

Antibiotikaverbrauch bei Kindern mit akuten Atemwegs- oder Ohrinfekten: eine prospektive Beobachtungsstudie zum Vergleich zwischen anthroposophischer und konventioneller Behandlung in der hausärztlichen Routineversorgung

HARALD J. HAMRE^a, ANJA GLOCKMANN^a, REINHARD SCHWARZ^b, DAVID S. RILEY^c, ERIK W. BAARS^{d,e}, HELMUT KIENE^a, GUNVER S. KIENLE^a

a) Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie, An-Institut der Universität Witten/Herdecke, Zechenweg 6, 79111 Freiburg, Deutschland

b) Pädiatrische Praxis, Quellengasse 42, 8010 Graz, Österreich

c) Integrative Medicine Institute, Overton Street, Portland OR 97210, USA

d) Hogeschool Leiden, Zernikedreef 11, 2333 CK Leiden, Niederlande

e) Louis Bolk Instituut, Hoofdstraat 24, 3972 LA Driebergen-Rijsenburg, Niederlande

Dies ist die deutsche Übersetzung der Publikation:

Hamre HJ, Glockmann A, Schwarz R, Riley DS, Baars EW, Kiene H, Kienle GS. Antibiotic use in children with acute respiratory or ear infections: prospective observational comparison of anthroposophic and conventional treatment under routine primary care conditions. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2014; Article ID 243801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/243801>.

Antibiotikaverbrauch bei Kindern mit akuten Atemwegs- oder Ohrinfekten: eine prospektive Beobachtungsstudie zum Vergleich zwischen anthroposophischer und konventioneller Behandlung in der hausärztlichen Routineversorgung

■ Zusammenfassung

Kindern mit akuten Atemwegs- oder Ohrinfekten (AWO) werden oft unnötigerweise Antibiotika verordnet. Antibiotika-Resistenz ist ein zentrales Problem der Volksgesundheit und Antibiotika-Verordnungen für AWO sollten reduziert werden. Die anthroposophisch-medizinische Behandlung von AWO beinhaltet anthroposophische Arzneimittel, nicht-medikamentöse Therapien und, falls notwendig, auch Antibiotika. Diese Sekundäranalyse einer Beobachtungsstudie aus der hausärztlichen Versorgung umfasst 529 Kinder unter 18 Jahren aus Europa (AT, DE, NL und UK) oder den USA, deren Eltern einen Arzt für die Behandlung der AWO gewählt haben, der entweder anthroposophische Therapie (A-Arzt) oder konventionelle Therapie (K-Arzt) anbietet. Während des 28-Tage-Follow-ups wurden bei 5,5 % der A-Patienten und 25,6 % der K-Patienten ($p < 0,001$) Antibiotika verordnet; das unadjustierte Quotenverhältnis (engl. odds ratio) für die Nicht-Verordnung bei A- versus K-Patienten lag bei 6,58 (95 %-Konfidenzintervall 3,45–12,56); nach Adjustierung für demografische Daten und Komorbidität bei 6,33 (3,17–12,64). Antibiotika-Verordnungsraten in jüngeren Beobachtungsstudien mit ähnlichen Patienten in ähnlichen Settings lagen bei 31,0 % bis 84,1 %. Verglichen mit den K-Patienten hatten die A-Patienten einen erheblich geringeren Analgetikaverbrauch, ein etwas schnelleres Abklingen der Krankheits-symptomatik und eine höhere Zufriedenheit bei den Eltern. Nebenwirkungen durch Arzneimittel waren selten (2,3 % in beiden Gruppen) und nicht schwerwiegend. Eine Limitierung der Studie ist, dass die Ergebnisse nur auf die Eltern übertragen werden können, die sich dafür entscheiden, einen A-Arzt zu konsultieren. Es kann nicht gefolgert werden, zu welchem Ausmaß Antibiotika hätten vermieden werden können, wenn Kindern, die gewöhnlich von einem K-Arzt behandelt werden, eine anthroposophische medizinische Behandlung angeboten worden wäre.

■ Schlüsselwörter

Anthroposophie, Antibiotika, Bronchitis, Vergleichende Beobachtungsstudie, Otitis media, Pharyngitis, Atemwegsinfektionen, Sinusitis, Tonsillitis

Use of antibiotics to treat acute respiratory tract or ear infections in children – prospective observational study to compare anthroposophic and conventional treatment in routine home care medical practice

■ Abstract

Children with acute respiratory or ear infections (RTI/OM) are often unnecessarily prescribed antibiotics. Antibiotic resistance is a major public health problem and antibiotic prescription for RTI/OM should be reduced. Anthroposophic treatment of RTI/OM includes anthroposophic medications, nonmedication therapy, and if necessary also antibiotics. This secondary analysis from an observational primary care study comprised 529 children < 18 years from Europe (AT, DE, NL and UK) or USA, whose caregivers had chosen to consult physicians offering anthroposophic (A-) or conventional (C-) treatment for RTI/OM. During the 28-day follow-up antibiotics were prescribed to 5,5 % of A-patients and 25,6 % of C-patients ($p < 0.001$); unadjusted odds ratio for non-prescription in A- versus C-patients 6.58 (95 %-CI 3.45–12.56); after adjustment for demographics and morbidity 6.33 (3.17–12.64). Antibiotic prescription rates in recent observational studies with similar patients in similar settings ranged from 31.0 % to 84.1 %. Compared to C-patients, A-patients also had much lower use of analgesics, somewhat quicker symptom resolution, and higher caregiver satisfaction. Adverse drug reactions were infrequent (2.3 % in both groups) and not serious. Limitation was that results apply to children of caregivers consulting A-physicians. One cannot infer to what extent antibiotics might be avoided, if children who usually receive C-treatment were offered A-treatment.

■ Keywords

Anthroposophy
Antibacterial agents
Bronchitis
Comparative study
Otitis media
Pharyngitis
Respiratory tract infections
Sinusitis
Tonsillitis

Abkürzungen

A- und K-Gruppen, A- und K-Patienten: Patienten, die von Ärzten behandelt wurden, die AM bzw. konventionelle Medizin anboten
 AM: Anthroposophische Medizin
 AWO: Atemwegsinfektion/Otitis media
 IIPCOS: International Integrative Primary Care Outcomes Study (Internationale integrative Outcomes-Studie in der hausärztlichen Versorgung)
 KI: Konfidenzintervall
 LOCF: Last Observation Carried Forward (letzter beobachteter Wert wird fortgeschrieben)
 OM: Otitis media
 OR: Odds Ratio (Quotenverhältnis)
 SA: Sensitivitätsanalyse
 SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
 UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Hintergrund**Akute Atemwegsinfekte und Otitis media (AWO)**

Akute Atemwegsinfekte und Otitis media (AWO) sind häufig bei Kindern (1) und werden für gewöhnlich mit Antibiotika behandelt (2–8). In randomisierten Studien zeigen Antibiotika nur geringe oder vernachlässigbare Kurzzeit-Effekte bei Otitis media und Atemwegsinfekten wie Pharyngitis, Bronchitis, Laryngitis und Grippe im Verhältnis zu ihrem Nebenwirkungspotenzial (9–12). Antibiotika-Behandlung als sekundäre Prophylaxe, um Komplikationen durch AWO zu vermeiden, ist in entwickelten Ländern, in denen diese Komplikationen selten sind, schwer zu rechtfertigen (13, 14). Des Weiteren steigert Antibiotika-Gebrauch antimikrobielle Resistenz (15), steigert die Rückfallrate bei OM (16) und kann ein Risikofaktor für kindliches Asthma (17–20), atopische Ekzeme (21) und infektiöse Darmerkrankungen (22–24) sein. Antimikrobielle Resistenz verursacht geschätzt 25.000 Todesfälle, zusätzliche Kosten und Produktivitätsverlust in Höhe von mindestens 1,5 Milliarden Euro pro Jahr in Europa. Die Europäische Kommission hat kürzlich einen Aktionsplan gegen die wachsende Bedrohung durch antimikrobielle Resistenz vorgeschlagen (25).

Wegen dieser Bedenken wird die Reduktion von Antibiotika-Verordnungen bei AWO schon seit langem befürwortet (26–30). Zu den Strategien, Antibiotikaverbrauch zu vermindern, gehören aufklärende Maßnahmen bei Ärzten und Patienten (31), schnelle Antigen-Tests zur Identifikation von Virusinfekten (32) und „verzögerte Antibiotika-Verordnung“ (d. h. Verordnung eines Antibiotikums zur Einnahme nur, falls sich der Zustand verschlechtert oder keine Besserung innerhalb eines angegebenen Zeitraums eintritt) (33, 34). Zusätzlich wird der Einsatz von Analgetika an Stelle von Antibiotika vorgeschlagen (35), jedoch können auch Analgetika ein Risiko darstellen (36–41).

Komplementäre Therapie für AWO, Hintergrund für diese Studienanalyse

Einige Ärzte verschreiben Kindern mit AWO komplementäre Behandlungen wie z. B. phytotherapeutische

(42–44), homöopathische (45–47) oder anthroposophische (48–51) Arzneimittel. Komplementäre Behandlung kann eventuell den Bedarf an Antibiotika vermindern; diese Antibiotika-Reduktion sollte aber nicht von einer verzögerten Genesung im Akutverlauf oder einer erhöhten Komplikationsrate begleitet werden (52). Wir haben dieses Thema früher in einer prospektiven Beobachtungsstudie in der hausärztlichen Versorgung untersucht: Es konnte ein niedriger Antibiotikaverbrauch gezeigt werden, einhergehend mit mindestens vergleichbarer Kurzzeit-Genesung bei Erwachsenen und Kindern, die wegen AWO von Ärzten mit anthroposophischem Behandlungsansatz behandelt wurden, verglichen mit Ärzten, die konventionelle Behandlung anboten (53). In der Primär-Analyse wurden jedoch Erwachsene und Kinder gemeinsam ausgewertet (53). Nun gibt es eine besondere Notwendigkeit für Daten über Arzneimittelverbrauch und -sicherheit bei Kindern (54), denn das Problem unangemessener Anwendung von Antibiotika bei AWO besteht aus verschiedenen Gründen besonders bei Kindern (hohe Prävalenz für AWO und damit verbundene Antibiotika-Verordnung, Mangel an detaillierten Daten über Antibiotikaverbrauch und -resistenz und spezielle Probleme bei den Kindern, wie z. B. die Angst der Eltern oder der Ärzte vor Komplikationen und Zusatzbelastung der Eltern durch Aufsicht und Pflege des kranken Kindes (55)). Andererseits sind gerade Studien mit Kindern wegen ihrer besonderen Situation schwierig durchzuführen, z. B. wegen ethischer Belange (56).

Deshalb haben wir eine Sekundäranalyse einer Studienuntergruppe mit Kindern und dem besonderen Fokus auf Antibiotikaverbrauch durchgeführt. Weil der Antibiotikaverbrauch für AWO bei Kindern seit 1999–2000, in denen die Daten zu unserer Studie erhoben wurden, zu einem gewissen Grad vermindert wurde (2–8, 57), haben wir den Antibiotikaverbrauch in unserer Studienuntersuchung auch mit Antibiotikaverbrauch in jüngeren Beobachtungsstudien über Kinder mit AWO deskriptiv verglichen.

Anthroposophische Medizin (AM) und Infekte im Kindesalter

AM ist ein von Rudolf Steiner und Ita Wegman gegründetes ärztlich verordnetes, integratives und multimodales Therapiesystem (58). AM basiert auf kognitiven Methoden und kognitiven Ergebnissen der Anthroposophie (59). Gemäß dem anthroposophischen Verständnis von Mensch und Natur können vier verschiedene Klassen von Gestaltkräften wie folgt unterschieden werden: (I) in Mineralien die Gestaltkraft der physikalisch-chemischen Materie; (II) in Pflanzen die vegetative Gestaltkraft, mit der Materie-Gestaltkraft interagierend, lebende Form hervorbringend und erhaltend; (III) in Tieren mit Wahrnehmungs- und Bewegungssystemen – mit einem entsprechenden inneren Leben kommt eine weitere Klasse der Gestaltkräfte vor (*anima*, Seele), die mit der Materie- und vegetativen Gestaltkraft interagiert –; (IV) im menschlichen Organismus mit seinem individuellen Verstand und der Fähigkeit zum Denken

kommt noch eine weitere Klasse der Gestaltkraft vor (Geist), interagierend mit den Materie-Gestaltkräften, den vegetativen und animalischen Gestaltkräften. Das Zusammenspiel dieser Kräfte wird so verstanden, dass sie in verschiedenen Regionen und Organen des menschlichen Körpers variieren und so ein komplexes Gleichgewicht entsteht (59). Dieses Gleichgewicht kann bei den verschiedenartigen menschlichen Krankheiten gestört sein. Akute AWO und andere Infektionen in der Kindheit werden als Entwicklungsprozess gesehen, wobei die spirituellen Kräfte an den Materie- und an den vegetativen Kräften arbeiten. Demgemäß wird Fieber nicht routinemäßig mit Analgetika unterdrückt, und Antibiotika werden nur verordnet, falls unbedingt notwendig. Zur Linderung des Fiebers und anderer Symptome werden vorzugsweise AM-Arzneimittel und nicht-medikamentöse Behandlungen wie Dampfinhalation, Nasenspülung und verschiedene äußere Anwendungen (Wadenwickel, um die Temperatur zu senken, lokale Kompressen usw.) gegeben (60–64).

