

Originalien

Literatur

1. Abel U, Koch A (1998) Non-randomised comparative clinical studies. Symposium Publishing, Düsseldorf
2. Agency for Healthcare Quality and Research (2000) Management of Acute Otitis Media. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 15. AHQR, Rockville, MD, USA. Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/otitisum.htm>. Accessed September 20, 2002
3. Appelman CL, Bossen PC, Dunk JHM, van de Lisdonk EH, de Melker RA, van Weert HC (1990) Dutch College of Family Doctors Guideline: Acute otitis media. Dutch College of Family Doctors, Utrecht
4. AWMF online. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Akute Otitis media. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/005. Stand der letzten Aktualisierung: Juni 2001. Download am 13.01.2004 von: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/>.
5. AWMF online. Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie: Otitis media. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 026/004. Stand der letzten Aktualisierung: Juli 1998. Download am 13.01.2004 von: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/>.
6. Breuner CC (2002) Complementary medicine in pediatrics: A review of acupuncture, homeopathy, massage, and chiropractic therapies. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 32:353–384
7. Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, New Jersey
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2001) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Pain (CPMP/EWP/612/00 draft). London: EMEA, 15 November 2001
9. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1998) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96). London: EMEA, 18 March 1998
10. Flynn CA, Griffin G, Tudiver F (2002) Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3 2002. Update Software, Oxford
11. Freid VM, Makuc DM, Rooks RN (1998) Ambulatory health care visits by children: principal diagnosis and place of visit. *Vital Health Stat* 137:1–23
12. Friese KH, Kruse S, Lüdtkke R, Moeller H (1997) The homeopathic treatment of otitis media in children – comparisons with conventional therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 35:296–301
13. Froom J, Culpepper L, Grob P, Bartelds A, Bowers P, Bridges-Webb C, Grava-Gubins I, Green L, Lion J, Somaini B, Stroobant A, West R, Yodfat Y (1990) Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 300:582–586
14. Froom J, Culpepper L, Jacobs M, DeMelker RA, Green LA, van Buchem L, Grob P, Heeren T (1997) Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *BMJ* 315:98–102
15. Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M (2002) Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3 2002. Update Software, Oxford
16. Günther J, Kern WV, Nink K, Schröder H, de With K (2003) Solange sie noch wirken...Kommentare und Analysen zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) und Universitätsklinikum Freiburg, Bonn, Freiburg
17. Harrison H, Fixsen A, Vickers A (1999) A randomized comparison of homeopathic and standard care for the treatment of glue ear in children. *Complement Ther Med* 7:132–135
18. IMS Health (2002) Verschreibungsindex für Pharmazeutika. IMS Health GmbH & Co. OHG, Frankfurt/Main
19. Jacobs J, Springer DA, Crothers D (2001) Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 20:177–183
20. de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, Bezeemer PD, Feenstra L (2001) Homeopathy in acute otitis media in children: treatment effect or spontaneous resolution? *Br Homeopath J* 90:180–182
21. Lehmann EL (1998) Nonparametrics. Statistical methods based on ranks. Prentice Hall, New Jersey
22. Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavy J (2001) Pragmatic randomised controlled trial for childhood acute otitis media. *BMJ* 322:336–342
23. Mantel N (1963) Chi-square tests with one degree of freedom: extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *J Am Stat Assoc* 58:690–700
24. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C (1999) Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ* 319:312–315
25. O'Neill P (1999) Acute otitis media. *BMJ* 319:833–835
26. Schilcher H (2002) Traditional use and current status of phytotherapy in pediatrics. *Nutr Today* 37:175–177

HNO

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
Deutsche Akademie für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Sonderdruck

T. P. U. Wustrow · HNO-Gemeinschaftspraxis, München

Naturheilkundliche Therapie der akuten Otitis media

Eine Alternative zum primären Antibiotikaeinsatz

Naturheilkundliche Therapie der akuten Otitis media

Eine Alternative zum primären Antibiotikaeinsatz

Der durchschnittliche HNO-Arzt in Deutschland verordnete im Jahr 2001 mit gut 6000 Tagesdosen die meisten Antibiotika im Vergleich mit anderen Fachgruppen. Infektionen der oberen Atemwege sind die häufigsten Indikationen für diese Verordnungen, wobei die Otitis media acuta eine herausragende Stellung einnimmt [16]. In den USA war Mitte der 1990er-Jahre die kindliche Otitis media acuta mit 12% die am häufigsten gestellte Diagnose, wenn Eltern mit ihrem Kind einen Arzt aufsuchten [11], und der häufigste Grund zur Verschreibung eines Antibiotikums bei ambulanten Patienten überhaupt [14]. Ähnlich sieht es in nahezu allen westlichen Nationen aus: mehr als 90% aller Fälle von Otitis media acuta werden dort primär mit Antibiotika behandelt [13].

