



Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit NOTAKEHL

Kapseln, Tabletten, Tropfen, Zäpfchen, Salbe und Injektionslösung

von Dr. Reiner Heidl

Einleitung

In 10 Arztpraxen (6 Allgemeinärzten, 3 Internisten und 1 HNO-Arzt) wurden insgesamt 127 Patienten in eine Anwendungsbeobachtung mit der Präparatserie NOTAKEHL in den verschiedenen Darreichungsformen Kapseln, Tabletten, Tropfen, Zäpfchen, Salbe und Injektionslösung aufgenommen. Das homöopathische Prüfpräparat NOTAKEHL besteht je nach Darreichungsform aus der 3. bis 7. Dezimalverdünnung von *Penicillium chrysogenum*.

NOTAKEHL Tropfen enthalten ausschließlich *Penicillium chrysogenum* D5 dil. nach Vorschrift 5a HAB 1.

1 Ampulle NOTAKEHL Injektionslösung enthält: 1 ml *Penicillium chrysogenum* D5 (bzw. D6 bzw. D7) aquos. dilut. nach Vorschriften 5b und 11 HAB 1.

1 NOTAKEHL Tablette enthält: 250 mg *Penicillium chrysogenum* D5 trit. nach Vorschrift 6 HAB 1.

1 NOTAKEHL Kapsel enthält: 330 mg *Penicillium chrysogenum* D4 trit. nach Vorschrift 6 HAB 1.

1 NOTAKEHL Zäpfchen enthält: 0,2 g *Penicillium chrysogenum* D3 trit. nach Vorschrift 6 HAB 1.

1g NOTAKEHL Salbe enthält: 0,1 g *Penicillium chrysogenum* D3 dil. nach Vorschrift 5a HAB 1.

Ziel der Anwendungsbeobachtung war es, die tatsächliche Anwendung des Präparates und seine Verträglichkeit unter den Bedingungen der täglichen Praxis herauszufinden. Außerdem sollten Erkenntnisse über die Akzeptanz des Präparates am

Markt insbesondere bei Kindern gewonnen werden.

Entsprechend der Anlage der Untersuchung wurden ausschließlich deskriptive statistische Verfahren herangezogen. Die Anwendung induktiver Methoden war nicht indiziert. Es wurde eine "Intention to Treat"-Auswertung durchgeführt, das heißt, es wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis des Medikamentes erhalten haben.

Beteiligte Patienten

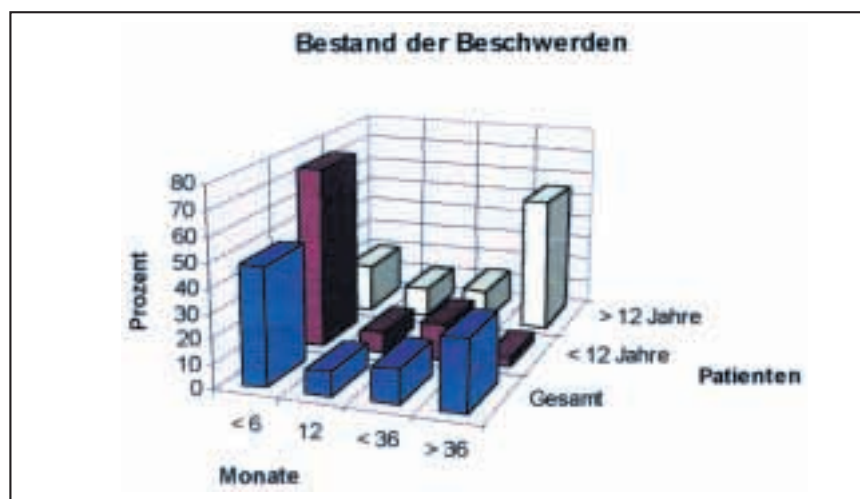
Eingeschlossen in die Studie wurden 127 Patienten, 49,6% männliche und 51,4% weibliche. Das Alter der Patienten variierte zwischen 4 Monaten und 72 Jahren mit einem Mittelwert von 23,4 Jahren und einer Standardabweichung von 20,3 Jahren. Fast die Hälfte der Patienten (49,6%) waren unter 12 Jahren. Zwischen 13 und 20 Jahren waren 3,9% der Patienten. In der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren

waren 11%. Zwischen 31 und 40 Jahren waren 7,1%, zwischen 41 und 50 Jahren waren 15,7%. Zwischen 51 und 60 Jahre waren 9,4% aller Patienten. Von 61 bis 70 Jahren waren 2,4% und über 71 Jahre waren schließlich noch 0,8% der Patienten. In der Altersstruktur waren die Männer mit einem Durchschnittsalter von $24,7 \pm 21,7$ Jahren durchschnittlich um 2,6 Jahre älter als die Frauen mit $22,1 \pm 18,7$ Jahren.

