmedizinern und Pädiatern könnte in der unterschiedlichen dreistelligen ICD-10 Verschlüsselung der beiden Arztgruppen liegen, wobei es sich bereits bei diesen Diagnosegruppen jeweils um ein gleiches Clustering handelt. Aber auch mögliche Unterschiede des Schweregrads der jeweiligen Diagnosen könnten mit für das unterschiedliche Ordnungsverhalten von Allgemeinärzten und Pädiatern verantwortlich sein. Dagegen spricht jedoch, dass sich keine Unterschiede in der Adhärenz der Patienten in den jeweiligen Diagnosen fanden oder signifikant häufigere Folgekonsultationen für die akuten Diagnosen festzustellen war, d.h. wenn bei schwereren Verläufen ein Wechsel zum Pädiater erfolgte, müsste sich eine unterschiedliche Adhärenz in den Diagnosevergleichen oder Folgekonsultationen finden.

4.1.1.1 Diagnosen

Die häufigste Diagnose bei Kindern waren in der EvaMed-Kohorte die Infekte der oberen Atemwege, die Otitis media und die Erkrankungen der unteren Atemwege/Asthma bronchiale. Sie unterschieden sich damit nicht von konventionellen Vergleichskohorten, wie sie von Kerek-Bodden beschrieben wurden (134) und nicht von den Sekundärdaten der Krankenkassen (GEK) (134).

Auch der Vergleich mit anderen europäischen Ländern, wie Spanien, Frankreich, Bulgarien, der Slowakei und Russland zeigt ein gleiches Diagnoseverteilungsmuster wie in Deutschland und in der EvaMed-Kohorte (206). Im Vergleich zu anderen Studien von Allgemeinärzten in der Versorgung von Kindern zeigt sich in der EvaMed-Kohorte eine unterdurchschnittliche Rate an Wohlstandserkrankungen, wie dem metabolischen Syndrom, Adipositas und der arteriellen Hypertonie. In Übereinstimmung mit der Studie von Hamre et al. (96), der ebenfalls eine unterdurchschnittliche Rate an metabolischen Syndrom in der anthroposophischen Kinderkohorte fand, war dies mit einem höheren Bildungsgrad der Eltern korreliert, was mit einem höheren Gesundheitsbewusstsein und einem gesünderen Lebensstil verbunden war. Dieser gesündere Lebensstil wurde auch in zwei weiteren Studien bei Waldorfschülern mit anthroposophischen Lebensstil im Vergleich zu konventionellen Schülern beobachtet (9, 52).

4.1.1.2 Pharmakotherapie bei Kindern

Die Arzneimittelverordnung lag in der EvaMed-Kohorte (1,72) bei den Kindern exakt im bundesdeutschen Durchschnitt (1,72) (12) und deutlich unter den Verordnungszahlen aus den

Kinderkohorten aus Indien (2,9) (131) und dem Sudan (2,3) (33). Die höheren Verordnungsraten in Indien und dem Sudan sind natürlich auch mit deutlich unterschiedlichen Diagnosespektren, wie auch mit den unterschiedlichen Gesundheitssystemen, verbunden.

Die Pharmakotherapie ist auch bei den Kindern abhängig von den Diagnosen. Die Pharmakotherapie bestand bei den Kindern zu 50% aus Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen CAM), zu 23 % war sie rein konventionell (Allopathika) und zu 27% gemischt. Eine CAM-Medikation war vor allem bei mentalen Diagnosen und Verhaltensauffälligkeiten verordnet worden. Ihr Anteil lag bei diesen Diagnosen mit 68% sehr hoch, während bei endokrinen Erkrankungen, Ernährungsstörungen und metabolischem Syndrom der CAM-Arzneimittelanteil nur bei 18% lag. In Übereinstimmung mit früheren Studien war das am häufigsten verordnete Arzneimittel bei Infekten der oberen Atemwege das Hustenelexir (Fa. Weleda) (123). Aber auch anthroposophische Dermatika wurden häufig allein verordnet, häufig ohne ein begleitendes konventionelles Arzneimittel, meist als Salbenapplikation (123). Als klassische adjuvante Therapie kann die Misteltherapie bei Krebserkrankungen bei Kindern angesehen werden, in 75% von 117 Verschreibungen wurde die Mistel zusätzlich zu einer konventionellen Chemotherapie verordnet. Dies bestätigt zum Teil die Ergebnisse aus der Hamre et al. Studie, wo ebenfalls bei Infektionen der oberen Atemwege mit einem hohen Anthroposophika-Arzneimittelanteil therapiert wurde (90, 91), wie auch die Mistel mit einem ähnlich hohen Anteil adjuvant zur konventionellen Chemotherapie gegeben wurde.

Ein bekanntes Problem in der Pädiatrie stellt der viel zu hohe Gebrauch und die Verordnung von Antibiotika, auch bei viralen Infekten und allergischen Symptomen dar. Viele Studien zeigen einen zu hohen Einsatz der Antibiotika (188), der auch zu vermehrten bakteriellen Resistenzen führt (32, 37) und dem in den letzten Jahren durch Aufklärungsprogramme entgegengewirkt werden sollte. Einige Studien konnten bereits einen Rückgang der Antibiotikaverschreibung in Europa nachweisen (Spanien: 4jährige Kinder: 38.8% in 1997 zu 31.7% in 2000 (8); Schweden: 54% zu 49% von 2000 zu 2005 (10) was in den Studien auf Aufklärungsprogramme zurück geführt wurde (54, 196)). Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Leitlinien gerechter Antibiotikaeinsatz bei nur 4 – 8% aller Infekte der oberen Atemwege, z.B. bei einer Tonsillitis, schwerer bakterieller Superinfektion etc., als gerechtfertigt angesehen wird und somit immer noch ein viel zu hoher Antibiotikaverbrauch in der Pädiatrie besteht (50).

Vergleicht man die Antibiotikaverordnungen in Deutschland bei Kindern in der konventionellen Medizin mit dem europäischen Ausland, so sind diese noch recht gering. Ein Vergleich der DDD (Daily Defined Dosis) pro 1000 Einwohner pro Tag zeigt Spanien mit 32,4 gefolgt von Portugal mit 28,8, und dann Belgien mit 26,7. Deutschland weist 13,6, Schweden 13,5, Dänemark 11,3 und die Niederlande mit der geringsten DDD von 8,9 auf (30), wobei die eingesetzten Antibiotika regional deutlich variieren (135). Verglichen mit diesen Werten und unter Berücksichtigung, dass auch in der EvaMed-Kohorte Infekte der oberen Atemwege und allergische Erkrankungen inkl. Asthma bronchiale, die häufigsten Diagnosen darstellten, ist eine Verordnungsrate von 4% Antibiotika extrem niedrige. Eine Analyse des Antibiotikaeinsatzes zeigt deutliche Unterschiede bei den Diagnosen. Bei den Infekten der oberen Atemwege lag die Antibiotikaverordnung bei nur 1,9%, hingegen bei der eitrigen Tonsillitis bei 33,1%. Bei den Antibiotikaverordnungen war Cefaclor das am häufigsten verordnete, gefolgt von Amoxicillin und Erythromycin. Penicillin V, welches nach den Leitlinien in Deutschland, wie auch anderen europäischen Ländern als Mittel der ersten oder zweiten Wahl genannt wird (8, 135, 192, 211), wurde nur gelegentlich verordnet. Neue, wie

auch teure Reserveantibiotika, wurden so gut wie nicht verordnet. Abweichend von den Untersuchungen von Nash (188) und Nyquist (191) wurde in der EvaMed-Kohorte von den Pädiatern häufiger ein Antibiotikum verordnet als von den Allgemeinärzten. Hinweise für schwerere Infektionen bei gleicher Diagnose bei den Pädiatern fanden sich nicht. Ob es sich um ein höheres Sicherheitsbedürfnis der Pädiater handelt oder andere Ursachen für die höheren Antibiotikaverordnungen verantwortlich sind, kann anhand der Datenlage nicht weiter differenziert werden.

Eine weitere Auffälligkeit in der Pharmakotherapie in der Kinderkohorte der EvaMed-Studie war die niedrige Paracetamolverordnungsrate. Verglichen mit den Daten aus der Dawson et al. Studie (44), wo sich ein Anteil von 35,5% aller Verschreibungen Paracetamol war, fand sich in der EvaMed-Kinderkohorte nur eine Verschreibungsrate von 9,3% der Allopathika und sogar nur 3,4% aller Verschreibungen, d.h. es wurde eine 10fach geringere Verschreibung von Paracetamol vorgenommen. Diese niedrige Verschreibungsrate ist hochwahrscheinlich auf das anthroposophische Konzept im Umgang mit Fieber zurückzuführen, in dem Fieber als eine natürliche Reaktion des Organismus auf Infekte angesehen wird und eine Senkung nur bei der realen Gefahr von Fieberkrämpfen eingesetzt wird. Dieses Konzept wurde lange durch die konventionellen Pädiater bekämpft, darf aufgrund neuerer Daten jedoch als sinnvoll angesehen werden (18).

4.1.1.3 Nicht-Pharmakotherapie

In der EvaMed-Kinderkohorte wurden konventionelle und anthroposophische nicht-pharmakologische Therapien verordnet. Die häufigste anthroposophische Therapieform war die Sprachtherapie (25% aller nicht-pharmakologischen Verordnungen). Die anderen anthroposophischen Therapien, wie Heileurythmie oder rhythmischer Massage wurden meist zusätzlich bei chronischen Erkrankungen verordnet und rangierten deutlich hinter den konventionellen Verordnungen der Physiotherapie (27, 105).

4.1.2 Verordnungsverhalten bei älteren Menschen in der täglichen Primärversorgung im EvaMed Netzwerk

Die EvaMed-Studie in der anthroposophischen Primärversorgung in Deutschland ist die erste große Untersuchung, die einen systematischen Überblick über die Pharmakotherapie unter Alltagsbedingungen bei älteren Menschen beschreibt. In der EvaMed-Kohorte der über 60-jährigen waren 36% aller Verordnungen Anthroposophika. Unabhängig von der Diagnose war die Wahrscheinlichkeit einer Anthroposophikaverschreibung bei Frauen, einer Erstkonsultation und einer Behandlung durch einen Internisten höher als in der Gesamtkohorte. Die häufigsten Diagnosen für eine Anthroposophikaverordnung waren Krebs, Arthropathien und Dorsopathien. Mit steigendem Alter nahm die Anthroposophikaverordnungsrate etwas ab und waren bei den Diagnosen Hypertonie, Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom gering.

4.1.2.1 Diagnosen

In Übereinstimmung mit den Daten von Cheung et al, betrafen die häufigsten Diagnosen chronische Erkrankungen (36). Die häufigsten Behandlungen erfolgten in der EvaMed-

Kohorte der über 60-jährigen wegen eines arteriellen Hypertonus, Krebs, Depression, Dorsopathien/LWS-Syndrom und Arthropathien. Hypertonie, koronare Herzerkrankung oder andere Herzerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz) waren die häufigsten Diagnosen der über 80-jährigen. Diese Diagnosen stellen auch in konventionell behandelten Kohorten in Deutschland die häufigsten Diagnosen dar (83). Im Vergleich zu konventionellen Kohorten in Deutschland wiesen die Älteren in der EvaMed-Kohorte unterproportional häufig Lebensstil bedingte Erkrankungen auf wie Hyperlipidämien, Diabetes mellitus oder ein metabolisches Syndrom (83, 134). Dies kann u. U. mit einem höheren Bildungsgrad der Patienten in der EvaMed-Kohorte in Verbindung gebracht werden, was in einem bewussteren und gesünderen Lebensstil resultiert. Unkelbach et al. konnten zeigen, dass konventionelle und anthroposophische Ärzte vergleichbare Patientengruppen in Deutschland hinsichtlich des Alters und der Anteile an akuten und chronischen Krankheiten behandeln, jedoch weisen die Patienten der anthroposophischen Ärzten häufiger einen höheren Bildungsabschluss, insbesondere einen Hochschulabschluss auf, es sind mehr Frauen, weniger Raucher und die Patienten sind seltener übergewichtig (244). Andere Studien aus dem CAM Sektor zeigten ebenfalls einen höheren Bildungsgrad der Patienten, geringere Raten an arterieller Hypertonie, Arthritis, Depression und Angsterkrankungen (14, 35) oder Schmerzsymptomen (49).

Nicht überraschend ist die überproportionale Verordnungsrate von Mistelpräparaten bei Krebserkrankungen, stellt doch die Mistel insgesamt in Deutschland das am häufigsten verordnete Onkologikum dar (205). Auch die Diagnose Krebs lag im Vergleich zu anderen Kohorten älterer Menschen in Deutschland in der EvaMed-Kohorte überproportional hoch (28, 164, 181). Auch die häufige Diagnose Depression bei Allgemeinärzten überrascht nicht, zeigten bereits frühere Studien einen spezifischen Behandlungsvorteil für diese Diagnose bei anthroposophischen Allgemeinärzten, bei der gerade auch die anthroposophischen Zusatztherapien eingesetzt werden (101).

Mit zunehmenden Alter der Patienten spielt der Anstieg der Multimorbidität eine zunehmende Rolle in der Primärversorgung und weist eine Prävalenz von 50% in der Bevölkerung zwischen 55 und 74 Jahren in Kanada auf (69). In der Studie von Akker et al. wiesen über 80-jährige Männer 3,25 Diagnosen pro Jahr auf und Frauen mit 3,57 Diagnosen pro Jahr (245). Obgleich die EvaMed-Kohorte durchschnittlich etwas jünger war, wurde eine vergleichbare Multimorbidität mit 3,33 Diagnosen gefunden. Nicht überraschend und in Übereinstimmung mit anderen Studien war die Tatsache, dass die Komorbidität mit dem Alter weiter zunahm und bei Frauen ausgeprägter war als bei Männern (245).

4.1.2.2 Pharmakotherapie

Wie bereits erwähnt war eine Zunahme der Verordnungen direkt mit der Anzahl der Diagnosen korreliert. Dieser Zusammenhang ist direkt durch das Alter und weniger durch das Geschlecht bedingt (163). In der Slone Studie, welche das Verordnungsverhalten in der ambulanten Population in den USA untersuchte, hatten 23% der über 65-jährigen 5 Arzneimittel oder mehr und 12% sogar mehr als 10 verschiedene Arzneimittel in einer Woche eingenommen (133). In einer anderen Studie bei Älteren aus Taiwan mit einem Durchschnittsalter von 78 Jahren, wurde bei 84% eine Arzneimittelaufnahme von mehr als 5 und mehr Arzneimitteln pro Jahr konstatiert (31). Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von denen in der EvaMed-Kohorte. Hier fand sich nur in 36% eine Arzneimittelverordnung von 5 oder mehr und nur bei 13% eine über 10 Arzneimittel pro Jahr.

