

Anwendung und Sicherheit anthroposophischer Arzneimittel bei chronischen Erkrankungen: eine zweijährige prospektive Kohortenstudie

HARALD J. HAMRE¹, CLAUDIA M. WITT², ANJA GLOCKMANN¹, WILFRIED TRÖGER³, STEFAN N. WILlich², HELMUT KIENE¹

Dies ist die deutsche Übersetzung der Publikation "Use and Safety of Anthroposophic Medications in Chronic Disease: A 2-Year Prospective Analysis", *Drug Safety* 2006; 29 (12): 1173–1189 (einige geringfügige Errata wurden korrigiert). Abgedruckt mit freundlicher Genehmigung von Adis Data Information/Wolters Kluwer Health.

Anwendung und Sicherheit anthroposophischer Arzneimittel bei chronischen Erkrankungen: eine zweijährige prospektive Kohortenstudie

■ Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Anthroposophische Medikamente (AMED) werden derzeit in 56 Ländern ärztlich verordnet und bei einer Vielfalt von Indikationen angewandt. Bislang gab es nur wenige große, prospektive Studien zur Sicherheit von AMED in der Langzeitanwendung. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Ermittlung der Häufigkeit von AMED-bedingten Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in der ambulanten Versorgung chronisch kranker Patienten über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren.

Methoden: Eine prospektive Beobachtungsstudie wurde in 131 Arztpraxen in Deutschland durchgeführt. Insgesamt wurden 662 ambulant behandelte Patienten im Alter von 1–75 Jahren konsekutiv in die Studie aufgenommen. AMED wurden eingesetzt bei chronischen psychischen Erkrankungen (vorwiegend Depression und Erschöpfung), Muskel-Skeletterkrankungen, Atemwegserkrankungen, neurologischen Erkrankungen sowie bei weiteren Indikationen. Die Hauptzielparameter der Untersuchung waren: Anwendung von AMED und AMED-bedingte UAW. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden sowohl von den Ärzten als auch von den Patienten dokumentiert und nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) klassifiziert.

Ergebnisse: Während des zweijährigen Beobachtungszeitraums wandten die Patienten 949 verschiedene AMED über eine Zeitdauer von insgesamt 11.487 Anwendungsmonaten an. Die AMED-Inhaltsstoffe waren mineralischen (8,1%, 77 von 949 AMED), pflanzlichen (41,8%) oder tierischen Ursprungs (7,8%), oder sie waren chemisch definierte Substanzen (10,5%) oder gemischten Ursprungs (31,7%). Die am häufigsten angewandten AMED-Inhaltsstoffe waren *Viscum album* (bei 11,5%, 76 der 662 Patienten), *Bryophyllum*

(9,4%), *Arnica* (7,9%) und Quarz (7,7%). Nicht-AMED-Präparate wurden von 94,2% der Patienten über eine Gesamtdauer von 11.202 Anwendungsmonaten angewandt. 45,2% dieser Anwendungen betrafen Arzneimittel für das Nervensystem, das Herz-Kreislauf-System oder den Magen-Darm-Trakt sowie Stoffwechselftherapeutika.

Insgesamt wurden 1.861 UE berichtet. Die häufigsten UE waren unspezifische Beschwerden und Befunde (ICD-10: R00–R99: 27,6%, 513 der 1861 UE), Muskel-Skelett-Erkrankungen (M00–M99: 16,9%), Atemwegserkrankungen (J00–J99: 8,2%) und Magen-Darm-Erkrankungen (K00–K93: 6,6%). Es traten keine Schwerwiegenden UE infolge einer Arzneimittelgabe auf. Von den 1.861 berichteten UE gab es bei 284 UE seitens Arzt oder Patient einen Verdacht auf eine Nebenwirkung durch eine nichtmedikamentöse Therapie (n = 42 UE), durch ein Nicht-AMED (n = 187) oder durch ein AMED (n = 55 UE bei 29 Patienten). Bei 20 dieser 29 Patienten konnten UAW durch insgesamt 21 AMED bestätigt werden. Diese UAW waren: Lokalreaktionen bei topischer Anwendung (n = 6 Patienten), systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (n = 1) und Verschlimmerung bereits vorhandener Symptome (n = 13). Bei zehn Patienten führte die UAW zum Abbruch einer AMED-Anwendung; zwei Patienten hatten eine UAW mit schwerer Intensität. Die Gesamtanzahl der Tage mit UAW pro Patient betrug im Median sieben Tage (Range 1–39 Tage). Alle UAW sind abgeklungen, keine war schwerwiegend. Die Häufigkeit bestätigter UAW durch AMED war 2,2% (21 von 949) aller verschiedenen verwendeten AMED, 3,0% (20 von 662) der Patienten mit AMED-Anwendungen, und ein UAW pro 382 Anwendungsmonate mit AMED-Anwendung.

■ Schlüsselwörter

Anthroposophische Arzneimittel; Arzneimittelanwendungsbeobachtung; Arzneimittelnebenwirkungserfassung; Chronische Erkrankungen; Langzeitbeobachtungsstudie; Prospektive Studie.

1) Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie e. V., Freiburg

2) Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité CCM, Humboldt-Universität, Berlin

3) Klinische Forschung Dr. Tröger, Freiburg

Use and safety of anthroposophic medications in chronic disease: a 2-year prospective analysis

■ Abstract

Background and objective: Anthroposophic medications (AMED) are prescribed by physicians in 56 countries worldwide and are used for the treatment of a variety of conditions. However, safety data on long-term use of AMED from large prospective studies are sparse. The objective of this analysis was to determine the frequency of patient-reported and physician-assessed adverse drug reactions (ADRs) to AMED in outpatients using AMED for chronic diseases over a 2-year period.

Methods: We conducted a prospective observational cohort study involving 131 medical practices in Germany. In total, 662 consecutive outpatients aged 1–75 years were enrolled in the study. The patients were using AMED for mental (primarily depression and fatigue), musculoskeletal, respiratory, neurological and other chronic diseases. Main outcome measures were use of AMED and ADRs to AMED.

Results: Throughout the 2-year follow-up, patients used 949 different AMED for a total of 11,487 patient-months. The origin of AMED was mineral (8.1%, 77 of 949 AMED), botanical (41.8%), zoological (7.8%), chemically defined (10.5%) and mixed (31.7%). Most frequently used AMED ingredients were *Viscum album* (11.5%, 76 of 662 patients), *Bryophyllum* (9.4%), *Arnica* (7.9%) and *Silicea* (7.7%). Non-AMED products were used by 94.2% of patients for a total of 11,202 patient-months; 45.2% of this use was accounted for by medication for the CNS, the cardiovascular system and the alimentary tract and metabolism. A total of 1,861 adverse events (AEs) were documented.

The most frequent AEs were non-specific symptoms, signs and findings (International Classification of Diseases (10th Edition) R00–R99: 27.6%, 513 of 1,861 AEs), musculoskeletal (M00–M99: 16.9%), respiratory (J00–J99: 8.2%) and digestive diseases (K00–K93: 6.6%). No serious AEs attributable to any medication occurred. Out of the 1,861 reported AEs, 284 (15.3%) AEs were suspected by the physician or the patient to be an adverse reaction to non-medication therapy (n = 42 AEs), non-AMED (n = 187) or AMED (n = 55 AEs in 29 patients). Twenty of these 29 patients had confirmed ADRs to 21 AMED. These ADRs were local reactions to topical application (n = 6 patients), systemic hypersensitivity (n = 1) and aggravation of pre-existing symptoms (n = 13). In ten patients, AMED was stopped due to ADRs; two patients had ADRs of severe intensity. Median number of days with ADRs was 7 (range 1–39 days). All ADRs subsided, none were serious. The frequency of confirmed ADRs to AMED was 2.2% (21 of 949) of all different AMED used, 3.0% (20 of 662) of AMED users and one ADR per 382 patient-months of AMED use.

Conclusion: In this 2-year prospective study, AMED therapy was generally well tolerated.

■ Keywords

Adverse Drug Reaction Reporting Systems
Anthroposophic medications
Chronic Disease
Drug Therapy
Follow-Up Studies
Prospective Studies

Hintergrund

Anthroposophische Medizin (AM) ist ein von Rudolf Steiner und Ita Wegman (1) begründetes medizinisches System. AM wird weltweit von Ärzten in 56 Ländern ausgeübt (2). In der AM-Therapie haben AM-Medikamente (AMED) einen zentralen Stellenwert. Die Ausgangssubstanzen der AMED sind mineralischen, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs oder sind chemisch definierte Substanzen (3). Alle AMED werden gemäß den Good-Manufacturing-Practice-Richtlinien sowie den Anforderungen der Arzneimittelbehörden hergestellt; Qualitätsstandards der Ursprungssubstanzen und der Herstellungsmethoden sind im Anthroposophisch-Pharmazeutischen Codex beschrieben (3).

Bei der Herstellung von AMED werden pharmazeutische Verfahren verwendet, die bei anderen Arzneimitteln als AMED (Nicht-AMED) nur selten Anwendung finden, z. B. die Herstellung von Metallspiegeln durch Dampfaufschlussverfahren und die Verarbeitung von Pflanzen durch Fermentation, Rösten, Verkohlen, Ver-

aschung oder die sog. Digestio (Wärmebehandlung bei 37 °C) (3). Folglich kann die Konzentration der Wirkstoffe in einem AMED deutlich von der Konzentration in einem Nicht-AMED gleicher Ausgangssubstanz abweichen. Darüber hinaus können AMED in konzentrierter Form oder in homöopathischer Potenzierung aufbereitet sein; von den 7.855 verschiedenen, derzeit auf dem Markt vorhandenen AMED-Präparaten (verschiedene Konzentrationen und Packungsgrößen des gleichen AMED mitgerechnet), bestehen 55% ausschließlich aus Inhaltsstoffen in einer Dezimalpotenz von D6 oder höher, d. h. in einer Verdünnung $\leq 1/1.000.000$ der Ausgangssubstanz. AMED können unterschiedlich appliziert werden (durch orale, rektale, vaginale, konjunktivale, nasale oder perkutane Applikation oder durch subkutane, intrakutane oder intravenöse Injektion).