Die Körpergröße variierte zwischen 61 und 193 cm bei einem Mittelwert von $140,9 \pm 34,5$ cm. Das Körpergewicht lag zwischen 5,5 und 165 kg bei einem Mittelwert von $48,2 \pm 29,3$ kg.

Diagnosen und Begleiterkrankungen

Die zur Verordnung führende Diagnose mußte im Studienprotokoll angegeben werden. Hierbei stellte sich heraus, daß NOTAKEHL entsprechend der Isopathie in einem





sehr breiten Anwendungsgebiet eingesetzt wird. Der bevorzugte Einsatz ist abhängig vom Alter der Patienten. Während in der jüngeren Patientengruppe unter 12 Jahren NOTAKEHL hauptsächlich bei Bronchitis, Rhinitis, Angina und Otitis media eingesetzt wurde, standen in der Patientengruppe über 12 Jahre Erkrankungen wie Candidose, HWS- und LWS-Syndrom im Vordergrund. Eine Befunderhebung wurde jeweils vor und nach Abschluß der Behandlung vorgenommen. Begleittherapien sollten im Erhebungsbogen dokumentiert werden.

Um ein Maß für die chronischen Erkrankungen zu erhalten, wurde im Studienprotokoll abgefragt, wie lange die Erkrankung bzw. die Beschwerden bestehen. Hierbei wurde ein Zeitraster kleiner 6 Monate, bis zu 1 Jahr, bis zu 3 Jahren und über 3 Jahren vorgegeben. Für annähernd die Hälfte der Patienten (= 48%) bestanden die Beschwerden seit weniger als 6 Monaten. Bei 12 Patienten (9,8%) bestanden die Beschwerden zwischen 6 und 12 Monaten, bei 17 Patienten (13,8%) seit einem Zeitraum bis zu 3 Jahren. 35 Patienten (28,5%) litten seit über 36 Monaten an den Beschwerden. Beim Vergleich der Patientengruppen jünger als 12 Jahren und älter als 12 Jahre stellte sich heraus, daß die Kinder zu 74,2% Beschwerden unter 6 Monaten Dauer hatten und die Erwachsenen zu 55% Beschwerden über einen Zeitraum von 36 Monaten hatten. Dies läßt den Schluß zu, daß NOTAKEHL bei Kindern vornehmlich bei akuten Zuständen und bei den Erwachsenen bei chronischen Krankheitszuständen bevorzugt eingesetzt wird.

Von den in die Studie eingeschlossenen 127 Patienten waren 46 Patienten (36 Patienten <12 Jahre,

Bestand der Beschwerden [Monate]	Gesamte Patientenpopulation [%]	Patienten < 12 Jahre [%]	Patienten > 12 Jahre [%]
< 6	48,0	74,2	20,0
12	9,8	8,1	11,7
< 36	13,8	14,5	13,3
> 36	28,5	3,2	55,0

10 Patienten >12 Jahre) schon früher einmal mit NOTAKEHL behandelt worden.

Zeitpunkt der Konsultationen, Behandlungsdauer

Entsprechend dem Wesen einer Anwendungsbeobachtung wurde für eine Abschlußuntersuchung dem Arzt kein festes Zeitschema vorgegeben. Diese Abschlußuntersuchung wurde in einem Zeitraum zwischen 1 und 795 Tagen bei einem Mittelwert von $67,4 \pm 122,4$ Tagen vorgenommen.

Therapie bis zu 25 Tagen im Vordergrund, während bei den Erwachsenen diese Therapiezeit nur zu 38% ausgeprägt war, gefolgt von der Therapiezeit über 100 Tage mit einer Häufigkeit von 27%.

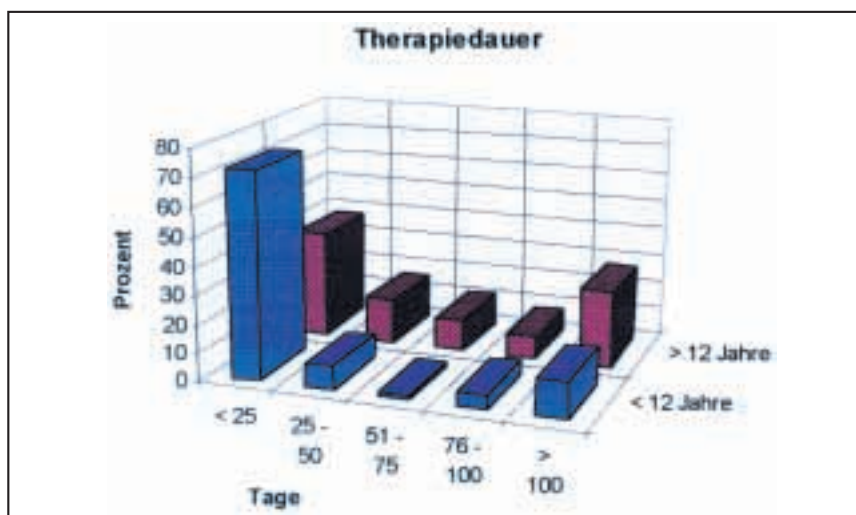
Dosierung

Die Dosierung wurde für die jeweilige Darreichungsform nach der Packungsbeilage vorgegeben mit:

NOTAKEHL Tropfen

Zum Einnehmen: 1 x 8 Tropfen täglich vor einer Mahlzeit.