Obgleich einige Faktoren gleich sind, wie eine höhere Polypharmazie bei den Frauen und eine Zunahme mit steigendem Alter (78, 133), sind die Unterschiede doch ausgeprägt und dürften im wesentlichen systembedingt sein. Im Bereich der AM wird die Pharmakotherapie i. S. eines integrativen Konzeptes eingesetzt, was eine Kombination aus CAM und konventionellen Arzneimittel entspricht. Unabhängig von der Diagnose wurden CAM-Arzneimittel in der Kohorte zu 31% allein, konventionelle Allopathika zu 54% allein und zu 15% als ein Mix verordnet. Die Wahrscheinlichkeit ein Anthroposophikum zu erhalten war bei der Diagnose Krebs (62% ein Anthroposophikum) am höchsten und am niedrigsten bei Endokrinopathien, Ernährungs- und metabolischen Störungen (13%). Trotz der hohen Verordnungsrate eines Anthroposophikums bei Krebs, erhielten sämtliche Patienten eine konventionelle Therapie (OP, Chemotherapie etc.), so dass die Mistel als eine adjuvante Therapie anzusehen ist. Diese Form der Pharmakotherapie ist bei der Mistel seit längerem bekannt und wurde bereits in früheren Studien beschrieben (95), (71). Diese Form der adjuvanten und supportiven Pharmakotherapie wurde als lebensqualitätssteigernd und sicher in Übersichtsarbeiten beschrieben (181). Auch die hohe Verordnungsrate von Anthroposophika bei Dorsopathien scheint durch Wirksamkeitsbelege mit klarem Vorteil für die Lebensqualität und einer langfristigen klinischen Verbesserung einherzugehen (97).

In der EvaMed-Kohorte bei Älteren fand sich eine klare geschlechtsabhängige Verordnungsrate, wie sie auch bereits in anderen Studien bei älteren Patienten für CAM-Medikation beschrieben wurde (34, 167, 236). Frauen erhielten häufiger ein Anthroposophikum als Männer. Mit zunehmenden Alter (über 80-jährige) nahm der Anteil der CAM Medikation proportional an der Gesamtmedikation ab. Internisten und Fachärzte verschrieben mehr CAM Medikamente als Allgemeinärzte bei den Älteren.

Der Vergleich mit dem Arzneimittelreport 2005 ergibt nur marginale Abweichungen der Verschreibungsraten in der EvaMed-Kohorte zu den Verschreibungsdaten von Deutschland (11). Die häufigsten Verordnungen nach dem Arzneimittelreport 2005 in Deutschland waren Antihypertensiva, gefolgt von Analgetika, Psycholeptika und Anti-Parkinson Medikamenten, wie sie sich als Gruppen analog auch in der EvaMed Kohorte für die konventionellen Arzneimittel ergaben. Die antihypertensive Therapie gilt als eine der wichtigsten Therapien auch im höheren Alter, da sie auch im hohen Alter die weitere Agglomeration der Morbidität verhindern kann. In der HYVET-Studie (Hypertension in the Very Elderly Trial) konnte die Effektivität der Therapie auch bei über 80-jährigen nachweisen (20, 242). In der EvaMed-Kohorte wurden die meisten Älteren mit Hypertonus mittels ACE-Hemmern und Diuretika behandelt. Mit steigendem Alter nahm der Diuretikaanteil zu, der ACE-Hemmer und Betablocker Verordnungsanteil an den Hypertensiva ab. In Übereinstimmung zu anderen Studien erhielten jüngere und männliche Patienten häufiger ACE-Hemmer (74, 85) und insgesamt ergab sich eine leitliniengemäße antihypertensive Therapie in der EvaMed-Kohorte (126).

Eine wichtige Diagnosegruppe im Alter stellt die der Demenz dar. In der EvaMed-Kohorte war das häufigste verordnete Arzneimittel für diese Diagnosegruppe *Ginkgo biloba*. Die Evidenzlage zu dieser Therapie ist inkonsistent (22). Eine der letzten Studien zeigt für *Ginkgo biloba* in der adjuvanten Therapie bei älteren Patienten mit milder kognitiver Störung (17) einen positiven Effekt. Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) bewertete *Ginkgo biloba* bei Demenz nur in einer hohen Dosierung von 240 mg Präparationen als effektiv, jedoch ist die Datenlage auch hier heterogen (75). Deutsche Allgemeinärzte halten den Einsatz von Ginkgo-Präparaten bei Demenz für äquipotent zu Anticholinesterase- und n-Methyl-D-Aspartat (NMDA) – Antagonisten (z.B.

Amantadin-Präparaten) (246). In der EvaMed-Kohorte wird diese allgemeine Einschätzung der Allgemeinärzte/Hausärzte aus Deutschland im Ordnungsverhalten bei Demenz ähnlich gehandhabt und begründet wohl den hohen Einsatz von Ginkgo bei Demenz.

Ähnlich verhält sich die Ordnungsweise in Deutschland bei Depression, wo *Hypericum perforatum* am häufigsten verordnet wird, gefolgt von Amitriptylin und Doxepin (88). Diese Ordnungsreihenfolge der Arzneimittel fand sich auch in der EvaMed-Kohorte bei den Älteren. Der Nutzen von *Hypericum perforatum* wird in einem COCHRANE Review positiv bewertet und zumindest als gleich effektiv wie allopathische Antidepressiva, insbesondere der Serotonin Reuptake Inhibitoren (SRI) bewertet (165). Auch bei der Parkinson Erkrankung fand sich in der EvaMed-Kohorte ein analoges Ordnungsverhalten zu anderen Studien bei Parkinson mit Anstieg der Verschreibungen vor allem bei Männern über 70 Jahren und älter (38, 240, 241).

4.2 Atemwegsinfektionen

In der vorliegenden Erhebung wurde ein überwiegend anthroposophisch- komplementärmedizinisch behandeltes Patientenkollektiv kontinuierlich über einen Zeitraum von zwei Jahren betrachtet und ausgewertet. Durch die Erhebung der kompletten Behandlungsdaten konnte der Verschreibungsalltag widergespiegelt werden.

Die Datenerfassung erfolgte durch eine vollständige, automatisierte Übernahme von Routine- und Abrechnungsdaten aus den Praxissystemen sowie eine ergänzende, qualitätssichernde Nachbearbeitung durch die teilnehmenden Ärzte. Um Fehler zu minimieren, wurden die Ärzte angehalten die Verknüpfung und Ergänzung zeitnah durchzuführen (täglich nach der Sprechstunde). Kontinuierliche Schulungen der Teilnehmer sowie regelmäßige Stichproben aus den Schnittstellen des QuaDoSta-Systems und der Praxissoftware trugen sowohl auf ärztlicher als auch auf der technischen Seite zu einer hohen Qualität der vorliegenden Daten bei. Diese bilden die Praxisrealität der ärztlichen Primärversorgung valide und reliabel ab und vermeiden Probleme von Befragungen wie verschiedene Dokumentationsbias, reduzierte Rücklaufzeiten, niedrige Fallzahlen und Selektion. Insbesondere durch die Erfassung und Verknüpfung des gesamten Spektrums von Abrechnungs- und Behandlungsdaten sind, wie hier demonstriert, auch komplexe Untersuchungen zu Rezidivraten möglich. Die nachhaltige Implementierung des Systems sichert die Verfolgung der Fälle über einen begrenzten zeitlichen Abschnitt hinaus. Studien zum Thema akute Atemwegserkrankungen werden hingegen kaum über Zeiträume von mehr als 15 Tagen durchgeführt, so dass bei diesen nur der Verlauf der Ersterkrankung, nicht aber das Rezidiv betrachtet werden kann (62, 153).

Über die Nutzung von Abrechnungsdiagnosen zur Beantwortung von Fragen der Versorgungsforschung und die Verlässlichkeit von Diagnosen niedergelassener Ärzte wurde berichtet (112, 118, 239). Obwohl in der vorliegenden Untersuchung keine externe Validierung der Diagnosen durchgeführt werden konnte, wurde eine Kombination von Diagnose- mit Verschreibungsdaten vorgenommen und so die Richtigkeit der kodierten Diagnosen gesichert. Durch den gewählten Ansatz können jedoch Konsultationen und Ordnungen eines weiteren Arztes nicht ausgeschlossen werden. Bei einer Wiederkehrerrate von 85,8% ist jedoch von einer hohen Arztbindung der Patienten auszugehen. Da keine explizite Nachverfolgung/ Patientenbefragung durchgeführt wurde, bleiben Infekte, die nicht zu einer Konsultation führten, jedoch unerkannt.

Pro Rezept wurden durchschnittlich 1,9 Medikamente verordnet. Dies ist vergleichbar mit der von Fischer et al. ermittelten Rate von 1,8 (66). Die Anzahl der Medikamente pro Rezept im Rahmen einer rein komplementärmedizinischen Behandlung (1,68) wich dabei nicht von der einer rein konventionell orientierten Behandlung (1,67) ab.

Die ermittelte Folgekonsultationsrate lag mit 6,3% deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Raten von ca. 20% (25). Allerdings ist die Vergleichbarkeit durch unterschiedliche Gesundheitssysteme und andere regionale Einflüsse eingeschränkt (66). Bei Berücksichtigung der hohen Arztbindung in dem untersuchten Kollektiv weisen die erhobenen Daten dennoch auf eine ausreichende bis gute Versorgung hin. Zumal auch bei erneuten Konsultationen des Arztes innerhalb von 15 Tagen nur in 0,7% der Fälle ein Wechsel zu einem Antibiotikum erfolgte.

Die ermittelten Komplikationen entsprechen den Entitäten, die aus der internationalen Literatur bekannt sind (62). Die Komplikationsrate von 2,9% liegt im unteren Bereich der in randomisierten Studien beschriebenen Raten von 2-15% (62). Bei einem Vergleich der Daten sind sowohl die unterschiedliche Art der Datengewinnung (in der vorliegende Studie gab es keine Ausschlusskriterien, keine explizite Nacherhebung/Befragung), als auch die bereits bei Erstkonsultation beschriebenen Begleitdiagnosen (14,3%) sowie mögliche Konsultationen eines weiteren Arztes zu berücksichtigen.

Atemwegsinfekte sind die häufigsten akuten Erkrankungen des Menschen. Erwachsene leiden im Mittel 2- bis 5-mal, Kinder sogar 4- bis 8-mal im Jahr an einem solchen Infekt (7). Die ermittelten Erkrankungshäufigkeiten pro Jahr (Erwachsene 1,7; Kinder: 2,7) liegen in der EvaMed-Kohorte darunter. Allerdings kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass die Patienten bei jedem Infekt einen Arzt aufsuchten bzw. den Arzt nicht wechselten. Andererseits weisen Ergebnisse aus der National Ambulatory Medical Care Survey in den USA und die Panelstatistik der AOK, die vergleichbare Daten beinhaltet, mehr akute Atemwegsinfektionen pro Jahr aus (114, 262), so dass die ermittelte Rezidivrate unter vorwiegend komplementärmedizinischer Behandlung als sehr gering zu bewerten ist.

Analgetika/ Antipyretika erhielten entsprechend den Empfehlungen der GAÄD nur 4,8% der Patienten. Dagegen werden in der konventionellen Medizin die Verschreibungen auf 21,9% geschätzt (104).

Die Verschreibungsrate für Antibiotika war mit 6,3% im Vergleich zu konventionell behandelten Kollektiven, bei denen Raten von mindestens 50% beschrieben werden, sehr gering (188), stimmten aber mit den Daten von Hamre et al. beschriebenen 5,5% für ein anthroposophisch behandeltes Klientel überein (91). Die Einzelbetrachtung der Erkrankungen zeigt deutliche Unterschiede in den Verschreibungshäufigkeiten von Antibiotika (Min: grippale Infekte: 1,9%, Max: Tonsillitis 24,3%). Die akute Tonsillitis ist bei Erwachsenen lediglich in 5-17% und bei Kindern in 15-36% der Fälle durch Streptokokken verursacht (166). Virale Infektionen stellen nach den Leitlinienvorgaben der Fachgesellschaften des AWMF hingegen keine Indikation für eine Antibiotikagabe dar (50). Entsprechend deckt sich die im Netzwerk detektierte Rate der Verschreibungen gut mit diesen Vorgaben. Das Review von Fahey belegt, dass Antibiotikagaben bei Virusinfektionen der Atemwege das klinische Outcome ungünstig beeinflusst (62) und auch nicht zu einer Reduktion der Komplikationsraten im Sinne der Verhinderung sekundärer bakterieller Infektionen führt (13). Sharland et al. (222) zeigten, dass selbst der Rückgang der Antibiotikaverordnungen bei

Kindern mit akuten Atemwegsinfekten um 50% in einem Zeitraum zwischen 1993-2003 in britischen Praxen zu keinem Anstieg der stationären Aufnahmen wegen Peritonsilarabszessen oder rheumatischen Fiebers führte. Andererseits lässt sich durch die Vermeidung unnötiger Antibiotikaverschreibungen die Resistenzsituation günstig beeinflussen (80, 259) und die Nebenwirkungsrate senken (48). Eine weitere Forderung der genannten Leitlinien, die laut Literatur in 10% der Behandlungsfälle nicht erreicht wird (121), ist ein differenzierter diagnosespezifischer Einsatz der Antibiotika. Als Mittel der Wahl gelten bei der Streptokokken-Tonsillitis Penicillin V und bei Sinusitis Aminopenicilline. Bei Fällen mit Penicillin-Unverträglichkeiten können Makrolide eingesetzt werden. Im untersuchten Kollektiv zeigt sich eine sehr gute Umsetzung dieser Empfehlungen. Eine steigende Tendenz zur Verwendung von Reserveantibiotika, wie sie im Arzneireport beschrieben wird, konnte nicht festgestellt werden (217).

Als Faktoren, welche die Antibiotikagabe bei akuten Atemwegsinfektionen begünstigen, wurden neben der Diagnose, Begleiterkrankungen und der Facharztausrichtung, auch regionale Einflüsse, ethnische Abstammungen, Patientengeschlecht und Versicherungszugehörigkeiten, hingegen nicht das Patientenalter beschrieben (42, 66, 79, 237). Für die anthroposophisch ausgerichteten Ärzte konnten aus den vorliegenden Daten als stärkste Prädiktoren für eine Verschreibung von Antibiotika neben der Diagnose als solcher Komplikationen im Krankheitsverlauf ermittelt werden. Jugendliche und Patienten mittleren Alters erhielten ebenfalls häufiger Antibiotika. Auch bei vorbestehenden Infekten oder Begleiterkrankungen wurden eher Antibiotika verschrieben. Dies spricht, wie auch der hohe prädiktive Faktor für eine Antibiotikaverabreichung beim Auftreten von Komplikationen (OR: 7,2), für eine gute Sensibilität gegenüber medizinischen Notwendigkeiten. Abweichend von der Literatur (188) zeigt sich im untersuchten Kollektiv eine höhere Verschreibungstendenz zu Antibiotika bei Kinderärzten gegenüber Allgemeinärzten. Ein Vergleich mit den Literaturdaten ist jedoch bei dem sehr viel geringeren Verschreibungsniveau der anthroposophischen Ärzte für Antibiotika (6,3% vs. mindestens 50%) schwierig. Weiterhin liegen mit nur 68 Fällen von Antibiotika behandelten Erkrankungen bei den Allgemeinmedizinern für eine abschließende Bewertung zu geringe Fallzahlen vor. Auch wäre bei einem Rückschluss auf unterschiedliche Behandlungskonzepte zu berücksichtigen, dass möglicherweise Eltern bei schwereren bakteriell verursachten Tonsillitiden bewusst einen Kinderarzt aufsuchten, was aber die EvaMed-Daten nicht signalisierten.