AM-Arzneimittel werden aus Pflanzen, Mineralien, Tieren und chemisch definierten Substanzen gemäß den Good-Manufacturing-Practice-Richtlinien sowie den Anforderungen der nationalen Arzneimittelbehörden hergestellt; Qualitätsstandards der Ursprungssubstanzen und der Herstellungsmethoden sind im anthroposophisch-pharmazeutischen Codex beschrieben (65). Toxikologisch relevante Ausgangsmaterialien (z. B. Eisenhut, Zinnober) sind, gemäß den Sicherheitsanforderungen der Europäischen Gesetze (66), hoch verdünnt. Die vorliegenden Daten legen nahe, dass AM-Arzneimittel im Allgemeinen gut vertragen werden und dass Nebenwirkungen selten und meistens von leichter bis mittlerer Intensität sind (67, 68).

Die AM-Behandlung bei AWO kann standardisiert (z. B. ein AM-Arzneimittel für eine bestimmte Indikation) oder individualisiert sein (nach individuellen Bedürfnissen zugeschnitten, ein oder mehrere AM-Arzneimittel und/oder nicht-medikamentöse AM-Therapien beinhaltend) (62–64).

Methoden

Design, Ziele und Fragestellungen

Dies ist eine Untergruppenanalyse von Daten aus einer prospektiv vergleichenden Beobachtungsstudie im Rahmen der hausärztlichen Versorgung (IIPCOS-Anthroposophie, engl.: International Integrative Primary Care Outcomes Study, Internationale integrative Outcomes-Studie in der hausärztlichen Versorgung) (53). Die IIPCOS-Anthroposophie-Studie umfasst Erwachsene und Kinder, die unter Alltagsbedingungen der hausärztlichen Versorgung wegen akuter AWO behandelt wurden. Zwei Patientengruppen wurden miteinander verglichen, entsprechend der Behandlung, die der Arzt seinen Patienten oder den Eltern anbietet: Ärzte, die AM-Therapie anbieten (A-Ärzte), und Ärzte, die konventionelle Therapie anbieten (K-Ärzte). Eine deskriptive, unadjustierte Analyse der klinischen Ergebnisse bei Erwachsenen und Kindern war vorab geplant und wurde in der Primärpublikation

zusammengefasst (53), während die vorliegende detaillierte Analyse der Kinder mit besonderem Fokus auf Antibiotikaverbrauch sekundär war.

Ziel dieser Untersuchung war der Vergleich des Antibiotikaverbrauchs bei Kindern, die in der routinemäßigen hausärztlichen Versorgung wegen AWO entweder von einem A-Arzt oder von einem K-Arzt behandelt wurden und die Untersuchung der Faktoren, die mit Antibiotika-Gebrauch assoziiert waren. Die Untersuchung widmete sich folgenden Forschungsfragen:

- War bei Kindern, die in der routinemäßigen hausärztlichen Versorgung wegen AWO von einem A-Arzt behandelt wurden, der Antibiotika- oder/und der Analgetikaverbrauch geringer als bei denen, die von einem K-Arzt behandelt wurden?
- Bis zu welchem Ausmaß konnten die Differenzen des Antibiotika- bzw. Analgetikaverbrauchs durch demografische Unterschiede, Unterschiede bei der Morbidität bei Studienaufnahme, frühere Behandlung durch den Arzt, Vertrauen der Eltern in die fachliche Kompetenz des Arztes bei Studienaufnahme oder die Konsultationsdauer erklärt werden?
- Gab es bei der Behandlung durch A-Ärzte Sicherheitsprobleme (Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Komplikationen bei AWO oder verzögerte Kurzzeit-Genesung von AWO)?
- Wie war der Antibiotikaverbrauch in dieser Analyse der IIPCOS-Anthroposophie-Studie, deren Daten 1999–2000 erhoben wurden, verglichen mit dem Antibiotikaverbrauch in jüngeren Beobachtungsstudien mit ähnlichen Settings und ähnlichen Patienten?

Setting, teilnehmende Ärzte, Patienten und Behandlung

Die IIPCOS-Anthroposophie-Studie wurde in den Jahren 1999–2000 in hausärztlichen Praxen in Österreich, Deutschland, den Niederlanden, Großbritannien und den USA durchgeführt. Die A-Ärzte (Ärzte, bei denen in der Arzneitherapie von AWO der Anteil AM-Arzneimittel mindestens 75 % betrug) wurden von den nationalen AM-Ärztevereinigungen rekrutiert; die K-Ärzte (Ärzte, die keine AM-Arzneimittel verordneten) wurden durch das HomInt Forschungsnetzwerk rekrutiert. Die Patienten wurden nach dem Ermessen des Arztes behandelt.

Einschlusskriterien für diese Untersuchung waren (1) Alter \geq 1 Monat bis 17 Jahre (in den Niederlanden wurde von der lokalen Ethikkommission eine untere Altersgrenze von 4 Jahren gefordert), (2) Hauptbeschwerde: Halsschmerzen, Husten oder Ohrenschmerzen und (3) Beginn der Hauptbeschwerde innerhalb der letzten 7 Tage. (In der Primäranalyse, die Erwachsene und Kinder umfasst, waren auch Patienten mit den Hauptbeschwerden Schnupfen und Sinusitis eingeschlossen worden (53). Diese zwei Hauptbeschwerdegruppen wurden in die vorliegende Analyse nicht eingeschlossen, weil bei beiden weniger als 5 Patienten in der K-Gruppe waren).

Die Behandlung für AWO wurde als gesamthaftes System evaluiert (engl.: whole system evaluation), die

Arzt-Eltern-Kind-Beziehung einschließlich (53, 69), und wurde folgendermaßen definiert: die Konsultation mit dem A- bzw. K-Arzt bei Studienaufnahme samt jeglicher Verordnung von Arzneimitteln oder nichtmedikamentösen Behandlungen wegen AWO bei Studienaufnahme und während der 28-tägigen Follow-up-Periode.

Hauptzielparameter

Primärer Hauptzielparameter war die Verordnung von Antibiotika (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem [ATC-Index]: J01 Antibiotika zur systemischen Anwendung) in den Tagen 0–28. Antibiotika-Verordnungsraten in dieser Untersuchung wurden auch deskriptiv mit Antibiotika-Verordnungsraten in jüngeren Beobachtungsstudien über Kinder mit AWO in hausärztlicher Versorgung verglichen (siehe Unterkapitel „Deskriptiver Vergleich des Antibiotikaverbrauchs mit anderen Studien“).

Andere Hauptzielparameter waren:

- Verordnung von Analgetika (gemäß des Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems: ATC-Index No2 Analgetika) in den Tagen 0–28,
- erste Besserung innerhalb 24 Stunden und 3 Tagen,
- Response nach 7 und 14 Tagen, Response wurde definiert als Behandlungserfolg = beschwerdefrei oder deutlich gebessert; (Antwortkategorien: beschwerdefrei/deutlich gebessert/leicht bis mäßig gebessert/unverändert/verschlechtert),
- Beschwerdefreiheit nach 7 und 14 Tagen,
- Zufriedenheit der Eltern mit der Behandlung (sehr zufrieden/zufrieden/unschlüssig/unzufrieden/sehr unzufrieden) bei allen Follow-up-Zeitpunkten,
- „Würden Sie sich wieder für diese Behandlung der Beschwerde Ihres Kindes entscheiden?“ (ja/nein) bei allen Follow-up-Zeitpunkten.

Nebenzielparameter

Nebenzielparameter waren die Verordnung anderer Medikamente, die Befolgung der Medikamentenverordnung, Response und Beschwerdefreiheit nach 28 Tagen, Zufriedenheit der Eltern mit dem Arzt, Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUAW).

Datenerhebung

Bei Studienaufnahme (d. h. am Tag 0) dokumentierten die Ärzte die Hauptbeschwerde (Name, Dauer, frühere Episoden innerhalb des letzten Jahres, Diagnose, Ausprägung [0–4; 0 = nicht vorhanden, 4 = sehr stark]), die Ausprägung vier beschwerdebezogener Symptome (Husten: fünf Symptome), Begleiterkrankungen, die Bereitschaft der Eltern, ihr Kind randomisieren zu lassen, und die Therapien. Am Tag 7, Tag 14 und Tag 28 wurden die Eltern telefonisch über Behandlungserfolg, Zeitdauer bis zur ersten Besserung (Anzahl der Stunden oder Tage), Arzneimittelverbrauch und -sicherheit und ihre Zufriedenheit befragt. Die Interviewer waren gegenüber dem Behandlungssetting (AM oder konventionelle Medizin) nicht verblindet, die Eltern wurden über den geplanten

Vergleich der Therapiesysteme informiert. Die Antworten der Eltern wurden nicht an die Ärzte weitergegeben.

Datenanalyse

Vergleich zwischen der A-Gruppe und der K-Gruppe in dieser Studie

Patienten, die alle Aufnahmekriterien erfüllten und mindestens ein Follow-up-Interview hatten, wurden bei der Analyse berücksichtigt. Die Datenanalyse wurde mit IBM SPSS Statistics 19 (International Business Machines Corp., Armonk, NY, USA) und StatXact 9.0.0 (Cytel Software Corporation, Cambridge, MA, USA) durchgeführt.

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

Für bivariate Analysen unabhängiger Stichproben wurde für dichotome Daten der Exakte Test nach Fisher verwendet, für multinomiale Daten der Fisher-Freeman-Halton-Test und für kontinuierliche Daten der T-Test, sofern nicht anders angegeben. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Die Hauptzielparameter wurden in Subgruppen hinsichtlich sieben prognostischer Variablen analysiert, die mittels systematischer Literaturrecherche identifiziert wurden: Geschlecht, Alter (< 2 Jahre, 2–5, 6–17), Hauptbeschwerde, Dauer der Hauptbeschwerde (0–1 Tage, > 1–2, > 2–7), Auftreten der Hauptbeschwerde im letzten Jahr (ja/nein), Symptomscore bei Studienaufnahme (durchschnittliche Ausprägung von Hauptbeschwerde und beschwerdebezogener Symptome: 0–< 1, 1–4), Begleiterkrankungen bei Studienaufnahme (ja/nein). Die endgültigen Subgruppenanalysen unterschieden sich von den geplanten Analysen in zweifacher Hinsicht: zwei Altersgruppen (6–11, 12–17 Jahre) und drei Symptomscore-Subgruppen (1–2, 2–3, 3–4) wurden aufgrund niedriger Fallzahlen zusammen ausgewertet.

Die Hauptzielparameter wurden mit multiplen logistischen Regressionen analysiert, um für alle sieben prognostischen Variablen zu adjustieren. Die Möglichkeit der geclusterten Patientenstichprobe auf der Ebene von einzelnen Ärzten oder Arztpraxen wurde anhand des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC Typ 1,1 nach Shrout und Fleiss (70)) zwischen dem Hauptzielparameter und den Ärzten bzw. Arztpraxen untersucht. Es gab keinen Hinweis auf ein Clustering (ICC ≤ 0,00; p = 1,000 für alle Analysen). Eine Mehrebenenanalyse – einschließlich der Ebene der Ärzte oder Arztpraxen zusätzlich zur Ebene der Patienten – wurde deshalb als nicht notwendig erachtet. Die Regressionsanalysen wurden mit der Binär-logistisch-Funktion durchgeführt, die Variablen wurden mittels der Einschluss-Methode eingeschlossen. Modellvoraussetzungen wurden geprüft und verifiziert (71, 72). Die endgültigen Regressionsanalysen unterschieden sich von den geplanten Analysen in

Tab. 1: Demografie

Item	A-Gruppe (n = 443)		K-Gruppe (n = 86)		p-Wert
	n	%	n	%	
Land					< 0,001
Österreich	91	20,5 %	4	4,7 %	
Deutschland	265	59,8 %	9	10,5 %	
Niederlande	44	9,9 %	52	60,5 %	
Großbritannien	21	4,7 %	21	24,4 %	
USA	22	5,0 %	0	0,0 %	
Männlichen Geschlechts	234	52,8 %	47	54,7 %	0,814
Kaukasische Volksgruppe	350/364	96,2 %	77/78	98,7 %	0,487
Alter					0,847
< 2 Jahre	89	20,1 %	17	19,8 %	
2–5 Jahre	196	44,2 %	37	43,0 %	
6–17 Jahre	158	35,7 %	32	33,3 %	
Körpermasseindex (Mittelwert ± SD)	16,1 ± 2,7		16,5 ± 2,9		0,300
Anzahl der Personen im Haushalt (Mittelwert ± SD)	3,8 ± 0,9		4,0 ± 0,8		0,051
Jährliches Haushaltseinkommen	n = 213		n = 38		0,651
< 15.000 €	40	18,8 %	4	10,5 %	
15.000–29.999 €	57	26,8 %	11	28,9 %	
30.000–44.999 €	64	30,0 %	14	36,8 %	
45.000–59.999 €	23	10,8 %	8	21,1 %	
60.000–74.999 €	20	9,4 %	0	0,0 %	
≥ 75.000 €	9	4,2 %	1	2,6 %	
Früher von diesem Arzt behandelt	333/360	92,5 %	72/78	92,3 %	1,000

Tab. 2: Vergleich mit anderen Studien: Suchstrategien

Suchstrategie für PubMed: Atemwegsinfektionen

((“English”[Language]) OR (“German”[Language])) AND “anti-bacterial agents”[MeSH Terms] AND respiratory tract infections”[MeSH Terms] AND (“2006”[Date-Publication] : “2012”[Date-Publication]) NOT “randomized controlled trial”[Publication Type] NOT pneumonia[Title] NOT tuberculosis[Title] NOT “case reports”[Publication Type] NOT lower respiratory tract[Title] NOT adult[Title] NOT urinary tract[Title]

Suchstrategie für PubMed: Otitis media

((“English”[Language]) OR (“German”[Language])) AND (Otitis media, suppurative [MeSH Terms]) AND (“2006”[Publication Date] : “2012”[Publication Date]) NOT (“randomized controlled trial”[Publication Type])

Suchstrategie für Google Scholar

allintitle: [“antibiotic use” OR “antibiotic prescription”] + [children OR child OR pediatric OR paediatric] Years 2006–2012

Tab. 3: Vergleich mit anderen Studien: Diagnosegruppen

Diagnosegruppe	Diese Studie	Andere Studien
1	Halsschmerzen	Halsschmerzen/ Pharyngitis/Tonsillitis (ausgenommen Tonsillenhypertrophie)
2	Husten	Husten/Tracheitis/ Bronchitis
3	Ohrenschmerzen	Ohrenschmerzen/ Otitis media (ausgenommen seröse Otitis)
4	Alle Patienten: Halsschmerzen, Husten oder Ohrenschmerzen	Atemwegsinfektion/ Infektion der oberen Atemwege mit oder ohne Otitis media (ausgenommen Pneumonie, zystische Fibrose und Tuberkulose)

einem Punkt: Die Variable „Land“ wurde nicht als prognostische Variable eingeschlossen, weil aus drei der fünf Länder weniger als zehn K-Patienten kamen (Tab. 1).