Zum Inhalieren: 2 – 3 x täglich 20 – 30 Atemzüge.



Die Therapiedauer bei den Erwachsenen (>12 Jahre) war im Durchschnitt mit $88,6 \pm 145,8$ Tagen annähernd doppelt so lange als bei den Kindern (<12 Jahre) mit $46,3 \pm 88,3$ Tagen. Dies war zu erwarten, denn die beiden Gruppen unterschieden sich entsprechend im akuten und chronischen Einsatz. Bei 72,1% der Kinder stand die kurze

Zum Einreiben:

a) 1 x täglich 5 – 10 Tropfen am Ort der Erkrankung oder in die Ellenbeuge einreiben.

b) Bei Injektionsbehandlung an den injektionsfreien Tagen 2 x wöchentlich 5 – 10 Tropfen.

NOTAKEHL Injektionslösung

2 x wöchentlich 1,0 ml entweder i.m., s.c., i.c. oder i.v. injizieren.



NOTAKEHL Kapseln

Täglich 1 – 3 Kapseln entweder vor dem Frühstück oder abends vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

NOTAKEHL Tabletten

Täglich 1 – 3 Tabletten nach der Abendmahlzeit oder morgens 2 Stunden vor dem Frühstück mit Flüssigkeit einnehmen.

NOTAKEHL Zäpfchen

1 x täglich 1 Zäpfchen vor dem Schlafengehen einführen.

NOTAKEHL Salbe

1 – 3 x täglich dünn auf die betroffenen Hautpartien bzw. messerrückendick auf den Verband auftragen.

Bezogen auf die Darreichungsform wurden bei 16 Patienten Kapseln, bei 28 Patienten Tabletten, bei 55 Patienten Tropfen eingenommen, bei 1 Patienten Tropfen eingerieben, bei 4 Patienten Tropfen inhaliert, bei 7 Patienten Zäpfchen, bei 20 Patienten Salbe und bei 12 Patienten die Injektion eingesetzt. Mehrfachnennungen waren notwendig, wenn mehrere Darreichungsformen kombiniert wurden. Die mittlere Dosierung bezogen auf die Darreichungsform zeigt die folgende Tabelle. Injektionsvolumina wurden auf eine Woche bezogen, die übrigen Darreichungsformen auf die jeweilige Tagesdosis.

In den beiden Altersgruppen jünger und älter als 12 Jahre wird nicht wesentlich anders dosiert. Die Dosierung der Salbe erscheint auf den ersten Blick in der Kindergruppe weitaus höher. Dies ist jedoch dadurch bedingt, daß in einem Fall eine Tagesdosis von 30 cm Salbenstrang verordnet wurde. Da andererseits nur 4 Patienten mit der Salbe in dieser Altersgruppe therapiert wurden, läßt sich für die Dosierung der Salbe kein repräsentatives Bild wiedergeben.

Neben der Monotherapie mit einer Darreichungsform wurden auch zwei oder sogar drei Darreichungs-

Gesamtpopulation			
	Mittlere Dosis	Minimaldosis	Maximaldosis
Kapseln	1,4 ± 0,6	1	3
Tabletten	1,4 ± 0,6	1	3
Einnahme Tropfen	9,4 ± 3,5	4	16
Einreibung Tropfen	4	4	4
Inhalation Tropfen	7,2 ± 7,4	2	20
Zäpfchen	1,0	1	1
Salbe (cm)	4,4 ± 6,9	1	30
Injektion ml	1,6 ± 0,7	1	3

Alle Patienten unter 12 Jahren				
	Mittlere Dosis	Minimaldosis	Maximaldosis	Patientenzahl
Kapseln	1,3 ± 0,5	1	2	3
Tabletten	1	1	1	2
Einnahme Tropfen	9,4 ± 3,6	4	16	51
Einreibung Tropfen	4	4	4	1
Inhalation Tropfen	3	1	4	2
Zäpfchen	1	1	1	5
Salbe (cm)	14,7 ± 10,0	2	30	4