Der Vergleich der Medikamentenkosten im Rahmen der reinen komplementären Therapie versus konventioneller Therapie zeigte keinen signifikanten Unterschied. In der vorliegenden Analyse wurden ausschließlich die reinen Arzneimittelkosten betrachtet, was einerseits den Selbstzahleranteil der Patienten nicht berücksichtigt und zum anderen volkswirtschaftliche Aspekte wie Arbeitsunfähigkeit, Folgekosten durch unerwünschte Arzneimittelreaktionen und entstehende bakterielle Resistenzen ausklammert. Eine leitlinienkonforme Verschreibung von Antibiotika und die Vermeidung von Reserveantibiotika sollte sich jedoch sowohl günstig auf die primären Kosten, als auch auf die sekundären Kosten, entstehend durch vermehrte Induktion von Resistenzen und antibiotikaassoziierten Nebenwirkungen auswirken, zumal die Kosten für Antibiotikaverschreibungen trotz sinkender bzw. stagnierender DDD durch die Verordnung von neueren teureren Antibiotika bzw. Reserveantibiotika in Deutschland von 1991 bis 2000 um 28% gestiegen sind (45).

Insgesamt lässt sich ableiten, dass die Antibiotikaverschreibungsrate bei akuten Infektionen der oberen Atemwege in dem Netzwerk anthroposophisch orientierter Ärzte deutlich unter dem Bundesdurchschnitt liegt und eine spezifische leitlinienkonforme Therapie durchgeführt

wurde. Hierbei kam es zu geringen Komplikations- und Rezidivraten und zu weniger Folgekonsultationen.

4.3 Netzwerk Onkologie (NO)

Mit der Dokumentationssoftware QuaDoSta wurde eine IT-Plattform entwickelt, die vollumfänglich den Aufbau und Betrieb eines epidemiologischen und klinischen Krebsregisters ermöglicht und eine flexible an lokale Anforderungen anpassungsfähige Datenbank zur Erfassung von Tumordaten darstellt. Die hohe Flexibilität, die Erweiterungsmöglichkeiten und die multizentrische Nutzbarkeit ermöglichten seit der Entwicklung der QuaDoSta ihren Einsatz in verschiedenen onkologischen Netzwerken. Grundstein für ein gemeinsames onkologisches Netzwerk war die Vereinheitlichung der zu dokumentierenden Items, da sich sehr unterschiedliche Tumordokumentationssysteme auf dem deutschen Markt befinden.

Ohne Programmierungsaufwand können neue für die Tumorbehandlung relevante Angaben wie beispielsweise Marker, Prognosefaktoren und Therapien zeitnah in den gemeinsamen Katalog aufgenommen und erfasst werden. Auf Basis eines einheitlichen, onkologischen Dokumentationsstandards werden breite epidemiologische Registerdaten zur Diagnostik und Therapie erfasst. Durch die Verbindung stationärer und ambulanter Einrichtungen können jahrelange Therapieverläufe im Sinne der Versorgungsforschung verfolgt werden. Der zeitliche Verlauf einer Tumorerkrankung wird über Sitzungsanlagen abgebildet und orientiert sich an stationären Aufenthalten sowie an ambulanten Arztkonsultationen zum Zwecke von Diagnostik, Behandlung und Nachsorge (127).

In einem ersten Schritt wurden fast sämtliche anthroposophische Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen sowie onkologische Schwerpunktpraxen zu einem Netzwerk zusammengeschlossen (209). Die Dokumentation der Patientendaten erfolgt in allen teilnehmenden Zentren ausschließlich durch qualifizierte Dokumentarinnen die jederzeit mit der Netzwerkzentrale in Verbindung stehen. Regelmäßige Arbeitstreffen sichern die Vermittlung von Fachwissen zur Dokumentation und bieten die Möglichkeit der direkten Kommunikation zwischen den Einrichtungen. Hierdurch kommt es zu einer stetigen Verbesserung und zu einer gewünschten Standardisierung in der Dokumentation (41).

Mit dem Aufbau und der Etablierung des Netzwerkes Onkologie und der standardisierten Erfassung von Diagnose- und Therapiedaten wurde ein wesentlicher Beitrag zur Beschreibung des tatsächlichen Versorgungsalltags von Patienten mit einer Tumorerkrankung im Sinne der Versorgungsforschung geleistet. Um das oberste Ziel der Versorgungsforschung - die Verbesserung der Versorgungsqualität - zu erreichen, ist es notwendig, die stattgefundenene Versorgung über die Versorgungsbereiche (ambulant, stationär, rehabilitativ) hinweg zu verfolgen und zu dokumentieren (23). Dieses Ziel verfolgt auch das Netzwerk Onkologie als Zusammenschluss von stationären und ambulanten Einrichtungen in der anthroposophisch orientierten onkologischen Versorgung. Auf diesem Weg ist es möglich, Variationen in der Patientenversorgung und deren Folgen unter Bedingungen der klinischen Routine zu analysieren und Informationen über die tatsächliche Anwendung, Durchführbarkeit und Effektivität von Therapien zu erhalten (116). In Abgrenzung zur klinischen Forschung, die sich durch zwei Prinzipien auszeichnet: ideale Versuchsbedingungen und Nachweis von überlegener Wirksamkeit der Intervention gegenüber anderer Verfahren,

orientiert sich die Versorgungsforschung am Nachweis des positiven Nutzens einer Behandlung unter Patientenalltagsbedingungen (120). Durch die Erfassung aller Diagnose- und Therapiedaten im Rahmen von Netzwerken ist es möglich, Erkenntnisse über durchgeführte Behandlungen deren Kombination und den entsprechenden Therapieerfolg zu einem bestimmten Zeitpunkt der Erkrankung zu gewinnen.

Die umfassende Dokumentation der Mistelapplikationen und aller beobachteten Ereignisse über die Versorgungssektoren hinweg, leistet einen Betrag zur Darstellung des Therapiealltags und zur Formulierung neuer Fragestellungen hinsichtlich der optimalen Mistelbehandlung.

Basierend auf der bisherigen Arbeit innerhalb des Netzwerkes Onkologie können so zukünftig Projekte konzipiert werden, die über die Möglichkeiten einer einzelnen Arbeitsgruppe hinausgehen. So betreibt das Tumorzentrum Spandau, ein Zusammenschluss von 8 Kliniken in Berlin, bereits ihre gemeinsame onkologische Krebsregisterdatenbank auf der QuaDoSta als IT-Plattform.

Externe Anforderungen, wie beispielsweise die Meldungen an regionale Tumorzentren und epidemiologische Krebsregister können ebenfalls über die Erfassung der Tumordaten in der QuaDoSta problemlos bedient werden.

4.3.1 Misteltherapie im NO

Wie bereits oben diskutiert (Kapitel 4.2.1.2 und 4.2.2.2) stellt die Misteltherapie in der Onkologie einen Schwerpunkt der Verordnungen nicht nur bei anthroposophisch orientierten Ärzten in Deutschland dar. Als das am häufigsten verordnete Onkologikum in Deutschland (bis zu 70% aller Krebspatienten nehmen zumindest zeitweise ein Mistelpräparat (205)), ist sie dennoch nicht unumstritten. Daten zur Lebensqualitätsverbesserung durch die Mistel sind noch am besten validiert (117, 150, 197), Daten zur Lebensverlängerung dagegen sind sehr heterogen (150).

Zur exakten und umfänglichen Dokumentation der verschiedenen Misteltherapien (adjuvant, palliativ, unterschiedliche Applikationsverfahren) wurde ein umfangreiches Dokumentationsmodul speziell für die Mistel in die QuaDoSta integriert. Durch diesen Ansatz gelang es die bisher größte systematisch erfasste Kohorte von 7591 Patienten über mehrere Jahre im NO zur Misteltherapie zu dokumentieren. Die Ergebnisse zeigen, wie bereits im EvaMed-Netzwerk beobachtet, dass die Mistelpräparate in allen Krebsstadien häufig zur Anwendung kommen. Die Häufigkeit des Einsatzes der einzelnen onkologischen Mistelpräparate (Abnobaviscum[®], Helixor[®], Iscador[®] und Iscucin[®]) in der AM weicht deutlich vom Muster ab, welches die allgemeinen Verkaufszahlen der Mistel in Deutschland zeigen und spiegelt somit den sehr spezifischen Einsatz der Mistel innerhalb der AM wieder. Im NO wurden die Präparate Abnobaviscum[®], Helixor[®] und Iscador[®] annähernd gleich häufig verordnet, was von den sonstigen Abverkaufszahlen in Deutschland deutlich abweicht (Iscador > Helixor > Abnobaviscum; Arzneimittelreport 2005 – 2008 (215, 216)). Das Iscucin[®] - Präparat wurde nur sehr marginal bei Krebspatienten eingesetzt und aus der EvaMed Kohorte ist ersichtlich, dass dieses Präparat eher als immunmodulierende Substanz bei Autoimmunerkrankungen oder Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises angewendet wird.

Interessant sind die unterschiedlichen Applikationsweisen für die Misteltherapie. Einzig zugelassene Form ist für die drei am häufigsten applizierten Mistelpräparate die subkutane

Form. Bis zu 8 % der Applikationen im NO waren intravenös oder intratumorale Mistelapplikationen, was einen sog. Off-label-use darstellt.

Eine Besonderheit der Mistelpräparate ist deren unterschiedliche Herkunft von verschiedenen Wirtsbaumarten, was zu sehr unterschiedlichen Zusammensetzungen verschiedener Inhaltsstoffe führt (z.B. Mistellektingehalt etc). Die unterschiedlichen Wirtsbaummisteln werden bei den verschiedenen Präparaten unterschiedlich homogen im NO verwendet. Für das Abnobaviscum stellt sich eine sehr klare Organzuordnung bei dem Präparat mit seinen unterschiedlichen Wirtsbäumen dar (z. B. Mammakarzinom überwiegend Mali, CRC Fraxini oder Quercus etc), hingegen beim Helixor diese Organspezifität am geringsten ausgeprägt war. Ob diese Organspezifität bei Abnobaviscum mit den am stärksten differierenden Zusammensetzungen bzgl. den Mistellektinen bei den verschiedenen Wirtsbäumen zu tun hat und dem bei Helixor relativ zum Abnobaviscum-Präparat geringeren Inhaltsunterschieden kann nur spekuliert werden. Bei der geringen Anzahl an Zentren in dem NO kann dies aber auch Ausdruck spezifischer Präferenzen in den NO-Zentren sein.

Die im NO dokumentierte Verträglichkeit der Mistel war gut und unterschied sich nicht von den Pharmakovigilanzdaten aus der EvaMed-Kohorte.

4.3.2 Die Kohorte des kolorektalen Karzinoms im NO

Bei der Subkohorte zum kolorektalen Karzinom aus dem NO wurden 866 Patienten bzgl. einer Misteltherapie ausgewertet. Diese Auswertung muss als präliminär angesehen werden, da für sichere Aussagen eine größere Kohorte benötigt wird, die die Stadienabhängigkeit differenziert berücksichtigen kann. Ferner muss für eine sichere Aussagen zum Misteleffekt der Confounder der teilweise retrospektiven Erschließung der eingeschlossenen Patienten eliminiert werden. In der NO-Kohorte wurden alle Patienten mit einer Krebserkrankung ab dem Zeitpunkt des Aufsuchens eines der NO-Zentren dokumentiert und dabei die onkologische Vorgeschichte retrospektiv teilweise retrospektiv erfasst.

Vergleicht man diese Subkohortenanalyse mit randomisierten Studien bei kolorektalen Karzinomen, so fällt die schlechte Überlebenszeit, bezogen auf die frühen Stadien, auf. Dies ist ein nicht seltener Effekt von Registerdaten gegenüber Daten aus RCTs, da durch fehlende Ein- und Ausschlusskriterien die Heterogenität höher ist. Ferner stellt der hohe Anteil an dokumentierten Patienten aus dem stationären Bereich auch ein Bias dar, da das Hauptrekrutierungszentrum eine der größten Palliativstationen Deutschlands hat und davon auszugehen ist, das sich dadurch ein Negativbias an Krankheitsverläufen ergeben kann. Ferner wird die postoperative Therapie des kolorektalen Karzinoms mit der adjuvanten Chemotherapie vorwiegend in einem ambulante Versorgungsetting durchgeführt, so dass allein der hohe Anteil an Krankenhäusern, die primär die Patienten in das NO einschlossen einen Negativbias bedingen kann. Die Ergebnisse aus den primär im Stadium UICC III und IV in die NO-Kohorte eingeschlossene Patientenverläufen entspricht den üblichen Verlaufsdaten aus RCTs schon eher.

Die Ergebnisse bei längerem Gebrauch der Mistel als Adjuvans von mindestens 60 bzw. 90 Tagen mit einem Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit nur einer Standardtherapie bei UICC Stadium III und IV sind zwar signifikant, müssen aber bei nicht-randomisierten Studien mit Vorsicht bewertet werden, da Versorgungsforschungsdaten, die aus einer Versorgungsrealität heraus erhoben wurden, gut geeignet sind für die Bewertung von

Nutzeneffekten, weniger aber von Wirksamkeiten (120). Etwas erhärtet werden diese Daten durch die Cox-Regressionsanalyse der Überlebenszeit und der Adjustierung der Gruppen.

Bezüglich des rezidivfreien Überlebens, wo nach Geschlecht, Alter und Anzahl der Chemotherapien, wie auch der Misteltherapiedauer die Hazardfunktion berechnet wurde ergab sich kein Vorteil für die Misteltherapierten Kohorten. Zur Frage der Lebensqualitätsverbesserung konnten in dieser Kohorte keine Aussage durchgeführt werden, da keine spezifischen Lebensqualitätserhebungen systematisch vorgenommen wurden.

Weitere Absicherungen dieser präliminären Daten muss durch prospektive Studien in Zukunft erfolgen.