In Europa werden AMED von schätzungsweise 30.000 Ärzten verschrieben (4). Im Jahr 2005 wurden in Deutschland ungefähr 12 Millionen AMED-Packungen verkauft (5). Allerdings ist das Verbrauchsmuster extrem schief verteilt: während die 20 meist verkauften AMED

zusammen mehr als ein Drittel des Umsatzes ausmachen, werden 88 % der einzelnen AMED in Mengen von weniger als 1.000 Packungen pro Jahr verkauft (5). Alles in allem unterscheiden sich AMED sowohl von homöopathischen und phytotherapeutischen als auch von konventionellen Arzneimitteln in Bezug auf Herstellungsverfahren, Dosierungsbereich, Applikationsform und Verbrauchsmuster.

Beinahe alle gegenwärtig verfügbaren AMED sind seit den 1970er Jahren auf dem Markt, einige AMED sogar seit den 20er Jahren. Präklinische Studien, Pharmakovigilanzberichte, Befragungen und 190 klinische Studien deuten darauf hin, dass Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) durch AMED selten vorkommen und meistens von leichter oder mittlerer Intensität sind (6). Sicherheitsdaten aus klinischen Studien sind allerdings nur spärlich vorhanden und bei zwei Dritteln der Studien war die Anzahl der Patienten, die AMED anwandten, jeweils kleiner als 100. UAW können in Form von Lokalreaktionen bei topischer Anwendung oder als systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Toxische Reaktionen sind ebenfalls möglich; jedoch ist bei Substanzen mit bekanntem Toxizitätspotential (z. B. *Aconitum* oder *Belladonna*), die bei einer AMED-Therapie verwendete Tagesdosis 100–1000-fach geringer (oder noch geringer) als die Dosis, unter der toxische Reaktionen bekannt sind.

Die Anthroposophische Medizin Outcomes-Studie (AMOS) (7, 8) bot eine Gelegenheit, Anwendung und Sicherheit von AMED bei einer größeren Anzahl von Patienten zu untersuchen. AMOS war eine prospektive Langzeit-Kohortenstudie mit Patienten, die eine AMED-Therapie oder eine nichtmedikamentöse AM-Therapie (Kunsttherapie, Heileurythmie, Rhythmische Massage) wegen verschiedener chronischer Erkrankungen erhielten. Eine Analyse des Zweijahresverlaufs zeigte eine erhebliche Verbesserung der Krankheitsbeschwerden und der Lebensqualität, ohne Kostensteigerung (7–10). Zu jedem Befragungszeitpunkt dokumentierten die Patienten und die Ärzte Unerwünschte Ereignisse (UE). In der Hauptanalyse dieser Studie (7, 8) wurden UE, bei denen der Verdacht dokumentiert wurde, sie seien eine UAW eines AMED oder eines anderen Arzneimittels, nicht weiter untersucht; alle diese UE wurden als UAW klassifiziert. Im Folgenden legen wir eine detailliertere Auswertung von Anwendung und Sicherheit von AMED bei AMOS-Patienten vor.

Methoden

Ziele und Design

Ziel dieser Untersuchung war es, die Anwendung von AMED zu beschreiben und die Häufigkeit von UAW durch AMED in der ambulanten Versorgung chronisch erkrankter Patienten über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren zu ermitteln. Hierfür wurden Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie analysiert: die von den Patienten dokumentierten Arzneimittelanwendungen und die von den Ärzten und den Patienten dokumentierten UE.

Studiensetting, Teilnehmer und Therapie

Die Studie wurde im Rahmen eines Krankenkassen-Modellprojekts zur AM initiiert und war Teil eines Forschungsprojekts zu Nutzen, Sicherheit und Kosten von AM-Therapien chronisch Kranker im ambulanten Sektor (7, 8). Alle Ärzte, die durch die Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland zur Teilnahme am AM-Modellprojekt qualifiziert und ambulant in Deutschland tätig waren, wurden eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Die teilnehmenden Ärzte rekrutierten konsekutiv Patienten, die mit einer AMED-Therapie oder einer nichtmedikamentösen AM-Therapie begannen. Patienten, die zwischen dem 01.01.1999 und dem 31.03.2001 rekrutiert worden waren, kamen für die vorliegende Analyse in Betracht, sofern sie die Aufnahmekriterien erfüllten. (Bei Patienten, die vor dem 01.01.1999 aufgenommen worden waren, wurden keine 18- und 24-Monats-Follow-ups durchgeführt, weshalb sie für die vorliegende Zweijahresanalyse nicht berücksichtigt wurden.)

Einschlusskriterien waren:

- ambulant behandelte Patienten im Alter von 1–75 Jahren,
- Beginn einer AM-Therapie wegen jeglicher Indikation (Haupterkrankung), d. h. Überweisung zu Anthroposophischer Kunsttherapie, Heileurythmie oder Rhythmischer Massage oder Beginn einer AM-Therapie durch den Studienarzt nach einer ersten AM-Konsultation von ≥ 30 min.,
- Anwendung mindestens eines AMED innerhalb von zwei Jahren nach Studienaufnahme. Ein AMED wurde definiert als jegliches Arzneimittel, hergestellt von Abnoba Arzneimittel GmbH, Pforzheim; Helixor Heilmittel GmbH & Co, Rosenfeld; Wala Heilmittel GmbH, Eckwälden oder Weleda AG, Schwäbisch Gmünd.

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie eine frühere Behandlung der Haupterkrankung mit AM-Therapie (im Sinne von Einschlusskriterium b) hatten.

Zielparameter

Anwendung anthroposophischer Arzneimittel

Der Medikamentenverbrauch wurde berechnet als die Summe der gesamten Anwendungsmonate mit Anwendung aller Arzneimittel (AMED bzw. Nicht-AMED) über den Zeitraum von zwei Jahren nach Studienbeginn. Für alle Arzneimittel wurde auch die Anwendungshäufigkeit dokumentiert. Zusätzlich wurden alle AMED nach Substanzklasse, Inhaltsstoffen und Darreichungsform klassifiziert; Nicht-AMED wurden nach dem ATC-Index (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index*) klassifiziert.

Sicherheit anthroposophischer Arzneimittel

Die Analyse der UE umfasste Häufigkeit, Diagnose, Intensität (leicht / mittel / schwer = keine / leichte / vollständige Beeinträchtigung normaler Tätigkeiten), Schweregrad (Schwerwiegendes UE = UE führt zu akuter Krankenhauseinweisung, bleibenden Gesundheitsschäden oder Tod) sowie den Kausalzusammenhang des UE mit der Anwendung eines AMED (wahrscheinlich,

möglich, unwahrscheinlich, kein Zusammenhang, nicht beurteilbar). Zusätzlich wurde die wahrscheinlichste Ursache für das Auftreten des UE ermittelt (AMED, anderes Arzneimittel, Haupt- oder Begleiterkrankung, andere Ursache).

UE mit wahrscheinlichem oder möglichem Zusammenhang mit einer AMED-Therapie wurden in dieser Analyse als *bestätigte UAW durch AMED* klassifiziert. Für diese UAW wurden Name, Dauer, Intensität und Schweregrad ermittelt. Zusätzlich wurden die erforderlichen Maßnahmen gegen die UAW (keine Maßnahme, Dosisreduktion, Absetzen des Medikaments, stationäre Behandlung, therapeutische Gegenmaßnahmen, sonstige Maßnahme) und der Ausgang der UAW (abgeklungen, bleibende Gesundheitsschäden, Tod) erfasst. Des Weiteren wurde ermittelt, ob die UAW erwartet war (ja: eine entsprechende UAW war bereits früher berichtet worden oder kann aufgrund einer bekannten Wirkungsweise der Inhaltsstoffe erwartet werden), und in welchem Verhältnis die Häufigkeit bestätigter UAW durch AMED-Therapie im Verhältnis zur Patientenzahl sowie zur Anzahl der unterschiedlichen angewandten AMED und zur Dauer der Anwendung stand.

Datenerhebung

Die Studiendaten wurden mittels Fragebögen erhoben, welche in verschlossenen Kuverts direkt an das Studiensekretariat zurückgeschickt wurden.

Bei Studienaufnahme dokumentierten die Ärzte die Haupterkrankungen (Diagnose, Schweregrad) und Begleiterkrankungen; die Patienten (bei Kindern die Erziehungsberechtigten) dokumentierten soziodemographische Daten und den Schweregrad der Symptome.

Während des Follow-ups dokumentierten die Ärzte bei jeder Konsultation in den ersten zwölf Monaten alle verschriebenen Arzneimittel (Name, Darreichungsform, eventuelle Dosisänderung oder Absetzen eines Medikaments); die Patienten dokumentierten nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten die von ihnen angewandten Medikamente der vorausgegangenen drei (bzw. sechs) Monate (Name, Anwendungshäufigkeit (täglich, 3–6 Tage pro Woche, 1–2 Tage pro Woche, 1–3 Tage pro Monat, seltener als 1 Tag im Monat) sowie die Anwendungsdauer).

Ein UE wurde definiert als jegliche neue Krankheitsbeschwerde, die ärztlich behandelt werden muss und zwar unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung oder einer sonstigen Therapie bestand oder nicht. UE wurden von den Patienten nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten dokumentiert, mit Angabe des Namens und des Schweregrads. UE mit Verdacht, sie seien Nebenwirkungen eines Arzneimittels oder einer Therapie, wurden von den Patienten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten und von den Ärzten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten dokumentiert, mit Angabe von Datum, Name des UE, Intensität, vermuteter Ursache, sowie eventuellem Therapieabbruch wegen des UE. Fehlende Daten in der Dokumentation von nebenwirkungsverdächtigen UE wurden durch Telefonmonitoring vervollständigt (die vom Arzt dokumentierten Daten wurden

zusätzlich bei Monitorbesuchen vervollständigt). Die Ärzte erhielten eine Aufwandsentschädigung von 40 € pro aufgenommenem und komplett dokumentiertem Patient; die Patienten erhielten keine Aufwandsentschädigung.

Die Daten wurden zweimal von zwei verschiedenen Personen in Microsoft® Access 97 eingegeben. Die beiden Datensätze wurden miteinander verglichen und Unstimmigkeiten durch Vergleich mit den Originaldaten bereinigt.

Bei allen Patienten mit UE mit dokumentiertem Verdacht auf UAW durch AMED wurden die Ärzte und Patienten telefonisch kontaktiert und die folgenden Punkte überprüft: Begleiterkrankungen und laufende Therapie zur Zeit des Auftretens des UE, erforderliche Maßnahmen gegen das UE, Anzahl der Tage mit UE, Ausgang des UE, außerdem die Klassifizierung des UE als erwartet oder unerwartet. Bei unterschiedlichen Angaben in der Arzt- und Patientendokumentation bezüglich der Intensität oder Dauer eines UE wurde die höchste Intensität bzw. die längste Dauer verwendet. Informationen über zu erwartende UAW bei diesen AMED wurden von den Arzneimittelherstellern bereitgestellt.