Alle Patienten über 12 Jahren				
	Mittlere Dosis	Minimaldosis	Maximaldosis	Patientenzahl
Kapseln	1,4 ± 0,6	1	3	13
Tabletten	1,4 ± 0,6	1	3	25
Einnahme Tropfen	9,3 ± 1,9	8	12	3
Inhalation Tropfen	11,8 ± 8,5	3	20	2
Zäpfchen	1,0	1	1	2
Injektion ml	1,6 ± 0,7	1	3	12
Salbe (cm)	1,9 ± 2,3	1	5	16



formen kombiniert in der Therapie eingesetzt. Da die Injektionen im wöchentlichen Turnus appliziert wurden, wurden zusätzlich in der injektionsfreien Zeit bei 4 Patienten Kapseln, bei 2 Patienten Tabletten, bei 1 Patienten Salbe und bei 1 Patienten Salbe und Kapseln verabreicht. Bei 1 Patienten wurden Tropfen sowohl eingenommen als auch eingerieben. Die Kombination der Tropfen zum Einnehmen und Inhalieren wurde bei 3 Patienten angewendet. Tropfen zum Einnehmen und Zäpfchen wurde bei 1 Patienten kombiniert. Die Salbe wurde bei 7 Patienten mit den Tabletten und bei 5 Patienten mit den Kapseln kombiniert. In den beiden Altersgruppen bestand ein deutlicher Unterschied in dem Ausmaß von Kombinationen der Darreichungsformen. Es wurden Tropfen zum Einnehmen und Tropfen zum Einreiben oder zur Inhalation kombiniert bzw. eine Kombination von Tropfen zum Einnehmen und Zäpfchen sowie

Kapseln mit Salbe. Bei den Patienten der Altersgruppe über 12 Jahren standen die Kombinationen der Injektionslösung mit den übrigen Darreichungsformen im Vordergrund.

Vergleich mit früherer Therapie

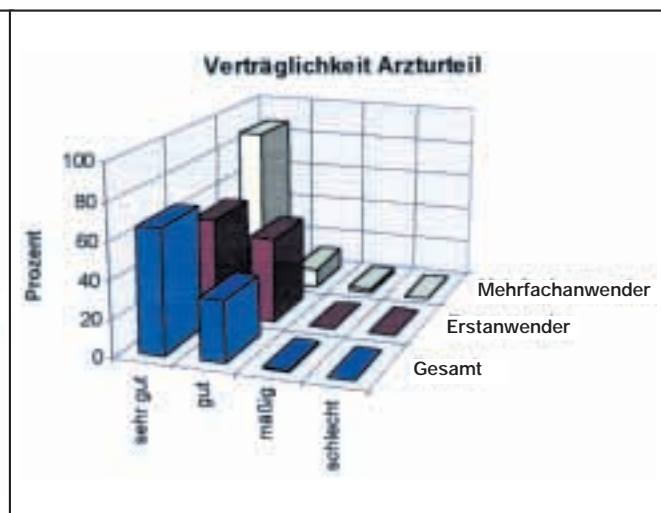
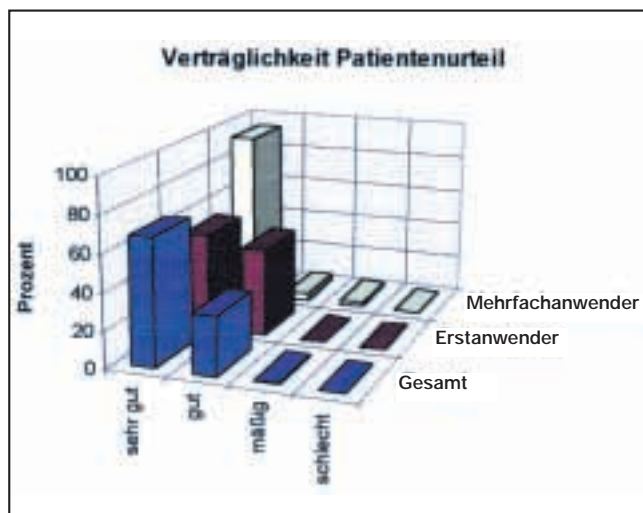
Eine zurückliegende Therapie mit einer oder mehreren Darreichungsformen von NOTAKEHL in den letzten 5 Jahren hatten 47 Patienten erhalten. Da somit ein Drittel der Patienten eine frühere Therapie mit NOTAKEHL erfahren hatten, sollten durch einen Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit in den beiden Patientengruppen der Erst- und Mehrfachanwender Hinweise auf eine mögliche Sensibilisierung gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil ermittelt werden.

In der Beurteilung der Verträglichkeit schnitt die Mehrfachanwendung deutlich besser als die Erstanwendung ab. Obwohl in der Gruppe der

Erstanwender Arzt und Patient ausschließlich mit den Bewertungen „sehr gut“ und „gut“ urteilten, war die Nennung von sehr guter Verträglichkeit in der Gruppe der Mehrfachanwender wesentlich ausgeprägter als bei den Erstanwendern. Aus diesen Daten läßt sich kein Gefährdungspotential bezüglich einer Sensibilisierung der Patienten durch den arzneilich wirksamen Bestandteil Penicillium chrysogenum erkennen.