Diese Verordnungsgewohnheiten bilden gut die Empfehlungen aktueller deutscher Leitlinien ab [4, 5]. Systematische Übersichten bzw. Metaanalysen liefern jedoch wenig Unterstützung für diese Praxis: Die primäre Behandlung mit Antibiotika hat nur einen geringen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung (v. a. Schmerzlinderung ab dem 2. Tag) und praktisch keinen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen [2, 14, 15, 25]. Je nach Arbeit müssten zwischen 7 und 20 Kinder zur Erzielung dieses Effekts behandelt werden [2, 15, 25]. Dem müssen bei einer Nutzen-Risiko-Abwägung mögliche Nebenwirkungen wie Durchfall und allergische Reaktionen sowie die Beschleunigung der Resistenzentwicklung von Bakterien gegenübergestellt werden.

Dabei heilt die Erkrankung in ca. 80% aller Fälle innerhalb von 3 Tagen auch ohne Antibiotikagabe aus. Komplikationen wie

Hörverlust, Mastoiditis, Meningitis, Fazialisparese, Innenohrbeteiligung und Rezidive sind sehr selten [25]. Eine abwartende Vorgehensweise, wie sie in den Niederlanden erfolgreich seit vielen Jahren praktiziert wird [3, 13], wurde in einer randomisierten Studie mit einer primären Antibiotikagabe verglichen: Die Wiederherstellung dauerte nur geringfügig länger und der Verbrauch von Paracetamol war etwas höher. Keine Unterschiede bestanden bei den Fehlzeiten in der Schule sowie bei der Selbstbeurteilung von Schmerzen und anderen Beeinträchtigungen [22].

Naturheilverfahren haben in der Kinderheilkunde in Deutschland eine große Tradition. Insbesondere Phytotherapeutika und Homöopathika werden wegen ihrer guten Verträglichkeit gern bei Infektionen der oberen Atemwege eingesetzt [6, 26]. Die Ergebnisse der bislang wenigen klinischen Studien konnten die Wirksamkeit dieser Therapeutika bei Otitis media acuta im Kindesalter allerdings noch nicht überzeugend belegen [12, 17, 19, 20].

In Deutschland ist das pflanzliche Arzneimittel Otovowen® eines der meistverschriebenen Medikamente bei Otitis media acuta. Im 1. Quartal 2002 wurde es von 26,7% der Pädiater und von 12,5% der HNO-Ärzte verordnet [18]. Positiv-Monographien der Kommission D des früheren Bundesgesundheitsamtes liegen für alle 10 Bestandteile von Otovowen® vor, die meisten beziehen sich auf die Anwendung bei fiebrigen Infektionen, Schleimhautentzündungen und auch eitriger Otitis media acuta (z. B. Capsicum annuum). Bislang wurden jedoch für Otovowen® keine wissenschaftlichen Untersuchungen zur

Überprüfung der positiven Erfahrungen aus der ärztlichen Praxis durchgeführt.

Ziel unserer Studie war es, eine auf der Anwendung von Otovowen® basierende naturheilkundliche Behandlung mit einer konventionellen Therapie bei Otitis media acuta im Kindesalter unter praxisnahen Bedingungen zu vergleichen.

Patienten und Methoden

Patienten. Zielgruppe waren Kinder im Alter von 1–10 Jahren mit einer unkomplizierten Otitis media acuta. Die Studienärzte protokollierten im Rahmen des Teilnehmer-Ausleseverfahrens alle Kinder, die die Praxis mit Anzeichen einer Otitis media aufsuchten, unabhängig von deren Eignung zur Studienteilnahme. Die Diagnose Otitis media acuta wurde wie im Praxisalltag mit Hilfe der Anamnese, der klinischen Symptome sowie des otoskopischen Befunds gestellt.

Kinder mit einer komplizierten Verlaufsform der Otitis media acuta (Perforation des Trommelfells oder Indikation zur Parazentese bzw. Adenotomie) sowie einer Abwehrschwäche durften nicht in die Studie eingeschlossen werden. Weitere Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Immunsuppressiva, anderer Homöopathika und von Antibiotika während der vorausgegangenen 7 Tage.

Studiendesign. Die Studie wurde als Parallelgruppen-Anwendungsbeobachtung nach den Vorgaben des § 67 Abs. 6 des Deutschen Arzneimittelgesetzes durchgeführt, weshalb auch keine Einwilligung der Patienten bzw. ein Ethikvotum er-

- Protokollierung aller vorstellig gewordener Patienten, unabhängig von der Eignung zur Studienteilnahme,
- hochfrequentes Monitoring der Prüfpunkten und Unterlagen durch trainiertes Personal,
- Ausgangslagen-adjustierte Hauptanalyse,
- enge Vorgaben der Schranken zum Nachweis der Nichtunterlegenheit der naturheilkundlichen Therapie.

Erwartungsgemäß unterschieden sich die beiden Gruppen insbesondere durch die deutlich häufigere Einnahme von Antibiotika und – in etwas geringerem Umfang – auch von Analgetika bei konventioneller Behandlung, was retrospektiv als Validierung der vorgenommenen Gruppenbildung gewertet werden kann.