UE wurden nach der *Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision* (ICD-10) kodiert; bestätigte UAW wurden zusätzlich nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert.

Qualitätssicherung, ethische Belange

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin genehmigt und in Übereinstimmung mit der Helsinki-Deklaration und den GCP-Richtlinien (*International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice Guidelines*) durchgeführt. Die schriftliche Einwilligung wurde von allen Patienten vor Studienaufnahme eingeholt.

Datenanalyse

Es wurde eine deskriptive statistische Analyse (SPSS® 13.0.1, StatXact® 5.0.3) durchgeführt. Für die Analyse des Medikamentenverbrauchs wurden fehlende Daten bezüglich Anwendungshäufigkeit folgendermaßen ersetzt: mit dem Wert 3/7 (dreimal wöchentlich) bei AMED-Injektionsampullen, mit dem Wert 1 (täglich) bei allen anderen Arzneimitteln. Fehlende Werte bei der Anwendungsdauer von AMED bzw. Nicht-AMED wurden durch die durchschnittliche Anwendungsdauer von AMED bzw. Nicht-AMED während des betreffenden Befragungszeitraums ersetzt. Folgende Darreichungsformen (und deren pharmazeutische Zubereitungen) der AMED wurden zusammengefasst analysiert: Dilution (Dilution + Flüssige Verdünnung + Flüssigkeit zum Einnehmen + Mischung + Urtinktur + Wässrige Verdünnung), Ampullen (Ampullen + Flüssige Verdünnung zur Injektion + Injektionslösung), Globuli (Globuli + Streukügelchen), Trituration (Trituration + Mischung aus Verreibungen + Pulver + Pulver (innerlich) + Verreibung). AMED mit gleichen Inhaltsstoffen und gleicher Darreichungsform aber unterschiedlicher Konzentration wurden zu-

sammen analysiert. Für jedes Arzneimittel wurde die Anzahl der Anwendungsmonate wie folgend berechnet: Anwendungsdauer x H (wobei H = 1 bei Anwendungshäufigkeit täglich, 3–6 Tage pro Woche oder 1–2 Tage pro Woche; H = 1/15 bei Anwendungshäufigkeit 1–3 Tage im Monat; H = 0 bei Anwendungshäufigkeit seltener als 1 Tag im Monat). Die Anzahl der Anwendungsmonate für alle AMED, alle Nicht-AMED und für wichtige Arzneimitteluntergruppen wurde als Summe aller betreffenden Anwendungsmonate berechnet.

Alle UE wurden deskriptiv analysiert. Auf der Grundlage bisheriger Kenntnisse über Nebenwirkungen durch Phytotherapeutika (11, 12) wurde eine Liste von Ziel-UE erstellt, um eventuell vorkommende Fälle von Organtoxizität (Herz, Leber, Niere, Pankreas, Nervensystem) oder angeborene Missbildungen zu identifizieren (ICD-10: G40-G41, G61-G63, I40-I42, I46, I50, K71-K74, K85, N00-N05, N17-N19, Q00-Q99, R56-R57).

Alle Ziel-UE, alle Schwerwiegende UE und alle UE bei denen ein Verdacht dokumentiert war, sie seien UAW durch AMED, wurden einzeln analysiert. Der kausale Zusammenhang solcher UE mit der Anwendung von AMED wurde vom Erstautor nach vordefinierten Kriterien klassifiziert: wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich, kein Zusammenhang, nicht beurteilbar (Tab. 1).

Ergebnisse

Teilnehmende Ärzte

Insgesamt nahmen 131 Ärzte die Patienten in die Studie auf; zwischen diesen Ärzten und allen für das AM-Modellprojekt qualifizierten Ärzten in Deutschland (n = 362) gab es hinsichtlich Geschlecht (56,5 % bzw. 62,2 % männlich), Alter (durchschnittlich 46,3 ± 7,2 bzw. 47,5 ± 7,9 Jahre), Dauer der Berufserfahrung seit der Approbation (17,8 ± 7,6 bzw. 18,9 ± 7,3 Jahre, p = 0,371) und hinsichtlich des Anteils hausärztlich tätiger Ärzte (86,6 % bzw. 85,0 %, p = 0,470) keine signifikanten Unterschiede.

Patientenaufnahme und Follow-up

Vom 1. Januar 1999 bis zum 31. März 2001 wurden 999 Patienten gescreent. 662 Patienten erfüllten alle Aufnahmekriterien für die vorliegende Arzneimitteluntersuchung und wurden in diese eingeschlossen. 337 Patienten wurden nicht in diese Analyse eingeschlossen: 188 dieser Patienten waren bereits nicht in die AMOS-Studie eingeschlossen (Gründe: der Patient hat den Aufnahmefragebogen nicht ausgefüllt (n = 57), der Arzt hat den Aufnahmebogen nicht ausgefüllt (n = 26), die Ausfülldaten der Aufnahmebögen von Arzt und Patient lagen mehr als 30 Tage auseinander (n = 58), die Einwilligungserklärung fehlte (n = 7), andere Gründe (n = 40)); die verbleibenden 149 Patienten waren Teilnehmer der AMOS-Studie, wurden dennoch von dieser Arzneimittelsicherheitsanalyse ausgeschlossen (Gründe: keine Follow-up-Daten (n = 17), keine dokumentierte Anwendung von AMED) (n = 132)).

Zwischen eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen Patienten gab es hinsichtlich Alter, Geschlecht, Hauptdiagnosen, Krankheitsdauer und Schweregrad

Tab. 1

Kriterien für die Klassifizierung des Kausalzusammenhangs zwischen Unerwünschten Ereignissen (UE) und Arzneimittelanwendungen (21)

Wahrscheinlich

- Vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung.
- Das UE wurde bereits als Nebenwirkung des Arzneimittels beschrieben oder kann erwartet werden.
- Rückgang oder Verschwinden des UE nach Absetzen des Arzneimittels oder Verminderung der Dosis.
- Wiederauftreten des UE bei Reexposition.
- Das UE kann nicht in sinnvoller Weise durch den klinischen Zustand des Patienten erklärt werden.

Möglich

- Vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung.
- Das UE wurde bereits als Nebenwirkung des Arzneimittels beschrieben oder kann erwartet werden.
- Das UE könnte auch durch eine Vielzahl anderer Faktoren erklärt werden.

Unwahrscheinlich

- Vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung.
- Das UE wurde bisher nicht als Nebenwirkung des Arzneimittels berichtet bzw. ist nicht zu erwarten.
- Das UE besteht nach Absetzen des Arzneimittels bzw. nach Verminderung der Dosis weiterhin.
- Reexposition führt nicht zum Wiederauftreten des UE.
- Das UE könnte auch durch eine Vielzahl anderer Faktoren erklärt werden.

Kein Zusammenhang

- Kein vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung.
- Das UE ist offensichtlich eine Folge anderer Ursachen, z. B. Symptom einer Begleiterkrankung.

Nicht beurteilbar

- Die Datenlage erlaubt keine Beurteilung des Kausalzusammenhangs zur Arzneimittelanwendung.

der Haupterkrankung bzw. der Symptome bei Studienaufnahme keine signifikanten Unterschiede. Die letzte Patienten-Follow-up-Befragung erfolgte am 30. April 2003.

70,8 % (469 von 662) der Patienten wurden von Allgemeinärzten oder praktischen Ärzten aufgenommen, 5,7 % von Internisten und 8,3 % von anderen Fachärzten. Die Ärzte waren hausärztlich niedergelassen (87,9 % der Patienten, n = 582 von 662), fachärztlich niedergelassen (5,3 %) oder in einer Klinikambulanz tätig (6,8 %). Pro Arzt wurden im Median 3,0 Patienten (Interquartilbereich (IQB) 2,0–7,0 Patienten) in die Studie aufgenommen.

Die 662 aufgenommenen Patienten und die 17 von der Analyse wegen fehlender Follow-up-Daten ausgeschlossenen Patienten hatten jeweils fünf Follow-up-Fragebögen (insgesamt 3.395 Fragebögen) erhalten, wovon 2.984 (87,9 %) beantwortet wurden. Die Follow-up-Rate bei den aufgenommenen Patienten lag bei 97,3 % (644 von 662), 94,3 %, 91,2 %, 85,6 % und 82,3 % nach 3, 6, 12, 18 bzw. 24 Monaten. Die Dokumentation der AMED-Anwendung war in 91,2 % der aufgezeichneten AMED-Anwendungen vollständig und in 8,8 % der Fälle unvollständig (Anwendungshäufigkeit und/oder Anwendungsdauer fehlten).

Patientencharakteristika bei Studienaufnahme

Krankheitsstatus

Die häufigsten Hauptdiagnosen, nach den ICD-10-Kapiteln klassifiziert, waren: Foo–F99 Psychische und Verhaltensstörungen (29,8 %, 197 von 662 Patienten), Moo–M99 Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (19,8 %), Joo–J99 Atemwegserkrankungen (9,7 %) und Goo–G99 Krankheiten des Nervensystems (7,3 %). Die häufigsten Diagnosegruppen waren: Wirbelsäulenerkrankungen (M40–M54: 13,6 %, 90 von 662 Patienten), Affektive Störungen (F30–F39: 9,2 %), Asthma/Sinusitis/Bronchitis (J32, J40–J42, J44–J45: 6,6 %), Erschöpfungssyndrom (F48: 5,4 %) und Kopfschmerzen (G43–G44, R51: 4,7 %). Die Krankheitsdauer betrug im Median 3,0 (IQB 0,8–8,5) Jahre. Die Patienten hatten im Median 2,0 (IQB 1,0–3,0) Begleiterkrankungen. Die häufigsten Begleiterkrankungen, nach den ICD-10-Kapiteln klassifiziert, waren: Moo–M99 Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (15,2 %, 171 von 1.124 Diagnosen) und Foo–F99 Psychische und Verhaltensstörungen (14,1 %).