Deskriptiver Vergleich des Antibiotikaverbrauchs mit anderen Studien

Die Antibiotika-Verordnungsrate in dieser Studienanalyse wurde auch deskriptiv verglichen mit den Antibiotika-Verordnungsrate in jüngeren Beobachtungsstudien mit Kindern mit AWO. Diese Studien wurden durch systematische Literatur-Recherchen in Pubmed und Google Scholar identifiziert (Suchstrategien in Tab. 2); zusätzlich wurde in der Bibliothek des European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/>

ESAC-Net/Pages/index.aspx) von Hand gesucht. Einschließbar für den Vergleich waren folgende Studien:

- aus den selben fünf Ländern wie in dieser Studie stammend (AT, DE, NL, UK, US),
- publiziert im Zeitraum von 01. Januar 2006 bis 31. Dezember 2012,
- in englischer oder deutscher Sprache publiziert,
- über Kinder im Alter von 0–17 Jahre berichtend,
- in hausärztlicher Versorgung,
- Behandlung wegen akuter Hauptbeschwerden oder Diagnosen ähnlich wie in dieser Studie (Tab. 3),
- für die Antibiotika-Verordnungsrate berichtet wurden oder errechnet werden konnten (Tab. 2).

Antibiotika-Verordnungsrate in den Vergleichsgruppen waren definiert als „Anzahl der Kinder (oder Fälle bei

Studien, die von mehreren Episoden mit AWO pro Kind berichten) mit einer Antibiotika-Verordnung für eine der Diagnosegruppen 1–4“ (Tab. 3) / „Anzahl der Kinder (oder Fälle), die für die entsprechende Diagnosegruppe behandelt worden sind“. Wenn Verordnungsraten für mehr als eine Zeitspanne berichtet wurden, wurde nur die letzte Zeitspanne eingeschlossen. Verordnungsraten in der vorliegenden Studie bezogen sich auf die Tage 0–28 und in den Vergleichsgruppen auf jede Zeitspanne zwischen 0 und 28 Tagen, vom ersten Besuch an gerechnet.

Für alle Diagnosegruppen 1–4 in Tab. 3 wurden die Verordnungsraten der A- und K-Patienten der vorliegenden Studie verglichen mit den Verordnungsraten der Vergleichsgruppen. Die Vergleiche waren deskriptiv ohne statistisches Hypothesentesten: Die Verordnungsraten sind nicht gepoolt oder adjustiert, jedoch nach aufsteigender Größe geordnet worden (73) (Tab. 3).

Qualitätssicherung und ethische Belange

Die IIPCOS-Anthroposophie-Studie wurde durch die internationale Freiburger Ethik-Kommission und durch lokale Ethikkommissionen genehmigt und in Übereinstimmung mit der Helsinki-Deklaration, den GCP-Richtlinien und entsprechend den gesetzlichen Anforderungen durchgeführt. Die schriftliche Einwilligungserklärung wurde von den Eltern (bzw. gesetzlichen Vertretern) aller Patienten vor Studienaufnahme eingeholt. Der vorliegende Bericht befolgt die STROBE-Leitlinien für die Berichterstattung von Beobachtungsstudien (74).

Ergebnisse

Teilnehmende Ärzte und Patienten

32 Ärzte (24 A-Ärzte + 8 K-Ärzte) nahmen Patienten in die untersuchte Stichprobe auf. Die Ärzte kamen aus Österreich (n = 2 + 2), Deutschland (n = 6 + 2), den Niederlanden (n = 6 + 2), Großbritannien (n = 2 + 2) und den USA (n = 8 + 0), aus 25 verschiedenen Praxen in 20 verschiedenen Gemeinden. 79 % (19/24) der A-Ärzte und 88 % (7/8) der K-Ärzte waren männlichen Geschlechts. Die Fachgebiete der Ärzte waren: Allgemeinärzte/praktische Ärzte (17 A-Ärzte + 6 K-Ärzte), Internisten (2 + 2) und Pädiater (4 + 0).

Patientenaufnahme und Follow-up

Insgesamt wurden 596 Kinder mit den Hauptbeschwerden Halsschmerzen, Husten oder Ohrenschmerzen aufgenommen. 67 Kinder wurden wegen Protokollverletzungen ausgeschlossen (n = 43, ein Telefoninterviewer hatte die Follow-up-Telefonate nicht protokollgemäß durchgeführt) oder weil sie keine auswertbaren Follow-up-Daten hatten (n = 24). 529 Kinder waren auswertbar (443 A-Patienten und 88 K-Patienten; ein Flussdiagramm zeigt Rekrutierung, Ausschlüsse und Follow-up-Interviews (es ist verfügbar als zusätzliche Abb. 1 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm). Die 529 Kinder wurden von Allgemeinärzten (149 A-Patienten + 82 K-Patienten), Internisten (7 + 4) und Kinderärzten (287 + 0) aufgenommen (Fisher-Freeman-Halton-Test: $p < 0,001$). Die Anzahl der aufgenommenen Kinder pro Arzt lag im Median bei 5,5 (Interquartilbereich 2,3–17,8) in der

A-Gruppe und 5,0 (1,5–15,5) in der K-Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,540$).

Weitere Daten zum Screening der Patienten und zum Follow-up wurden in der Primäranalyse der IIPCOS-Anthroposophie-Studie (die 1016 Erwachsene und Kinder mit einer von fünf Hauptbeschwerden umfasst, im Gegensatz zu dieser Subgruppenanalyse, die 529 Kinder mit einer von drei Hauptbeschwerden umfasst) (53) vorgelegt. Die Primäranalyse zeigte, dass die aufgenommenen A-Patienten repräsentativ für alle potenziell aufnehmbaren A-Patienten waren (wohingegen in der K-Gruppe keine Screening-Daten verfügbar waren) und dass weder Verlustbias noch unterschiedliche Arten, die fehlenden Werte zu analysieren, das Gesamtergebnis der Studie verändern würden (53).

Patientencharakteristika bei Studienaufnahme

Demografische Daten

Zwischen der A- und der K-Gruppe gab es hinsichtlich Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Körpermassenindex, Haushaltsgröße oder -einkommen oder früherer Behandlung bei dem Studienarzt keine signifikanten Unterschiede. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Landes signifikant (Tab. 1).

Krankheitsstatus bei Studienaufnahme

Zwischen der A- und der K-Gruppe gab es hinsichtlich der folgenden Parameter keine signifikanten Unterschiede: Häufigkeit der Hauptbeschwerden Halsschmerzen ($p = 0,251$) oder Husten ($p = 0,196$); Häufigkeit der Diagnosen Otitis media ($p = 0,144$) oder Pharyngitis/Tonsillitis ($p = 0,063$); dem Vorhandensein von Fieber $\geq 38,5$ °C, jeglicher Begleiterkrankung oder laufender Arzneitherapien sowie dem Auftreten der Hauptbeschwerde im vergangenen Jahr. Jedoch waren begleitende Atemwegserkrankungen und der Gebrauch von Asthma-Medikamenten in der K-Gruppe häufiger. Kortikosteroide oder Antibiotika wurden von keinem Patienten verwendet.

In der A-Gruppe waren, im Vergleich zur K-Gruppe, Ohrenschmerzen als Hauptbeschwerde signifikant seltener ($p = 0,016$). Auch die Diagnosen Erkältung/obere Atemwegsinfektion waren seltener, während die Diagnosen Laryngitis/Tracheitis/Bronchitis häufiger waren. Die A-Gruppe hatte eine kürzere Dauer der Hauptbeschwerde, einen höheren Symptomscore bei Studienaufnahme und häufiger eine Hauptbeschwerde von starker oder sehr starker Ausprägung (sowohl unter allen Patienten als auch in der Untergruppe der Patienten mit Ohrenschmerzen als Hauptbeschwerde) (Tab. 4).

Einstellungen, Erwartungen, diagnostische Verfahren, Konsultationsdauer

Das Vertrauen der Eltern in die fachliche Kompetenz des Arztes war in der A-Gruppe signifikant höher als in der K-Gruppe; aber das Vertrauen, dass die Behandlung das Gesundheitsproblem lösen würde, war in beiden Gruppen ähnlich groß (Tab. 4). Bei 98,2 % (n = 435/443) der A-Patienten und 80,2 % (n = 69/86) der K-Patienten ($p < 0,001$) waren die Eltern nicht bereit, ihre Kinder ran-

Tab. 4: Krankheitsstatus bei Studienaufnahme, Konsultationsdauer

Item	A-Gruppe (n = 443)		K-Gruppe (n = 86)		p-Wert
	n	%	n	%	
Hauptbeschwerden					
Halsschmerzen	98	22,1 %	14	16,3 %	0,001
Husten	215	48,5 %	35	40,7 %	
Ohrenschmerzen	130	29,3 %	37	43,0 %	
Dauer der Hauptbeschwerde					
0–≤ 24 h	160	36,1 %	18	20,9 %	0,002
> 24 h – ≤ 48 h	121	27,3 %	22	25,6 %	
> 2 Tage – ≤ 7 Tage	161	36,3 %	46	53,5 %	
Starke oder sehr starke Ausprägung der Hauptbeschwerde					
alle Patienten	284	64,3 %	44	51,2 %	0,028
Hauptbeschwerde Ohrenschmerzen	93/130	71,5 %	18/37	48,6 %	0,017
Fieber ≥ 38,5 °C	85	19,2 %	13	15,1 %	0,449
Symptomscore (0–4, Mittelwert ± SD)	1,3 ± 0,7		1,0 ± 0,6		0,011
Diagnose der Hauptbeschwerde					
Otitis media	114	25,7 %	29	33,7 %	0,002
Laryngitis/Tracheitis/Bronchitis	150	33,9 %	18	20,9 %	0,144
Pharyngitis/Tonsillitis	103	23,3 %	12	14,0 %	0,022
Erkältung/Infektion der oberen Atemwege	35	7,9 %	16	18,6 %	0,063
Andere	41	9,3 %	11	12,8 %	0,004
Sicherheit der Diagnose (0–10; 0: keine, 10: absolute; Mittelwert ± SD)	9,4 ± 1,0		9,1 ± 1,2		0,136
auf klinische Untersuchung gestützt	433	97,7 %	79	91,9 %	0,023
auf Symptome allein gestützt	10	2,3 %	7	8,1 %	
Frühere Episode der Hauptbeschwerde innerhalb der letzten 12 Monate	271	61,2 %	42	48,8 %	0,053
Begleiterkrankung vorhanden	139	31,4 %	23	26,7 %	0,444
Erkrankung der Atemwege	40	9,0 %	17	19,8 %	0,007
Laufende Arzneitherapie für Begleiterkrankungen	67	15,1 %	12	14,0 %	0,870
Antiasthmatica	4	0,9 %	7	8,1 %	< 0,001
Vertrauen der Eltern in die fachliche Kompetenz des Arztes	n = 361		n = 77		
Sehr groß	272	75,3 %	33	42,9 %	< 0,001
Ziemlich	82	22,7 %	32	41,6 %	
Mäßig	5	1,4 %	11	14,3 %	
Etwas oder überhaupt kein	2	0,6 %	1	0,3 %	
Haben die Eltern Vertrauen, dass die Behandlung, die das Kind erhalten wird, sein Gesundheitsproblem lösen wird? (ja/nein)–ja	357/358	99,7 %	74/75	98,7 %	0,317
Hatten die Eltern die Möglichkeit, diesen Arzt selbst auszusuchen? (ja/nein)–ja	352/362	97,2 %	53/58	91,4 %	0,0424
Konsultationsdauer					
< 5 min	6	1,4 %	15	17,4 %	< 0,001
> 5 – ≤ 15 min	226	51,0 %	68	79,1 %	
> 15 – ≤ 30 min	208	47,0 %	3	3,5 %	
> 30 – ≤ 60 min	3	0,7 %	0	0,0 %	

domisieren zu lassen, wenn die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen würde. Der häufigste Grund für die Verweigerung einer Randomisierung war eine Behandlungspräferenz (96,1 %, n = 418 von 443 A-Patienten; 87,0 %, n = 60 von 69 K-Patienten). Die vom Arzt bewertete Sicherheit der Diagnose war in beiden Gruppen ähnlich hoch, aber bei A-Ärzten basierten die Diagnosen häufiger auf einer klinischen Untersuchung als bei K-Ärzten. Bei mehr als 90 % der Patienten in beiden Gruppen hatten die Eltern die Möglichkeit, den Arzt

selbst auszusuchen. Die Konsultationsdauer war in der A-Gruppe signifikant länger als in der K-Gruppe (Tab. 4).