Ein Hinweis auf die Effizienz des Monitorings in unserer Studie liefert die Tatsache, dass 97% aller Tagebücher für die Auswertung zur Verfügung standen, was ein ungewöhnlich gutes Ergebnis darstellt.

Da die Beobachtungsdauer in unserer Studie nur maximal 14 Tage betrug, können aus den Ergebnissen keine Aussagen zum Einfluss der Behandlung auf die Häufigkeiten von Komplikationen bzw. Rückfällen gemacht werden.

Therapievergleiche

Die Dauer der Erkrankung sowie die Fehlzeiten in Schule bzw. Kindergarten waren praktisch identisch in beiden Behandlungsgruppen. Die naturheilkundliche Therapie schien lediglich hinsichtlich der Besserung der Schmerzen der konventionellen Behandlung geringfügig unterlegen zu sein. Diese Beobachtung könnte durch die häufigere Einnahme von Antibiotika und Analgetika in der konventionellen Gruppe erklärt werden. Antibiotika wurde in einigen placebokontrollierten Otitis-media-acuta-Studien eine schmerzlindernde Wirkung zwischen dem 2. und 7. Tag der Erkrankung zugeschrieben [2, 15].

Wir können keine Aussage dazu machen, ob die konventionelle Behandlung bei komplizierten Verläufen der Otitis media acuta wirksamer ist, da solche Patienten in unsere Studie nicht eingeschlossen werden durften. Allerdings konnten auch in naturheilkundlichen Zentren im Verlauf auftretende Komplikationen mit Antibiotika behandelt werden, was sich in den 14,4% Antibiotikaverordnungen in dieser Gruppe widerspiegeln mag. Diese im Vergleich zur konventionellen Behandlung (80,5%) deutlich geringere Rate an Antibiotikaverordnungen ist zumindest vergleichbar mit der bei primär abwartender Haltung, wie sie in den Niederlanden praktiziert wird (31%) und auch kürzlich in einer großen kontrollierten Studie untersucht wurde (24%) [13, 22].

Die Meldung nur einer Nebenwirkung in unserer Studie – ein Amoxicillin-Exanthem – überrascht nicht, da ausdrücklich nur unerwünschte Arzneimittelwirkungen und nicht unerwünschte Ereignisse dokumentiert werden sollten.

Beitrag einzelner Medikamente

Das Studiendesign erlaubt keine klaren Aussagen zum Beitrag einzelner Medikamente oder -klassen zum Gesamtergebnis. Vom EBM-Standpunkt aus gesehen kann aktuell kein Arzneimittel als eindeutig wirksam bei der Behandlung der kindlichen Otitis media acuta angesehen werden. Für Antibiotika sind geringe bis bestenfalls mäßige Effekte bei der Schmerzlinderung zwischen dem 2. und 7. Tag, bei der Heilungsrate zwischen dem 7. und 14. Tag (ca. 90% aller Fälle heilen innerhalb einer Woche auch ohne Antibiotika aus) sowie bei der Abnahme gegenseitig auftretender Otitis media acuta beschrieben [2, 14, 15, 25].

Selbst für abschwellende Nasentropfen, die ca. 70% aller Kinder in unserer Studie erhalten haben, kann nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin keine klare Empfehlung abgegeben werden [10]. Studien zumeist individualisierter homöopathischer Therapien liefern einige Hinweise für einen positiven Effekt [12, 17, 19, 20]. Spontanverlauf der Erkrankung und Placeboeffekte tragen vermutlich erheblich zu den in allen klinischen Studien beobachteten Besserungen bei.

Vor diesem Hintergrund kann natürlich nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die naturheilkundliche Behandlung in unserer Studie genauso *unwirksam* war wie die konventionelle, da keine Kontrollgruppe zur Beobachtung des Spontanverlaufs mitgeführt wurde.

Fazit für die Praxis

Die große Mehrzahl der Fälle unkomplizierter Otitis media acuta bei Kindern kann a priori mit der Kombination aus dem naturheilkundlichen Arzneimittel Otovowen® und ggf. Analgetika, Sekretolytika und abschwellenden Nasentropfen erfolgreich behandelt werden. Mit der Verordnung von Otovowen® kann der Arzt ein hinsichtlich der Antibiotikagabe abwartendes Vorgehen unterstützen und auch das häufig von den Eltern geäußerte Bedürfnis nach einer „kausalen“ Therapie befriedigen. Die Indikationsstellung der Antibiotikatherapie sollte Komplikationen vorbehalten bleiben, und forensische Überlegungen sollten dabei eine geringere Rolle spielen.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. T. P. U. Wustrow

HNO-Gemeinschaftspraxis,
 Wittelsbacher Platz 1, 80333 München
 E-Mail: wustrowt@gmx.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf eine Verbindung mit folgender Firma/Firmen hin: Gefördert durch Weber & Weber GmbH & Co. KG, Inning. T.P.U. Wustrow für die Otovowen®-Studiengruppe

die Frage, ob das Kind wieder gesund sei, mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten.