In der Beurteilung der Wirksamkeit durch Arzt und Patient ließen sich keine Gruppenunterschiede zwischen Erst- und Mehrfachanwendern ermitteln. In der Therapiedauer unterschieden sich die Mehrfachanwender mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von $40,9 \pm 77,2$ Tagen durch eine um 27 Tage gegenüber dem Durchschnitt verkürzten Therapie. Die Erstanwender wurden durchschnittlich doppelt so lange mit $83,4 \pm 140,5$ Tage behandelt.

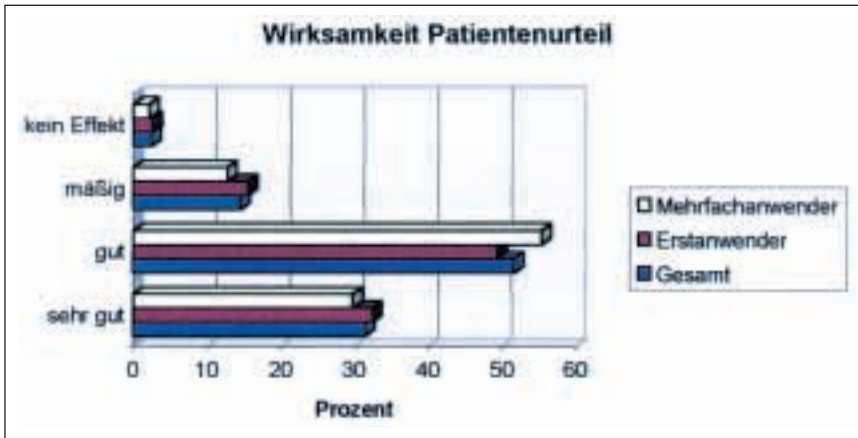
Patientengruppe	Patientenurteil				Arzturteil			
	sehr gut	gut	mäßig	schlecht	sehr gut	gut	mäßig	schlecht
alle Patienten	68,0	31,3	0,8	0	66,4	32,8	0,8	0
Erstanwender	52,5	47,5	0	0	53,8	46,3	0	0
Mehrfachanwender	93,8	4,2	2,1	0	87,5	10,4	2,1	0



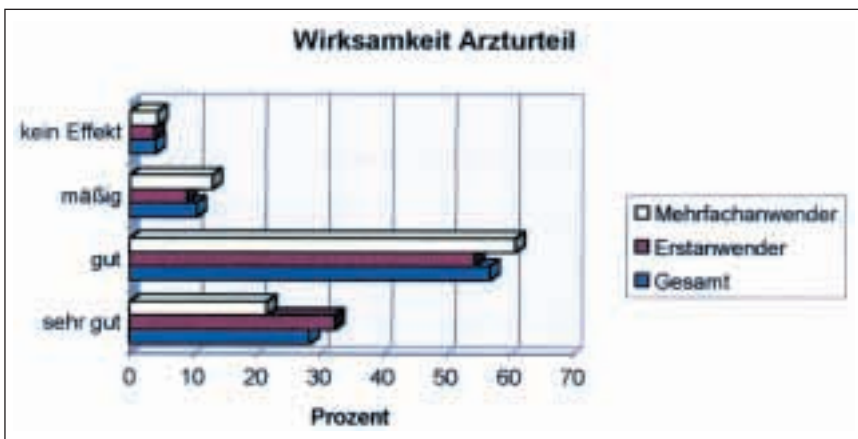


Beurteilung der Wirksamkeit

Patientengruppe	Patientenurteil				Arzturteil			
	sehr gut	gut	mäßig	schlecht	sehr gut	gut	mäßig	schlecht
alle Patienten	31,5	51,6	14,5	2,4	28,5	56,9	10,6	4,1
Erstanwender	32,5	49,4	15,6	2,6	32,5	54,5	9,1	3,9
Mehrfachanwender	29,8	55,3	12,8	2,1	21,7	60,9	13,0	4,3

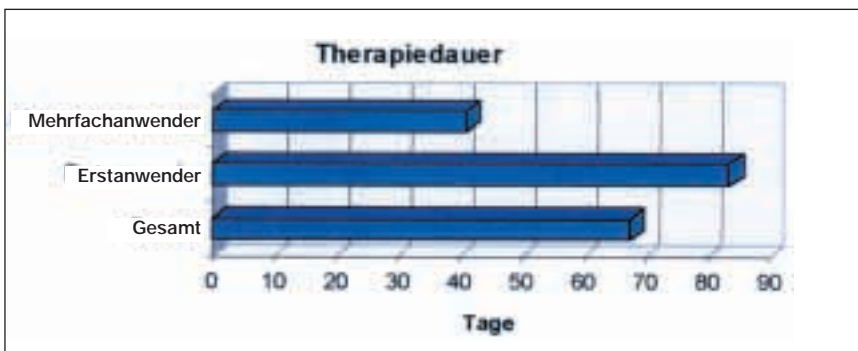


keitsbeurteilung äußerten sich 31,5% der Patienten mit „sehr gut“, 51,6% mit „gut“, während 14,5% nur eine „mäßige Wirksamkeit“ und 2,4% „kein Effekt“ der Therapie verspürten. Das Arzturteil zur Wirksamkeit fiel ebenso positiv aus wie bei den Patienten. Für 28,5% der Patienten stuften die Ärzte die Wirksamkeit mit „sehr gut“, für 56,9% mit „gut“, für 10,6% mit „mäßig“ und für 4,1% mit „kein Effekt“ ein.