Primärer Hauptzielparameter Antibiotikaverbrauch

Vergleich zwischen der A-Gruppe und der K-Gruppe in dieser Studie

Antibiotika wurden am Tag 0 bei 17,4 % der K-Patienten und bei 0,5 % der A-Patienten verordnet ($p < 0,001$), während der Tage 0–28 bei 25,6 % bzw. 5,0 % ($p < 0,001$). In der A-Gruppe wurde zwischen Patienten, die von

Tab. 5: Vergleich mit anderen Studien: Studienmerkmale

Studie	Land	Design	n	Alter J	Diagnosen / Subgruppen	Referenz
Diese Studie	AT, DE, NL, UK, US	PBS	529	0–17	Halsschmerzen/Ohrenschmerzen/Husten	
Abbas 2010	DE	RDA	21.564	2–17	Atemwegsinfektion/nicht-eitrige OM/eitrige OM	(75)
Ashe 2006	US	PBS	720	0,5–12	Symptome einer Erkrankung der Atemwege oder OM	(76)
Ashworth 2006	UK	RDA	> 100.000	1–16	Halsschmerzen/Ohrinfektion/Tracheitis oder Bronchitis	(77)
Chung 2007	UK	PBS	119	0,5–12	Vermutete Atemwegsinfektion oder OM	(78)
Coco 2009	US	PBS	1.114	0,5–12	OM	(79)
Harnden 2007	UK	PBS	425	0,5–12	Husten und Fieber, „mehr als eine einfache Erkältung“, Arzt erwägt eine Antibiotika-Verordnung	(80)
Meropol 2009	UK	RDA	> 400.000	1–17	Unspezifische Atemwegsinfektion (ausgenommen OM und Sinusitis)	(7)
Plasschaert 2006	NL	RDA	> 8.000	0–13	OM	(2)
Uijen 2011	NL	RDA	> 50.000	0–17	Tonsillitis/OM	(81)
Van Deursen 2012	NL	RDA	> 5.000	2–17	Atemwegsinfektion	(8)
Zuckerman 2007	US	RDA	20.213	0–5	Infektion der oberen Atemwege	(82)

OM: Otitis media. PBS: Prospektive Beobachtungsstudie. RDA: retrospektive Datenbankanalyse.

Allgemeinärzten (4,0 %, n = 6/149), Internisten (14,3 %, n = 1/7) oder Kinderärzten (5,2 %, n = 15/287) behandelt wurden, hinsichtlich der Antibiotika-Verordnungsrate kein signifikanter Unterschied gefunden (Kruskal-Wallis-Test $p = 0,448$). Weitere Untergruppen-Analysen und adjustierte Analysen der Antibiotika-Verordnung werden weiter unten im Abschnitt „Ergebnisse der Hauptzielparameter“ vorgestellt.

Deskriptiver Vergleich des Antibiotikaverbrauchs mit anderen Studien

Die Antibiotika-Verordnungsraten in dieser Studie wurden verglichen mit den Verordnungsraten in jüngeren Beobachtungsstudien mit Kindern mit akutem AWO (für Details siehe „Methoden“). Die Literatursuche ergab 36 potenziell einschließbare Studien, publiziert in den Jahren 2006–2012. Von diesen erfüllten 25 Studien aus folgenden Gründen die Aufnahmekriterien nicht: keine Daten zu Kindern (n = 7 Studien), andere Länder als in dieser Studie (n = 12), keine Daten zu den Diagnosen dieser Studie (n = 4), keine Daten zu Antibiotika-Verordnungsraten (n = 2). Elf Studien (2, 7, 8, 75–82) mit insgesamt 16 Diagnosegruppen (Husten/Tracheitis/Bronchitis: n = 2, Halsschmerzen/Pharyngitis: n = 2, Ohrenschmerzen/Otitis: n = 6, obere Atemwegsinfektion/Atemwegsinfektion: n = 6) waren auswertbar für Vergleiche (weitere Daten in Tab. 5). Alle 16 Vergleichsgruppen hatten höhere Antibiotika-Verordnungsraten als die entsprechenden K- oder A-Gruppen in dieser Studie (Abb. 1). Die Antibiotika-Verordnungsraten reichten von 31,0 % (unspezifische Atemwegsinfektion (7)) bis 84,1 % (OM (77)). Verglichen mit den Raten in der A-Gruppe waren die Verordnungsraten in den Vergleichsgruppen

6,7 (80) bis 13,3 (77) mal höher für Husten/Bronchitis, 26,2 (77) bis 29,2 (81) mal höher für Halsschmerzen/Pharyngitis, 6,1 (75) bis 12,2 (77,79) mal höher für Ohrenschmerzen/OM und 6,9 (7) bis 15,1 (78) mal höher für obere Atemwegsinfektion/Atemwegsinfektion (Tab. 5, Abb. 1).

Andere Therapien

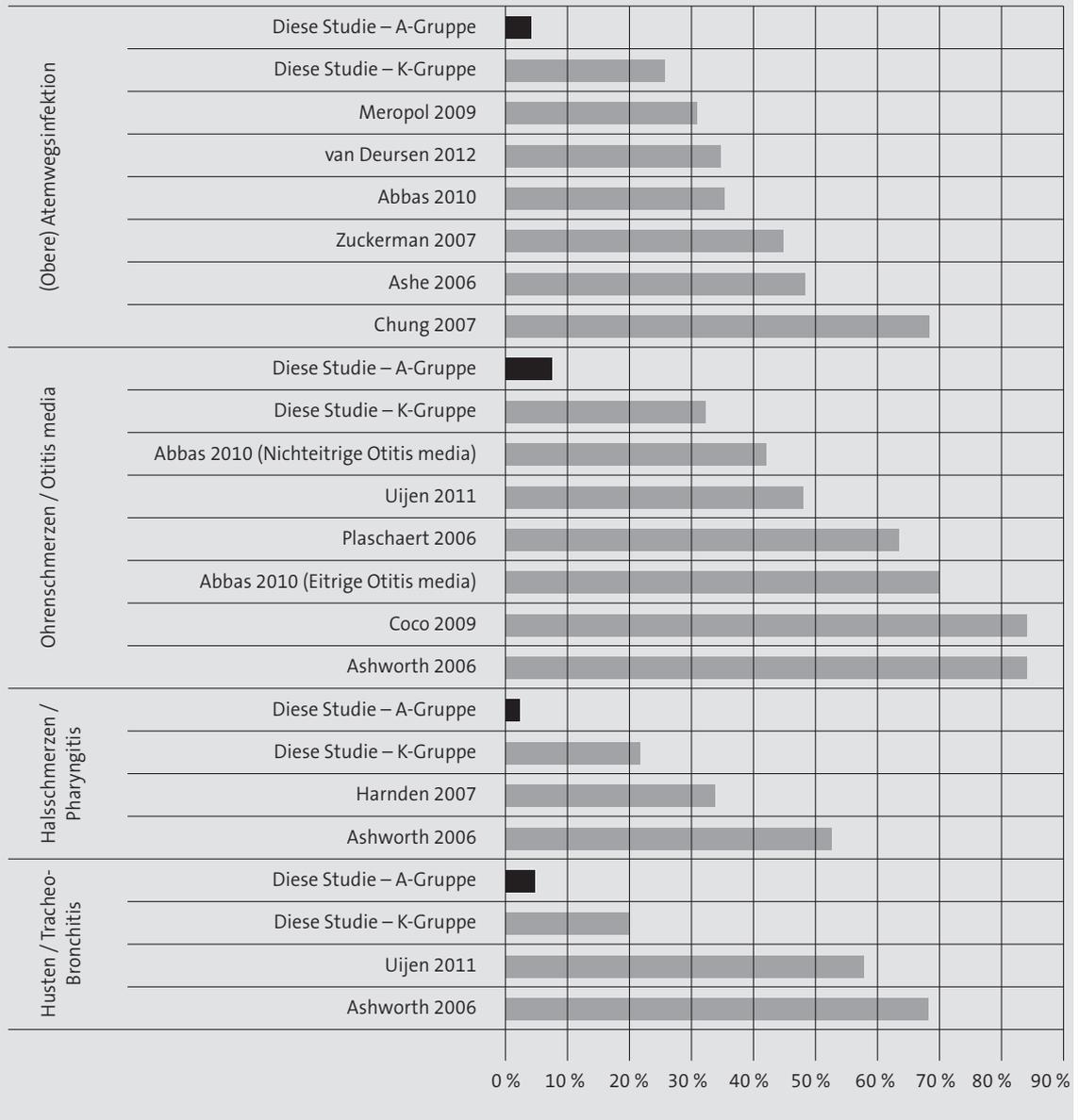
Analgetika

An den Studientagen 0–28 wurden Analgetika bei 25,6 % (n = 22/86) der K-Patienten und 5,0 % (n = 22/443) der A-Patienten verordnet (siehe auch zusätzliche Tab. 1 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm). Die Analgetika, die an den Tagen 0–28 verordnet wurden, waren Paracetamol (11 A-Patienten + 22 K-Patienten) und Cholin-salicylat (3 + 0). Das Quotenverhältnis (engl. odds ratio, OR) (A- versus K-Gruppe) für die Nicht-Verordnung von Analgetika an den Tagen 0–28, nach Adjustierung für sieben prognostische Variablen (siehe Methoden), war 12,11 (95 %-KI 5,50–26,69). In einer alternativen Analyse wurde die prognostische Variable „Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$ “ oder (nur in der Gruppe mit Ohrenschmerzen als Hauptbeschwerde) „schwere oder sehr schwere Ohrenschmerzen bei Studienaufnahme“ ersetzt durch „Symptomscore bei Studienaufnahme“; die adjustierte OR für Nicht-Verordnung von Analgetika war 12,75 (95 %-KI 5,79–28,12).

In der A-Gruppe wurde zwischen Patienten, die von einem Allgemeinarzt (2,7 %, n = 4/149), Internisten (0,0 %, n = 0/7) oder einem Kinderarzt (3,5 %, n = 10/287) behandelt wurden, bei der Analgetika-Verordnungsrate kein signifikanter Unterschied gefunden (Kruskal-Wallis-Test $p = 0,804$).

Abb. 1: Antibiotika-Verordnungsraten

Prozent der Patienten (oder Fälle) mit akuter Atemwegsinfektion oder Otitis media, denen Antibiotika verordnet wurde



Anthroposophische Arzneimittel, äußere Anwendungen

AM-Arzneimittel wurden allen A-Patienten und keinem K-Patienten verordnet. Insgesamt wurden 207 verschiedene AM-Arzneimittel während der Studie verordnet; die am häufigsten verordneten AM-Arzneimittel waren Plantago Bronchialbalsam (verordnet bei n = 101/443 A-Patienten, 22,8%), Erysidoron 1 Mischung (20,1%), Zinnober comp. Mischung aus Verreibungen (17,8%), Fichtennadel-Bademilch (11,3%), Sticta Dilution (10,6%) und Aconit Ohrentropfen (9,7%). Äußere Anwendungen wurden bei 30,9% (n = 137/443) der A-Patienten verordnet; diese Verordnung wurde bei K-Patienten nicht dokumentiert.

Andere Arzneimittel

Im Vergleich zur K-Gruppe wurden in der A-Gruppe Antiphlogistika/Antirheumatika und Antihistaminika signifikant seltener verordnet, während Husten- und

Grippemittel häufiger verordnet wurden (zusätzliche Tab. 1 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm).

Dauer der verordneten Arzneitherapie, Sicherheit und Befolgung der Verordnung

Die ärztlich verordnete Dauer der Arzneitherapie betrug (Durchschnitt ± Standardabweichung) 11,4 Tage ± 6,2 in der A-Gruppe und 4,0 Tage ± 2,2 in der K-Gruppe (p < 0,001, durchschnittliche Differenz: 7,5 Tage; 95 %-KI: 6,7–8,2). Die vom Arzt dokumentierte Sicherheit der eigenen Verordnung (0 = keine, 10 = absolute) lag im Durchschnitt bei 9,2 ± 1,0 und bei 7,6 ± 1,7 Punkten in der A- bzw. K-Gruppe (p < 0,001, durchschnittliche Differenz: 1,6 Punkte, 95 %-KI: 1,3–2,0). Bei 91,6% (n = 406/443) der A-Patienten, und 82,6% (n = 71/86) der K-Patienten berichteten die Eltern, dass die Arzneimittel während des Follow-ups laut Verordnung eingenommen worden waren (p = 0,002).