Für die Auswertung der Hauptzielvariablen wurden die Daten aus dem Patiententagebuch zu Grunde gelegt und nur im Falle fehlender Informationen durch die entsprechenden Arzteintragungen ersetzt.

Hauptzielvariablen waren die Krankheitsdauer in Tagen, der Grad der Ohrenschmerzen sowie die Fehltag in Kindergarten bzw. Schule. Zusätzlich wurden deskriptiv die Applikationshäufigkeiten verschiedener Medikamentenklassen, einzelne Symptome und Befunde sowie die globale Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Arzt wie auch Patient/Eltern mittels einer sechsstufigen Likert-Skala ausgewertet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren gesondert mit einem BfArM-Standardformular „Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ zu dokumentieren.

Statistik. Es war die Aufnahme von ca. 300 Patienten geplant, um klinisch relevante Gruppenunterschiede sicher aufdecken und die Hypothese der Nichtunterlegenheit der naturheilkundlichen Therapie innerhalb sehr enger Grenzen nachweisen zu können.

Ausgangslagenunterschiede wurden mit Hilfe von Mann-Whitney-Kennwerten (MWK) und „Cohen's effect size“ bewertet. Nichtäquivalenz wurde angenommen, wenn die oberen oder unteren Grenzen des zweiseitigen 90%-Vertrauensbereichs des MWK außerhalb der Schwellen für eine mittlere Unterlegenheit (0,36) oder Überlegenheit (0,64) lagen. Ein MWK von 0,5 wäre gleichbedeutend mit „kein Unterschied“ [7, 21].

Um die Ergebnisse der Hauptauswertung bezüglich möglicher Ausgangslagenunterschiede zu adjustieren, wurden parallel 3 stratifizierte Analysen für die Krankheitsvariablen „Otoskopiebefund“, „Ohrenschmerzen“ und „Otitissymptome“ mittels des Cox-Mantel-Tests (berücksichtigt auch zensierte Werte) mit Cochran-Mantel-Haenszel-Pooling von 3 Strata (gebildet durch 33%- und 66%-Perzentile der Summenpunktwerte) im Sinne einer „non-parametrischen Kovarianzanalyse“ durchgeführt [23].

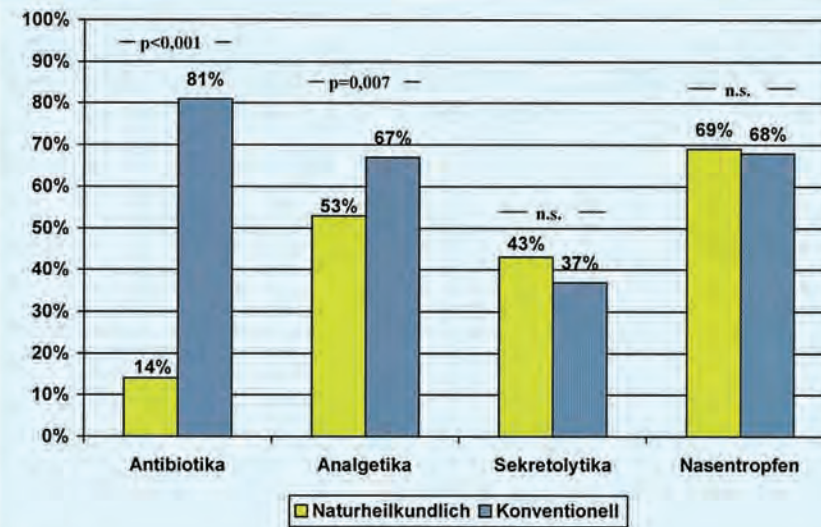


Abb. 1 ▲ Einnahmehäufigkeiten verschiedener Arzneimittelgruppen (p-Werte: χ^2 -Test; Intention-to-treat)

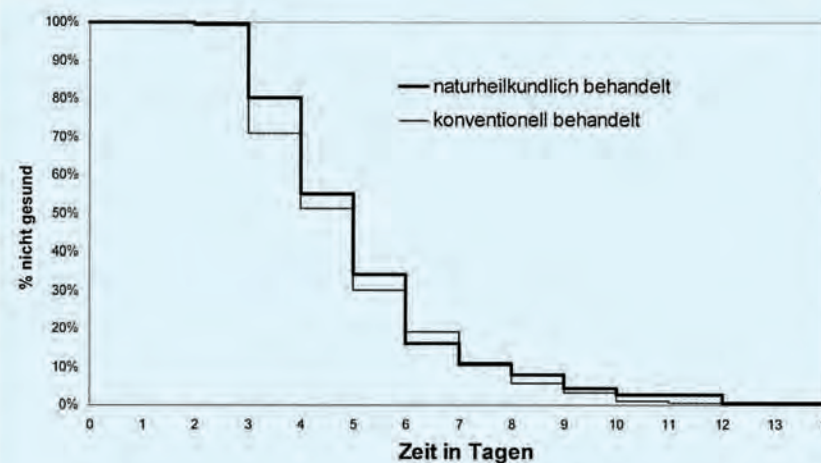


Abb. 2 ▲ Heilungsverlauf der Otitis media acuta in Abhängigkeit von der Behandlung (Kaplan-Meier-Analyse, Intention-to-treat)