Das Anwendungsverhalten (N = 117) wurde für 82 Patienten mit „sehr gut“ und für 29 Patienten mit „gut“ durch den Arzt beurteilt. Damit wurden 87,4% aller in die Studie eingeschlossenen Patienten eine gute bzw. sehr gute Compliance bescheinigt. Für 6 Patienten war diese nur „mäßig“ und für keinen Patienten „schlecht“.

Beurteilung der Verträglichkeit durch Arzt und Patient



Zum Abschluß der Untersuchung wurde vom Arzt und Patienten eine Beurteilung der Verträglichkeit abgegeben, dabei konnte zwischen den Beurteilungen „sehr gut“, „gut“, „mäßig“ und „schlecht“ gewählt werden. 68,0% der Patienten und 66,4% der Ärzte stuften die Verträglichkeit mit „sehr gut“ ein, während 31,3% der Patienten und 32,8% der Ärzte NOTAKEHL eine gute Verträglichkeit bescheinigten. Eine mäßige Verträglichkeit gaben jeweils 0,8% der Patienten und Ärzte an. Während sich kein Patient und kein Arzt für „schlecht“ entschied.

Beurteilung der Wirksamkeit durch Arzt und Patient

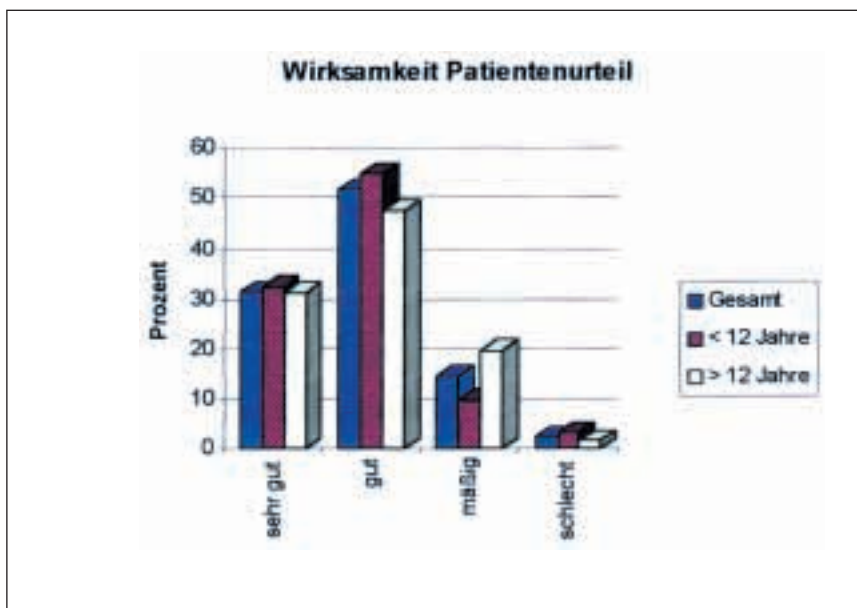
In einer abschließenden Beurteilung waren Arzt und Patient gefragt, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit zu beurteilen. Die Wirksamkeit konnte mit „sehr gut“, „gut“,

„mäßig“ oder „kein Effekt“ beurteilt werden; zusätzlich wurde der Arzt nach dem Anwendungsverhalten (Compliance) des Patienten gefragt, das ebenfalls mit „sehr gut“, „gut“, „mäßig“ oder „schlecht“ eingestuft werden konnte. In der Wirksam-

In der Altersgruppe unter 12 Jahren wurde die Verträglichkeit durch Arzt und Patient weitaus positiver beur-