Tab. 6: Häufigkeiten und Quotenverhältnisse (odds ratios, OR) für die Hauptzielparameter

Hauptzielparameter	A-Gruppe n = 443		K-Gruppe n = 86		p-Wert	Unadjustierte OR (A- vs. K-) (A- vs. K-)		Adjustierte OR		
	n	%	n	%		OR	(95 %-KI)	OR	(95 %-KI)	
Keine Antibiotika in Tagen 0–28	421	95,0 %	64	74,4 %	< 0,001	6,58	(3,45–12,56)	6,33	3,17	12,64
Keine Analgetika in Tagen 0–28	429	96,8 %	64	74,4 %	< 0,001	10,53	(5,13–21,63)	12,11	5,50	26,69
Erste Besserung innerhalb von 24 h	168	37,9 %	17	19,8 %	0,003	2,48	(1,41–4,36)	2,57	1,40	4,72
Erste Besserung innerhalb von 3 Tagen	358	80,8 %	57	66,3 %	0,019	2,14	(1,29–3,55)	1,88	1,10	3,23
Response an Tag 7	373	84,2 %	54	62,3 %	< 0,001	3,16	(1,90–5,24)	3,34	1,93	5,79
Response an Tag 14	417	94,1 %	74	86,0 %	0,020	2,60	(1,26–5,38)	2,53	1,18	5,44
Beschwerdefrei an Tag 7	155	35,0 %	26	30,2 %	0,457	1,24	(0,75–2,05)	1,19	0,68	2,07
Beschwerdefrei an Tag 14	322	72,7 %	50	58,1 %	0,010	1,92	(1,19–3,09)	1,98	1,18	3,32
Sehr zufrieden mit Therapie*	316	71,3 %	36	36,0 %	< 0,001	3,46	(2,15–5,56)	4,15	2,50	6,86
Würde diese Therapie wieder wählen*	435	98,2 %	65	75,6 %	< 0,001	17,57	(7,47–41,31)	18,92	7,65	46,81

Hauptzielparameter: Unadjustierte Quotenverhältnisse (engl. odds ratios, OR) (A-Gruppe vs. K-Gruppe) mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI); Quotenverhältnisse nach multipler logistischer Regressionsanalyse mit Adjustierung für Geschlecht, Alter, Hauptbeschwerde, Dauer der Hauptbeschwerde, frühere Episode der Hauptbeschwerde innerhalb der letzten 12 Monate, Symptomscore bei Studienaufnahme, Vorhandensein einer Begleiterkrankung bei Studienaufnahme. Quotenverhältnis > 1 bedeutet besseres Ergebnis in der A-Gruppe. Response: Beschwerdefrei oder deutlich gebessert.

*Bei allen verfügbaren Follow-ups.

Ergebnisse der Hauptzielparameter

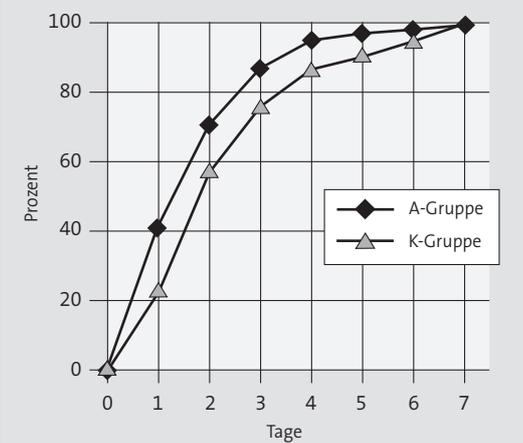
Hauptanalysen

In den unadjustierten Analysen der zehn Hauptzielparameter hatten die A-Patienten stets ein besseres Ergebnis: geringerer Verbrauch an Antibiotika und Analgetika, höherer Anteil an Patienten mit erster Besserung an Tag 1 bzw. 3, höherer Anteil mit Response (erheblicher Besserung oder Beschwerdefreiheit) an Tag 7 bzw. 14 und sowohl eine höhere Zufriedenheit der Eltern als auch ein höherer Anteil Eltern, die sich wieder für diese Therapie entscheiden würden. Bis auf Response an Tag 7 waren die Unterschiede für alle diese Zielparameter signifikant (Tab. 6, Abb. 2, zusätzliche Tab. 2 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm).

In 17 Untergruppen wurden für die zehn Hauptzielparameter hinsichtlich der sieben Prognosefaktoren unadjustierte OR (A- versus K-) untersucht (Details siehe im Kapitel Methoden, insgesamt 170 Vergleiche). Diese OR fielen in 166 Vergleichen zugunsten der A-Patienten und in 4 Vergleichen zugunsten der K-Patienten aus. Die vier Vergleiche zugunsten der K-Gruppe bezogen sich auf vier verschiedene Untergruppen und zwei verschiedene Zielparameter (Besserung nach 3 Tagen: eine Untergruppe; Beschwerdefreiheit nach 7 Tagen: drei Untergruppen). Sowohl in der A-Gruppe als auch in der K-Gruppe hatten Kinder mit Hals- oder Ohrenscherzen als Hauptbeschwerde bessere klinische Ergebnisse als Kinder mit Husten als Hauptbeschwerde. Außerdem hatten Kinder in der Altersgruppe 2–5 Jahre bessere klinische

Abb. 2: Dauer bis zur ersten Besserung

Kumulative Prozente der Patienten mit verfügbaren Daten. A-Gruppe: n = 410, K-Gruppe: n = 75



nische Ergebnisse als jüngere oder ältere Kinder (zusätzliche Tab. 3 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm).

Die zehn Hauptzielparameter wurden hinsichtlich der sieben prognostischen Variablen mittels multipler logistischer Regressionsanalysen adjustiert (für Details siehe Abschnitt „Methoden“, n = 527 Patienten mit auswertbaren Daten für alle Variablen). Die beständigste Beziehung zwischen unabhängigen und abhängigen Variablen wurde für die Variablen „Dauer der Hauptbeschwerde“ und „Hauptbeschwerde“ beobachtet. Eine längere Dauer der Hauptbeschwerde war in neun von zehn Modellen mit einem schlechteren Ergebnis ver-

bunden. Die Hauptbeschwerde Husten war in acht Modellen (signifikant in fünf Modellen) mit einem schlechteren Ergebnis verbunden. Drei Variablen (Alter, frühere Episode der Hauptbeschwerde, Symptomscore bei Studienaufnahme) waren signifikante Regressoren in jeweils zwei Modellen. Zwei Variablen (Geschlecht, Begleiterkrankung bei Studienaufnahme) waren in keinem Modell signifikante Regressoren. Eine wiederholte Analyse ohne diese zwei Variablen führte zu Ergebnissen, die der Hauptanalyse sehr ähnlich waren. Deshalb wurden alle sieben Variablen in das endgültige Modell eingeschlossen. Wie in den unadjustierten Analysen, so fielen auch die adjustierten OR stets zugunsten der A-Gruppe aus, mit signifikanten Differenzen für alle Zielparameter außer Beschwerdefreiheit nach 7 Tagen. Verglichen mit den unadjustierten OR waren die adjustierten OR in sieben Analysen sehr ähnlich (< 10 % Steigerung oder Verminderung), in zwei Analysen waren die OR um mindestens 10 % gesteigert und in einer Analyse um mindestens 10 % vermindert (Tab. 6).

Sensitivitätsanalysen

Da in den USA keine K-Patienten aufgenommen worden waren, wurden in einer Sensitivitätsanalyse (SA [a], zusätzliche Tab. 4 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm) unadjustierte und adjustierte OR für die Hauptzielparameter nach Beschränkung der Gruppe auf Patienten aus Österreich, Deutschland, den Niederlanden und Großbritannien berechnet. Die Ergebnisse waren denen der Hauptanalyse sehr ähnlich (< 10 % Veränderung der OR bei acht Analysen, OR um mindestens 10 % erhöht bei zwei Analysen).

In weiteren Sensitivitäts-Regressions-Analysen wurde eine unabhängige Variable durch eine andere Variable ersetzt: Ausprägung der Hauptbeschwerde bei Studienaufnahme wurde ersetzt durch Symptomscore bei Studienaufnahme (SA [b], zusätzliche Tab. 5 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm), die Anzahl der früheren Episoden mit der Hauptbeschwerde wurde ersetzt durch die dichotomisierte Variable (frühere Episode ja/nein) (SA [c], zusätzliche Tab. 5 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm), und das Vorhandensein einer Begleiterkrankung der Atemwege wurde durch das Vorhandensein jeglicher Begleiterkrankung ersetzt (SA [d], zusätzliche Tab. 5 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm). SA [b] und SA [c] führten zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie die Hauptanalysen (< 10 % Veränderung in 19 von 20 Analysen), während in der SA [d] die OR in vier Analysen um mindestens 10 % erhöht und in sechs Analysen um weniger als 10 % verändert waren.

In jeder der vier Sensitivitätsanalysen (SA [e-h], jeweils auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm) wurde eine zusätzliche unabhängige Variable von möglichem Interesse in das Modell eingeschlossen: frühere Behandlung durch den Arzt (SA [e], zusätzliche Tab. 6), Körpermassenindex (SA [f], zusätzliche Tab. 7), Haushaltseinkommen (SA [g], zusätzliche Tab. 8) und Haushaltseinkommen (SA [h], zusätzliche Tab. 9). Diese vier Variablen wurden einzeln in das Regressionsmodell für die zehn Hauptzielparameter

eingeschlossen, was insgesamt 40 Analysen ergibt. In 39 Analysen war die zusätzliche Variable kein signifikanter Regressor, während Haushaltseinkommen ein signifikanter Regressor für die Zufriedenheit der Eltern mit der Behandlung war. Verglichen mit den unadjustierten OR waren die adjustierten OR sehr ähnlich (< 10 % Veränderung) in 23 Analysen, um mindestens 10 % erhöht in 13 Analysen und um mindestens 10 % vermindert in vier Analysen. Von den 40 Analysen fielen 39 OR zugunsten der A-Gruppe aus, während die OR für Beschwerdefreiheit nach 7 Tagen nach Adjustierung für Haushaltseinkommen (SA [h] mit n = 253 Patienten mit verfügbaren Daten für Haushaltseinkommen) zugunsten der K-Gruppe ausfiel; die Ergebnisse waren signifikant für Antibiotika- und Analgetikaverbrauch, für Parameter für eine frühe Verbesserung (Besserung innerhalb von 1 oder 3 Tagen, Response an Tag 7), für Therapiezufriedenheit und für Wiederentscheidung für die Therapie durch die Eltern in allen Analysen (28 OR); zusätzlich waren sie, bei zwei von vier Analysen, signifikant für Response nach 14 Tagen.

Alle bisher beschriebenen prognostischen Variablen wurden als unabhängig vom AM-Therapiesystem erachtet. In weitere Sensitivitätsanalysen wurden zwei zusätzliche Variablen eingeschlossen, die gegebenenfalls abhängig vom AM-Therapiesystem sein konnten: das Vertrauen der Eltern in die fachliche Kompetenz des Arztes und die Konsultationsdauer (SA [i-k], zusätzliche Tab. 10 auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm). Das Vertrauen der Eltern in die fachliche Kompetenz des Arztes war ein signifikanter Regressor für sechs der zehn Hauptzielparameter (nicht für Antibiotika- und Analgetika-Verordnung und nicht für Beschwerdefreiheit nach 7 und nach 14 Tagen) (SA [i]). Die Konsultationsdauer war ein signifikanter Regressor für einen Hauptzielparameter (Zufriedenheit der Eltern mit der Behandlung) (SA [j]).

Verglichen mit den unadjustierten OR dieser Stichprobe (n = 436 Patienten mit auswertbaren Daten für alle Variablen) führte die Adjustierung für die sieben Variablen des Hauptmodells plus Konsultationsdauer (SA [i]) oder das Vertrauen der Eltern in die fachliche Kompetenz des Arztes (SA [j]) oder beiden (SA [k]) zu einer Steigerung der OR für Nicht-Verordnung von Antibiotika und Nicht-Verordnung von Analgetika in allen sechs Analysen (Steigerung von mindestens 10 % in fünf Analysen); zu einer Verminderung der OR um mindestens 10 % bei fünf Zielparametern (Beschwerdefreiheit nach 7 Tagen, Response nach 7 und 14 Tagen, Zufriedenheit der Eltern mit der Therapie, Wiederentscheidung für die Therapie durch die Eltern) in allen 15 Analysen, während die Effekte auf erste Besserung innerhalb von 1 und 3 Tagen und auf Response nach 7 Tagen sehr gering waren (< 10 % Veränderung der OR bei acht von neun Analysen). In diesen Analysen (SA [i-k] auf http://ifaemm.de/G12_IPCO.htm) fielen alle 30 OR zugunsten der A-Gruppe aus; bei 21 OR waren die Unterschiede signifikant.

Ergebnisse der Nebenzielparameter

Die Responderaten nach 28 Tagen waren in beiden Gruppen ähnlich: A-Patienten: 96,2 % (n = 426/443) ver-

sus K-Patienten 93,0 % (80/86) ($p = 0,241$), während Beschwerdefreiheit nach 28 Tagen signifikant häufiger bei den A-Patienten (87,6 %, $n = 388/443$) als bei den K-Patienten (77,9 %, $n = 67/86$) vorkam (OR für Beschwerdefreiheit [A- versus K-] = 2,00, 95 %-KI 1,12–3,58, $p = 0,026$).