Die Hauptauswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip (Mindestvoraussetzung: die Krankheitsdauer konnte aus Tagebuch oder ärztlicher Dokumentation ermittelt werden). Die konfirmatorische Prüfung auf Nichtunterlegenheit der naturheilkundlichen Therapie bezüglich der 3 Hauptzielvariablen erfolgte mittels der Anwendung einseitiger Vertrauensbereiche ($\alpha=2,5\%$) [9]. Der untere Schwellenwert für den Nachweis der Nichtunterlegenheit wurde für die Odds-Ratio auf 0,696 (kleine Unterlegenheit nach Cohen) festgelegt. Wenn die Grenze des einseitigen 97,5%-Vertrauensbereichs der Odds-Ratio oberhalb von 0,696 liegt, ist Nichtunterlegenheit in sehr engen Grenzen nachgewiesen [7, 9].

Entsprechend der EU-Richtlinie zur klinischen Prüfung von Analgetika fanden die Punktwerte der zehnstufigen Ohrenschmerzskala als „Summe der Schmerzintensitätsunterschiede“ („sum of pain intensity differences“, SPID) Eingang in die Auswertung [8]. Im Übrigen wurden Standardverfahren deskriptiver Statistik angewendet.

Ergebnisse

Patienten

Zwischen Oktober 2001 und Mai 2002 wurde die Otitis-media-acute-Behandlung in 16 naturheilkundlichen und 13 kon-

ventionellen Zentren beobachtet. Bei insgesamt 1333 Kindern, die mit Anzeichen einer Otitis media vorstellig wurden, wurde in 1108 Fällen (83%) eine unkomplizierte Otitis media acuta diagnostiziert, wovon wiederum 390 Patienten (29%) an der Studie teilnahmen. Die Gründe für den Ausschluss waren: Einschlusskriterien nicht erfüllt, n=474 (51%); Ablehnung der Teilnahme durch Patienten/Eltern, n=292 (32%); andere Gründe, n=159 (17%).

Von den 390 Teilnehmern gelangten 385 Patienten in die Hauptauswertung (Intention-to-treat-Kollektiv; ITT). Fünf Patienten wurden ausgeschlossen, da für sie weder aus der Arztdokumentation, noch aus dem Tagebuch Angaben zur Krankheitsdauer vorlagen. Jeweils 3 Patienten in beiden Gruppen waren innerhalb der 14-tägigen Beobachtungszeit nicht wiederhergestellt. Ihre Daten wurden beim statistischen Vergleich der Krankheitsdauer zensiert. 378 von 390 Tagebüchern (97%) konnten eingesammelt werden und gelangten zur Auswertung.

Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich bei Einschluss nicht hinsichtlich soziodemographischer Kenngrößen. Konventionell behandelte Kinder hatten jedoch signifikant schwerere Otoskopiebefunde und Ohrenschmerzen als naturheilkundlich behandelte (■ Tabelle 1).

Wirksamkeit

Erwartungsgemäß wurden in der konventionellen Behandlungsgruppe signifikant mehr Kinder mit Antibiotika bzw. Analgetika behandelt. Keine Gruppenunterschiede bestanden für die Anwendung von Sekretolytika bzw. Nasentropfen (■ Abb. 1). Die mittlere Anwendungsdauer von Otovowen® betrug $5,0 \pm 2,9$ Tage.

Der zeitliche Verlauf der Heilung unterschied sich nicht in den beiden Gruppen ($p=0,34$; Log-rank-Test). Die mittlere Krankheitsdauer betrug 5,3 Tage (95%-VB 5,0–5,6) in der naturheilkundlich und 5,1 Tage (95%-VB 4,8–5,4) in der konventionell behandelten Gruppe (■ Abb. 2). In beiden Gruppen fehlten die Kinder im Mittel 1,7 Tage in Kindergarten oder Schule (■ Abb. 3). Auch nach Adjustierung der Ausgangslagenunterschiede konnte für keine der beiden Behandlungsstrategien ein Vorteil bezüglich der Krankheits-

HNO 2005 · 53:728–734
DOI 10.1007/s00106-004-1185-y
© Springer Medizin Verlag 2004

T. P. U. Wustrow

Naturheilkundliche Therapie der akuten Otitis media. Eine Alternative zum primären Antibiotikaeinsatz

Zusammenfassung

Hintergrund. Die primäre Antibiotikagabe bei unkomplizierter Otitis media acuta wird kontrovers diskutiert.