4.4 Evaluation eines Schulungskonzeptes für Pharmakovigilanzsysteme

Die prospektive, multizentrische Studie in der ambulanten Versorgung in Deutschland zeigt die Effekte der Schulungsintervention bezüglich Qualität und Quantität von UAW-Meldungen durch die niedergelassenen Ärzte. Nach der Teilnahme an der Intervention konnte eine signifikante Verbesserung des Meldeverhaltens der Ärzte beobachtet werden. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Intervention die Aufmerksamkeit und das Erkennen der Ärzte für UAWs erhöht hat und dass es ihnen gelungen ist, die Kenntnisse, die sie in den Einzelschulungen erlangt haben, in der täglichen Praxis umzusetzen. Die Wirkung der Schulung war jedoch zeitlich begrenzt.

Die erhöhte Aufmerksamkeit der Ärzte bzgl. UAWs zeigte sich in der deutlich höheren Anzahl an UAW-Meldungen sofort nach Erhalt des ersten Newsletters. Während der 16 folgenden Monate nach der Intervention war die Rate der UAW-Meldungen höher als vor der Intervention. In der Folge sank die Rate jedoch wieder auf ein durchschnittliches Niveau und veränderte sich bis zum Ende der Studie nicht mehr. Ähnliche Ergebnisse weisen auch die Studien von Figueiras et al. auf, der die Effektivität von Schulungsbesuchen zur Verbesserung des UAW-Meldeverhaltens von Ärzten untersuchte. Der maximale Effekt in ihrer Studie wurde während der ersten vier Monate nach Intervention gemessen, die Unterschiede blieben in den ersten 12 Monaten statistisch signifikant (63). In einer Studie zur Schulungsinitiative in der Medikamentensicherheit fanden Bracci et al., dass die Schulungen die Quantität und Qualität der UAW-Meldungen erhöhten, der Effekt war jedoch ebenfalls nur von kurzer Dauer (24).

In der Literatur wird die Wissenslücke bzgl. UAWs durch ein Underreporting erklärt (16, 58, 169). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Ärzte im bemerkenswert hohen Grad fähig waren, ihre Kenntnisse aus der Einzelschulung in die Praxis umzusetzen. Dies zeigt sich im Anstieg der Vollständigkeit der UAW-Meldungen von 80,3% vor Intervention auf 90,7% nach Intervention. Ein klarer Verbesserungsbedarf besteht jedoch für das Item „Schweregrad nach WHO-ART“, da dieses auch nach Intervention nur bei 59% der UAW-Meldungen vollständig ausgefüllt war.

Ein Schwerpunkt der Schulungsintervention war die Bewertung der Kausalität der UAWs. Nach der Intervention zeigte sich eine Verbesserungen in diesem Bereich in der Verschiebung

der Dominanz von Meldungen mit „sicherer“ Kausalität (bedeutet positive Reexposition mit Auftreten dergleichen UAW) zu Meldungen in denen der Kausalitätszusammenhang mit „wahrscheinlich“ oder „möglich“ eingestuft wurde. Die vorliegende Studie gibt ferner einen Einblick in UAW-Meldungen bei CAM. Interessanterweise führte die Schulung nicht zu einer Erhöhung der CAM-assoziierten UAW-Meldungen, sondern zu einer Verdreifachung der nicht mit CAM assoziierten UAWs. Dieses kann in zweierlei Hinsicht interpretiert werden. Erstens, der Fokus der Aufmerksamkeit lag bereits vor der Schulung auf dem CAM-Sektor, da bekannt war, dass gerade diese Arzneimittel einer Sicherheitsanalyse unterworfen werden sollen. Zweitens, bei den Patienten und selbst bei den CAM-Ärzten könnte es sich um die Überzeugung handeln, dass CAM „natürlich“ ist und deswegen sicher (186), was zu einem Underreporting von UAWs bei pflanzlichen Arzneimitteln führen kann (16). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen jedoch auch, dass keine der mit CAM assoziierten UAWs schwerwiegend war. Die sehr niedrige Rate schwerwiegender UAWs mag eine Erklärung für die niedrige UAW-Meldungsrate von CAM-Ärzten sein.

Meldesysteme für Spontanmeldungen wurden entwickelt, um schwerwiegende, seltene und unerwartete UAWs zu entdecken. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass der Anteil an erwarteten UAWs nach der Schulungsintervention größer war. Erwartete bzw. bekannte UAWs können genutzt werden um die Sicherheit eines Arzneimittels besser bewerten zu können, jedoch werden diese oft nicht von den Ärzten gemeldet, da es nach ihrer Meinung wichtiger ist neue Informationen zu melden.

Cosentino et al. empfehlen, Pharmakovigilanz als ein feststehendes Thema in kontinuierliche Schulungsprogramme aufzunehmen (40). Die EvaMed-Daten des Pharmakovigilanznetzes legen nahe, dass eine kontinuierliche Schulung ein wichtiges Instrument für die Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte für UAWs ist. Aufgrund dieser und der Ergebnisse von Figueiras (63) ist eine jährliche Wiederholung der Schulungen zu empfehlen, da die Melderate wieder deutlich abnimmt und dies ein Hinweis auf eine sinkende Aufmerksamkeit ist.

Bis heute werden UAWs hauptsächlich von Ärzten gemeldet, aber Pflegepersonal und Apotheker können ebenfalls eine wichtige Rolle spielen (15, 111, 247). Herdeiro et al. zeigten, dass in einem ähnlichen Interventionsprogramm mit Apothekern, die Quantität und Relevanz der UAW-Meldungen verbessert wurden (111).

Limitationen der Studie sind die fehlende Abschätzung für Langzeiteffekte von wiederholten Interventionen. Ob durch wiederholte Interventionen immer wieder ein großer Lerneffekt und eine Aufmerksamkeitssteigerung für UAW erreicht werden kann, muss offen bleiben. Die Motivation zur Meldung von bekannten und damit erwarteten UAWs auch für geringe Schweregrade muss hoch sein, um diese aktiv gemeldet zu bekommen. Motivationsanalysen lassen sich aus der durchgeführten Studie nicht ableiten, da eine differenzierte Abfrage der intrinsischen und extrinsischen Motivationsfaktoren während der Studie nicht erfolgte.

Aus der Studie kann geschlossen werden, dass die UAW-Melderate in Pharmakovigilanzsystemen durch Schulung der Ärzte signifikant gesteigert werden kann und sich hohe Melderaten auch für nicht-schwerwiegende UAWs für ca. ein Jahr ergeben, dann aber wieder abfallen, so dass kontinuierliche Schulungen in jährlichen Abstand zu fordern sind.

4.5 Prospektive Beobachtungsstudie zur Verordnung und UAW Beurteilung im EvaMed Netzwerk bei Asteraceae-haltigen Arzneimitteln

Die vorliegende prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie mit einer großen Stichprobe von Kindern und Erwachsenen, die von niedergelassenen Ärzten unter Alltagsbedingungen behandelt wurden und auf Anthroposophische Medizin spezialisiert sind, zeigt, dass Asteraceae-haltige Arzneimittel häufig im Rahmen der anthroposophischen Behandlung eingesetzt werden. Dabei ist der Einsatz der Korbblütler bei Kindern ausgeprägter als bei Erwachsenen.

Die am häufigsten verschriebene Asteraceae war *Matricaria recutita* (Echte Kamille), gefolgt von *Calendula officinalis* (Ringelblume), *Arnica montana* und *Echinaceae spp.*. *Matricaria recutita* wurde in der Behandlung von Erkrankungen des Mittelohrs, der Mundhöhle, der Speicheldrüse, der Kiefer und bei Infekten der oberen Atemwege eingesetzt. In der gesamten Probandengruppe von 18.830 Patienten, die Asteraceae-haltige Arzneimittel bekamen, wurden keine schwerwiegenden (serious) unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) beobachtet. In der Fokus-Gruppe von 6.961 Patienten bei denen auch nicht-schwerwiegende (non serious) UAWs beobachtet wurden, traten insgesamt 11 nicht-schwerwiegende UAWs auf (Häufigkeit = 0,16%). In dieser Subgruppe wurden UAWs nur für *Echinaceae spp.*, *Calendula officinalis*, *Matricaria recutita*, *Artemisia abrotanum*, *Arnica montana*, *Silybum marianum*, *Taraxum officinale* und *Solidago virgaurea* beobachtet. Die meisten der gemeldeten UAWs wurden als unerwartet klassifiziert und wurden mit der Haut und subkutanen Gewebesymptomen in Zusammenhang gebracht. Die Analyse der PRRs hat jedoch keine Signale von UAWs ergeben und die Analyse der RRs keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für UAWs.

Die EvaMed-Kohortenstudie ist die erste, die eine systematische Übersicht über die Verordnungen und UAWs von Asteraceae-haltigen Arzneimitteln in einer großen Kohorte gibt. Der Ansatz basiert auf der innovativen QuaDoSta PostgreSQL Datenbank, die bereits erfolgreich bei der Erfassung und Bewertung der Verordnungen bei Infektionen der Atemwege (31) und in der Onkologie (129, 207) eingesetzt wurde. Im Gegensatz zu anderen Methoden mit denen epidemiologische Beobachtungsstudien von UAWs und Verordnungsmustern in der komplementären ambulanten Versorgung (32,33) durchgeführt werden, verfügt die QuaDoSta über Schnittstellen zu den gängigen Praxisverwaltungsprogrammen und kann komplett in die tägliche Praxis-Routine integriert werden. Dadurch konnte der typische Fragebogen-Bias mit Doppelseitigen oder fehlenden Daten vermieden werden und eine hohe externe Validität sichergestellt werden. Obwohl die Akzeptanz für Informationstechnologie in den letzten Jahren insgesamt sehr gestiegen ist (34), gibt es jedoch immer noch Akzeptanzprobleme bei manchen Ärzten und jede Datenquelle hat damit ihre besonderen Einschränkungen (35).

Eine Haupteinschränkung der vorliegenden Studie war die Beurteilung der Kausalität der UAWs, die in einigen Fällen aufgrund einer hohen Rate an Polymorbidität, Co-Medikation und einer unklaren Symptomatik schwer zu beurteilen war. Insbesondere, war es schwierig eine valide Risikobewertung für kombinierte Präparate wie *Aquilinum comp.* (*Solidago virgaurea* und *Taraxacom officinale*) durchzuführen. Bei einem Patienten schien dies abdominelle Schmerzen hervorgerufen zu haben.

Aus diesem Grund haben wir uns für eine konservative Risikobewertung entschieden, was zu einer Überbewertung des tatsächlichen Risikos um den Faktor 2 führen kann. Obwohl unsere

Stichprobe groß war, wäre es hilfreich eine noch größere Stichprobe zu haben um Hinweise auf seltene UAWs und weniger häufig verschriebene Arzneimittel zu entdecken.

Da Systeme für Spontanmeldungen im Allgemeinen einen Underreporting-Bias aufweisen (36), haben wir versucht die Compliance zu maximieren, indem wir alle teilnehmenden Ärzte in der besonderen Anwendung des QuaDoSta-Systems und in der Erkennung von UAWs geschult haben. Trotzdem ist auch bei den Ergebnissen aus dieser Kohorte eine Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl an UAWs nicht sicher ausgeschlossen.

Da alle an der Kohortenstudie teilnehmenden Ärzte über eine zusätzlichen Fortbildung zum „Anthroposophischen Arzt“ verfügen, ist es wahrscheinlich, dass sie eher pflanzliche Arzneimittel verschreiben (und dies dokumentieren) als Schulmediziner. Ebenso kann es sein, dass ein möglicher Bias produziert wird, weil anthroposophische Ärzte möglicherweise weniger UAWs bei anthroposophischen oder pflanzlichen Arzneimittel melden, da sie diesen medizinischen Ansatz favorisieren und die Überzeugung haben, diese Medikamente seien sicherer als konventionelle Arzneimittel.

Dies wiederum führt zu einem weiteren möglichen Bias: Obwohl die Ärzte instruiert waren verdächtige UAWs zu melden, ist es denkbar, dass sie ihr Aufmerksamkeit nur auf UAWs gelenkt haben, die sie erwartet haben, wie z.B. allergische Reaktionen. Das Ausbleiben unerwarteter UAWs könnte ein Resultat sein. Außerdem waren alle 11 UAWs, die für Asteraceae-haltige Arzneimittel gemeldet wurden, in der Kausalitätsbewertung als *möglich* oder *möglich/wahrscheinlich* eingestuft, was nahe legt, dass die Ärzte nur in den Fällen UAWs meldeten, in denen sie sich über den kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel sicher waren. Insgesamt bewerteten nur 14 von allen 344 Meldungen den kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als „unwahrscheinlich“ oder „nicht bewertbar/nicht klassifizierbar“. Deswegen mag es unrealistisch sein, Meldungen über unerwartete UAWs aus Allgemeinarztpraxen zu erwarten (37).

Eine weitere Einschränkung der Studie ist die Tatsache, dass Asteraceae-haltige Arzneimittel in Deutschland nicht nur von anthroposophischen Ärzten, sondern auch von anderen Ärzten und Apothekern verordnet werden. Deswegen können unsere Ergebnisse nur unter Berücksichtigung des besonderen Settings betrachtet werden und es können keine allgemeinen Schlussfolgerung zur Sicherheit der Asteraceae abgeleitet werden. Letztendlich hat vom pharmakologischen Gesichtspunkt aus jede Pflanze ihr eigenes chemisches Profil und unterschiedliche Pflanzenteile können unterschiedliche Wirkstoffe beinhalten. Obwohl es Ähnlichkeiten innerhalb bestimmter Arzneimittelgruppen gibt, ist eine Generalisierbarkeit anhand unterschiedlicher Präparate immer problematisch.

In Übereinstimmung mit der Literatur waren *Matricaria recutita* und *Calendula officinalis* die am häufigsten verschriebenen Arzneimittel um verschieden Infekte sowie Erkrankungen der Atemwege und orale Symptome zu behandeln. Überraschenderweise wurde *Echinaceae*, dass im Allgemeinen als Wirkstoff betrachtet wird, der die adaptiven Immunfunktionen stärkt (38) für eine große Zahl unterschiedlicher Indikationen verschrieben, einschließlich Ekzeme und Dermatitis.

Wie erwartet wurde *Arnica montana*, welches in verschiedenen Studien als effektiv in der Behandlung von Osteoarthritis bewertet wurde, für Arthropathien und Rückenschmerzen, vor allem bei LWS-Syndrom, verordnet (19,39).

Petasites hybridus wurde als effektive Prophylaxe gegen Migräne (40), Asthma (41) und Bronchitis (42) beschrieben. In der Anthroposophischen Medizin wird *Petasites hybridus* die Fähigkeit zugeschrieben, die rhythmischen Interaktionen zwischen mentalen und physischen Komponenten des menschlichen Körpers zu harmonisieren, insbesondere bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege (z.B. akute und chronische Bronchitis, Bronchopneumonie und Asthma). Die EvaMed-Daten zeigen, dass *Petasites hybridus*-haltige Arzneimittel tatsächliche für diese Indikationen verschrieben werden: in der vorliegenden Studie wurde *Petasites hybridus* am häufigsten als Hustensaft oder Einreibung verschrieben.