Soziodemographie

Die Patienten kamen aus 15 der 16 Bundesländer. Das Alter der Patienten betrug im Median 39,0 (IQB 22,8–48,0) Jahre; die Altersgruppenverteilung der Patienten war: 0–19 Jahre (24,6 %, 163 der 662 Patienten), 20–39 Jahre (27,9 %), 40–59 Jahre (37,5 %) und 60–75 Jahre (10,0 %). Der Anteil weiblicher Patienten betrug 72,7 % (481 von 662).

Im Verhältnis zur Bevölkerung in Deutschland hatten die Patienten ein höheres schulisches und berufliches Ausbildungsniveau, es gab unter den Patienten weniger Arbeiter, weniger regelmäßige Raucher, weniger Patienten, die täglich Alkohol konsumierten, und weniger Übergewichtige. Vergleichbar mit der Gesamtbevölkerung Deutschlands war der Anteil Arbeitsloser, Niedrigverdiener, Alleinlebender, Schwerbehinderter sowie der Anteil derer, die regelmäßig Sport treiben; höher war dagegen der Anteil der Berufs- oder Erwerbsunfähigen und die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage im vergangenen Jahr (Tab. 2).

Arzneimittelverbrauch

Während des 24-monatigen Follow-up-Zeitraums wandten die Patienten 949 verschiedene AMED-Produkte über eine Zeitdauer von insgesamt 11.487 Anwendungsmonaten an. 648 der AMED hatten jeweils einen Einzelinhaltsstoff von mineralischem, pflanzlichem oder tierischem Ursprung oder waren chemisch definierte Substanzen; insgesamt handelte es sich um 265 verschiedene Einzelinhaltsstoffe (Tab. 3).

Die 20 am häufigsten angewandten AMED-Inhaltsstoffe und die 20 häufigsten AMED-Einzelarzneimittel sind in Tab. 4 bzw. in Tab. 5 aufgelistet. Die häufigsten Darreichungsformen waren: Dilutionen zur oralen Einnahme (30,9 %, 293 von 949 AMED), Ampullen zur Injektion (21,7 %), Globuli (17,6 %), Triturationen (10,1 %) und Salben (7,3 %). Die Anwendungshäufigkeit von AMED verteilte sich folgendermaßen: täglich (70,2 %, 3.600 von

5.130 dokumentierten AMED-Anwendungen), 3–6 Tage pro Woche (9,7 %), 1–2 Tage pro Woche (10,9 %), 1–3 Tage pro Monat (4,2 %), weniger als 1 Tag pro Monat (1,2 %), unbekannt (3,8 %).

Nicht-AMED wurden von 91,1 % (603 von 662) der Patienten angewandt. Insgesamt wurden 11.202 Anwendungsmonate für Nicht-AMED dokumentiert, 45,2 % davon betrafen Arzneimittel für das Nervensystem, das Herz-Kreislauf-System, den Magen-Darm-Trakt oder betrafen Stoffwechselftherapeutika (ATC-Gruppen N, C und A; Tab. 6). Zwischen der Anwendungshäufigkeit für AMED bzw. Nicht-AMED gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,723$). Für die 21 am häufigsten angewandten AMED-Inhaltsstoffe wurde untersucht, inwieweit die gleiche Substanz in ähnlicher Konzentration ebenfalls unter den angewandten Nicht-AMED vorkam. Ein solcher Fall von Überschneidung wurde festgestellt: Ein Nicht-AMED-Präparat mit *Thuja* wurde von einem Patienten angewandt.

Sicherheit

UE (neue Krankheitsbeschwerden, ungeachtet eines ursächlichen Zusammenhangs mit Arzneimittelanwendungen oder sonstigen Therapien) wurden bei 503 Patienten dokumentiert. Insgesamt wurden 1.861 UE mit 490 unterschiedlichen Diagnosen (vierstellig nach ICD-10 kodiert) dokumentiert. Die häufigsten UE waren: Roo–R99 Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die andernorts nicht klassifiziert sind (27,6 %, 513 von 1.861 UE), Moo–M99 Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (16,9 %), Joo–J99 Krankheiten des Atmungssystems (8,2 %) und Koo–K93 Krankheiten des Verdauungssystems (6,6 %). Die häufigsten Einzeldiagnosen der UE sind in Tab. 7 aufgelistet. Die Intensität der UE war leicht (21,6 %; 397 von 1.835 auswertbaren UE), mittel (56,9 %) und schwer (21,4 %).

Schwerwiegende UE wurden bei 15 Patienten dokumentiert. Acht Patienten starben; bei allen war die Todesursache ein Malignom (acht verschiedene Malignome), das schon bei Studienaufnahme bestand. Sieben Patienten hatten einen akuten stationären Krankenhausaufenthalt: Ein Kind mit posthämorrhagischem Hydrozephalus wurde dreimal akut stationär behandelt (wegen Pyelonephritis, Fieberkrämpfen bzw. Verdacht auf Shuntobstruktion), sechs Patienten wurden je einmal stationär behandelt (wegen Somatisierungsstörung mit akuter Angst und Tachykardie, schwerer Depression, Thrombose der unteren Extremität, Henoch-Schönlein-Purpura, Verdacht auf Pneumonie bzw. Dünndarmperforation durch Fischgräte). Die Dauer dieser akuten stationären Aufenthalte betrug im Median 5,5 (Range 1–29) Tage. Nur der Patient mit Thrombose hatte Spätfolgen; alle anderen Patienten sind vollständig genesen. Keines dieser UE stand in ursächlichem Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung oder einer sonstigen Therapie.

Ein Ziel-UE (Definition von Ziel-UE: siehe Datenanalyse) ist bei zwei Patienten aufgetreten. Die Ziel-UE waren: R56.0 Fieberkrämpfe (dieses UE erforderte einen

Tab. 2: Soziodemografische Daten

	Erwachsene Patienten dieser Studie			Erwachsene Bevölkerung in Deutschland	Quelle
Fachhochschul- oder Hochschulreife		289/505	57 %	19 %	(22)
Hochschulabschluss		133/503	26 %	6 %	(22)
Arbeiter		16/505	3 %	18 %	(22)
Arbeitslos in den letzten 12 Monaten	Erwerbspersonen	22/263	8 %	10 %	(22)
Allein lebend		106/499	21 %	21 %	(22)
Monatliches Netto-Haushaltseinkommen < 900 €		62/428	14 %	16 %	(22)
Alkoholeinnahme täglich (Patienten) bzw. fast täglich (Deutschland)	Männer	4/97	4 %	28 %	(23)
	Frauen	10/408	2 %	11 %	
Tägliches oder gelegentliches Rauchen	Männer	22/97	23 %	37 %	(24)
	Frauen	65/406	16 %	28 %	
Mindestens 1 Stunde Sport wöchentlich	Alter 25–69 Jahre	211/465	45 %	39 %	(25)
Körpermasseindex ≥ 25 (übergewichtig)	Männer	22/96	23 %	56 %	(26)
	Frauen	98/402	24 %	39 %	
Erwerbs- oder Berufsunfähigkeit		42/505	8 %	3 %	(27)
Schwerbehinderung		48/505	10 %	12 %	(28)
Arbeitsunfähigkeitstage während der letzten 12 Monate (MW ± Standardabweichung)	Erwerbspersonen	32,5 ± 66,9 Tage		17,0 Tage	(29)

Tab. 3: Ursprung der anthroposophischen Arzneimittel

Ursprung	Verschiedene Inhaltsstoffe		Verschiedene Arzneimittel		Patienten mit Arzneimittelanwendung*		Anwendungsmonate	
	N		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Mineralisch	44		77	8,1 %	203	30,7 %	846	7,4 %
Pflanzlich	124		397	41,8 %	535	80,8 %	5.076	44,2 %
Tierisch	51		74	7,8 %	141	21,3 %	616	5,4 %
Chemisch definiert	46		100	10,5 %	305	46,1 %	1.305	11,4 %
Gemischt**			301	31,7 %	477	72,1 %	3.499	30,5 %
Nicht dokumentiert					65	9,8 %	145	1,3 %
Gesamt			949	100,0 %	662	100,0 %	11.487	100,0 %

* Mehrfachangaben möglich **Gemischt: Kombinationen von Substanzen mineralischen, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs oder von chemisch definierten Substanzen.

Tab. 4: Die am häufigsten angewandten Inhaltsstoffe anthroposophischer Arzneimittel (ausgenommen Arzneimittel mit mehr als einem Inhaltsstoff)

Inhaltsstoff	Ursprung	Verschiedene Arzneimittel		Patienten mit Arzneimittelanwendung*		Anwendungsmonate	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
1. <i>Viscum album</i>	Pflanzlich	25	2,6 %	76	11,5 %	660	5,7 %
2. <i>Bryophyllum (Kalanchoe pinnata)</i>	Pflanzlich	9	0,9 %	62	9,4 %	254	2,2 %
3. <i>Gentiana lutea</i>	Pflanzlich	8	0,8 %	42	6,3 %	187	1,6 %
4. Quarz	Chemisch definiert	7	0,7 %	51	7,7 %	182	1,6 %
5. Phosphorus	Chemisch definiert	4	0,4 %	42	6,3 %	167	1,5 %
6. Cuprum metallicum	Chemisch definiert	9	0,9 %	41	6,2 %	149	1,3 %
7. <i>Colchicum autumnale</i>	Pflanzlich	5	0,5 %	17	2,6 %	125	1,1 %
8. <i>Arnica montana</i>	Pflanzlich	11	1,2 %	52	7,9 %	124	1,1 %
9. <i>Chelidonium majus</i>	Pflanzlich	7	0,7 %	25	3,8 %	122	1,1 %
10. <i>Atropa belladonna</i>	Pflanzlich	9	0,9 %	34	5,1 %	115	1,0 %
11. Aurum metallicum	Chemisch definiert	4	0,4 %	28	4,2 %	106	0,9 %
12. Argentum metallicum	Chemisch definiert	5	0,5 %	25	3,8 %	97	0,8 %
13. Stibium metallicum	Chemisch definiert	4	0,4 %	27	4,1 %	91	0,8 %
14. Conchae (Calcareo carbonicum ostrearum)	Tierisch	4	0,4 %	21	3,2 %	88	0,8 %
15. <i>Equisetum arvense</i>	Pflanzlich	10	1,1 %	24	3,6 %	82	0,7 %
16. Formica rufa	Tierisch	2	0,2 %	18	2,7 %	82	0,7 %
17. <i>Cichorium intybus</i>	Pflanzlich	8	0,8 %	17	2,6 %	80	0,7 %
18. Ferrum sidereum (Meteoreisen)	Mineralisch	5	0,5 %	29	4,4 %	76	0,7 %
19. <i>Hypericum perforatum</i>	Pflanzlich	8	0,8 %	27	4,1 %	73	0,6 %
20. Skorodit	Mineralisch	4	0,4 %	17	2,6 %	67	0,6 %
Alle anderen Arzneimittel		801	84,4 %			8.560	74,5 %
Gesamt		949	100,0 %	662	100,0 %	11.487	100,0 %

* Mehrfachangaben möglich

akuten stationären Krankenhausaufenthalt) und R57.9 Schock, nicht näher bezeichnet (Freitextangabe: Kreislaufzusammenbruch; dieses UE war nicht schwerwiegend, die dokumentierte Verdachtsursache war eine Nebenwirkung von Heileurythmieübungen). Die zwei Patienten mit Ziel-UE hatten in den letzten sechs Monaten vor Eintreten des UE keine AMED angewandt.