Patienten und Methoden. 390 Kinder von 1–10 Jahren wurden in einem prospektiven, offenen, kontrollierten Design konventionell (beliebige Kombination von Nasentropfen, Sekretolytika, Analgetika und Antibiotika) oder naturheilkundlich mit Otovowen®, bei Bedarf ergänzt durch obige Medikamente, behandelt.

Ergebnisse. Konventionell behandelte Patienten erhielten mehr Antibiotika (80,5 vs. 14,4%) und Analgetika (66,8% vs. 53,2%). Krankheitsdauer (5,3 vs. 5,1 Tage) und Fehlzeiten in Schule und Kindergarten (jeweils 1,7 Tage) unterschieden sich nicht signi-

fikant. Die Schmerzlinderung war etwas besser mit konventioneller Therapie (–5,8 vs. –5,2 Punkte). Die naturheilkundliche Behandlung wurde sowohl von Ärzten als auch Patienten und Eltern als besser verträglich bewertet.

Schlussfolgerung. Bei akuter Otitis media im Kindesalter kann eine naturheilkundliche Behandlungsstrategie mit Otovowen® ohne Nachteile für den Therapieerfolg den Antibiotikagebrauch erheblich reduzieren.

Schlüsselwörter

Akute Otitis media · Antibiotika · Klinische Studie · Phytotherapie · Homöopathie

Naturopathic therapy for acute otitis media. An alternative to the primary use of antibiotics

Abstract

Background. First line antibiotic treatment of uncomplicated acute otitis media has been questioned.

Patients and methods. In an prospective, open, controlled study, 390 children aged 1–10 years were treated either conventionally (free combinations of decongestant nose drops, mucolytics, analgesics and antibiotics) or alternatively with Otovowen, supplemented by conventional medications when considered necessary.

Results. Patients treated conventionally took more antibiotics (80.5% vs 14.4%) and analgesics (66.8% vs 53.2%). The time to recovery (5.3 vs 5.1 days) and absence from school or pre-school nursery (both

1.7 days) were not significantly different between groups. Pain resolution was slightly better with conventional treatment (–5.8 vs –5.2 score points). The alternative treatment was judged both by doctors, and parents, to be significantly better tolerated.

Conclusion. In uncomplicated acute otitis media of childhood, an alternative treatment strategy with the natural medicine Otovowen may substantially reduce the use of antibiotics without disadvantage to the clinical outcome.

Keywords

Acute otitis media · Antibiotics · Clinical trial · Phytotherapy · Homeopathy

dauer oder der Fehlzeiten gezeigt werden (Tabelle 2).

Lediglich für die Besserung der Ohrenschmerzen war ein Trend zur Überlegenheit der konventionellen Behandlung zu erkennen, der nach Adjustierung für die Ausgangslage der Otitissymptomatik und der Otoskopiebefunde auch signifikant war (Tabelle 2).

Die Eltern bzw. der behandelnde Arzt beurteilten die globale Wirksamkeit der naturheilkundlichen Behandlung in 88 bzw. 87% der Fälle als „sehr gut“ oder „gut“, die konventionelle Behandlung schnitt mit 88 bzw. 83% vergleichbar ab.

Otoskopiebefunde und klinische Symptome im Therapieverlauf zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Verträglichkeit

Im Globalurteil der Verträglichkeit war die naturheilkundliche der konventionellen Behandlung signifikant überlegen (Abb. 4) – sowohl im Urteil der Eltern ($p=0,002$; Mann-Whitney-U-Test) als auch im Arzturteil ($p<0,001$; Mann-Whitney-U-Test).

Nur eine unerwünschte Arzneimittelwirkung wurde gemeldet. Bei einem 4-jährigen Kind aus der konventionellen Gruppe trat unter Amoxicillin ein Exanthem auf, das nach Umsetzen auf Roxithromycin rasch zurückging.

Diskussion

Die vorgestellte Untersuchung ist unseres Wissens die größte kontrollierte prospektive Studie, die einen naturheilkundlichen Behandlungsansatz mit der konventionellen Therapie bei Otitis media acuta im Kindesalter vergleicht. Die Hauptergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Erwartungsgemäß wurden Antibiotika sehr viel häufiger von Behandlern in konventionellen als in naturheilkundlichen Zentren verordnet (80,5% zu 14,4%).
- Es waren keine klinisch relevanten Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen den beiden Gruppen zu erkennen.