Die Zufriedenheit der Eltern mit dem Arzt war in der A-Gruppe signifikant höher als in der K-Gruppe, und zwar mit einem Anteil Eltern in der A-Gruppe, die nach allen Follow-ups „sehr zufrieden“ waren von 73,4 % ($n = 325/443$) und in der K-Gruppe von 40,7 % ($n = 35/86$), OR (A versus S) = 4,01, 95 %-KI 2,49–6,48, $p < 0,001$. Der Anteil der Patienten, deren Eltern nach allen Follow-ups den gleichen Arzt wieder wählen würden, war ebenfalls in der A-Gruppe (98,9 %, $n = 438/443$) höher als in der K-Gruppe (93,0 %, $n = 80/86$), OR (A versus S) = 6,57, 95 %-KI 1,96–22,04, $p = 0,004$.

Berichtete Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, Unerwünschte Ereignisse mit einer möglichen oder wahrscheinlichen Beziehung zu jeglichem Arzneimittel, gemäß der Antworten der Eltern) kamen bei 2,3 % ($n = 10/443$) der A-Patienten vor und bei 2,3 % ($n = 2/86$) der K-Patienten ($p = 1,000$). Die Intensität dieser UAW war in allen bis auf einen Fall (Appetitminderung von starker Intensität bei einem K-Patienten) leicht.

Alle berichteten UAW in der A-Gruppe ($n = 10$ Patienten) waren Gegenstand einer detaillierten Sicherheitsanalyse (83). Bei drei Patienten wurden die berichteten UAW medizinisch bestätigt (1: Durchfall durch Hustensaft mit Efeublätter-Auszug; 2: Augenlidödem durch Inhalation mit Cromoglicinsäure und/oder Salbutamol; 3: Lokalreaktion durch Injektion von *Prunus spinosa* 5 % Injektionslösung); alle drei UAW hatten eine leichte Intensität und verschwanden innerhalb 1–3 Tage nach Abbruch (Patienten 1–2) oder Dosisreduktion (Patient 3) der Arzneitherapie. Für sieben Patienten wurden die berichteten UAW nicht bestätigt; in allen Fällen war der wahrscheinlichste Grund für das Unerwünschte Ereignis die Primärerkrankung oder eine Begleiterkrankung (83).

Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) kamen bei 0,5 % ($n = 2/443$) der A-Patienten und 1,2 % ($n = 1/86$) der K-Patienten ($p = 0,413$) vor. Alle SUE waren akute Krankenhauseinweisungen. SUE der A-Patienten: 1) Asthma, mesenteriale Adenitis, 2) Verdacht auf Meningitis (Verdacht nicht bestätigt); SUE des K-Patienten: Tonsillektomie. Bis zum letzten Follow-up-Zeitpunkt waren alle SUE abgeklungen. Keines dieser SUE stand im Zusammenhang mit einer Medikation.

Diskussion

Wichtigste Studienergebnisse

Dies war eine Sekundäranalyse zu Antibiotika-Verordnungen bei Kindern in einer prospektiven Beobachtungsstudie aus der hausärztlichen Routineversorgung mit Patienten mit akuten AWO, behandelt von Ärzten, die entweder AM-Therapie (A-Ärzte) oder konventionelle Therapie (K-Ärzte) anbieten. Die Behandlung der A-Ärzte zeichnete sich durch einen wesentlich geringeren Verbrauch an Antibiotika (verordnet bei 5 % versus 26 %

der A- bzw. K-Patienten während des vierwöchigen Follow-ups) und auch Analgetika/Antipyretika (3 % versus 26 %) aus. Obwohl die Daten bereits in den Jahren 1999–2000 erhoben worden waren und Antibiotika-Verordnungen für AWO Berichten zufolge seitdem reduziert wurden, waren die Antibiotika-Verordnungsraten in dieser Studie (insgesamt 8 %, in der A-Gruppe 5 %) immer noch deutlich niedriger als in Beobachtungsstudien über AWO aus den Jahren 2006–2012 (Wertebereich 31 % bis 84 %). Ein Sicherheitsproblem war mit keinem der beiden Therapiesysteme assoziiert, und in keiner Untergruppe war die AM-Therapie mit verzögerter Genesung verbunden. Im Gegenteil, A-Patienten hatten sowohl eine etwas schnellere Besserung und Beschwerdefreiheit als auch eine höhere Elternzufriedenheit.

All diese Unterschiede (Antibiotika- und Analgetika-Verordnungen, Besserung, Beschwerdefreiheit, Elternzufriedenheit) blieben nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Hauptbeschwerde und vier Parameter für Morbidität bei Studienaufnahme erhalten. Des Weiteren konnten die Unterschiede nicht dadurch erklärt werden, dass die A-Eltern größeres Vertrauen in die fachliche Kompetenz der A-Ärzte hatten oder dass die A-Ärzte längere Konsultationen durchführten als die K-Ärzte.

Stärken und Limitierungen

Zu den Stärken dieser Studie und der vorliegenden Analyse gehören eine detaillierte Erfassung der Patientenmerkmale bei Studienaufnahme, der Einschluss von Patienten aus verschiedenen Therapiesettings (25 verschiedenen Praxen, 20 Gemeinden), die Dokumentation der routinemäßig durchgeführten Diagnostik und Behandlung in hausärztlichen Settings ohne experimentelle Bedingungen und der umfassende Einsatz von Sensitivitätsanalysen. Während die verfügbaren Daten vieler anderer Antibiotika-Verordnungsstudien auf demografische Merkmale, Diagnosen und Verordnungen beschränkt sind, ist es eine Stärke dieser Studie, dass Therapie und Krankheitsverlauf während einer vierwöchigen Follow-up-Periode prospektiv dokumentiert wurden, was für akute AWO lang ist. Diese Dokumentation ermöglichte außerdem eine Erhebung von Sicherheitsdaten (Nebenwirkungen, Komplikationen bei AWO, mögliche verzögerte Kurzzeitgenesung wegen eventueller Unterordnung notwendiger Antibiotika bei A-Patienten), was wichtige Erkenntnisse liefert, da die AM-Therapie bei AWO bisher nicht ausführlich untersucht wurde.

Beachtenswert ist, dass dies keine experimentelle Untersuchung eines spezifischen Interventionseffekts ist; die Forschungsfrage betraf das Verhalten (Antibiotika-Verordnung) in zwei unterschiedlichen Settings unter den Bedingungen der Routineversorgung. Für diese Art epidemiologischer Fragestellung (eine Variable unter zwei verschiedenen Bedingungen beobachtet) ist das Design der vergleichenden Beobachtungsstudie mit statistischen Analysen zur Kontrolle von Verzerrungseffekten, wie hier geschehen, eine Standardmethode (74, 84–87).

Das Studienobjekt war ein integratives gesamthaftes Therapiesystem (AM, einschließlich ärztliche Beratung,

AM-Arzneimittel, nichtmedikamentöse Behandlung und konventionelle Therapie einschließlich Antibiotika, sofern notwendig). Die Forschungsfragen der vorliegenden Analyse stehen im Einklang mit den ersten zwei Stufen einer vorgeschlagenen Fünf-Stufen-Strategie für die Evaluation gesamthafter Therapiesysteme (69): Stufe I – Beschreibung des Systems und seiner Therapie-modalitäten (hier: Verbrauch von Antibiotika und anderen Arzneimitteln); Stufe II – Sicherheit des ganzen Systems. Beachtenswert ist, dass in den Stufen I und II das ganze System erfasst wird, während die Komponenten des Systems in den darauffolgenden Stufen untersucht werden. Die vorliegende Studie umfasste nicht nur das Gesamtsystem „eigentliche AM-Therapie“ (d. h. die Konsultation bei einem A-Arzt und die von ihm verordnete Behandlung), sondern auch die Eltern, die entschieden haben, einen A-Arzt zu konsultieren, und die Patienten. Deshalb kann jegliche Differenz zwischen der A- und K-Gruppe bei der Antibiotika-Verordnung von den folgenden Faktoren beeinflusst sein: [a] die „eigentliche AM-Therapie“, [b] jegliche besondere Merkmale der Familien, die einen A-Arzt für die Behandlung wählen (z. B. Lebensstil, Motivation, Therapieerwartung) und [c] allgemeine demografische Faktoren und Komorbidität der Patienten bei Studienaufnahme.

In der vorliegenden Analyse war die Adjustierung für demografische Daten und Komorbidität bei Studienaufnahme unkompliziert, da die wichtigen Variablen dokumentiert worden waren (weitere Diskussion dazu weiter unten). Die Möglichkeiten zur Adjustierung der Charakteristika der Eltern waren jedoch auf zwei Variablen beschränkt. Die erste Variable, das Vertrauen der Eltern in die fachliche Kompetenz des Arztes, war in der A-Gruppe größer als in der K-Gruppe, konnte aber den Unterschied bei der Antibiotika-Verordnung nicht erklären (die zusätzliche Adjustierung für diese Variable führte sogar zu noch größeren Unterschieden). Die zweite Variable war die Frage: „Haben Sie Vertrauen, dass die Behandlung, die Ihr Kind erhalten wird, sein Gesundheitsproblem lösen wird?“, was in allen Fällen bis auf zwei mit „ja“ beantwortet worden war und deshalb nicht zur Adjustierung verwendet werden konnte. Möglicherweise war die dichotomisierte Antwortmöglichkeit „ja/nein“ zu grob vereinfachend und unempfindlich für graduellere Unterschiede in der Erwartungshaltung gegenüber der Behandlung. Im Hinblick auf den „eigentlichen AM-Therapie-Komplex“ erlaubte der Datensatz die Analyse eines Therapie-Faktors: die Konsultationsdauer, welche den Unterschied bei der Antibiotika-Verordnung auch nicht erklären konnte.

Zu beachten ist, dass bei den Stufen I und II der Systemevaluation diese Limitierungen üblich und akzeptiert sind und dass das Hauptaugenmerk des Interesses auf den Merkmalen des gesamten Therapiesystems liegt, wohingegen die Herauslösung eines „reinen“ Behandlungseffekts gegenüber einem „nichtspezifischen“ Effekt durch Erwartungen, Verhalten der Eltern und so weiter zweitrangig ist. Dies berührt allerdings die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse: Die Ergebnisse der

vorliegenden Analyse gelten für Patienten, deren Eltern mit dem Kind einen A-Arzt konsultieren. Man kann aus den Ergebnissen nicht ableiten, zu welchem Ausmaß Antibiotika und Analgetika bei Kindern, die für gewöhnlich konventionelle Behandlung erhalten, hätten vermieden werden können, wenn ihnen eine AM-Behandlung angeboten worden wäre. Zum Beispiel erfordert der AM-Ansatz eventuell eine aktivere Beteiligung als die konventionelle Therapie, wie z. B. häufige Medikamentengabe und erweiterte Krankenpflege mit der Anwendung von Kompressen und Fußbädern (63, 64). Für viele Eltern ist das eventuell nicht machbar oder inakzeptabel.

Auf der anderen Seite ist die Gruppe der Eltern, die willens ist, sich auf eine Behandlungsstrategie für kindliche AWO einzulassen, die weniger auf Antibiotika basiert, nicht notwendigerweise auf Personen mit einer starken Verbindung zu AM oder komplementärmedizinischer Therapie beschränkt: Die Eltern können mit ihren Kindern aus verschiedenen Gründen einen A-Arzt aufsuchen – wie zum Beispiel geografische Nähe, Empfehlung durch Familie oder Freunde, Unzufriedenheit mit einem anderen Arzt – oder sie haben absichtlich eine AM- oder komplementärmedizinische Therapie gewählt. Diese Frage ist in der Studie nicht dokumentiert worden und konnte deshalb nicht weiter bewertet werden. Bemerkenswert ist, dass die AM-Methode für Kinder mit AWO in deutschsprachigen Ländern gut bekannt ist; sie ist in deutschsprachigen medizinischen Standardwerken für anthroposophische (64) bzw. integrative Kinderheilkunde (88) beschrieben und auch in einigen Elternratgebern zur komplementären Behandlung von Kindern (89, 90). Eines davon wurde mehr als eine Million Mal verkauft (90).

In dieser Studie wurden die Arzneimittelverordnungen bei Studienaufnahme von den Ärzten dokumentiert und während des Follow-ups in Telefoninterviews durch die Eltern. Die Daten der ärztlichen Verordnung wurden während Monitorbesuchen anhand der Patientenunterlagen geprüft und sollten deshalb korrekt sein. Die entsprechende Dokumentation durch die Eltern von Arzneimittelverordnungen während des Follow-ups sowie die Befolgung der Verordnung waren nicht Bestandteil des Monitoring, weshalb fehlerhaftes Berichten von Antibiotika-Verordnungen und ihrer Befolgung während des Follow-ups nicht ausgeschlossen werden kann. Da die Interviewer gegenüber des Behandlungs-Settings nicht verblindet waren, kann auch teilweise fehlerhaftes Berichten durch diese nicht ausgeschlossen werden. Jedoch ist ein solcher Fehler unwahrscheinlich, da keiner der Interviewer finanzielle oder persönliche Verbindungen zu einer der Behandlungsmethoden oder einem der Ärzte hatte (53).

K-Patienten hatten einen deutlichen höheren Verbrauch an Antibiotika als A-Patienten, was aber die etwas langsamere Besserung und Genesung der K-Patienten nicht erklären kann. Falls Antibiotika einen nachteiligen Kurzeffekt auf AWO bei Kindern haben sollten, dann würde man erwarten, dass die Antibiotika-Gruppen in randomisierten Studien zu AWO eine langsamere Ver-

besserung und Genesung haben, verglichen mit den Kontrollgruppen. Dies ist nicht der Fall – placebo-kontrollierte, randomisierte Studien zu AWO bei Kindern zeigen durchgängig ein ähnlich schnelles oder schnelleres Abklingen der Krankheitssymptomatik in den Antibiotika-Gruppen, verglichen mit den Placebo-Gruppen (9–12).