Von 1.861 berichteten UE bestand bei 284 (15,3 %) UE entweder beim Arzt oder beim Patienten der Verdacht auf eine Nebenwirkung, und zwar infolge einer nicht-medikamentösen Therapie (n = 42), eines Nicht-AMED (n = 187) oder eines AMED (n = 55). Es wurde untersucht, inwieweit UAW-Verdachtsberichte mit Nicht-AMED bzw. AMED mit gleichen Inhaltsstoffen als vermutete Ursache vorkamen. Von den 187 UE, die mit einem Nicht-AMED assoziiert waren, bezogen sich 177 UE auf konventionelle Arzneimittel und die restlichen zehn UE auf zehn verschiedene Phytotherapeutika oder Homöopathika, wovon sich zwei mit AMED-Inhaltsstoffen überschneiden: (i) Nicht-AMED Arsenicum album D6: unspezifische psychische Störung; AMED Arsenicum album D10: verstärkter Tinnitus; (ii) Nicht-AMED Kamillensalbe: Kontaktdermatitis, AMED Chamomilla/Malachit comp. Dilution: brennende Augen.

Die 55 UE mit dokumentiertem Verdacht, sie seien UAW durch AMED, waren bei insgesamt 29 Patienten aufgetreten. Im aktuellen Zeitraum hatten diese Patienten 37 AMED (35 verschiedene AMED) angewandt. Die jeweils stärkste Intensität dieser UE war leicht (n = 5 Patienten), mittel (n = 18) und schwer (n = 6). Kein UE war schwerwiegend. Für die 37 in Frage kommenden AMED wurde der ursächliche Zusammenhang zum UE wie folgend klassifiziert: wahrscheinlich (n = 11 von 37 AMED), möglich (n = 10), unwahrscheinlich (n = 10), kein Zusammenhang (n = 4) und nicht beurteilbar (n = 2: jeweils unklar, ob ein AMED angewandt wurde; ein ursächlicher Zusammenhang war ansonsten unwahrscheinlich). Die wahrscheinlichsten Ursachen für die UE dieser 29 Patienten waren: AMED (n = 20 Patienten), andere Arzneimittel (n = 1), eine Haupt- oder Begleiterkrankung (n = 7), andere Ursache (n = 1: vorübergehende Symptomverstärkung durch zeitweiliges Absetzen eines Nicht-AMED).

Insgesamt hatten 20 Patienten 30 bestätigte UAW (UE mit wahrscheinlichem oder möglichem ursächlichem Zusammenhang) durch 21 AMED, hierunter 19 verschiedene AMED (Tab. 8). Der Altersbereich dieser Patienten war 6–72 Jahre; die Geschlechterverteilung war: männlich/weiblich = 8/12. Die bestätigten UAW durch AMED wurden durch die Ärzte dokumentiert (13 AMED, 13 Patienten), durch die Patienten (sieben AMED, sechs Patienten) oder sowohl durch die Ärzte als auch Patienten dokumentiert (ein AMED, ein Patient). Bei sechs der 20 Patienten kamen unerwartete UAW vor. Die jeweils stärkste Intensität der UAW war leicht (n = 4 Patienten), mittel (n = 14) und schwer (n = 2, Tab. 9).

Die UAW erforderten: keine Veränderung der AMED-Therapie (n = 2 Patienten), Dosisreduktion der AMED (n = 6), Absetzen eines oder mehrerer AMED (n = 11) oder eine andere Maßnahme (n = 1). Die Anzahl der Tage mit

bestätigten UAW betrug im Median sieben Tage (1–39 Tage). Die UAW sind bei allen Patienten wieder abgeklungen. Keine UAW war schwerwiegend.

Während des ganzen Zweijahres-Follow-up wandten die Patienten 949 verschiedene AMED an, von denen 21 (2,2 %) AMED mit bestätigten UAW in Zusammenhang gebracht wurden. Es wandten insgesamt 662 Patienten AMED an; bei 20 (3,0 %) Patienten traten UAW durch AMED auf. Insgesamt wurden 11.487 AMED-Anwendungsmonate dokumentiert; 30 UAW (eine UAW pro 382 Anwendungsmonate) traten auf.

Die Häufigkeit bestätigter UAW mit schwerer Intensität betrug: 0,2 % (2 von 949) der AMED, 0,3 % (2 von 662) der AMED-Anwender und ein UAW mit schwerer Intensität pro 2.872 Anwendungsmonate.

Diskussion

Die vorliegende Studie ist eine der ersten detaillierten Untersuchungen (13) zur Sicherheit von AMED im Rahmen einer großen prospektiven Kohortenstudie. In der ambulanten ärztlichen Versorgung chronisch erkrankter Patienten mit AM wurde eine geringe Häufigkeit bestätigter UAW durch AMED beobachtet (eine UAW bei 33 AMED-Anwendern und eine UAW pro 382 Anwendungsmonate).

Zu den Stärken dieser Studie gehören breite Auswahlkriterien (alle Altersgruppen und alle Diagnosen umfassend), die es erlaubten, auch multimorbide und arzneimittelsensitive Patienten einzuschließen. Die prospektive Datenerhebung über eine Zeitdauer von zwei Jahren ermöglichte eine Erfassung auch von solchen UAW, die nur bei wiederholter Arzneimittelanwendung bemerkt werden. UE wurden bei jedem Follow-up sowohl durch die Patienten als auch durch die Ärzte dokumentiert (anstatt nur auf Spontanberichte von Ärzten zurückzugreifen). Alle Schwerwiegenden UE und alle UE, bei denen der Verdacht bestand, sie seien UAW durch AMED, waren Gegenstand einer sorgfältigen Analyse nach vorab festgelegten Kriterien, um einen möglichen ursächlichen Zusammenhang mit allen laufenden Arzneitherapien festzustellen. Bei jedem auf Kausalzusammenhang analysierten UE wurde mit Arzt und Patient Rücksprache gehalten. Die Rücklaufquote war hoch (insgesamt 88 % in zwei Jahren).

Darüber hinaus nahm ein Drittel aller für die Studie qualifizierten AM-Ärzte in Deutschland an der Studie teil. Die teilnehmenden Ärzte waren hinsichtlich soziodemografischer Merkmale ähnlich der Gesamtheit der für die Studie in Frage kommenden Ärzte. Gleichfalls waren die eingeschlossenen und die nicht eingeschlossenen Patienten einander ähnlich in Hinblick auf Patientencharakteristika bei Studienaufnahme. Demzufolge kann angenommen werden, dass die Studie die gegenwärtige AM-Patientenversorgung weitgehend abbildet.

Die Arzneimittelanwendungen wurden von den Patienten dokumentiert, was den Vorteil hat, dass auch die von anderen Ärzten verschriebenen Arzneimittel sowie die rezeptfrei erhältlichen Arzneimittel erfasst wurden. Darüber hinaus konnte durch die Patientenerhebung