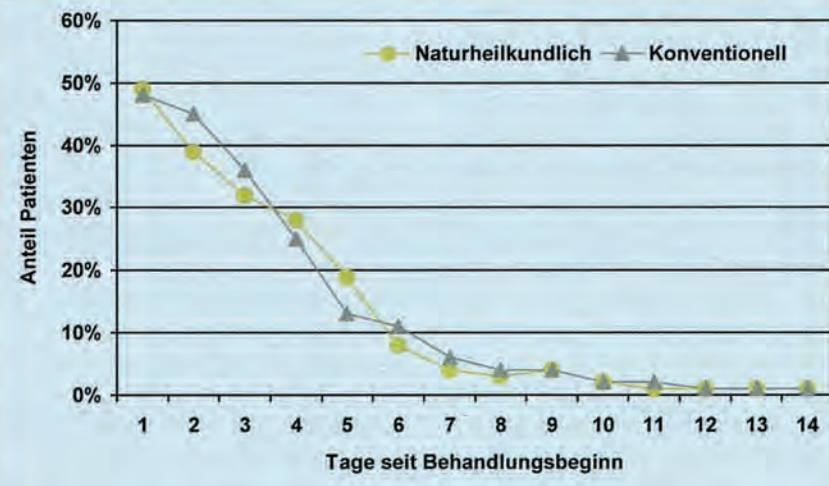


Abb. 3 ▲ Anteil der Kinder, die in Kindergarten und Schule fehlten (Intention-to-treat)

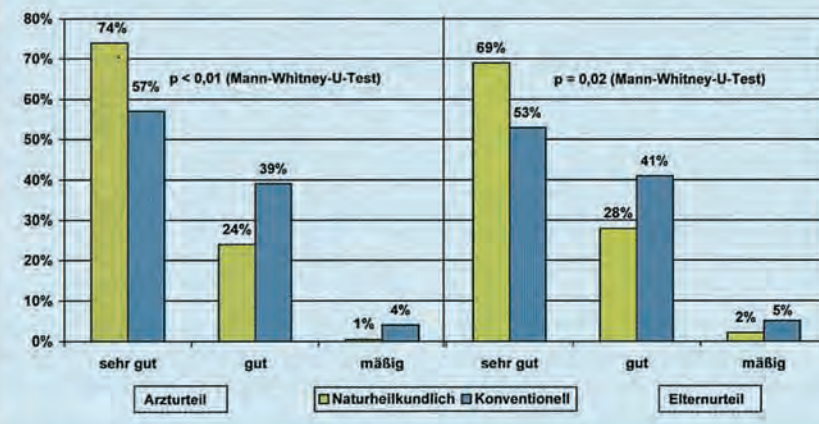


Abb. 4 ▲ Globalurteil der Verträglichkeit der Behandlungen durch Eltern und Arzt (n=390). Die Ergebnisse der Antwortkategorien „leicht“, „nicht sehr“ und „überhaupt nicht“ sind wegen zu vernachlässigender Häufigkeiten nicht abgebildet

- Die naturheilkundliche Therapie wurde von den Patienten und Eltern als besser verträglich bewertet.

Studiendesign

Wir haben in unserer Studie bewusst auf eine randomisierte Zuordnung der Behandlungen verzichtet, um so realitätsnah wie möglich den Vergleich der verschiedenen Herangehensweisen abzubilden. Das Design berücksichtigte neben dem Vergleich von Pharmakotherapien auch die Ausbildung sowie Einstellungen und Erwartungen von Ärzten und Patienten bzw. deren Eltern gegenüber naturheilkundlichen bzw. konventionellen Behandlungen. Bis auf die obligatorische Otoskopie waren diagnostische Verfahren nicht explizit vorgeschrieben

und entsprachen damit dem Praxisalltag. Die detaillierte Erhebung und Dokumentation von Schmerzen und Symptomen trugen zur Validierung der Diagnosestellung bei.

Kritiker mögen wegen fehlender Randomisierung die Validität der Ergebnisse anzweifeln. Diese Vorgehensweise ist jedoch durchaus akzeptiert, wenn Methoden zur Kontrolle des operationalen Bias sowie adäquate statistische Verfahren zum Einsatz kommen [1, 24]. Wir haben eine Reihe entsprechender Maßnahmen ergriffen, um unerwünschten Bias so weit wie möglich zu reduzieren und die Ergebnisse intern zu validieren:

- große Fallzahl,
- Matching der Zentren nach Größe, Fachrichtung und Lage,

Tabelle 1

Patientencharakteristik und Befunde der Einschlussuntersuchung (Intention-to-treat-Analyse)

Variable	Naturheilkundliche Behandlung (n=192)	Konventionelle Behandlung (n=193)	Mann-Whitney-Kennwert ¹ [90%-Vertrauensbereich]
Geschlecht: männlich	n=95 (50%)	n=105 (55%)	0,52 [0,47–0,57]
weiblich	n=96 (50%)	n=85 (45%)	
Alter [Jahre]	4,4 ± 2,3 (0–14)	4,3 ± 2,3 (1–10)	0,51 [0,46–0,56]
Größe [cm]	108 ± 16,6 (70–179)	109 ± 17,5 (73–154)	0,50 [0,46–0,55]
Gewicht [kg]	19 ± 7,8 (8,5–78)	19 ± 8,1 (7,7–59)	0,54 [0,49–0,58]
Otoskopiepunkte	5,6 ± 2,2 (2–12)	6,6 ± 2,1 (2–9)	0,37 [0,32–0,42]
Ohrenschmerzenpunkte	5,5 ± 2,3 (1–10)	6,6 ± 2,0 (2–10)	0,35 [0,30–0,40]
Symptomatikpunkte	5,3 ± 2,4 (0–8)	5,6 ± 2,0 (0–8)	0,48 [0,43–0,53]

¹ Kennwerte, die signifikant schwerere Befunde in der konventionellen Therapiegruppe anzeigen, sind kursiv hervorgehoben.