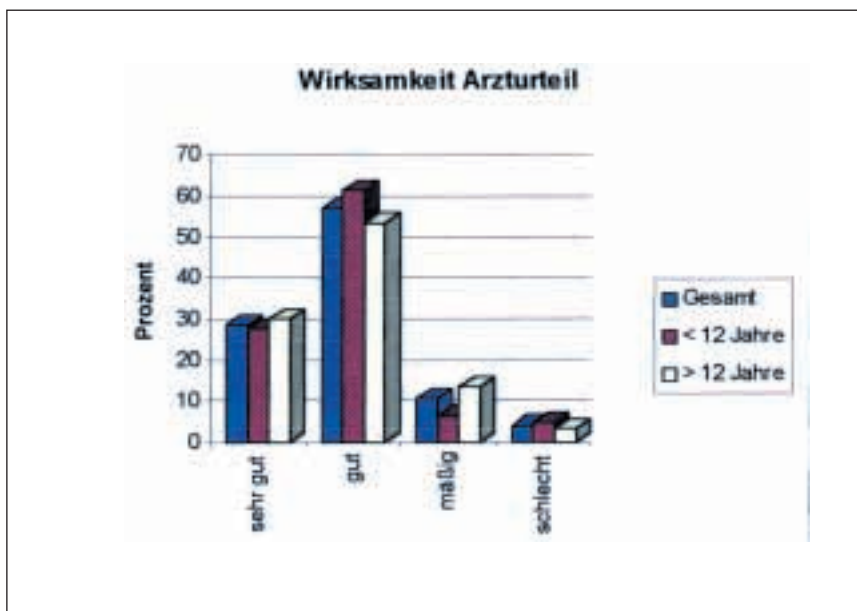
Patientengruppe	Beurteilung der Wirksamkeit				Arzturteil			
	Patientenurteil				Arzturteil			
	sehr gut	gut	mäßig	kein Effekt	sehr gut	gut	mäßig	kein Effekt
alle Patienten	31,5	51,6	14,5	2,4	28,5	56,9	10,6	4,1
< 12 Jahre	32,3	54,8	9,7	3,2	27,4	61,3	6,5	4,8
> 12 Jahre	31,1	47,4	19,7	1,6	30,0	53,3	13,3	3,3



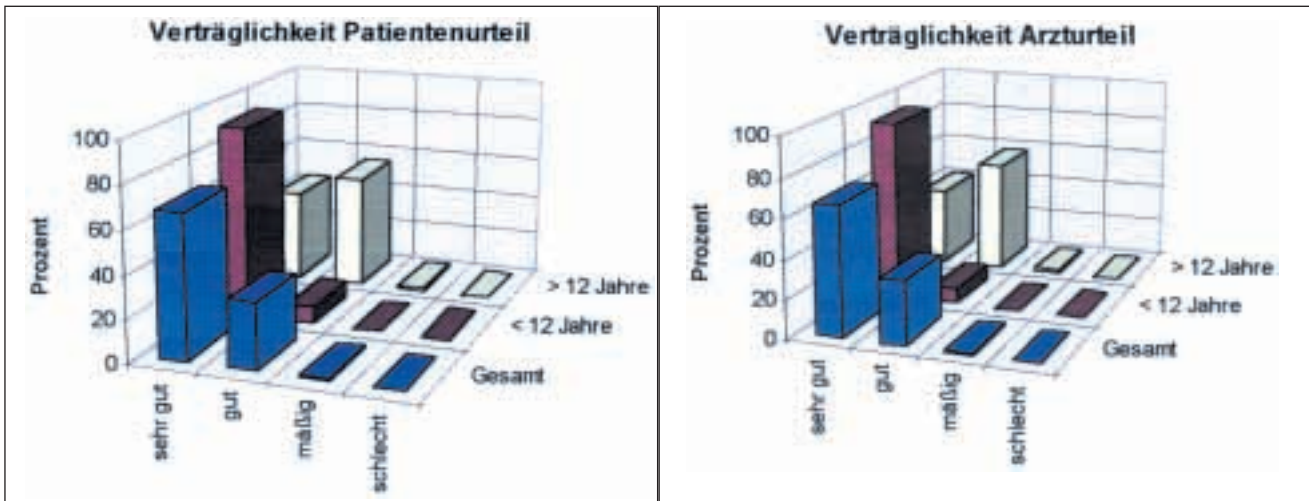
teilt als in der Altersgruppe über 12 Jahren. Während in der jungen Altersgruppe jeweils 92,1% der Patienten und Ärzte die Verträglichkeit mit „sehr gut“ bezeichneten, waren dies bei den über 12-jährigen nur 43,8% der Patienten und 40,6% der Patienten. Die Ärzte und Patienten werteten bei den unter 12-jährigen in keinem Fall mit „mäßig“ oder „schlecht“.