Tab. 5: Die am häufigsten angewendeten anthroposophischen Einzelarzneimittel

Arzneimittel	Darreichungsform Inhaltsstoffe		Her- steller	Patienten mit Arzneimittel- anwendung		Anwendungs- monate	
				N	Prozent	N	Prozent
1. Hepatodoron®	Tabletten	1 Tablette enth.: <i>Fragaria vesca</i> , Folium siccum 40 mg / <i>Vitis vinifera</i> , Folium siccum 40 mg.	Weleda	70	10,6%	429	3,7%
2. Cardiodoron®	Dilution	10 g (= 10,3 ml) enth.: Ethanol. Digestio (1:3,1) aus <i>Onopordum acanthium</i> , Flos recens mit 1% <i>Hyoscyamus niger</i> , Herba recens Ø 1,0 g / ethanol. Digestio (1:3,1) aus <i>Primula veris</i> , Flos recens, mit 1% <i>Hyoscyamus niger</i> , Herba recens Ø 1,0 g.	Weleda	51	7,7%	270	2,4%
3. Abnobaviscum®	Ampullen	<i>Viscum album</i> (subspecies abietis / aceris / amygdali / betulae / crataegi / fraxini / mali / pini / quercus) ex herba, Presssaft 20 / 2 / 0,2 / 0,02 mg/ml / D6 / D10 / D20 / D30	Abnoba	30	4,5%	250	2,2%
4. Iscador®	Ampullen	<i>Viscum album</i> (subspecies mali / pini / quercus / ulmus) ex herba, fermentierter wässriger Auszug 20 / 10 / 1 / 0,1 / 0,01 / 0,001 / 0,0001 mg/ml	Weleda	22	3,3%	171	1,5%
5. Bryophyllum 50%	Trituration	<i>Bryophyllum</i> , Folium 50%	Weleda	22	3,3%	132	1,1%
6. Phosphorus	Dilution	Phosphorus D6 / D8 / D10 / D12 / D20 / D25 / D30	Weleda	33	5,0%	126	1,1%
7. Disci comp. cum Stanno	Globuli	10 g enth.: Disci intervertebrales bovis (cervicales, thoracici et lumbales) D5 0,1 g, <i>Equisetum arvense</i> ex herba ferm. D14 0,1 g, Formica rufa ex animale toto D6 0,1 g, <i>Phyllostachys</i> e nodo ferm. D5 0,1 g, Stannum metallicum D5 0,1 g.	Wala	15	2,3%	108	0,9%
8. Vitis comp.	Tabletten	1 Tablette enth.: Calcarea formicica D2 20 mg, <i>Fragaria vesca</i> , Folium siccum 40 mg, Stibium metallicum praeparatum D5 20 mg, <i>Vitis vinifera</i> , Folium siccum 40 mg.	Weleda	11	1,7%	107	0,9%
9. Digestodoron®	Dilution	10 g (= 9,4 ml) enth.: 1,8 g ethanol. Digestio (1:3,1) aus <i>Dryopteris filix mas</i> , Folium recens, 0,4 g ethanol. Digestio (1:3,1) aus <i>Polypodium vulgare</i> , Folium recens, 4 g ethanol. Digestio (1:3,1) aus <i>Salix alba</i> , purpurea, viminalis, Folium recens 1,8 g ethanol. Digestio (1:3,1) aus <i>Phyllitis scolopendrium</i> , Folium recens.	Weleda	17	2,6%	92	0,8%
10. Aurum / Hyoscyamus comp.	Dilution	10 g (= 10,2 ml) enth.: Aurum metallicum praeparatum Dil. D10 3,34 g, <i>Hyoscyamus</i> D5 3,34 g, Stibium metallicum praeparatum D6 3,34 g.	Weleda	14	2,1%	86	0,7%
11. Quarz	Dilution	Quarz D8 / D10 / D12 / D20 / D30 / D60	Weleda	24	3,6%	79	0,7%
12. Aufbaukalk 1	Trituration	10 g enth.: Apatit D5 1 g, <i>Cucurbita pepo</i> , Flos recens D2 1 g.	Weleda	12	1,8%	77	0,7%
13. Helixor®	Ampullen	<i>Viscum album</i> (subspecies abietis / mali / pini) ex herba recente, wässriger Auszug 1:20: 0,01 / 0,1 / 1 / 5 / 10 / 20 / 30 / 50 / 100 mg	Helixor	8	1,2%	76	0,7%
14. Colchicum, Tuber ethanol. Digestio	Dilution	<i>Colchicum</i> , Tuber D1 / D2 / D3 / D4 / D5 / D6 / D10 / D12 / D30	Weleda	11	1,7%	75	0,7%
15. Scleron®	Tabletten	1 Tablette enth.: Plumbum mellitum (hergestellt aus Blei, Honig und Rohrzucker) D12 250 mg.	Weleda	12	1,8%	74	0,6%
16. Gentiana Magen Globuli velati	Globuli	10 g enth.: <i>Artemisia absinthium</i> ex herba, Infusum Ø (= D1) 0,45 g, <i>Gentiana lutea</i> e radice, Decoctum Ø (= D1) 0,45 g, <i>Strychnos nux-vomica</i> e semine ferm. D4 0,10 g, <i>Taraxacum officinale</i> e planta tota ferm. Ø 0,05 g.	Wala	15	2,3%	73	0,6%
17. Cartilago/ Mandragora comp.	Globuli	10 g enth.: Antimonit D5 0,1 g, Argentum metallicum D7 0,1 g, <i>Betula</i> e foliis ferm. D4 0,1 g, Cartilago articularis bovis D7 0,1 g, <i>Mandragora officinarum</i> e radice ferm. D4 0,1 g.	Wala	11	1,7%	72	0,6%
18. Ferrum ustum comp.	Trituration	10 g enth.: <i>Anisi fructus</i> 2,5 g, Ferrum ustum D3 2,5 g, Nontronit D3 2,5 g, <i>Urtica dioica</i> , Herba D4 2,5 g.	Weleda	15	2,3%	70	0,6%
19. Bryophyllum	Dilution	<i>Bryophyllum</i> Ø / D1 / D3 / D4 / D6	Weleda	24	3,6%	68	0,6%
20. Gentiana lutea, ethanol. Decoctum	Dilution	<i>Gentiana lutea</i> Ø / D1 / D2 / D4 / D4	Weleda	18	2,7%	67	0,6%
Andere Arzneimittel				640	96,7%	8.983	78,2%
Gesamt				662	100,0%	11.487	100,0%

*Mehrfachangaben möglich. /: Das Arzneimittel existiert in mehreren Konzentrationen, die zusammen aufgeführt werden.

Ø: Urtinktur.

D: Dezimalpotenzen (1:10 Verdünnung; z. B. D3 = 1:1.000).

Ferm: Fermentation

Tab. 6: Anwendung von nichtanthroposophischen Arzneimitteln

Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index		Verschiedene Arzneimittel		Patienten mit Arzneimittelanwendung*		Anwendungsmonate	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
A	Alimentäres System und Stoffwechsel	227	14,3 %	235	35,5 %	1.662	14,8 %
B	Blut und Blut bildende Organe	37	2,3 %	51	7,7 %	237	2,1 %
C	Kardiovaskuläres System	192	12,1 %	121	18,3 %	1.601	14,3 %
D	Dermatika	100	6,3 %	75	11,3 %	355	3,2 %
G	Urogenitalsystem und Sexualhormone	121	7,6 %	136	20,5 %	758	6,8 %
H	Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline	53	3,3 %	74	11,2 %	959	8,6 %
J	Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	87	5,5 %	112	16,9 %	112	1,0 %
L	Antineoplastische und Immunmodulierende Mittel	26	1,6 %	21	3,2 %	230	2,1 %
M	Muskel- und Skelettsystem	132	8,3 %	137	20,7 %	493	4,4 %
N	Nervensystem	236	14,8 %	246	37,2 %	1.801	16,1 %
P	Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien	5	0,3 %	5	0,8 %	8	0,1 %
R	Respirationstrakt	230	14,5 %	237	35,8 %	967	8,6 %
S	Sinnesorgane	41	2,6 %	35	5,3 %	137	1,2 %
	Homöopathische Arzneimittel			264	39,9 %	802	7,2 %
	Andere und nicht klassifizierbare Arzneimittel			244	36,9 %	1.075	9,6 %
	Gesamt	1.590	100,0 %	662	100,0 %	11.202	100,0 %

* Mehrfachangaben möglich

eine irreführende Dokumentation von ärztlich verschriebenen, jedoch von den Patienten nicht angewandten Arzneimitteln vermieden werden. Da eine zweijährige Tagebuchführung über alle Arzneimittelanwendungen nicht realisierbar war, wurde der Arzneimittelverbrauch stattdessen bei jedem Follow-up dokumentiert. Falls die Patienten dabei einige AMED-Anwendungen vergessen haben sollten, hätte dies eine Unterschätzung des tatsächlichen Verbrauchs zur Folge (14). Ein Erinnerungs-Bias kann auch zu einem Unterschätzen von UAW-verdächtigen UE führen. Da aber hervorstechende Ereignisse (z. B. Nebenwirkungen) eher seltener vergessen werden als alltägliche Ereignisse (z. B. laufende Arzneitherapie) (14), ist eine Unterschätzung von UE bzw. UAW weniger wahrscheinlich als eine Unterschätzung des AMED-Verbrauchs. Insgesamt ist deshalb eine durch Erinnerungs-Bias hervorgerufene falsch-niedrige Einschätzung der Häufigkeit von UAW durch AMED unwahrscheinlich. Eine Überschätzung des Arzneimittelverbrauchs ist ebenfalls unwahrscheinlich (15–17), und eventuell „überreportierte“ UE mit Verdacht, sie seien UAW durch AMED, waren Gegenstand der vorliegenden Sicherheitsanalyse.

Eine Limitierung der Analyse der einzelnen UE ist ihre Beschränkung auf Patienten mit Schwerwiegenden UE und auf solche UE, bei denen der Arzt oder der Patient den Verdacht hatte, die Ursache könnte ein AMED sein. Möglicherweise könnten jedoch unter den restlichen UE einige AMED-bedingte UAW vorhanden gewesen sein. Die meisten dieser UE waren allerdings Beschwerden, die in der Bevölkerung häufig vorkommen, wie unspezifische Symptome, Schmerzzustände, Atemwegs- oder Magen-Darm-Erkrankungen, wohingegen keine organotoxische UE berichtet wurden. Dennoch können UAW eventuell unentdeckt bleiben, falls sie sich schleichend entwickeln, irrtümlicherweise einer bestehenden Krankheit zugeschrieben werden oder weil der Patient glaubt, AMED

kommen aus der Natur und seien deshalb *a priori* sicher; oder die UAW treten zu selten auf, als dass sie in der vorliegenden Studie hätten erfasst werden können (11, 12).

Ein „ideologischer“ Bias („Aus der Natur kommend bedeutet sicher“) ist bei den teilnehmenden Ärzten weniger wahrscheinlich, da diese wiederholt und ausdrücklich aufgefordert wurden, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen durch AMED oder andere Ursachen zu dokumentieren.

Die Dropoutrate stieg von 3 % nach 3 Monaten auf 12 % nach 24 Monaten an. Zu erwägen ist, dass einige dieser Dropouts (und die 17 wegen fehlender Follow-ups ausgeschlossenen Patienten) die Studiendokumentation wegen UAW abgebrochen haben könnten. Dennoch, angesichts der geringen Häufigkeit bestätigter UAW bei den auswertbaren Patienten, ist die wahrscheinlichere Erklärung die gut bekannte Neigung von Menschen, bei Wiederholungen einer Befragung nicht mehr zu antworten, besonders wenn sich die Befragung über mehrere Jahre hinstreckt wie in der vorliegenden Studie.