Tabelle 2

Ergebnisse der 3 Hauptzielvariablen mit Adjustierung bzgl. Unterschieden der Ausgangslagen von Otoskopiebefund, Ohrenschmerzen und Otitissymptomatik (Intention-to-treat-Analyse)

Variable	Naturheilkundliche Behandlung ¹ (n=192)	Konventionelle Behandlung ¹ (n=193)	Adjustierung nach Ausgangslagenunterschieden bzgl.	Odds ratio ¹ [einseitiger 95%-Vertrauensbereich]
Zeit bis Heilung [Tage]	5,31 ± 2,36 (95%-VB 4,98–5,64)	5,07 ± 2,22 (95%-VB 4,75–5,39)	Otoskopiebefund	0,98 [0,76]
			Ohrenschmerzen	0,95 [0,73]
			Otitissymptomatik	0,88 [0,69]
Ohrenschmerzen [SPID]	–5,2 ± 2,5 (–9–0)	–5,8 ± 2,4 (–9–0)	Otoskopiebefund	0,87 [0,68]
			Ohrenschmerzen	1,15 [0,87]
			Otitissymptomatik	0,74 [0,58]
Fehlzeiten in Kindergarten, Schule [Tage]	1,7 ± 1,9 (0–11)	1,7 ± 1,8 (0–8)	Otoskopiebefund	1,00 [0,76]
			Ohrenschmerzen	0,96 [0,73]
			Otitissymptomatik	1,04 [0,80]

¹ Odds-Ratios, die eine signifikante Unterlegenheit der naturheilkundlichen Therapie belegen, sind kursiv hervorgehoben

forderlich waren. Ärzte mit Teilnahmewunsch ordneten sich selbst einer der beiden Behandlungspräferenzen zu. Jeweils ein naturheilkundliches und ein konventionelles Zentrum wurden bzgl. Lage und Größe der Praxis sowie der Fachrichtung „gematcht“. Der aufgrund dieses Designs zu erwartende Selektions-Bias war als Bestandteil der zu überprüfenden Hypothese beabsichtigt. Die therapeutischen Konzepte sollten so realitätsnah wie möglich miteinander verglichen werden.

Die einzige bedeutsame Vorgabe des Studienplans zur Gruppenunterscheidung bestand darin, dass in naturheilkundlichen Zentren behandelte Patienten Otovowen® einnehmen mussten, was in der konventionell behandelten Gruppe nicht erlaubt war. Otovowen® Tropfen (100 ml) enthalten ethanolische Lösungen von standardisierten Pflanzenextrakten (Urtinktu-

ren) von *Echinacea purpurea* (7,5 ml), *Sambucus nigra* (2,25 ml), *Sanguinaria canadensis* (0,75 ml) und *Chamomilla recutita* (2,25 ml) sowie von homöopathischen Potenzen von *Aconitum napellus* (D6), *Capicum annuum* (D4), *Hydrargyrum cyanatum* (D6), *Hydrastis canadensis* (D4), *Jodum* (D4) und *Natrium tetraboracicum* (D4) und sind zur Behandlung von Entzündungen und Infektionen des Mittelohrs in Deutschland zugelassen. Die Anwendung zusätzlicher Arzneimittel wie Antibiotika, Sekretolytika, Nasentropfen und Analgetika unterlag in beiden Gruppen keinerlei Restriktionen.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Europäischen Union zur Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt. Geschulte Monitore führten regelmäßige Qualitätskontrollen der Prüfpunkten und der Studienunterlagen durch.

Erfassung von Wirksamkeit und Verträglichkeit. Eine ärztliche Kontrolluntersuchung war 2–5 Tage, eine Abschlussuntersuchung spätestens 14 Tage nach Studieneinschluss vorgesehen. Neben dem Medikationsplan dokumentierte der Arzt bei allen Untersuchungen den Otoskopiebefund, Ohrenschmerzen auf einer zehnstufigen Skala sowie das Vorhandensein (ja/nein) der Symptome Fieber, Reizbarkeit, vermehrtes Weinen/Schreien, Appetitlosigkeit, Antriebslosigkeit sowie Abweichungen vom üblichen Schlafverhalten des Kindes.

Zusätzlich wurde den Patienten bzw. Eltern ein Tagebuch ausgehändigt, in dem täglich die tatsächlich eingenommenen Medikamente, evtl. Fehlen in Kindergarten oder Schule sowie 3-mal täglich Ohrenschmerzen (zehnstufige Skala) und Symptome protokolliert werden sollten. Schließlich war