



Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit der Präparateserie BOVISAN

in den Darreichungsformen Kapseln, Tropfen und Zäpfchen

von Dr. Reiner Heidl

1. Einleitung

In zwei internistischen, einer chirurgischen, einer HNO und drei Allgemeinarztpraxen wurden zwischen Januar 2002 und März 2006 insgesamt 137 Patienten in eine Anwendungsbeobachtung mit der Präparateserie BOVISAN in den verschiedenen Darreichungsformen Kapseln, Tropfen und Zäpfchen aufgenommen. Das homöopathische Prüfpräparat BOVISAN besteht je nach Darreichungsform aus der 5. oder 6. Dezimalverdünnung von *Mycobacterium bovis* (BCG).

BOVISAN Tropfen enthalten ausschließlich *Mycobacterium bovis* (BCG) D6 dil. nach Vorschrift 5a HAB.

1 BOVISAN Kapsel enthält: 330 mg *Mycobacterium bovis* (BCG) D5 trit. nach Vorschrift 6 HAB.

1 BOVISAN Zäpfchen enthält: 0,2 g *Mycobacterium bovis* (BCG) D5 trit. nach Vorschrift 6 HAB.

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, auch 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.

2. Beteiligte Patienten

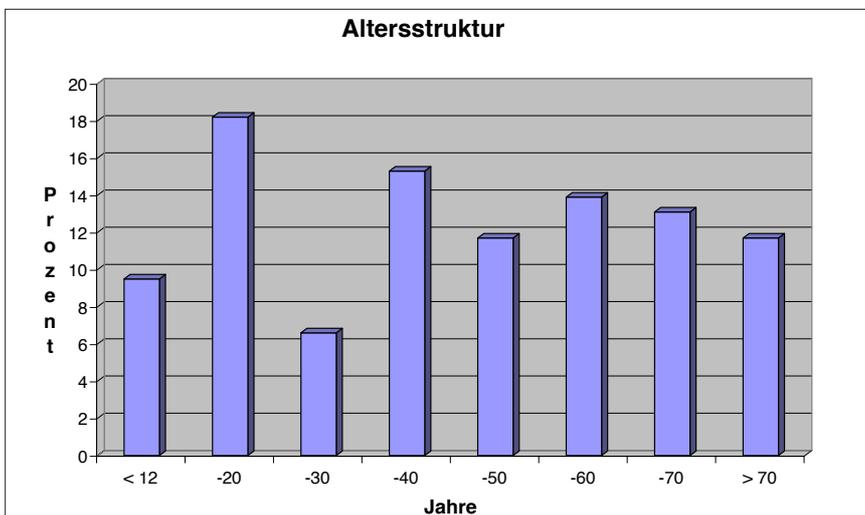
Eingeschlossen in die Studie wurden 137 Patienten, 35% Männer und 65% Frauen. Das Alter der

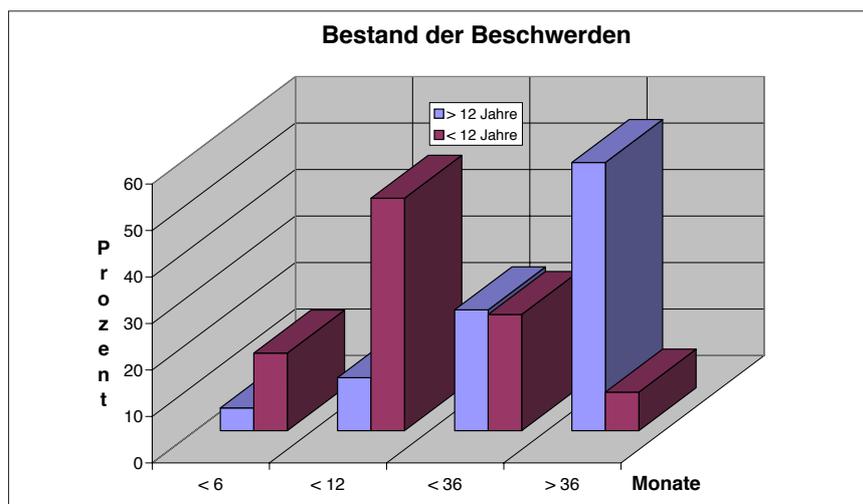
Patienten variierte zwischen 6 und 86 Jahren mit einem Mittelwert von 41,2 Jahren und einer Standardabweichung von 22,3 Jahren. Jünger als 12 Jahre waren 9,5% der Patienten. Die Altersgruppe zwischen 13 und 20 Jahren stellte die größte Gruppe mit einem Anteil von 18,2% dar. Die wiederum kleinste Gruppe waren mit nur 6,6% der Patienten die 21- bis 30-jährigen. Die folgenden Altersgruppen waren mit annähernd gleichem Anteil vertreten. Zwischen 31 und 40 Jahren waren 15,3%, zwischen 41 und 50 Jahren sowie über 70 Jahre waren jeweils 11,7%, zwischen 51 und 60 Jahren 13,9% und zwischen 61 und 70 Jahren 13,1% der Patienten. In der Altersstruktur waren die Männer mit einem Durchschnittsalter von $38,6 \pm 22,1$ Jahren durchschnittlich 4 Jahre jünger als die Frauen mit $42,6 \pm 22,2$ Jahren.