In der Sicherheitsanalyse wurden UE entweder als „bestätigte UE“ (wahrscheinlicher/möglicher Zusammenhang mit AMED) oder als „nicht bestätigte UE“ (unwahrscheinlicher / kein Zusammenhang / nicht beurteilbar) klassifiziert. Falsch-negative Klassifizierungen (d. h. dass eine tatsächlich stattgefundenene UAW nicht bestätigt wurde) sind dabei unwahrscheinlich, da bei allen AMED, für die eine UAW nicht bestätigt wurde, entweder kein plausibler zeitlicher Zusammenhang zum UE bestand oder eine andere Ursache (Haupt- oder Begleiterkrankung, ein anderes AMED oder ein Nicht-AMED) sehr viel wahrscheinlicher war. Andererseits aber können falsch-positive Klassifizierungen nicht ausgeschlossen werden; einige der als „bestätigte UAW“ klassifizierten UE mit einem „möglichen“ Zusammenhang mit

Tab. 7: Unerwünschte Ereignisse. Die häufigsten Diagnosen nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), vierstellig

ICD-10	Diagnose	Unerwünschtes Ereignis		Patienten mit Unerwünschten Ereignissen	
		N	Prozent	N	Prozent
1. M54.9	Rückenschmerzen, nicht näher bezeichnet	52	2,8 %	43	6,5 %
2. R51	Kopfschmerz	58	3,1 %	42	6,3 %
3. M25.5	Gelenkschmerz	48	2,6 %	40	6,0 %
4. R53	Unwohlsein und Ermüdung	47	2,5 %	33	5,0 %
5. M54.1	Radikulopathie	29	1,6 %	27	4,1 %
6. J30.1	Allergische Rhinopathie durch Pollen	26	1,4 %	23	3,5 %
7. F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	39	2,1 %	22	3,3 %
8. R52.9	Schmerz, nicht näher bezeichnet	22	1,2 %	19	2,9 %
9. K52.9	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet	18	1,0 %	18	2,7 %
10. G47.9	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	18	1,0 %	17	2,6 %
11. H93.1	Tinnitus aurium	19	1,0 %	16	2,4 %
12. R42	Schwindel und Taumel	17	0,9 %	16	2,4 %
13. M54.2	Zervikalneuralgie	16	0,9 %	16	2,4 %
14. F41.9	Angststörung, nicht näher bezeichnet	18	1,0 %	15	2,3 %
15. R11	Übelkeit und Erbrechen	16	0,9 %	15	2,3 %
	Andere Diagnosen	1.418	76,2 %		
	Gesamt	1.861	100,0 %	662	100,0 %

* Mehrfachangaben möglich

einem AMED könnten auch lediglich Symptome der Haupterkrankung oder einer Begleiterkrankung sein.

In dieser Langzeitbeobachtungsstudie wurden UAW-verdächtige UE sowohl von den Ärzten als auch den Patienten unabhängig voneinander dokumentiert. Bei Planung der Studie wurde diese doppelte Dokumentation gewählt, weil erwartet wurde, dass nicht alle Patienten regelmäßig ihren Studienarzt aufsuchen und dass Patienten auch UAW durch freiverkäufliche Arzneimittel oder durch von anderen Ärzten verschriebene Arzneimittel haben könnten. Infolge der zusätzlichen Dokumentation durch die Patienten stieg die Zahl der bestätigten UAW von 14 auf 21 an, was den Wert der Zwei-Quellen-Dokumentation für die Arzneimittelsicherheit zeigt.

In der vorliegenden Studie wurden bestätigte UAW bei 3,0 % der AMED-Anwender gefunden, mit einer Häufigkeit von einer UAW pro 382 Anwendungsmonate. Diese geringe Häufigkeit steht im Einklang mit zwei anderen Studien, bei denen AMED-bedingte UAW bei allen Patienten prospektiv dokumentiert wurden (UAW bei 0,3 % (13) bzw. 3,7 % (18) der Patienten). Die etwas geringere Häufigkeit in der ersten Studie (13) beruht möglicherweise auf ihrer Beschränkung auf akute Infektionen bzw. ihren kurzen Follow-up-Zeitraum von durchschnittlich 16 Tagen.

Sogar noch niedrigere Schätzungen wurden in zwei Studien über AMED-Ampullen zur Injektion berichtet (eine UAW bei 0,0002 % der verkauften Ampullen (19) – die entsprechende UAW-Häufigkeit in der vorliegenden Untersuchung ist 0,027 % der angewandten Ampullen – und eine UAW bei 0,00001 % der Patientenkontakte (20)). Da diese Studien auf Spontanberichten (19) bzw. auf einer retrospektiven Befragung von Ärzten mit durchschnittlich 16 Jahren Erfahrung mit AMED-Injektionen beruhen, ist eine Unterschätzung wahrscheinlich; die Größenordnung der UAW-Häufigkeit in den

ersten beiden Studien (0,3 %–3,7 % der Anwender) ist vermutlich die realistischere Schätzung.

Wir fanden eine sehr geringe Häufigkeit von bestätigten UAW mit schwerer Intensität (0,3 % der Patienten). Drei Arten von UAW durch AMED wurden identifiziert: Lokalreaktionen bei topischer Anwendung (Patienten Nr. 2–5, 7 und 10); systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (Patient Nr. 11); Verschlimmerungen bereits vorhandener Symptome bei sensiblen Patienten – oft schwer zu unterscheiden von spontanen Symptomschwankungen (die restlichen 13 Patienten). Es sind keine toxischen oder schwerwiegenden UAW aufgetreten.

Schlussfolgerung

In dieser zweijährigen prospektiven Studie mit 662 ambulant behandelten, chronisch erkrankten Patienten wurde eine geringe Häufigkeit von AMED-bedingten UAW und keine schwerwiegenden AMED-bedingten UAW gefunden. Nach den Ergebnissen dieser Studien wird eine Langzeittherapie mit AMED im Allgemeinen gut vertragen.

Liste der Abkürzungen

AM: Anthroposophische Medizin

AMED: Anthroposophische(s) Medikament(e)

AMOS: Anthroposophische Medizin Outcomes-Studie

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (engl. International Classification of Diseases, Tenth Edition)

IQB: Interquartilbereich

Nicht-AMED: Nichtanthroposophische(s) Medikament(e)

UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)

UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se).

Tab. 8: Bestätigte Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) durch anthroposophische Arzneimittel (Kausalzusammenhang wahrscheinlich oder möglich)

Pat.-Nr	Geschl.	Alter	Arzneimittel (Hersteller)	Indikation	Begleiterkrankungen	UAW (MeDRA)
1 1 1 1 1	w	42	Abnobaviscum® mali 5 und 6 Ampullen s. c. (Abnoba)	Zervixdysplasie, chronische Erschöpfung, Depression	Paroxysmale Tachykardie, rezidivierende Anämie, Untergewicht	Beeinträchtiger Allgemeinzustand Körpertemperatur erniedrigt Schwindelgefühl Benommenheit Gedankenrasen Hyperventilation <i>Alle UAW bei Patient 1</i>
2	m	58	Iscador® Quercus Serie III Ampullen s. c. (Weleda)	Melanom	Gonarthrose	Injektionsstelle Rötung + Infiltration
3	w	55	Rosmarin Salbe 10 % (Weleda)	Kalte Füße, Migräne	Psoriasis, Spondylarthritis psoriatica	Blasen
4	w	40	Gencydo® 1% Ampullen s. c. (Weleda)	Asthma	Atemwegsinfekt	Injektionsstelle Jucken + Schwellung
5	w	57	Iscador® mali 10 mg Ampullen s. c. (Weleda)	Mammakarzinom		Injektionsstelle Jucken + Brennen
6	w	48	Anobaviscum® mali 5 und 6 Ampullen s. c. (Abnoba)	Mammakarzinom		Müdigkeit
7	w	47	Oxalis 30 % Salbe (Weleda)	Gaströsophagealer Reflux, Bauchkrämpfe	Schulter-Arm-Syndrom	Allergischer Ausschlag
8	m	7	Phosphorus D12 Dilution (Weleda)	Schlafstörung		Nervosität
9	m	8	Pneumodoron® 2 Dilution (Weleda)	Bronchpneumonie	Hyperaktivität, Konzentrationsstörungen, Phosphatunverträglichkeit, Hausstaubmilbenallergie	Hyperaktivitätssyndrom verschlimmert
10	m	8	Gencydo® 0,1% Augentropfen (Weleda)	Allergische Rhinokonjunktivitis		Brennen in den Augen
11	w	72	Articulatio coxae GI D6 Ampullen s. c. (WALA)	Hüftgelenksarthrose	Herzrhythmusstörungen	Übelkeit Ohrengeräusche Tachycardie NNB Schwitzen
12	m	43	Arsenicum album D10 Dilution (Weleda)	Aufmerksamkeitsstörung	Tinnitus	Tinnitus verschlimmert
13 13	m	70	Chelidonium Kapseln (Weleda) Choleodoron® Dilution (Weleda)	Kopfschmerzen	Hypertonus, Leberzirrhose, Erythema annulare	Blähungen NNB Übelkeit
14	w	57	Gentiana lutea e radice 5% Globuli (WALA)	Sklerodermie		Diarrhö NNB
15	w	39	Stibium metallicum praeparatum D610 ml Ampulle i. v. (Weleda)	Morbus Basedow	Hepatopathie mit Oberbauchschmerzen	Herzrasen
16	m	49	Chelidonium comp. Dilution (Weleda)	Somatoforme Störung	Labiler Hypertonus	Aggressivität
17	w	43	Conchae D6 Trituration (Weleda)	Generalisierte Angststörung		Verstärktes Angstgefühl
18	m	46	Choleodoron® Dilution (Weleda)	Depressive Störung	Gallenwegsdysfunktion, Hypercholesterinämie	Übelkeit
19	w	31	Chelidonium Ferro cultum Rh D3 Dilution (Weleda)	Depressive Störung	Chronische Borreliose, Adipositas, Spondylolithesis, Pollinosis	Unruhe Logorrhö
20	w	6	Bryophyllum Argento Culto Rh D3 Dilution (Weleda)	Kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen		Anpassungsstörung mit gemischten emotionalen und verhaltensbezogenen Beeinträchtigungen (verschlechtert)

	Auslass	Reexp.	Kausalzusammenhang*	Erw.*	Intensität	Dauer/Tage	Maßnahme
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Schwer	14	Reduktion
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Schwer	14	Reduktion
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Schwer	14	Reduktion
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	5	Reduktion
	Ja	Nein	Wahrscheinlich	Nein	Leicht	16	Reduktion
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Nein	Mittel	1	Reduktion
			Wahrscheinlich	Nein	Mittel	4	Reduktion
			Wahrscheinlich			39	Reduktion
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	13	Absetzen
	Ja	Nein	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	3	Absetzen
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	14	Absetzen
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	18	Reduktion
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	10	Keine
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	2	Absetzen
	Ja	Nein	Wahrscheinlich	Ja	Leicht	7	Reduktion
	Ja	Nein	Wahrscheinlich	Ja	Schwer	2	Absetzen
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Leicht	19	Keine
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	4	Absetzen
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	4	Absetzen
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	4	Absetzen
	Ja	Ja	Wahrscheinlich	Ja	Mittel	4	Absetzen
	Ja	Nein	Möglich	Nein	Leicht	21	Absetzen
	Ja	Ja	Möglich	Ja	Mittel	3	Reduktion
	Ja	Ja	Möglich	Ja	Mittel	3	Absetzen
	Ja	Nein	Möglich	Nein	Leicht	21	Reduktion
	Ja	Nein	Möglich	Nein	Mittel	1	Absetzen
	Ja	Nein	Möglich	Nein	Mittel	7	Absetzen
	Nein	Nein	Möglich	Nein	Mittel	5	Absetzen
	Ja	Nein	Möglich	Ja	Mittel	4	Andere**
	Nein	Nein	Möglich	Nein	Mittel	14	Absetzen
	Nein	Nein	Möglich	Nein	Mittel	14	Absetzen
	Ja	Ja	Möglich	Ja	Mittel	3	Reduktion

* Der Kausalzusammenhang zwischen Unerwünschtem Ereignis (UE) und Arzneimittel-anwendung sowie die Frage, ob eine UAW erwartet war, wurden von den Autoren klassifiziert; die sonstigen Items wurden von den Ärzten und Patienten dokumentiert.