In der EvaMed-Studie war das Verordnungsverhalten bei Asteraceae ähnlich wie bei Noonan et al. (43) für *Echinaceae spp.* und *Matricaria recutita* und bei Alves und da Silva (44) für *Matricaria recutita* beschrieben. Beide Forschergruppen fanden Verschreibungsraten, die denen unsere Analyse gleichkommen. Jedoch ist die EvaMed-Studie zum Asteraceae-Verordnungsverhalten nach unserem Kenntnisstand, die erste Studie die UAWs und Verordnungsmuster von Asteraceae bei älteren Patienten beschreibt. Zukünftige Studien zu pflanzlichen Arzneimitteln bei älteren Patienten, können helfen zu klären, ob die Verschreibungsmuster in dieser Gruppe von denen anderer Populationen abweichen.

In Übereinstimmung mit kürzlich veröffentlichten Untersuchungen betrafen die meisten in dieser Studie beobachteten UAWs Hauterkrankungen und subkutane Gewebestörungen. Jedoch hat die PRR-Analyse gezeigt, dass Kombinationspräparate von Asteraceae haltigen Arzneimitteln überproportional häufig UAWs an der Haut verursachen. Trotz des häufigen Gebrauchs dieser Arzneimittel in der ambulanten Versorgung sind pharmakoepidemiologische Daten zu dieser Pflanzenfamilie noch selten und Einzelfälle einer Kontaktsensitivität wurden, insbesondere für *Arnica montana* und *Matricaria recutita*, (45) berichtet. Wie Paulsen (15) in einer Studie über Kontaktsensitivität bei Asteraceae-haltigen pflanzlichen Arzneimitteln und Kosmetika anmerkt, kann alle andere Evidenz als anekdotisch betrachtet werden. Außerdem können allergische Reaktionen auch durch Kreuzreaktionen zwischen Asteraceae und anderen Umweltallergenen getriggert werden (3,46).

Es kann angenommen werden, dass verdünnte Arzneimittel im Vergleich zu unverdünnten Arzneimitteln weniger UAWs hervorrufen, weil erstere nur sehr kleine Quantitäten der Wirksubstanzen enthalten. Bei Patienten, die Asteraceae-haltige Arzneimittel in Form phytotherapeutischer Präparationen bekamen, wurden keine UAWs beobachtet. Dagegen wurden bei Patienten die homöopathische Präparate erhielten, 11 UAWs beobachtet. Ferner ergab der Vergleich zwischen homöopathischen Präparationen der Verdünnungsstufen $< D4$ und $\geq D4$ keine relevanten Unterschiede.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Auf der Grundlage einer eigens entwickelten webbasierten Informationsplattform wurde ein Netzwerk innerhalb der Anthroposophischen Medizin bei niedergelassenen Allgemein- und Fachärzten sowie in Kliniken errichtet. In dem EvaMed-Netzwerk konnte die größte Kohorte innerhalb der komplementären bzw. integrativen Medizin in Deutschland in ihrer Versorgungsrealität erfasst werden. Dadurch gelang es, das Indikationsspektrum umfangreicher Arzneimittel ohne Indikationsgebiet (sog. registrierte Arzneimittel) zu ermitteln, Therapiekonzepte in ihrer Zusammensetzung zu erfassen und Vergleiche zu konventionellen Therapieregimen zu ziehen. Durch spezielle Subgruppenanalysen konnten spezifische Altersgruppen, wie Kinder, Erwachsene und Alte bzw. Hochbetagte in ihrer Versorgungsrealität durch die AM im Vergleich zu konventionell behandelten Kohorten charakterisiert und mit deutschen Durchschnittskohorten verglichen werden.

Ein wesentliches Ergebnis dieser Analysen ist die Feststellung, dass die Versorgungsrealität in der AM einem integrativen Medizinmodell entspricht, d.h. konventionelle und komplementäre Therapieansätze in einer ‚best practice‘ zur Anwendung kommen. Dabei entspricht der konventionelle Arzneitherapieansatz in hohem Maße den derzeitigen Leitlinien (z. B. bei Atemwegsinfektionen, Hypertonie etc.) und wird meist durch Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen (Anthroposophika, Homöopathika und Phytotherapeutika) ergänzt.

Durch Etablierung eines Pharmakovigilanznetzes konnte die Arzneimittelsicherheit umfangreicher Arzneimittelgruppen der besonderen Therapierichtung, insbesondere der Anthroposophika, bestimmt werden. Durch ein spezielles Schulungsprogramm für die Ärzte konnte der Anteil der Meldungen deutlich erhöht werden. Die Effektivität und Nachhaltigkeit solcher Schulungsprogramme für Pharmakovigilanznetze wurde evaluiert.

Im Netzwerk Onkologie (NO) werden anthroposophische Kliniken und onkologische Schwerpunktpraxen in der onkologischen Versorgungsrealität in der AM erfasst. Dabei zeigt sich, dass auch in der Onkologie ein integratives Therapiemodell mit konventionellen onkologischen Therapiestandards, ergänzt um adjuvante komplementäre bzw. anthroposophische Therapien der Versorgungsrealität entspricht. Am häufigsten kommt bei den komplementären Therapien in der Onkologie die Misteltherapie zum Einsatz. Präliminäre Analysen deuten auf einen positiven Effekt einer Misteltherapie bzgl. Lebensqualität und Überlebenszeit hin.

Durch Kohortenvergleiche konnten Arzneimitteleinsatz und Indikationen, Effektivität, Sicherheit und Nebenwirkungsspektren unterschiedlicher Therapiekonzepte in der Alltagsversorgung der AM bei Kindern, Erwachsenen und Älteren/Hochbetagten ermittelt und mit deutschen Durchschnittskohorten verglichen werden.

Das EvaMed-Projekt als Netzwerk zur Erfassung der Versorgungsrealität für eine der drei besonderen Therapierichtungen hat die Machbarkeit eines solchen Projektes in der Versorgungsforschung bestätigt, so dass diese Struktur auch auf homöopathische und natur- bzw. erfahrungsheilkundlich arbeitende Ärztenetzwerke (stellvertretend für die Phytotherapie) übertragen und ausgebaut werden soll. Gerade im Bereich der Homöopathie handelt es sich ebenfalls weitgehend um registrierte Arzneimittel ohne Indikation, so dass sich hier analoge

Fragestellungen ergeben. Ebenso soll das Pharmakovigilanzprojekt auf die homöopathische und phytotherapeutische Therapierichtungen ausgeweitet werden.

Weitere Perspektiven des EvaMed Netzwerkes und seiner Erweiterung auf die beiden anderen besonderen Therapieverfahren (Homöopathie und Phytotherapie) liegen im sog. Data Mining. Dabei können direkte, wie auch indirekte Kohortenvergleichsstudien durchgeführt werden. Beim Data Mining erfolgt der Datenabgleich der eigenen Daten aus der Kohorte durch andere Sekundärdatenbanken (z. B. Krankenkassendaten) mittels Mapping von entsprechenden Items und Parametern, wie dies bereits im EvaMed Projekt an einzelnen Beispielen (z. B. arterielle Hypertonie mit Abgleich der Daten von der GEK) erfolgte. Ferner sind weitere Kohortenvergleichsuntersuchungen, insbesondere auch zwischen den verschiedenen besonderen Therapierichtungen, wie auch zu konventionell behandelten Kohorten, geplant. Darüber hinaus lassen sich gut Behandlungskostenvergleiche verschiedener Diagnosespezifischer Behandlungskonzepte evaluieren, da sämtliche abrechnungsrelevanten Datensätze im BDT Dateiaustauschformat im EvaMed Netzwerk vorliegen und leicht mit Krankenkassendaten abzugleichen sind.

Perspektivisch soll das elektronische Netzwerk als IT-Plattform für prospektive Interventions- und Kohortenvergleichsstudien als Studienwerkzeug genutzt werden. Dazu wurde die QuaDoSta bereits zu einer Studiensoftware ausgebaut. Auch die Pharmakovigilanzzentrale des EvaMed Netzwerkes wurde dafür bereits erweitert, um im Sinne eines Assessmentcenters (siehe Kap. 1.2.2.4) Patientenbefragungen parallel zu den ärztlichen Evaluationen vornehmen zu können, so dass diese Leistung nicht durch die Netzwerkärzte organisiert werden muss. Ferner sind Patientenevaluationen unabhängig vom behandelnden Arzt leichter systematisch zu erheben und aussagekräftiger, weil außer der Einverständniserklärung des Patienten, der behandelnde Arzt keine spezifische Leistung für eine solche Patientenbefragung erbringen muss und der Patient einem geringeren Bias der Gefälligkeitsauskunft unterliegt.

In der Onkologie konnte mit dem Netzwerk Onkologie (NO) gezeigt werden, dass die IT-Plattform als epidemiologisches und klinisches Krebsregister mit sämtlichen Items der Dt. Krebsgesellschaft (DKG) und darüber hinausgehend für spezielle Module (z.B. Misteltherapie) im praktischen Alltag, bis hin zur Krebsregistermeldung (GKR), geeignet und einsetzbar ist. Auswertungen der großen Kohorte aus dem NO erbrachten ein integratives onkologisches Konzept in der AM mit hohem Misteltherapieanteil bei parallel durchgeführter Standardtherapie. Subgruppenanalysen erlauben stadienabhängige Therapieverläufe und Kaplan-Meier-Absterberatenabschätzungen bei den verschiedenen Tumorentitäten im Vergleich zu den Standardtherapieregimen.

Die im NO benutzte IT-Plattform wurde bereits im Tumorzentrum Spandau in Berlin (heute Tumorzentrum gemeinnütziger & konfessionellen Krankenhäuser in Berlin; TZGKB), einem Zusammenschluss von acht Berliner Krankenhäusern eingeführt und dient der gemeinsamen GKR-Meldung. Das NO wird derzeit auf weitere europäische Länder und Südamerika (Brasilien, Argentinien und Chile) ausgeweitet, dank einfacher Übertragbarkeit und Multilingualität.

6. Literaturverzeichnis

1. Kompetenznetze in der Inneren Medizin. Der Internist 45 (4), 2004.
2. PhOSCo-the Pharma Open Source community. Vol. 2006: Penguin Trials Ltd, 2006.
3. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med 321 (6): 406-12, 1989.
4. Selfhtml Version 8.1.1. Reguläre Ausdrücke. . updated 2005 Nov 24 ed: Available from: <http://de.selfhtml.org/perl/sprache/regexpr.htm> 2005.
5. Therapie bei Vorhofflimmern - mit Kanonen auf Spatzen? Arzneimittelblatt 34: 89, 2000.
6. WHO Uppsala Monitoring Centre: Safety monitoring of medical products. Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre, 2000.
7. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse: Panel-Basisstatistik. Vol. 2008: <http://www.zi-berlin.de/morbilitaetsanalyse/downloads/ADT-Panel-version3.pdf>, 2007.
8. Albanil Ballesteros MR, Calvo Rey C, Sanz Cuesta T. [Changes in antibiotics prescription in primary care]. An Esp Pediatr 57 (5): 420-5, 2002.
9. Alm J, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. Lancet 353 (9163): 1485-8, 1999.
10. Andre M, Vernby A, Odenholt I, Lundborg CS, Axelsson I, Eriksson M, Runehagen A, Schwan A, Molstad S. Diagnosis-prescribing surveys in 2000, 2002 and 2005 in Swedish general practice: consultations, diagnosis, diagnostics and treatment choices. Scand J Infect Dis 40 (8): 648-54, 2008.
11. Anlauf M. Arzneiverordnungs-Report 2006. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. in: Schwabe U, Paffrath D (Ed): Springer Verlag, p. 408-424, 2006.
12. Apothekerverbände ABD. Die Apotheke. Zahlen, Daten, Fakten 2007. www.abda.de/module/zdf2/images/thumb/1208250167.jpg: ABDA, 2007.
13. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold. Cochrane Database Syst Rev (3): CD000247, 2002.
14. Astin JA, Pelletier KR, Marie A, Haskell WL. Complementary and alternative medicine use among elderly persons: one-year analysis of a Blue Shield Medicare supplement. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 55 (1): M4-9, 2000.
15. Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. Pharmacoepidemiol Drug Saf 11 (8): 647-50, 2002.
16. Barnes J. Pharmacovigilance of herbal medicines : a UK perspective. Drug Saf 26 (12): 829-51, 2003.
17. Baurle P, Suter A, Wormstall H. Safety and effectiveness of a traditional ginkgo fresh plant extract - results from a clinical trial. Forsch Komplementmed 16 (3): 156-61, 2009.
18. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, Stewart A. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet 372 (9643): 1039-48, 2008.
19. Becker-Witt C, Ludtke R, Weissshuhn TE, Willich SN. Diagnoses and treatment in homeopathic medical practice. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 11 (2): 98-103, 2004.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L,

- Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358 (18): 1887-98, 2008.
21. Berg PA, Stein GM. Rolle des Immunsystems bei der Tumorabwehr. In: Scheer R, Becker H, Berg PA, eds. *Grundlagen der Misteltherapie*. Stuttgart: Hippokrates Verlag, pp. 151-169, 1996.
 22. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003120, 2007.
 23. Bormann C. Theoretische Aspekte und Ansatzpunkte der Versorgungsforschung. In: Janßen C, Borgetto B, Heller G, eds. *Medizinsoziologische Versorgungsforschung - Theoretische Ansätze, Methoden, Instrumente und empirische Befunde*. Vol. 1. Weinheim und München: Juvena, pp. 15-17, 2007.
 24. Bracchi RC, Houghton J, Woods FJ, Thomas S, Smail SA, Routledge PA. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. *Br J Clin Pharmacol* 60 (2): 221-3, 2005.
 25. Brown DW, Taylor R, Rogers A, Weiser R, Kelley M. Antibiotic prescriptions associated with outpatient visits for acute upper respiratory tract infections among adult Medicaid recipients in North Carolina. *N C Med J* 64 (4): 148-56, 2003.
 26. Bundesamt S, ed. *Todesursachen in Deutschland*. Vol. 12. Wiesbaden, 2004.
 27. Bussing A, Ostermann T, Majorek M, Matthiessen PF. Eurythmy Therapy in clinical studies: a systematic literature review. *BMC Complement Altern Med* 8: 8, 2008.
 28. Carlsson M, Arman M, Backman M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. A Five-year Follow-up of Quality of Life in Women with Breast Cancer in Anthroposophic and Conventional Care. *Evid Based Complement Alternat Med* 3 (4): 523-31, 2006.
 29. Carnap R. *Der logische Aufbau der Welt*. Berlin: Ullstein Verlag, 1928.
 30. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 357 (9271): 1851-3, 2001.
 31. Chan DC, Hao YT, Wu SC. Characteristics of outpatient prescriptions for frail Taiwanese elders with long-term care needs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18 (4): 327-34, 2009.
 32. Chen YY, Huang CT, Yao SM, Chang YC, Shen PW, Chou CY, Li SY. Molecular epidemiology of group A streptococcus causing scarlet fever in northern Taiwan, 2001-2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 58 (3): 289-95, 2007.
 33. Cheraghali AM, Idries AM. Availability, affordability, and prescribing pattern of medicines in Sudan. *Pharm World Sci* 31 (2): 209-15, 2009.
 34. Cherniack EP, Ceron-Fuentes J, Florez H, Sandals L, Rodriguez O, Palacios JC. Influence of race and ethnicity on alternative medicine as a self-treatment preference for common medical conditions in a population of multi-ethnic urban elderly. *Complement Ther Clin Pract* 14 (2): 116-23, 2008.
 35. Cherniack EP, Senzel RS, Pan CX. Correlates of use of alternative medicine by the elderly in an urban population. *J Altern Complement Med* 7 (3): 277-80, 2001.
 36. Cheung CK, Wyman JF, Halcon LL. Use of complementary and alternative therapies in community-dwelling older adults. *J Altern Complement Med* 13 (9): 997-1006, 2007.
 37. Chung A, Perera R, Brueggemann AB, Elamin AE, Harnden A, Mayon-White R, Smith S, Crook DW, Mant D. Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study. *Bmj* 335 (7617): 429, 2007.