Nebenwirkungen und Therapieabbrüche

Bei keinem Patienten wurde die Therapie mit NOTAKEHL abgebrochen. Es wurden jedoch 4 unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet, die nachfolgend näher interpretiert werden sollen. Bei einer 47-jährigen Patientin wurde als UAW ein grippaler Infekt mit Husten, Müdigkeit, Schwitzen und Schwäche angegeben. Der Arzt sah keinen Zusammenhang mit der NOTAKEHL-Therapie. Bei einem 5-jährigen Jungen trat unter der Therapie mit NOTAKEHL Tropfen zum Einnehmen nach 6 Therapietagen ein Herpes labialis auf, der symptomatisch behandelt wurde. Bei einem weiteren 5-jährigen Jungen trat 4 Tage nach Therapiebeginn mit NOTAKEHL Tropfen zum Einnehmen ein papilläres Exanthem im



Patientengruppe	Beurteilung der Verträglichkeit				Arzturteil			
	Patientenurteil				Arzturteil			
	sehr gut	gut	mäßig	schlecht	sehr gut	gut	mäßig	schlecht
alle Patienten	68,0	31,3	0,8	0	66,4	32,8	0,8	0
< 12 Jahre	92,1	7,9	0	0	92,1	7,9	0	0
> 12 Jahre	43,8	54,7	1,6	0	40,6	57,8	1,6	0



Nackengebiete auf, das ohne weitere Therapie nur 3 Tage anhielt und wieder verschwand. Bei einer 60-jährigen Patientin trat 3 Wochen nach Therapiebeginn eine Ischialgie auf, die nach symptomatischer Therapie eine komplette Remission zeigte. Ein Zusammenhang mit der Therapie mit NOTAKEHL konnte in keinem Fall gezeigt werden.

Zu den verschiedenen Darreichungsformen wurden Nebenwirkungen aufgeführt. Bei der NOTAKEHL Injektionslösung wurden in 1 Fall eine lokale Reizung an der Injektionsstelle angegeben, die jedoch ohne weitere Therapie wieder verschwand.

Zudem wurde von Hautjucken in 3 Fällen bei der Kombination von Kapseln und Salbe berichtet. In einem weiteren Fall wurde von Hautjucken bei der Einnahme von Kapseln berichtet. Diese Fälle waren alle einem einzigen Arzt zuzuordnen und waren vollständig reversibel. Die Therapie wurde nicht unterbrochen.

In zwei Fällen wurde die Therapie abgebrochen. Bei einem 3 Jahre alten Mädchen wurde nach 3-tägiger Einnahme von NOTAKEHL Tropfen die Therapie wegen „Wirkungslosigkeit“ abgebrochen. Ebenso wurde bei einem 7-jährigen Jungen nach 4-tägiger Therapie mit

NOTAKEHL Tropfen zum Einnehmen wegen „Wirkungslosigkeit“ die Behandlung abgebrochen.

Insgesamt traten keine schwer beherrschbaren Reaktionen auf. Alle gemeldeten Nebenwirkungen waren vollständig reversibel.

Zusammenfassung

In 10 Arztpraxen (6 Allgemeinärzte, 3 Internisten und 1 HNO-Arzt) wurden insgesamt 127 Patienten in eine Anwendungsbeobachtung mit der Präparatserie NOTAKEHL in den verschiedenen Darreichungsformen Kapseln, Tabletten, Tropfen, Zäpfchen, Salbe und Injektionslösung aufgenommen. Das Alter der Patienten variierte zwischen 4 Monaten und 72 Jahren. Fast die Hälfte der Patienten war unter 12 Jahren alt.

NOTAKEHL wurde entsprechend der Isopathie in einem sehr breiten Anwendungsgebiet eingesetzt, wobei der bevorzugte Einsatz abhängig vom Alter der Patienten war. In der jüngeren Patientengruppe unter 12 Jahren wurde NOTAKEHL hauptsächlich bei Bronchitis, Rhinitis, Angina und Otitis media eingesetzt. In der Patientengruppe über 12 Jahre standen Erkrankungen wie Candidose, HWS- und LWS-Syndrom im Vordergrund. Begleittherapien sollten im Erhebungsbogen dokumentiert werden.

Die Theapiedauer bei den Erwachsenen (>12 Jahre) war im Durchschnitt mit $88,6 \pm 145,8$ Tagen annähernd doppelt so lang wie bei den Kindern (<12 Jahre) mit $46,3 \pm 88,3$ Tagen.

Der Fortschritt der Behandlung wurde jeweils durch Befunderhebung zu Beginn und am Ende der Therapie ermittelt.

83,1% der Patienten und 85,4% der Ärzte bezeichneten die Wirkung der Behandlung als „sehr gut“ und „gut“. Die Verträglichkeit wurde von jeweils 99,2% der Patienten und der Ärzte mit „sehr gut“ und „gut“ eingestuft. Es gab zwei Studienabbrüche wegen Wirkungslosigkeit, allerdings schon nach 3 bzw. 4 Therapietagen. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht beobachtet. Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten wurden dokumentiert. Diese waren alle, meist ohne zusätzliche Therapie, vollständig reversibel. Ein möglicher Zusammenhang mit der NOTAKEHL Therapie konnte nur in 1 Fall als Reizung an der Injektionsstelle und in 4 Fällen als Hautjucken ausgemacht werden. Die Verträglichkeit und auch die Wirksamkeit in der Altersgruppe unter 12 Jahren wurde wesentlich positiver beurteilt als in der Patientengruppe über 12 Jahren. □