Auslass:

Rückbildung oder Verschwinden des UE nach Dosisverringering oder Absetzen des Arzneimittels.

Reexp.:

Wiederauftreten des UE nach wiederholter Exposition.

Erw.:

War die UAW erwartet?

Dauer:

Gesamtanzahl der Tage mit UAW.

Maßnahme:

Maßnahmen gegen die UAW (Keine = keine Maßnahme, Reduktion = Dosisreduktion der Arzneimittel-anwendung, Absetzen = Absetzen des Arzneimittels, Andere).

** das Arzneimittel verursachte die UAW aufgrund des hohen Alkoholgehalts (64%), wurde in unveränderter Dosierung, jedoch in Wasser verdünnt weiterhin verabreicht, und wurde dann gut vertragen.

NNB:

Nicht näher bezeichnet.

Tab. 9
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
durch anthroposophische Arzneimittel mit
schwerer Intensität

Patient Nr. 1

Eine 42-jährige Frau mit Zervixdysplasie (später konisiert), chronischer Erschöpfung, Depression, paroxysmaler Tachykardie, rezidivierender Anämie, Untergewicht und mit anaphylaktischen Reaktionen in der Vorgeschichte erhielt subkutane Injektionen von Abnobaviscum® mali 5 und 6 (Abnoba) zweimal wöchentlich.

Am Tag der ersten Injektion fühlte sie sich mittelgradig schwach; daraufhin erfuhr sie ausgeprägte Untertemperaturen, Schwindel und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes über zwei Wochen. Die Arzneitherapie wurde über fünf Tage ausgesetzt, worauf hin diese Reaktionen abgeklungen sind. Nach Reexposition erfuhr sie jeweils am Tag der Injektion unterschiedliche Reaktionen: leicht bis mittelstarkes Schwächegefühl, mittelstarke Hyperventilation und vorübergehendes „Gedankendrängen“. Die Arzneimitteldosierung wurde reduziert auf Abnobaviscum® mali 30, was gut vertragen wurde. Während der Behandlungsdauer von insgesamt 5 ½ Monaten (173 Tagen) hatte sie UAW an insgesamt 39 Tagen. (Diese Beschreibung basiert auf der prospektiven Dokumentation des Arztes. Die UAW wurde auch von der Patientin dokumentiert, die die globale Intensität der UAW als leicht bewertete.)

Patient Nr. 9

Ein 8-jähriger Junge mit Allergien, Hyperaktivität, Konzentrationsstörungen und Phosphatintoleranz wurde wegen Bronchopneumonie mit Pneumodoron® 1 Dilution (Weleda) im Wechsel mit Pneumodoron® 2 Dilution (Weleda, enthält Phosphorus D4), jeweils viermal täglich, behandelt. Unmittelbar nach Beginn der Anwendung von Pneumodoron® 2 verstärkte sich seine Hyperaktivität zu schwerer Intensität. Nach zwei Tagen wurde Pneumodoron® 2 abgesetzt (Pneumodoron® 1 wurde fortgeführt); kurz danach ist die Hyperaktivität abgeklungen.

Die Sponsoren hatten weder Einfluss auf Design und Durchführung der Studie, Datenerhebung, Datenmanagement, Datenanalyse und Interpretation der Ergebnisse noch auf die Erstellung und endgültige Ausarbeitung des Manuskripts. Dr. Hamre hat in den letzten fünf Jahren projektgebundene Forschungsmittel von Wala und Weleda erhalten. Ansonsten erklären alle anderen Autoren, dass keine Interessenskonflikte vorliegen.

Wir danken für die Bereitstellung von Daten zu Anwendung und Sicherheit von AMED: J. Eisenbraun, Abnoba; S. Schmidt, Helixor; P. Vögele und U. Soback, Wala; J. Öxle und J. Peschke, Weleda. Wir danken G.S. Kienle für wertvolle Diskussionen. Des Weiteren danken wir einem anonymen Gutachter für detaillierte und konstruktive Kommentare zu einer früheren Version dieser Publikation. Unser besonderer Dank gilt allen Ärzten und Patienten für die Teilnahme an dieser Studie.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Harald J. Hamre

IFAEMM e. V., Abteilung für klinische Forschung

Böcklerstraße 5, D-79110 Freiburg

Tel. +49/761/1 56 03 07

Fax +49/761/1 56 03 06

harald.hamre@ifaemm.de

Danksagung

Diese Studie wurde durch die Software-AG Stiftung, die Innungskrankenkasse Hamburg und die Wala Heilmittel GmbH gefördert, mit zusätzlicher Förderung durch die Deutsche BKK, die Betriebskrankenkasse des Bundesverkehrsministeriums, die Zukunftsstiftung Gesundheit, die Mahle Stiftung und die Dr. Hauschka Stiftung.

Literatur

- 1 Steiner R, Wegman I. Grundlegendes für eine Erweiterung der Heilkunst nach geisteswissenschaftlichen Erkenntnissen. GA 27. Dornach: Rudolf Steiner Verlag; 1984. 140 S.
- 2 1924–2004 Sektion für Anthroposophische Medizin. Standortbestimmung / Arbeitsperspektiven. Dornach: Freie Hochschule für Geisteswissenschaft; 2004. 54 S.
- 3 Anthroposophic Pharmaceutical Codex APC. Dornach: The International Association of Anthroposophic Pharmacists IAAP; 2005. 131 S.
- 4 International Federation of Anthroposophic Medical Associations. Anthroposophic medicine in brief: Facts and Figures. http://www.ivaa.info/IVAA_new/factsheet.htm (4-10-2005)
- 5 Hamre HJ. Anthroposophic medications: concentrations and sales data. Unveröffentlichtes Manuskript.
- 6 Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. Anthroposophic medicine: effectiveness, utility, costs, safety. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2006. 336 S.
- 7 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* 2004; 9 (7): 351–360.
- 8 Hamre HJ, Becker-Witt C, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthroposophische Therapien bei chronischen Erkrankungen: Die Anthroposophische Medizin Outcomes-Studie (AMOS). *Der Merkurstab* 2004; 57 (6): 419–429.
- 9 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* 2006; 6 (65): doi: 10.1186/1472-6963-6-65
- 10 Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Krankheitskosten unter anthroposophischer Therapie: Ergebnisse einer zweijährigen prospektiven Kohortenstudie. *Der Merkurstab* 2007; 60 (3): 208–220
- 11 De Smet PA. Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002; 347 (25): 2046–2056.
- 12 Barnes J. Herbal medicines: a guide for healthcare professionals. London: Pharmaceutical Press; 2002. 530 S.
- 13 Hamre HJ, Glockmann A, Fischer M, Riley D, Baars E, Kiene H. Use and safety of anthroposophic medicines in acute respiratory & ear infections: a prospective cohort study. Unveröffentlichtes Manuskript.
- 14 Evans C, Crawford B. Patient self-reports in pharmacoeconomic studies. Their use and impact on study validity. *Pharmacoeconomics* 1999; 15 (3): 241–256.
- 15 Gerbert B, Stone G, Stulberg M, Gullion DS, Greenfield S. Agreement among physician assessment methods. Searching for the truth among fallible methods. *Med Care* 1988; 26 (6): 519–535.
- 16 West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (10): 1103–1112.
- 17 van den Brink M, van den Hout WB, Stiggelbout AM, van de Velde CJ, Kievit J. Cost measurement in economic evaluations of health care: whom to ask? *Med Care* 2004; 42 (8): 740–746.
- 18 Evans M, Zimmermann P. Internationale prospektive Outcome-Studie zur Verschreibung anthroposophischer Arzneimittel: Dokumentation des Therapieerfolges durch Patient und Arzt. *Der Merkurstab* 2005; 58 (2): 88–97.
- 19 Stock W. Homeopathic Injectables. Importance of the parenteral administration of homeopathic remedies, risks and benefits. *Dtsch Apoth Ztg* 2002; 142: 40–44.
- 20 Baars EW, Adriaansen-Tennekes R, Eikmans KJ. Safety of homeopathic injectables for subcutaneous administration: a documentation of the experience of prescribing practitioners. *J Altern Complement Med* 2005; 11 (4): 609–616.
- 21 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* 2005; 117 (7–8): 256–268.
- 22 Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2001 für die Bundesrepublik Deutschland. Stuttgart: Metzler-Poeschel Verlag; 2001. 764 S.
- 23 Hoffmeister H, Schelp FP, Mensink GB, Dietz E, Bohning D. The relationship between alcohol consumption, health indicators and mortality in the German population. *Int J Epidemiol* 1999; 28 (6): 1066–1072.
- 24 Junge B, Nagel M. Das Rauchverhalten in Deutschland. *Gesundheitswesen* 1999; 61 (Sonderheft 2): 121–125.
- 25 Breckenkamp J, Laaser U, Danell T. Freizeitinteressen und subjektive Gesundheit. Materialien zur Bevölkerungswissenschaft, Heft 102 b Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung; 2001. 143 S.
- 26 Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. Ergebnisse der Mikrozensus-Befragung im April 1999. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2000.
- 27 Verband Deutscher Rentenversicherungsträger. VDR Statistik Rentenbestand am 31. Dezember 2000. [http://www.deutsche-rentenversicherung.de/\(7-9-2005\)](http://www.deutsche-rentenversicherung.de/(7-9-2005))
- 28 Bergmann E, Ellert U. Sehhilfen, Hörhilfen und Schwerbehinderung. *Bundesgesundheitsblatt* 2000; (6): 432–432.
- 29 Arbeitsunfähigkeits-, Krankengeld- und Krankenhausfälle und -tage nach der GKV-Statistik KG2 1996 bis 2002. Bonn: Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung; 2003. 67 S.