38. Coca V, Nink K, Schröder H. Arneiverordnungen nach Alter und Geschlecht In: Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneiverordnungs-Report 2007. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare.*: Springer Verlag, pp. 919-1044, 2007.
39. Corn M, Rudzinski K, Cahn M. Corn M, Rudzinski KA, Cahn MA: Bridging the gap in medical informatics and health services re- search: workshop results and next steps. *J Am Med Inform Assoc* 2002;9:140–143. *J Am Med Inform Assoc* 9: 140-143, 2002.
40. Cosentino M, Leoni O, Banfi F, Lecchini S, Frigo G. Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in a Northern Italian district. *Pharmacol Res* 35 (2): 85-8, 1997.
41. Creutzig U, Zimmermann M, Hannemann J, Kramer I, Herold R, Henze G. [Quality management within the competence network of paediatric oncology and haematology]. *Klin Padiatr* 215 (6): 338-40, 2003.
42. Cucinotta G, Mazzaglia G, Toscano MA, Arcoraci V, Tempera G, Salmeri M, Rosignoli M, Bottaro G, Boccazzi A, Nicoletti G, Caputi AP. Exploring the variability in antibiotic prescribing profiles among paediatricians from two different areas of Italy. *Pharmacol Res* 45 (5): 369-74, 2002.
43. Cysarz D, Heckmann C, Kummell HC. [The effects of Cardiodoron on cardio-respiratory coordination--a literature review]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 9 (5): 292-7, 2002.
44. Dawson KP, McIlvenny S, Quinn S, Harron DW. Paracetamol prescribing--an epidemic? *Fam Pract* 13 (2): 179-81, 1996.
45. De With K, Schroder H, Meyer E, Nink K, Hoffmann S, Steib-Bauert M, Kammerer R, Ruess S, Daschner FD, Kern WV. Antibiotic use in Germany and European comparison. *Dtsch Med Wochenschr* 129 (38): 1987-92, 2004.
46. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA* 299 (15): 1833-5, 2008.
47. DeAngelis CD, Fontanarosa PB, Flanagan A. Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *JAMA* 286 (1): 89-91, 2001.
48. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD000023, 2000.
49. Dello Buono M, Urciuoli O, Marietta P, Padoani W, De Leo D. Alternative medicine in a sample of 655 community-dwelling elderly. *J Psychosom Res* 50 (3): 147-54, 2001.
50. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde K-uH-C. Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals. AWMF-Leitlinienregister Nr. 017/066. AWMF online, 2003.
51. Deveugele M, Derese A, De Bacquer D, van den Brink-Muinen A, Bensing J, De Maeseneer J. Consultation in general practice: a standard operating procedure? *Patient Educ Couns* 54 (2): 227-33, 2004.
52. Dicksved J, Floistrup H, Bergstrom A, Rosenquist M, Pershagen G, Scheynius A, Roos S, Alm JS, Engstrand L, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Jansson JK. Molecular fingerprinting of the fecal microbiota of children raised according to different lifestyles. *Appl Environ Microbiol* 73 (7): 2284-9, 2007.
53. Dörner K. *Der gute Arzt – Lehrbuch der ärztlichen Grundhaltung.* Stuttgart: Schattauer, 2001.

54. Doyne EO, Alfaro MP, Siegel RM, Atherton HD, Schoettker PJ, Bernier J, Kotagal UR. A randomized controlled trial to change antibiotic prescribing patterns in a community. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158 (6): 577-83, 2004.
55. Dudeck J, Wagner G, Grundmann E, Hermanek P, eds. *Basisdokumentation für Tumorkranke. Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis.* München, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag, p. 232, 1999.
56. Duncker K. *Zur Physiologie des produktiven Denkens.* Berlin: Springer Verlag, 1935.
57. E2A I. *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting:* www.ich.org, 2003.
58. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 48 (4): 623-7, 1999.
59. Ernst E. Anthroposophical medicine: a systematic review of randomised clinical trials. *Wien Klin Wochenschr* 116 (4): 128-30, 2004.
60. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10 (6): 483-6, 2001.
61. F.A.S.T. Gesellschaft für angewandte Software Technologie, mbH. *Kompetenznetze Deutschland. Vol. 2006.* München: Geschäftsstelle Kompetenznetze.de, 2006.
62. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child* 79 (3): 225-30, 1998.
63. Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA* 296 (9): 1086-93, 2006.
64. Fischer S, Kabelitz D, Musielski H, Scheer R, Scheffler A. Synergism between lectins and vesicles of *Viscum album L.*- detection by biochemical and immunological methods. *J Herb Pharmacother* 2 (1): 7-22, 2002.
65. Fischer S, Scheffler A, Kabelitz D. Reaktivierung von T-Lymphozyten gegenüber Mistelinhaltsstoffen. In: Scheer R, Becker H, Berg PA, eds. *Grundlagen der Misteltherapie.* Stuttgart: Hippokrates Verlag, pp. 213-223, 1996.
66. Fischer T, Fischer S, Kochen MM, Hummers-Pradier E. Influence of patient symptoms and physical findings on general practitioners' treatment of respiratory tract infections: a direct observation study. *BMC Fam Pract* 6 (1): 6, 2005.
67. Fleck L. *Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache – Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv.* Frankfurt: Suhrkamp, 1935.
68. Fonnebo V, Grimsgaard S, Walach H, Ritenbaugh C, Norheim AJ, MacPherson H, Lewith G, Launso L, Koithan M, Falkenberg T, Boon H, Aickin M. Researching complementary and alternative treatments--the gatekeepers are not at home. *BMC Med Res Methodol* 7: 7, 2007.
69. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? *Can Fam Physician* 51: 244-5, 2005.
70. Fransen GA, van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Muris JW, Laheij RJ, Numans ME, de Wit NJ, Samsom M, Jansen JB, Knottnerus JA. Pragmatic trials in primary care. Methodological challenges and solutions demonstrated by the DIAMOND-study. *BMC Med Res Methodol* 7: 16, 2007.
71. Friedel WE, Matthes H, Bock PR, Zanker KS. Systematic Evaluation of the Clinical Effects of Supportive Mistletoe Treatment within Chemo- and/or Radiotherapy Protocols and Long-Term Mistletoe Application in Nonmetastatic Colorectal

- Carcinoma: Multicenter, Controlled, Observational Cohort Study. *J Soc Integr Oncol* 7 (4): 137-45, 2009.
72. Fuchs C, Scriba PC. Warum eine Förderinitiative zur Versorgungsforschung der Ärzteschaft ? In: Kurth BM, ed. *Monitoring der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland, Konzepte, Anforderungen, Datenquellen*. Vol. Band 1. Köln: Deutscher Ärzteverlag, pp. 1-4, 2008.
 73. Garbe E. Nutzung von Sekundärdaten für ein Versorgungsmonitoring: zur Notwendigkeit einer Validierung. In: Kurth BM, ed. *Monitoring der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland, Konzepte, Anforderungen, Datenquellen*. Vol. Band 1. Köln: Deutscher Ärzteverlag, pp. 49-56, 2008.
 74. Gasse C, Hense HW, Stieber J, Doring A, Liese AD, Heller G, Keil U. Factors associated with differences in antihypertensive drug treatment: results from the MONICA Augsburg Population Surveys 1989/90 and 1994/95. *Soz Präventivmed* 47 (2): 128-42, 2002.
 75. Gesundheitswesen IfQuWi. *Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*. 2008.
 76. Girke M, Hoppe J, PF M, SN W. *Medizin und Menschenbild*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 2006.
 77. Göbel W, Glöckler M. *Kindersprechstunde: Ein medizinisch-pädagogischer Ratgeber*. Vol. 16. Edition. Stuttgart: Urachhaus, 2006.
 78. Gokce Kutsal Y, Barak A, Atalay A, Baydar T, Kucukoglu S, Tuncer T, Hizmetli S, Dursun N, Eyigor S, Saridogan M, Bodur H, Canturk F, Turhanoglu A, Arslan S, Basaran A. Polypharmacy in the elderly: a multicenter study. *J Am Med Dir Assoc* 10 (7): 486-90, 2009.
 79. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 278 (11): 901-4, 1997.
 80. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 365 (9459): 579-87, 2005.
 81. Gordon LA. Compositae dermatitis. *Australas J Dermatol* 40 (3): 123-8; quiz 129-30, 1999.
 82. Grobe T, H D, Schwartz F. *GEK-Report ambulant-ärztliche Versorgung 2007*. GEK-Edition Band 59 ed. St. Augustin: Asgard-Verlag, 2007.
 83. Grobe TG DH, Schwartz FW. *GEK-Report ambulant-ärztliche Versorgung 2008*. GEK-Edition Band 67 ed. St. Augustin: Asgard-Verlag, 2007.
 84. Grothey A, Düppe J, Hasenburg A, Voigtmann R. Anwendung alternativmedizinischer Methoden durch onkologische Patienten. *Dtsch. med. Wschr.* 123: 923 - 929, 1998.
 85. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens* 21 (7): 789-98, 2008.
 86. *Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs - Report of CIOMS Working Group III*. Geneva W, 1995. (Chapter 5, Good Safety Information Practices).
 87. Haake M, Muller HH, Schade-Brittinger C, Basler HD, Schafer H, Maier C, Endres HG, Trampisch HJ, Molsberger A. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic

- low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med* 167 (17): 1892-8, 2007.
88. Hach I, Rentsch A, Krappweis J, Kirch W. [Psychopharmaceutical prescriptions to older people. A comparison between patients in aged- and nursing homes, outpatient treatment with nursing care and outpatients without nursing care]. *Z Gerontol Geriatr* 37 (3): 214-20, 2004.
 89. Hamre HJ, Becker-Witt C, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthroposophic therapies in chronic disease: the Anthroposophic Medicine Outcomes Study (AMOS). *Eur J Med Res* 9 (7): 351-60, 2004.
 90. Hamre HJ, Fischer M, Heger M, Riley D, Haidvogel M, Baars E, Bristol E, Evans M, Schwarz R, Kiene H. Anthroposophic therapy of respiratory and ear infections. *Wien Klin Wochenschr* 117 (13-14): 500-1, 2005.
 91. Hamre HJ, Fischer M, Heger M, Riley D, Haidvogel M, Baars E, Bristol E, Evans M, Schwarz R, Kiene H. Anthroposophic vs. conventional therapy of acute respiratory and ear infections: a prospective outcomes study. *Wien Klin Wochenschr* 117 (7-8): 256-68, 2005.
 92. Hamre HJ, Glockmann A, Kienle GS, Kiene H. Combined bias suppression in single-arm therapy studies. *J Eval Clin Pract*, 2008.
 93. Hamre HJ, Glockmann A, Troger W, Kienle GS, Kiene H. Assessing the order of magnitude of outcomes in single-arm cohorts through systematic comparison with corresponding cohorts: an example from the AMOS study. *BMC Med Res Methodol* 8: 11, 2008.
 94. Hamre HJ, Kiene H. Studien zu Migräne, Bettnässen, Morbus Sudeck. *Der Merkurstab* 51 (3): 175, 1998.
 95. Hamre HJ, Kiene H, Kienle GS. Clinical research in anthroposophic medicine. *Altern Ther Health Med* 15 (6): 52-5, 2009.
 96. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Troger W, Willich SN, Kiene H. Use and safety of anthroposophic medications in chronic disease: a 2-year prospective analysis. *Drug Saf* 29 (12): 1173-89, 2006.
 97. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Wegscheider K, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthroposophic vs. conventional therapy for chronic low back pain: a prospective comparative study. *Eur J Med Res* 12 (7): 302-10, 2007.
 98. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Kienle GS, Willich SN, Kiene H. Health costs in patients treated for depression, in patients with depressive symptoms treated for another chronic disorder, and in non-depressed patients: a two-year prospective cohort study in anthroposophic outpatient settings. *Eur J Health Econ*, 2009.
 99. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Kienle GS, Willich SN, Kiene H. Outcome of anthroposophic medication therapy in chronic disease: A 12-month prospective cohort study. *Drug Des Devel Ther* 2: 25-37, 2009.
 100. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthroposophic art therapy in chronic disease: a four-year prospective cohort study. *Explore (NY)* 3 (4): 365-71, 2007.
 101. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthroposophic medical therapy in chronic disease: a four-year prospective cohort study. *BMC Complement Altern Med* 7: 10, 2007.
 102. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthroposophic therapy for chronic depression: a four-year prospective cohort study. *BMC Psychiatry* 6: 57, 2006.

103. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Eurythmy therapy in chronic disease: a four-year prospective cohort study. *BMC Public Health* 7 (147): 61, 2007.
104. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Health costs in anthroposophic therapy users: a two-year prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 6: 65, 2006.
105. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Rhythmical massage therapy in chronic disease: a 4-year prospective cohort study. *J Altern Complement Med* 13 (6): 635-42, 2007.
106. Hamre HJ, Witt CM, Kienle GS, Meinecke C, Glockmann A, Willich SN, Kiene H. Anthroposophic therapy for children with chronic disease: a two-year prospective cohort study in routine outpatient settings. *BMC Pediatr* 9: 39, 2009.
107. Hamre HJ, Witt CM, Kienle GS, Schnürer C, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthroposophic therapy for asthma: A two-year prospective cohort study in routine outpatient settings. *Journal of Asthma and Allergy* 2: 111-128, 2009.
108. Hänsch H, Fleck E. Vernetzung und integrierte Versorgung - Vor- und Nachteile aus medizinischer Sicht. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 48: 755-60, 2005.
109. Heitmann KU, Schweiger R, Dudeck J. Discharge and referral data exchange using global standards--the SCIPHOX project in Germany. *Int J Med Inform* 70 (2-3): 195-203, 2003.
110. Hennessy S. Disproportionality analyses of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13 (8): 503-4, 2004.
111. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf* 28 (9): 825-33, 2005.
112. Himmel W, Hummers-Pradier E, Kochen MM. Health services research in general practice. A new approach. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49 (2): 151-9, 2006.
113. Himmel W, Hummers-Pradier E, Kochen MM. [Health services research in general practice. A new approach]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49 (2): 151-9, 2006.
114. Hing E, Cherry DK, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2004 summary. *Adv Data* (374): 1-33, 2006.
115. Hoffmann JC, Zeitz M, Bischoff SC, Brambs HJ, Bruch HP, Buhr HJ, Dignass A, Fischer I, Fleig W, Folsch UR, Herrlinger K, Hohne W, Jantschek G, Kaltz B, Keller KM, Knebel U, Kroesen AJ, Kruis W, Matthes H, Moser G, Mundt S, Pox C, Reinshagen M, Reissmann A, Riemann J, Rogler G, Schmiegel W, Scholmerich J, Schreiber S, Schwandner O, Selbmann HK, Stange EF, Utzig M, Wittekind C. [Diagnosis and therapy of ulcerative colitis: results of an evidence based consensus conference by the German society of Digestive and Metabolic Diseases and the competence network on inflammatory bowel disease]. *Z Gastroenterol* 42 (9): 979-83, 2004.
116. Hölzer S, Wachter W, Dudeck J. [Patient-oriented, treatment-accompanying documentation as a basis for evaluation with medical oncology as an example]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 94 (9): 759-64, 2000.
117. Horneber M, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* 1 (2), 2008.

118. Hummers-Pradier E, Simmenroth-Nayda A, Scheidt-Nave C, Scheer N, Fischer T, Niebling W, Kochen MM. Medical care research based on family doctor routine data--are interface-communicated treatment data feasible? *Gesundheitswesen* 65 (2): 109-14, 2003.
119. ICH. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Terminology
120. Janßen C, Borgetto B, Heller G. Versorgungsforschung und Medizinische Soziologie. Eine Einleitung. In: Janßen C, Borgetto B, Heller G, eds. *Medizinische Versorgungsforschung Theoretische Ansätze, Methoden, Instrumente und empirische Befunde*. Vol. 1. Weinheim und München: Juventa, pp. 7-11, 2007.
121. Jelinski S, Parfrey P, Hutchinson J. Antibiotic utilisation in community practices: guideline concurrence and prescription necessity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 14 (5): 319-26, 2005.
122. Jeschke E, Buchwald D, Lüke C, M. T, Ostermann T, Matthes H. EvaMed-a prescription based electronic pharmacovigilance system in complementary medicine. *Forschende Komplementärmedizin* 14 (Supplement 1): 8, 2007.
123. Jeschke E, Luke C, Ostermann T, Tabali M, Hubner J, Matthes H. Verordnungsverhalten anthroposophisch orientierter Ärzte bei akuten Infektionen der oberen Atemwege[Prescribing practices in the treatment of upper respiratory tract infections in anthroposophic medicine]. *Forsch Komplement Med* 14 (4): 207-15, 2007.
124. Jeschke E, Ostermann T, Lüke C, Tabali M, Kröz M, Bockelbrink A, Witt MC, Willich SN, Matthes H. Remedies Containing Asteraceae Extracts: A Prospective Observational Study of Prescribing Patterns and Adverse Drug Reactions in German Primary Care. *Drug Saf* 32 (8): 1-16, 2009.
125. Jeschke E, Ostermann T, Tabali M, Bockelbrink A, Witt C, Willich SN, Matthes H. Diagnostic Profiles and Prescribing Patterns in Everyday Anthroposophic Medical Practice – A Prospective Multicentre Study. *Forsch Komplement Med* 16: 325-333, 2009.
126. Jeschke E, Ostermann T, Vollmar HC, Kroz M, Bockelbrink A, Witt CM, Willich SN, Matthes H. Evaluation of prescribing patterns in a German network of CAM physicians for the treatment of patients with hypertension: a prospective observational study. *BMC Fam Pract* 10 (1): 78, 2009.
127. Jeschke E, Schad F, Pissarek J, Matthes B, Albrecht U, Matthes H. QuaDoSta - ein frei konfigurierbares System zur Unterstützung multizentrischer Datenerhebung in medizinischer Versorgung und Forschung. *GMS Med Inform Biom Epidemiol.* 3 (2): Doc10, 2007.
128. Jeschke E, Schad F, Pissarek J, Matthes B, Albrecht U, Matthes H. [QuaDoSta - ein frei konfigurierbares System zur Unterstützung multizentrischer Datenerhebungen in medizinischer Versorgung und Forschung.]. *GMS Med Inform Biom Epidemiol.* 3 (2): Doc10, 2007.
129. Jeschke E, Schad F, Pissarek Jr, Matthes B, Albrecht U, Matthes H. QuaDoSta - ein frei konfigurierbares System zur Unterstützung multizentrischer Datenerhebungen in medizinischer Versorgung und Forschung *GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie* 3 (2): Doc. 10, 2007.
130. Jovanovic M, Poljacki M, Duran V, Vujanovic L, Sente R, Stojanovic S. Contact allergy to Compositae plants in patients with atopic dermatitis. *Med Pregl* 57 (5-6): 209-18, 2004.
131. Karande S, Sankhe P, Kulkarni M. Patterns of prescription and drug dispensing. *Indian J Pediatr* 72 (2): 117-21, 2005.

132. Katz J. Die Philosophie der Sprache. Frankfurt: Suhrkamp, 1971.
133. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 287 (3): 337-44, 2002.
134. Kerek-Bodden H, Koch H, Brenner G, Flatten G. [Diagnostic spectrum and treatment requirements of general practice clients. Results of the ADT Panel of the Central Institute of National Health Insurance Management]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 94 (1): 21-30, 2000.
135. Kern WV, de With K, Nink K, Steib-Bauert M, Schroder H. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection* 34 (5): 269-73, 2006.
136. Kiene H. Der Universalienstreit in Biologie und Medizin. In: Bockemühl J, Goedings P, Kalisch M, Kiene H, Kranisch E-M, Simon L, Weckenmann M, eds. *Wege zur Erkenntnis der Heilpflanze*. Vol. 22. Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben, pp. 11-30, 1996.
137. Kiene H. Evidence Based Medicine - Cognition Based Medicine. *Der Merkurstab* 51 (3): 123-131, 1998.
138. Kiene H. Evidence Based Medicine - Cognition Based Medicine. Geistesgeschichtliche Hintergründe und Werdegang der Paradigmen. *Der Merkurstab* 51 (3): 123, 1998.
139. Kiene H. *Grundlinien einer essentialen Wissenschaftstheorie*. Stuttgart: Urachhaus, 1984.
140. Kiene H. *Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung; Cognition-based Medicine*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2001.
141. Kiene H, Heimpel H. Was ist seriöses Therapieren ? *Dt Ärztebl* 107 (12): A548-50, 2010.
142. Kienle G, Berrino F, Büssing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H. Mistletoe in cancer - a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res* 8 (3): 109-119, 2003.
143. Kienle G, Burkhardt R. *Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft*. Stuttgart: Urachhaus, 1976.
144. Kienle G, Burkhardt R. *Der Wirksamkeitsnachweis für Arzneimittel, Analyse einer Illusion*. Stuttgart: Verlag Urachhaus Johannes M. Mayer GmbH & Co KG, 1983.
145. Kienle GS. Evidenzbasierte Medizin und ärztliche Therapiefreiheit - Vom Durchschnitt zum Individuum. *Dtsch Arztebl* 2008, 105(25): A 1381-4 105 (25): A 1381-4, 2008.
146. Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. *Viscum album L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research*. 2009;28:79, . *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 28 (79), 2009.
147. Kienle GS, Hamre HJ, Kiene H. Anthroposophical medicine: a systematic review of randomised clinical trials. *Wien Klin Wochenschr* 116 (11-12): 407-8; author reply 408, 2004.
148. Kienle GS, Karutz M, Matthes H, Matthiessen P, Petersen P, Kiene H. Evidenzbasierte Medizin: Konkurs der ärztlichen Urteilskraft? *Dt Ärzteblatt* 100 (33): A-2142-2146, 2003.
149. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res* 12 (3): 103-19, 2007.

150. Kienle GS, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag, p. 1 - 749, 2003.
151. Kienle GS, Kiene H, Albonico HD. Anthroposophic Medicine, Effectiveness, Utility, Costs, Safety. Stuttgart, New York: Schattauer, 2006.
152. Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. [Anthroposophic medicine: health technology assessment report - short version]. *Forsch Komplement Med* (2006) 13 Suppl 2: 7-18, 2006.
153. Kljakovic M, Crampton P. Sore throat management in New Zealand general practice. *N Z Med J* 118 (1220): U1609, 2005.
154. Kolenda KD. [Secondary prevention of coronary heart disease. How effective are modern therapy methods?]. *Dtsch Med Wochenschr* 128 (36): 1849-53, 2003.
155. Koschack J, Thüning S, Chenot R, Scheidt-Nave C, Ketterer M, Himmel W. Optimierte elektronische Zusatzdokumentation für die allgemeinmedizinische Versorgungsforschung: Lösungen am Beispiel eines Osteoporose-Projekts. In: Fuchs C, Kurth BM, Scriba PC, eds. *Report Versorgungsforschung. Vol. Band 1.* Köln: Deutscher Ärzteverlag, pp. 71-77, 2008.
156. Krifter R, Lischinig H, Pachmajer U. Ergänzende und alternative Karzinomtherapie in Österreichs Allgemeinpraxen. *Der Praktische Arzt* 46: 564-575, 1992.
157. Kruschinski C, Kersting M, Breull A, Kochen MM, Koschack J, Hummers-Pradier E. [Frequency of dizziness-related diagnoses and prescriptions in a general practice database]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 102 (5): 313-9, 2008.
158. Kuchinke W, Ohmann C. "etrialis" werden zur Routine. *Dt Ärztebl* 100 (47): A3081-A3083, 2003.
159. Kuchinke W, Ohmann C. Resultate der Umfrage zu Softwarelösungen in Koordinationszentren für Klinische Studien (KKS) und den Kompetenznetzen in der Medizin. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in der Medizin* 33 (2-3): 289, 2002.
160. Kuck KH, Akhtar M. New horizons for electrical therapy in managing ventricular and supraventricular tachyarrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 16 (3 Pt 2): 503-5, 1993.
161. Kuhn TS. *Struktur wissenschaftlicher Revolutionen.* Frankfurt: Suhrkamp, 1967.
162. Laux G, Koerner T, Rosemann T, Beyer M, Gilbert K, Szecsenyi J. The CONTENT project: a problem-oriented, episode-based electronic patient record in primary care. *Inform Prim Care* 13 (4): 249-55, 2005.
163. Laux G, Kuehle T, Rosemann T, Szecsenyi J. Co- and multimorbidity patterns in primary care based on episodes of care: results from the German CONTENT project. *BMC Health Serv Res* 8: 14, 2008.
164. Legnani W. Mistletoe in conventional oncological practice: exemplary cases. *Integr Cancer Ther* 7 (3): 162-71, 2008.
165. Linde K, Berner M, Kriston L. St John's wort for major depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 4 (Art. No.: CD000448.), 2008.
166. Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989-1999. *JAMA* 286 (10): 1181-6, 2001.
167. Loera JA, Reyes-Ortiz C, Kuo YF. Predictors of complementary and alternative medicine use among older Mexican Americans. *Complement Ther Clin Pract* 13 (4): 224-31, 2007.
168. Lombardi C, Senna GE, Gatti B, Feligioni M, Riva G, Bonadonna P, Dama AR, Canonica GW, Passalacqua G. Allergic reactions to honey and royal jelly and their

- relationship with sensitization to compositae. *Allergol Immunopathol (Madr)* 26 (6): 288-90, 1998.
169. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 32 (1): 19-31, 2009.
 170. Maclure M. Explaining pragmatic trials to pragmatic policy-makers. *CMAJ* 180 (10): 1001-3, 2009.
 171. Maclure M. Explaining pragmatic trials to pragmatic policymakers. *J Clin Epidemiol* 62 (5): 476-8, 2009.
 172. Maclure M, Carleton B, Schneeweiss S. Designed delays versus rigorous pragmatic trials: lower carat gold standards can produce relevant drug evaluations. *Med Care* 45 (10 Supl 2): S44-9, 2007.
 173. Madsen H, Andersen M, Hallas J. Drug prescribing among Danish children: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 57 (2): 159-65, 2001.
 174. Marian F. Complementary medicine: equity issues in evaluation and policy-making. *Forsch Komplement Med* (2006) 14 Suppl 2: 2-9, 2007.
 175. Marstedt G, Moevus S. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes - Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin. Vol. 9. Berlin: Robert Koch Institut, 2002.
 176. Matthes H. Forschung in der Anthroposophischen Medizin. *Komplementäre und Integrative Medizin* 9: 13-16, 2008.
 177. Matthes H. Onkologische Misteltherapie (*Viscum album* (L.) aus klinisch-anthroposophischer Sicht. In: Scheer R, Bauer R, Berg PA, Fintelmann V, eds. *Die Mistel in der Tumortherapie; Grundlagenforschung und Klinik*. Essen: KVC Verlag Essen, pp. 253-274, 2001.
 178. Matthes H, Buchwald D, Kröz M, Schad F. Integrative Therapiemöglichkeiten des inoperablen Pankreaskarzinoms - eine Übersicht. *DZO* 40: 106-110, 2008.
 179. Matthes H, Moser G, Jantschek G. [Ulcerative colitis. Complementary therapies]. *Z Gastroenterol* 42 (9): 1031-2, 2004.
 180. McMahon AD. Study control, violators, inclusion criteria and defining explanatory and pragmatic trials. *Stat Med* 21 (10): 1365-76, 2002.
 181. Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review. *Forsch Komplementmed* 16 (4): 217-26, 2009.
 182. Merckx P, Paugam-Burtz C, Boudinet S, Bonnet A, Mantz J. Explanatory versus pragmatic trials? The methods make the difference. *Anesthesiology* 108 (3): 542-3; author reply 543-4, 2008.
 183. Molsberger AF, Boewing G, Diener HC, Endres HG, Kraehmer N, Kronfeld K, Zenz M. Designing an acupuncture study: the nationwide, randomized, controlled, German acupuncture trials on migraine and tension-type headache. *J Altern Complement Med* 12 (3): 237-45, 2006.
 184. Molsberger AF, Streitberger K, Kraemer J, Brittinger CS, Witte S, Boewing G, Haake M. Designing an acupuncture study: II. The nationwide, randomized, controlled German acupuncture trials on low-back pain and gonarthrosis. *J Altern Complement Med* 12 (8): 733-42, 2006.
 185. Müller R-P, Seegenschmiedt MH, Höffken K, Junginger T, Sauer H. LENT-SOMA-Kriterien: Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie. Vol. 97, pp. 2395-, 2000.
 186. Myers SP, Cheras PA. The other side of the coin: safety of complementary and alternative medicine. *Med J Aust* 181 (4): 222-5, 2004.

187. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30 (2): 239-45, 1981.
188. Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156 (11): 1114-9, 2002.
189. NCI. Common toxicity criteria (CTC). Washington, USA: National Cancer Institut, 1998.
190. Nonnemacher M, Weiland D, Stausberg J. Konfiguration einer Studiensoftware für die nationale Patientenkohorte des Kompetenznetzes HIV/AIDS. I. Kooperative Versorgung - Vernetzte Forschung - Ubiquitäre Information. <http://www.egms.de/en/meetings/gmds2004/04gmds079.shtml> ed: 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds), 19. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Informatik (SGMI) und Jahrestagung 2004 des Arbeitskreises Medizinische Informatik (ÖAKMI) der Österreichischen Computer Gesellschaft (OCG) und der Österreichischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (ÖGBMT), 2004.
191. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *Jama* 279 (11): 875-7, 1998.
192. Odenholt I, Bylander-Groth A, Frimodt-Moller N, Rokstad KS, Molstad S. Differences in antibiotic prescribing patterns between general practitioners in Scandinavia: a questionnaire study. *Scand J Infect Dis* 34 (8): 602-9, 2002.
193. Paracelsus. Mikrokosmos - Makrokosmos. Beiträge zu einer Erweiterung der Heilkunst 6 (6): 291, 1953.
194. Paracelsus. Paramirum und Opus Paramirum. In: Strunz F WE, eds. Theophrastus Paracelsus. Eugen Diederichs, Jena 1904. Paramirum und Opus Paramirum. Jena: Eugen Diederichs, 1904.
195. Paulsen E. Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis* 47 (4): 189-98, 2002.
196. Perz JF, Craig AS, Coffey CS, Jorgensen DM, Mitchel E, Hall S, Schaffner W, Griffin MR. Changes in antibiotic prescribing for children after a community-wide campaign. *Jama* 287 (23): 3103-9, 2002.
197. Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, Lin HS. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res* 24 (1): 303-9, 2004.
198. Pittrow D, Kirch W, Bramlage P, Lehnert H, Hofler M, Unger T, Sharma AM, Wittchen HU. Patterns of antihypertensive drug utilization in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 60 (2): 135-42, 2004.
199. Pommerening K, Reng M, P. D, Semmler S. Pseudonymisierung in der medizinischen Forschung - das generische TMF-Datenschutzkonzept. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 1 (3): DOC 17, 2005.
200. Popper KR. Objektive Erkenntnis. Hamburg: Hofmann und Campe, 1973.
201. Richter-Kuhlmann E. Nationaler Krebsplan: 'Die Zeit ist reif'. *Dt Ärztebl* 106 (27): A1402, 2009.
202. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ.

- Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2 (6): 616-23, 2009.
203. Ritchie J. *A Model of Integrated Primary Care: Anthroposophic Medicine*. London: National Centre for Social Research, 2001.
 204. Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? *BMJ* 316 (7127): 285, 1998.
 205. Rostock M. *Misteltherapie: Ihr aktueller Stellenwert bei der Behandlung von Tumorerkrankungen*. Vol. VI. Darmstadt: Steinkopff Verlag, p. 167 - 180, 2000.
 206. Sanz E, Hernandez MA, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, Horen B, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martinez-Mir I, Palop V. Drug utilisation in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia). *Eur J Clin Pharmacol* 60 (2): 127-34, 2004.
 207. Schad F, Pissarek J, Jeschke E, Albrecht U, Matthes H. QuaDoSta (Qualitätssicherung, Dokumentation und Statistik) eine flexible, plattformunabhängige „open source“ Datenbank zur onkologischen Dokumentation. *Cancer Research and Clinical Oncology* 130 (Suppl. 1): S 171, 2004.
 208. Schad F, Pissarek J, U. A, H. M. QuaDoSta (Quality Assurance, Documentation and Statistics) - A flexible, platform-independent, open source database for oncological documentation. *J Cancer Res Clin Oncol* (130 (Supplement)): OP 785, 2004.
 209. Schad F, Teodoridis CM, Albrecht U, Hoffmann G, Teltow G, Stumpf C, Fricke L, Breitzkreuz T, Baute R, Paxino C, Hesse M, Gutsch J, Matthes B, Debus M, Seibt H, Arndt L, JKofler G, Ries H, Lenewit G, Scheer R, von Laue HB, Matthes H. Epidemiologische Registerdaten aus dem Netzwerk Onkologie, einem Forschungsverbund der anthroposophisch orientierten Medizin. In: Scheer R, Alban S, Becker H, Holzgrabe U, Kemper FH, Kreis W, Matthes H, Schilcher H, eds. *Die Mistel in der Tumorthherapie 2*. Essen: KVC Essen, pp. 613-623, 2009.
 210. Scheer R. [The effect of mistletoe lectins on the limulus ameocyte lysate test]. *Arzneimittelforschung* 43 (7): 795-800, 1993.
 211. Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12 (2): 113-20, 2003.
 212. Schneeweiss S, Hasford J. Pharmalkoepidemiologische Methoden bei der Erfassung von UAWs. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, H. D, Munter KH, eds. *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. München: Urban Fischer, pp. 600-611, 1999.
 213. Schubert I. Versorgungsmonitoring mit Routinedaten: Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. In: Kurth BM, ed. *Monitoring der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland, Konzepte, Anforderungen, Datenquellen*. Vol. Band 1. Köln: Deutscher Ärzteverlag, pp. 9-20, 2008.
 214. Schütz H. Umfrage nach naturgemäßen Heilmethoden; eine Studie des Instituts für Demoskopie, Allensbach. *Beiträge zu einer Erweiterung der Heilkunst* (3): 89-91, 1985.
 215. Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneimittelreport 2006*. Heidelberg: Springer, 2006.
 216. Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneimittelreport 2007*. Heidelberg: Springer, 2007.
 217. Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneiverordnungs-Report 2005*. Berlin, Heidelberg: Springer, p. 1220 Seiten, 2006.

218. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2003. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2003., 2003.
219. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 1967;20:637-48. *J Chron Dis* 20: 637-48, 1967.
220. Seegenschmiedt MH, Müller R-P, Höffken K, Junginger T, Sauer H. Common Toxicity Criteria (CTC): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Dt Ärztebl* 96 (8): A489-495, 1999.
221. Selg P. Der therapeutische Blick. Rudolf Steiner sieht Kinder. Dornach: Verlag am Goetheanum, 2005.
222. Sharland M, Kendall H, Yeates D, Randall A, Hughes G, Glasziou P, Mant D. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *BMJ* 331 (7512): 328-9, 2005.
223. Siegmann U. CDISC - Globaler Datenstandard für die klinische Forschung. *DZKF* 5 (6): 30-33, 2003.
224. Smith J, Mallard-Smith R, Beattie V, Beattie D. Use of information technology in general practice. *J R Soc Med* 96 (8): 395-7, 2003.
225. Stange E, Riemann J, von Herbay A, Lochs H, Fleig W, Scholmerich J, Kruis W, Porschen R, Bruch H, Zeitz M, Schreiber S, Moser G, Matthes H, Selbmann H, Goebell H, Caspary W. Diagnosis and therapy of ulcerative colitis--results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol* 39 (1): 19-20, 2001.
226. Stange E, Schreiber S, Folsch U, von Herbay A, Scholmerich J, Hoffmann J, Zeitz M, Fleig W, Buhr H, Kroesen A, Moser G, Matthes H, Adler G, Reinshagen M, Stein J, Diseases GSfDaM. Diagnostics and treatment of Crohn's disease -- results of an evidence-based consensus conference of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol* 41 (1): 19-20, 2003.
227. Steiner R. Anthroposophische Menschenerkenntnis und Medizin; 8. Vortrag, Arnheim. Vol. GA319. Dornach, Schweiz: Rudolf Steiner Verlag, 1982.
228. Steiner R. Anthroposophische Menschenerkenntnis und Medizin. Vol. GA 319. 2. Auflage 1982 ed. Dornach / Schweiz: Rudolf Steiner Verlag, p. 109-133, 1923.
229. Steiner R. Der unsichtbare Mensch in uns. Das der Therapie zugrunde liegende Pathologische. Vol. GA 221. Gesamtausgabe Dornach 1981 ed. Dornach / Schweiz: Rudolf Steiner Verlag, p. 75-93, 1923.
230. Steiner R. Die Philosophie der Freiheit. Vol. GA 4. Dornach Schweiz: Rudolf Steiner Verlag, 1894.
231. Steiner R. Geisteswissenschaft und Medizin. Vol. GA 312. Dornach, 1961.
232. Steiner R. Grundlinien einer Erkenntnistheorie der Goetheschen Weltanschauung: Rudolf Steiner Verlag, 1886.
233. Steiner R. Grundlinien einer Erkenntnistheorie der Goetheschen Weltanschauung. Vol. GA 2. Dornach/Schweiz, 1979.
234. Steiner R. Physiologisch-Therapeutisches auf der Grundlage der Geisteswissenschaft; 3. Vortrag. Vol. GA314. Dornach: Rudolf Steiner Verlag, 1975.
235. Steiner R. Von Seelenrätseln. Vol. GA 21. Dornach: Rudolf Steiner Verlag, 1961.
236. Tanaka MJ, Gryzlak BM, Zimmerman MB, Nisly NL, Wallace RB. Patterns of natural herb use by Asian and Pacific Islanders. *Ethn Health* 13 (2): 93-108, 2008.
237. Teng CL, Leong KC, Aljunid SM, Cheah M. Antibiotic Prescription In Upper Respiratory Tract Infections: *Asia Pacific Family Medicine*, pp. 38-45, 2004.

238. Tiemann P, Toelg M, Ramos FM. Administration of Ratanhia-based herbal oral care products for the prophylaxis of oral mucositis in cancer chemotherapy patients: a clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 4 (3): 361-6, 2007.
239. Trautner C. Verlässlichkeit von Diagnosen niedergelassener Ärzte in Niedersachsen. *Gesundheits- und Sozialpolitik* 59 (1-2): 36-43.
240. Trifiro G, Savica R, Morgante L, Vanacore N, Tari M, Moretti S, Galdo M, Spina E, Caputi AP, Arcoraci V. Prescribing pattern of anti-Parkinson drugs in Southern Italy: cross-sectional analysis in the years 2003-2005. *Parkinsonism Relat Disord* 14 (5): 420-5, 2008.
241. Trifiro G, Sini G, Sturkenboom MC, Vanacore N, Mazzaglia G, Caputi AP, Cricelli C, Brignoli O, Aguglia E, Biggio G, Samani F. Prescribing pattern of antipsychotic drugs in the Italian general population 2000-2005: a focus on elderly with dementia. *Int Clin Psychopharmacol*, 2009.
242. Tulner LR, Kuper IM, van Campen JP, Koks CH, Mac Gillavry MR, Beijnen JH, Brandjes DP. Treatment of hypertension in an elderly outpatient population in the Netherlands. *Am J Geriatr Pharmacother* 7 (4): 204-9, 2009.
243. UMC. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre: www.who.int/medicinedocs, 2003.
244. Unkelbach R, Abholz HH. [Differences between patients of conventional and anthroposophic family physicians]. *Forsch Komplementmed* 13 (6): 349-55, 2006.
245. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 51 (5): 367-75, 1998.
246. van den Bussche H, Kaduszkiewicz H. [Prescription patterns and effectiveness perception of anti-dementia drugs - A comparison between General Practitioners, Neurologists and Psychiatrists] *Nervenheilkunde* (24): 485-492, 2005.
247. van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11 (3): 205-10, 2002.
248. Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 55 (7): 533-6, 1999.
249. Verhoef MJ, Lewith G, Ritenbaugh C, Boon H, Fleishman S, Leis A. Complementary and alternative medicine whole systems research: beyond identification of inadequacies of the RCT. *Complement Ther Med* 13 (3): 206-12, 2005.
250. Versorgungsforschung WbDBA. Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung Bundesärztekammer
251. Virchow R. *Cellular-Pathologie*. Archiv für pathologische Anatomie, 1855.
252. Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung und in ihrer Auswirkung auf die physiologische und pathologische Gewebelehre*. Berlin: Verlag A. Hirschwald, 1858.
253. Virchow R. *Über die mechanische Auffassung des Lebens*: Georg Reimer, 1862.
254. von Weizsäcker C. *Parapsychologie*. Die Zeit. Hamburg: Zeit-Online, 2010.
255. Wazana A. Gifts to physicians from the pharmaceutical industry. *JAMA* 283 (20): 2655-8, 2000.
256. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 283 (3): 373-80, 2000.
257. Wazana A, Primeau F. Ethical considerations in the relationship between physicians and the pharmaceutical industry. *Psychiatr Clin North Am* 25 (3): 647-63, viii, 2002.

258. WHO, ed. Safety of medicine: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action? Genf: WHO, 2002.
259. Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, Sprenger M. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *BMJ* 317 (7159): 609-10, 1998.
260. Xu HM, Wang Y, Liu NF. Safety of an injection with a mixture of extracts from *Herba Artemisiae annuae*, *Fructus Gardeniae* and *Flos Lonicerae*. *Pharm World Sci* 31 (4): 458-63, 2009.
261. Zander H. Anthroposophische Medizin. In: Zander H, ed. *Anthroposophie in Deutschland*. Vol. 2. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, pp. 1455-1578, 2007.
262. Zinke M, Koch H, Kerek-Bodden H, Graubner B, Brenner G. Patienten Klientel und Diagnosespektrum in der ambulanten Kinder- und Jugendmedizin. *Kinder- und Jugendarzt* 32 (9): 712-717, 2001.
263. Ziolo G, Samochowiec L. Study on clinical properties and mechanisms of action of Petasites in bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis. *Pharm Acta Helv* 72 (6): 378-80, 1998.
264. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, Oxman AD, Moher D. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 337: a2390, 2008.
265. Zwarenstein MF, Dainty KN, Quan S, Kiss A, Adhikari NK. A cluster randomized trial evaluating electronic prescribing in an ambulatory care setting. *Trials* 8: 28, 2007.

Erklärung

§4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst wurde, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und technischen Hilfskräfte sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurde.

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 29.07.2010

Dr. med. Harald Matthes