Insgesamt 4,5 % der A-Patienten und 8,1 % der K-Patienten hatten keine Antibiotika-Verordnung am Tag 0, aber eine Verordnung während der Tage 1–28. Ob der Grund dafür eine verzögerte Verordnung bei Studienaufnahme oder eine neu entstandene Notwendigkeit einer Antibiotika-Behandlung während des Follow-ups war, kann nicht bewertet werden, da in der Studierendokumentation nicht zwischen unmittelbarer und verzögerter Verordnung unterschieden wurde.

Wie in allen vergleichenden epidemiologischen Studien ist auch in dieser die Verzerrung durch Unterschiede bei Studienaufnahme ein Thema. In der vorliegenden Patientenstichprobe gab es bezüglich einiger relevanter Krankheitsvariablen bei Studienaufnahme Unterschiede zwischen den beiden Gruppen; hierfür wurde jedoch adjustiert (Ohrenschmerzen als Hauptbeschwerde, Dauer der Hauptbeschwerde, Ausprägung der Symptomatik und das Vorhandensein einer begleitenden Atemwegserkrankung). Die Gruppen unterschieden sich auch in Hinblick auf die teilnehmenden Länder, wofür in dieser pädiatrischen Subgruppenanalyse nicht adjustiert wurde, da die analysierte Stichprobe weniger als zehn K-Patienten in drei der fünf Länder hatte. Jedoch führte der Ausschluss der Kinder aus den USA (ohne K-Patienten) zu ähnlichen Ergebnissen in dieser pädiatrischen Studiengruppe. Ferner hatte die Adjustierung für das Land in der Gesamtstichprobe mit Erwachsenen und Kindern keinen erkennbaren Einfluss auf die Ergebnisse (53). Eine Anzahl anderer Faktoren unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht (u. a. Geschlecht, Alter, Halsschmerzen oder Husten als Hauptbeschwerde, wiederkehrende Hauptbeschwerden und Fieber). Dennoch sind unsere Adjustierungsmodelle, wie alle statistischen Adjustierungsmodelle, imperfekte Abbildungen der Wirklichkeit (91), und verbleibende Verzerrungen können nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren war dies eine sekundäre Subgruppenanalyse. Deshalb sind die Ergebnisse als hypothesenbildend und nicht als konfirmatorisch anzusehen. Auf der anderen Seite scheinen die Unterschiede in der Antibiotika- und Analgetika-Verordnung viel zu groß (OR > 6 für keine Antibiotika und OR > 12 für keine Analgetika in allen Modellen), als dass sie durch Verzerrung erklärt werden könnten.

Zusammengefasst: Diese Analyse war ein naturalistischer Vergleich zweier verschiedener Therapiesysteme, angewendet unter Alltagsbedingungen. Die Fragestellungen betrafen die Merkmale der AM-Behandlung für Kinder, deren Eltern sich für die Konsultation von Ärzten entschieden hatten, die diese Therapie anbieten. Nach Berücksichtigung wichtiger Verzerrungsfaktoren und Adjustierung für diese, so weit möglich, zeigte die Analyse, dass Kinder, die von A-Ärzten behandelt wurden, wesentlich weniger Antibiotika und Analgetika/Antipy-

retika verbrauchten als Kinder, die von K-Ärzten behandelt wurden. Die AM-Behandlung brachte kein Sicherheitsproblem mit sich und war mit keiner Verzögerung der Kurzzeit-Erholung verbunden. Im Gegenteil hatten die A-Patienten sogar eine etwas schnellere Kurzzeit-Genesung als die K-Patienten. Jedoch können uns Studie und vorliegende Analyse nicht sagen, in welchem Umfang Antibiotika und Analgetika bei den K-Patienten hätten vermieden werden können, wenn ihnen eine AM-Behandlung angeboten worden wäre. Gleichmaßen würde eine Wirksamkeitsevaluation auf der Ebene einzelner AM-Arzneimittel aus dem Rahmen dieser System-evaluationsstudie fallen (83, 92).

Interpretation, Beziehung zu früheren Studien

Diese Analyse zeigte einen sehr niedrigen Antibiotika- und Analgetikaverbrauch ohne nachteilige Effekte bei Kindern, die von AM-Ärzten wegen AWO behandelt worden waren. Die Studiendaten wurden in den Jahren 1999–2000 erhoben; seit dieser Zeit ist der Antibiotikaverbrauch für AWO bei Kindern gesunken. Dennoch zeigen naturalistische Studien, die in den Jahren 2006–2012 veröffentlicht wurden, immer noch eine Antibiotika-Verordnungsrate, die 6- bis 29-mal höher ist als die der A-Patienten der vorliegenden Studie mit entsprechenden Diagnosen (Abb. 1).

Der sehr niedrige Antibiotikaverbrauch bei den A-Patienten in dieser Studie stimmt überein mit den Ergebnissen einer großen multizentrischen Beobachtungsstudie zu AM in einem hausärztlichen Setting in Deutschland. Unter 8.900 Kindern gab es innerhalb eines Jahres 14.945 Fälle mit akuten oberen Atemwegsinfekten. Für jeden Fall wurden die Verordnungen der ersten 15 Tage nach Diagnosestellung ausgewertet; bei 5,8 % der Fälle wurden Antibiotika verordnet (51). Ebenso wurden in zwei kleineren, prospektiven Beobachtungsstudien in AM-Einzelpraxen bei gemischten Gruppen von Erwachsenen und Kindern sehr geringe Antibiotika-Verordnungsraten beobachtet (1,5 % der 132 Fälle mit OM mit Fieber (48), 7,5 % der 329 Fälle mit eitriger Tonsillitis (50)) – ohne Sicherheitsprobleme. Ein geringer Verbrauch an Antibiotika und Analgetika wurde auch bei Kindern mit einem anthroposophischen Lebensstil gefunden (Waldorfschüler (93, 94) und Kindern, die anthroposophische Sozialstationen für Kinder besuchen (95)).

Die Anwendung von Antibiotika (17–24) und Analgetika/Antipyretika (38–41) in früher Kindheit ist mutmaßlich ein Risikofaktor für allergische und Autoimmunerkrankungen. In gut kontrollierten pädiatrischen epidemiologischen Studien war eine anthroposophische Lebensführung (einschließlich niedrigem Gebrauch von Antibiotika und Antipyretika und einer Ernährung, die fermentiertes Gemüse enthält) mit einem verminderten Risiko für atopische Erkrankungen (93, 94) und mit Unterschieden bei der bakteriellen Darmflora (95) verbunden.

Folgerungen für Praxis und Forschung

Nach den Ergebnissen dieser Studienanalyse ist die AM-Behandlung von AWO für Kinder, deren Eltern diese

Therapie gewählt haben, sicher und mit einem sehr geringen Verbrauch an Antibiotika und Analgetika verbunden im Vergleich zur gängigen Praxis in der konventionellen hausärztlichen Versorgung. Dies wirft die Frage auf, ob einige Elemente der AM-Vorgehensweise bei AWO auch in konventionellen Settings genutzt werden könnten. In diesem Zusammenhang könnten zukünftige Studien über AM-Therapie bei Kindern mit AWO hilfreich sein, um weitere Bestandteile der AM-Behandlung zu charakterisieren, wie z. B. die Typen der äußeren Anwendungen, sonstige Empfehlungen an die Eltern und die AM-Arzneimittel. Weitere Fragen von Interesse sind die Langzeitbehandlung wiederkehrender AWO und die Gesundheitsökonomie. Randomisierte Studien sind in AM-Settings schwierig durchzuführen, hauptsächlich wegen der Arzt-Patienten-Beziehung, die durch Randomisierung gestört wird und wegen starker Therapiepräferenzen (53, 96). Dennoch werden einige Komponenten der AM-Therapie bei AWO standardisiert eingesetzt und können auch von Ärzten verordnet werden, die kein umfangreiches Wissen über die AM-Prinzipien haben (z. B. einige AM-Arzneimittel (97, 98) oder nichtmedikamentöse Therapien (99)). Die Studienergebnisse scheinen ein Erproben solcher Therapiekomponenten auch in einem Nicht-AM-Setting zu rechtfertigen.

Schlussfolgerungen

Diese Analyse einer prospektiven Beobachtungsstudie in der hausärztlichen Routineversorgung zeigte einen sehr geringen Verbrauch an Antibiotika und Analgetika/Antipyretika bei Kindern, die wegen AWO von einem Arzt, der AM-Therapie anbietet, behandelt werden, verglichen mit der gängigen Praxis in der konventionellen Medizin (Antibiotika während der Tage 0–28 bei 5 % versus 26 % verordnet bei A- bzw. K-Patienten, Antipyretika bei 3 % versus 26 % verordnet). Die AM-Behandlung führte kein Sicherheitsproblem mit sich und war mit keiner Verzögerung der Kurzzeitgenesung verbunden. Diese Unterschiede konnten durch Unterschiede in der Demografie oder Komorbidität bei Studienaufnahme nicht erklärt werden. Der geringe Antibiotikaverbrauch stimmt mit Ergebnissen aus anderen Studien zu AWO in pädiatrischen AM-Settings überein.

Zu bemerken ist, dass die Ergebnisse dieser Studie für Patienten gelten, deren Eltern A-Ärzte konsultieren. Es kann nicht gefolgert werden, in welchem Ausmaß Antibiotika und Analgetika hätten vermieden werden können, wenn Kindern, die gewöhnlich von einem K-Arzt behandelt werden, eine anthroposophische Behandlung angeboten worden wäre.

Interessenkonflikte

In den letzten fünf Jahren haben drei Autoren Finanzierung für andere Projekte von AM-Arzneimittel-Herstellern erhalten: Abnoba Heilmittel GmbH (Gunver S. Kienle), WALA Heilmittel GmbH (Harald J. Hamre, Gunver S. Kienle), Weleda AG (Harald J. Hamre, Erik W. Baars und Gunver S. Kienle). Ansonsten erklären alle Autoren, dass keine Interessenkonflikte im Hinblick auf diese Publikation vorliegen.

Beiträge der Autoren

Harald J. Hamre, Gunver S. Kienle und David S. Riley haben am Studiendesign mitgewirkt. Harald J. Hamre, Anja Glockmann, Reinhard Schwarz und Erik W. Baars waren an der Datenerhebung beteiligt. Anja Glockmann hat die Daten analysiert. Harald J. Hamre hat den Auswertungsplan geschrieben, war Hauptautor und ist Garant für die Publikation. Alle Autoren haben das endgültige Manuskript genehmigt.

Danksagung

Die IIPCOS-Anthroposophie-Studie und die vorliegende Analyse wurden durch die Mahle-Stiftung, WALA Heilmittel GmbH und Weleda AG finanziert. Die Sponsoren hatten weder Einfluss auf Datenanalyse, Interpretation der Ergebnisse noch auf die Erstellung des Manuskripts oder auf die Entscheidung, das Manuskript zur Publikation einzureichen

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Harald Johan Hamre
IFAEMM, Zechenweg 6, D-79111 Freiburg
Tel. + 49 (0) 761/156 03 07
Fax + 49 (0) 761/156 03 06
harald.hamre@ifaemm.de

Literatur

- Cherry DK, Burt CW, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2001 summary. *Adv Data* 2003;(337):1–44.
- Plasschaert AI, Rovers MM, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E. Trends in doctor consultations, antibiotic prescription, and specialist referrals for otitis media in children: 1995–2003. *Pediatrics* 2006;117(6):1879–1886.
- André M, Vernby A, Odenholt I, Lundborg CS, Axelsson I, Eriksson M, Runeheggen 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* 2008;40(8):648–654.
- de Jong J, van den Berg PB, de Vries TW, de Jong-van den Berg LTW. Antibiotic drug use of children in the Netherlands from 1999 till 2005. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(9):913–919.
- Thompson PL, Gilbert RE, Long PF, Saxena S, Sharland M, Wong IC. Has UK guidance affected general practitioner antibiotic prescribing for otitis media in children? *J Public Health (Oxf)* 2008;30(4):479–486.
- Thompson PL, Spyridis N, Sharland M, Gilbert RE, Saxena S, Long PF, Johnson AP, Wong IC. Changes in clinical indications for community antibiotic prescribing for children in the UK from 1996 to 2006: will the new NICE prescribing guidance on upper respiratory tract infections just be ignored? *Arch Dis Child* 2009;94(5):337–340.
- Meropol SB, Chen Z, Metlay JP. Reduced antibiotic prescribing for acute respiratory infections in adults and children. *Br J Gen Pract* 2009;59(567):e321–e328.
- Van Deursen AM, Verheij TJ, Rovers MM, Veenhoven RH, Groenewold RH, Bonten MJ, Sanders EA. Trends in primary-care consultations, comorbidities, and antibiotic prescriptions for respiratory infections in The Netherlands before implementation of pneumococcal vaccines for infants. *Epidemiol Infect* 2012;140(5):823–834.
- Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD000023.
- Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 13; CD000245.
- Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6: CD000247.

- 12** Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000219.
- 13** Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* 2003;113(10):1645–1657.
- 14** Petersen I, Johnson AM, Islam A, Duckworth G, Livermore DM, Hayward AC. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2007;335(7627):982.
- 15** Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, Sprenger M. Antimicrobial resistance is a major threat to public health. *BMJ* 1998;317(7159):609–610.
- 16** Bezakova N, Damoiseaux RA, Hoes AW, Schilder AG, Rovers MM. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: survey of trial participants. *BMJ* 2009;338:b2525.
- 17** Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, Bowie WR, Fitzgerald JM. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009;123(3):1003–1010.
- 18** Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Evers S, Weatherall M, Beasley R. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40(1):32–41.
- 19** Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011;173(3):310–318.
- 20** Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;38(2):295–302.
- 21** Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Early exposure to antibiotics and infections and the incidence of atopic eczema: a population-based cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 1):292–300.
- 22** Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2687–2692.
- 23** Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(12):2133–2142.
- 24** Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011;60(1):49–54.
- 25** Communication from The Commission to the European Parliament and the Council. Action plan against the rising threats from antimicrobial resistance. Brussels: European Commission; 2011.
- 26** Majeed A, Harris T. Acute otitis media in children. Fewer children should be treated with antibiotics. *BMJ* 1997;315(7104):321–322.
- 27** Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998;101(1):163–165.
- 28** Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 2001;134(6):479–486.
- 29** Hirschmann JV. Antibiotics for common respiratory tract infections in adults. *Arch Intern Med* 2002;162(3):256–264.
- 30** Molstad S. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infections is needed! *Scand J Prim Health Care* 2003;21(4):196–198.
- 31** Andrews T, Thompson M, Buckley DI, Heneghan C, Deyo R, Redmond N, Lucas PJ, Blair PS, Hay AD. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(1):e30334.
- 32** Thibeault R, Gilca R, Cote S, De SG, Boivin G, Dery P. Antibiotic use in children is not influenced by the result of rapid antigen detection test for the respiratory syncytial virus. *J Clin Virol* 2007;39(3):169–174.
- 33** Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(10):1235–1241.
- 34** Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004417.
- 35** Siegel RM. Acute otitis media guidelines, antibiotic use, and shared medical decision-making. *Pediatrics* 2010;125(2):384–386.
- 36** Schulman CI, Namias N, Doherty J, Manning RJ, Li P, Elhadad A, Lasko D, Amortegui J, Dy CJ, Dlugasch L, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6(4):369–375.
- 37** Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(6):398–405.
- 38** 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* 2008;372(9643):1039–1048.
- 39** Bakkeheim E, Mowinkel P, Carlsen KH, Haland G, Carlsen KC. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatr* 2011;100(1):90–96.
- 40** Wennergren G. Paracetamol – accumulating reports of an association with allergy and asthma. *Acta Paediatr* 2011;100(1):12–13.
- 41** Amberbir A, Medhin G, Alem A, Britton J, Davey G, Venn A. The role of acetaminophen and geohelminth infection on the incidence of wheeze and eczema: a longitudinal birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):165–170.
- 42** Sarrell EM, Mandelberg A, Cohen HA. Efficacy of naturopathic extracts in the management of ear pain associated with acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(7):796–799.
- 43** Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E. Naturopathic treatment for ear pain in children. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):e574–e579.
- 44** Wustrow TP. Naturheilkundliche Therapie der akuten Otitis media. Eine Alternative zum primären Antibiotikaeinsatz. *HNO* 2005;53(8):728–734.
- 45** Friese KH, Kruse S, Ludtke R, Moeller H. The homeopathic treatment of otitis media in children – comparisons with conventional therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35(7):296–301.
- 46** Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):177–183.
- 47** Haidvogel M, Riley DS, Heger M, Brien S, Jong M, Fischer M, Lewith GT, Jansen G, Thurneysen AE. Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: a comparative study on outcome in the primary care setting. *BMC Complement Altern Med* 2007;7:7.
- 48** Büttner G. Die Behandlung der akuten Otitis media ohne Sulfonamide und Antibiotika in einer Allgemeinpraxis. Beiträge zu einer Erweiterung der Heilkunst 1973;26:125–129.
- 49** Fried R. My experiences with acute and chronic middle ear inflammations in children. *J Anthroposophic Med* 1990;7(1):48–51.
- 50** Husemann F. Scharlach und eitrige Angina in zehn Jahren Praxis. *Der Merkurstab* 1998;51(1):16–24.
- 51** Jeschke E, Luke C, Ostermann T, Tabali M, Hubner J, Matthes H. Verordnungsverhalten anthroposophisch orientierter Ärzte bei akuten Infektionen der oberen Atemwege. *Forsch Komplementarmed* 2007;14(4):207–215.
- 52** Cosby JL, Francis N, Butler CC. The role of evidence in the decline of antibiotic use for common respiratory infections in primary care. *Lancet Infect Dis* 2007;7(11):749–756.
- 53** 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.
- 54** Lasky T. Estimates of pediatric medication use in the United States: current abilities and limitations. *Clin Ther* 2009;31(2):436–445.
- 55** Grossman Z, del Torso S, Hadjipanayis A, van ED, Drabik A, Sharland M. Antibiotic prescribing for upper respiratory infections: European primary paediatricians' knowledge, attitudes and practice. *Acta Paediatr* 2012;101(9):935–940.
- 56** Joseph MP, Craig PJ, Caldwell DP. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol* 2015;357–369. DOI: 10.1111/bcp.12305.
- 57** Kozyrskyj AL, Carrie AG, Mazowitz GB, Lix LM, Klassen TP, Law BJ. Decrease in antibiotic use among children in the 1990s: not all antibiotics, not all children. *CMAJ* 2004;171(2):133–138.
- 58** Steiner R, Wegman I. Grundlegendes für eine Erweiterung der Heilkunst nach geisteswissenschaftlichen Erkenntnissen. GA 27. 7. Aufl. Dornach: Rudolf Steiner Verlag; 1999.

- 59** Kienle GS, Albonico HU, Baars E, Hamre HJ, Zimmermann P, Kiene H. Anthroposophic medicine: an integrative medical system originating in Europe. *Glob Adv Health Med* 2013;2(6):20–31.
- 60** Husemann F, Wolff O. Das Bild des Menschen als Grundlage der Heilkunst. Entwurf einer geisteswissenschaftlich orientierten Medizin. Band II: Zur allgemeinen Pathologie und Therapie. 6. Aufl. Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben; 2000.
- 61** Evans M, Rodger I. Anthroposophical medicine: Healing for body, soul and spirit. London: Thorsons; 1992.
- 62** Ritchie J, Wilkinson J, Gantley M, Feder G, Carter Y, et al. A model of integrated primary care: anthroposophic medicine. London: Department of General Practice and Primary Care, St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine, Queen Mary, University of London; 2001.
- 63** Lang-Roth R, Rietschel E, van Koningsbruggen S, Schwarz R. Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches. In: Schönau E, Naumann EG, Längler A, Beuth J (Hg). Pädiatrie integrativ. Konventionelle und komplementäre Therapie. München: Elsevier; 2005; 392–427.
- 64** Soldner G, Stellmann HM. Individuelle Pädiatrie: Leibliche, seelische und geistige Aspekte in Diagnostik und Beratung. Anthroposophisch-homöopathische Therapie. 4. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2011.
- 65** Anthroposophic Pharmaceutical Codex APC, Third Edition. Dornach: International Association of Anthroposophic Pharmacists; 2013.
- 66** Buchholzer ML, Werner C, Knoess W. Current concepts on integrative safety assessment of active substances of botanical, mineral or chemical origin in homeopathic medicinal products within the European regulatory framework. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013;68(2):193–200.
- 67** Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung. Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2006.
- 68** Hamre HJ, Kiene H, Kienle GS. Clinical research in anthroposophic medicine. *Altern Ther Health Med* 2009;15(6):52–55.
- 69** Fønnebo V, Grimsgaard S, Walach H, Ritenbaugh C, Norheim AJ, MacPherson H, Lewith G, Launsø L, Koithan M, Falkenberg T, et al. Researching complementary and alternative treatments – the gatekeepers are not at home. *BMC Med Res Methodol* 2007;7(7). DOI: 10.1186/1471-2288-7-7.
- 70** Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979; 86(2):420–428.
- 71** Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2. Aufl. Wiley Series in Probability and Statistics. New York: John Wiley & Sons; 2000.
- 72** Menard S. Applied Logistic Regression Analysis. 2. Aufl. Quantitative Applications in the Social Sciences. No. 07–106. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 2002.
- 73** Hamre HJ, Glockmann A, Tröger 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* 2008; 8(11).
- 74** van Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335(7624):806–808.
- 75** Abbas S, Ihle P, Heymans L, Kupper-Nybelen J, Schubert I. Unterschiede im Verschreibungsverhalten von Antibiotika bei Allgemein- und Kinderärzten in Hessen. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(37):1792–1797.
- 76** Ashe D, Patrick PA, Stempel MM, Shi Q, Brand DA. Educational posters to reduce antibiotic use. *J Pediatr Health Care* 2006; 20(3):192–197.
- 77** Ashworth M, Charlton J, Latinovic R, Gulliford M. Age-related changes in consultations and antibiotic prescribing for acute respiratory infections, 1995–2000. Data from the UK General Practice Research Database. *J Clin Pharm Ther* 2006;31(5):461–467.
- 78** 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* 2007;335(7617):429.
- 79** Coco A, Vernacchio L, Horst M, Anderson A. Management of acute otitis media after publication of the 2004 AAP and AAFP clinical practice guideline. *Pediatrics* 2010;125(2):214–220.
- 80** Harnden A, Perera R, Brueggemann AB, Mayon-White R, Crook DW, Thomson A, Mant D. Respiratory infections for which general practitioners consider prescribing an antibiotic: a prospective study. *Arch Dis Child* 2007;92(7): 594–597.
- 81** Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002–2008. *Scand J Prim Health Care* 2011;29(2):75–79.
- 82** Zuckerman IH, Perencevich EN, Harris AD. Concurrent acute illness and comorbid conditions poorly predict antibiotic use in upper respiratory tract infections: a cross-sectional analysis. *BMC Infect Dis* 2007;7:47.
- 83** Hamre HJ, Glockmann A, Fischer M, Riley DS, Baars E, Kiene H. Use and safety of anthroposophic medications for acute respiratory and ear infections: a prospective cohort study. *Drug Target Insights* 2007;2:209–219.
- 84** Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJ. Prescribing antibiotics for respiratory tract infections by GPs: management and prescriber characteristics. *Br J Gen Pract* 2005;55(511):114–118.
- 85** Salomon J, Sommet A, Bernede C, Toneatti C, Carbon C, Guillemot D. Antibiotics for nasopharyngitis are associated with a lower risk of office-based physician visit for acute otitis media within 14 days for 3- to 6-year-old children. *J Eval Clin Pract* 2008;14(4):595–599.
- 86** Elshout G, van IV, Bohnen AM, de WM, Oostenbrink R, Moll HA, Berger MY. Alarm signs and antibiotic prescription in febrile children in primary care: an observational cohort study. *Br J Gen Pract* 2013;63(612):e437–e444.
- 87** Little P, Stuart B, Hobbs FD, Butler CC, Hay AD, Delaney B, Campbell J, Broomfield S, Barratt P, Hood K, et al. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14(3):213–219.
- 88** Schönau E, Naumann EG, Längler A, Beuth J (Hg). Pädiatrie integrativ. Konventionelle und komplementäre Therapie. München: Elsevier; 2005.
- 89** Vagedes J, Soldner G. Das Kinder-Gesundheitsbuch: Kinderkrankheiten ganzheitlich vorbeugen und heilen. München: Gräfe und Unzer Verlag; 2008.
- 90** Stellmann HM, Soldner G. Kinderkrankheiten natürlich behandeln. München: Gräfe und Unzer; 2014.
- 91** Lindsey JK. Applying generalized linear models. Springer text in statistics. New York: Springer-Verlag; 1997.
- 92** Kienle GS, Albonico HU, Fischer L, Frei-Erb M, Hamre HJ, Heusser P, Matthiessen PF, Renfer A, Kiene H. Complementary therapy systems and their integrative evaluation. *Explore (NY)* 2011;7(3):175–187.
- 93** Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353(9163):1485–1488.
- 94** Flöistrup H, Swartz J, Bergström A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M, Waser M, Braun-Fahrlander C, Schram-Bijkerk D, Huber M, et al. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(1):59–66.
- 95** Alm JS, Swartz J, Björkstén B, Engstrand L, Engström J, Kühn I, Lilja G, Möllby R, Norin E, Pershagen G, et al. An anthroposophic lifestyle and intestinal microflora in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(6):402–411.
- 96** Ziegler R. Mistletoe preparation Iscador: are there methodological concerns with respect to controlled clinical trials? *Evid Based Complement Alternat Med* 2009;6(1):19–30.
- 97** Meyer U. Anwendungsbeobachtung WALA Plantago-Bronchialbalsam. *Der Merkurstab* 2003;56(4):208–209.
- 98** Rother C, Steigerwald P. Wirksamkeit und Verträglichkeit des anthroposophischen Arzneimittels Ferrum phosphoricum comp. bei beginnendem und manifestem grippalen Infekt. *Der Merkurstab* 2007;60(5):464–470.
- 99** Kienle GS, Kiene H, Albonico HU, et al. [Pseudorandomisierte vergleichende Studie zum Einfluss des körperlernen Einlaufs auf Fieber.] In: Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung. Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2006.