Die Körpergröße variierte zwischen 110 und 190 cm bei einem Mittelwert von $165,2 \pm 16,4$ cm. Das Körpergewicht lag zwischen 28 und 91 kg bei einem Mittelwert von $65,5 \pm 14,0$ kg.

2.1 Diagnosen und Begleiterkrankungen

Die zur Verordnung führende Diagnose mußte im Studienprotokoll angegeben werden. Hierbei stellte sich heraus, dass BOVISAN entsprechend der Isopathie in einem sehr breiten Anwendungsgebiet einge-





Bestand der Beschwerden [Monate]	Gesamte Patientenpopulation [%]	Patienten < 12 Jahre [%]	Patienten > 12 Jahre [%]
< 6	5,9	16,7	4,9
< 12	14,8	50,0	11,4
< 36	25,9	25,0	26,0
> 36	53,3	8,3	57,7

setzt wird. Der bevorzugte Einsatz war abhängig vom Alter der Patienten. Während in der jüngeren Patientengruppe unter 12 Jahren BO-VISAN hauptsächlich bei rezidivierenden Tonsillitiden eingesetzt wurde, standen in der Patientengruppe über 12 Jahre Erkrankungen wie Hypotonie, rheumatische Gelenksbeschwerden, aber auch Pneumocystis-Pneumonie und Asthma bronchiale 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 bestanden. Hierbei wurde ein Zeitraster kleiner 6 Monate, bis zu 1 Jahr, bis zu 3 Jahren und über

3 Jahren vorgegeben. In der Altersgruppe über 12 Jahren bestanden bei 4,9% der Patienten die Beschwerden seit weniger als 6 Monaten. Bei 11,4% der Patienten bestanden die Beschwerden zwischen 6 und 12 Monaten, bei 26% seit einem Zeitraum bis zu 3 Jahren. Über die Hälfte der Patienten (57,7%) litt seit über 36 Monaten an

den Beschwerden. Nahezu der gleiche Prozentsatz (50%) hatte in der Patientengruppe unter 12 Jahren Beschwerden seit mehr als 6 Monaten und weniger als einem Jahr. Zu 2 Patienten lagen keine Angaben vor.

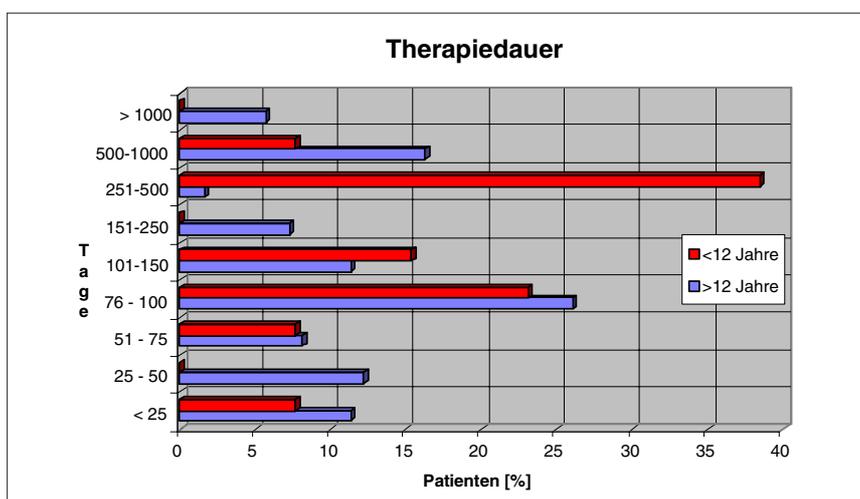
Von den in die Studie eingeschlossenen 137 Patienten waren 12 Patienten schon früher einmal mit BO-VISAN behandelt worden. Diese Patienten waren ausnahmslos in der Erwachsenengruppe.

3. Dosierung und Behandlungsdauer

3.1 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 9 und 1492 Tagen bei einem Mittelwert von $258,6 \pm 341,3$ Tagen vorgenommen.

Die Therapiedauer bei den Kindern (<12 Jahre) war im Durchschnitt mit $221,7 \pm 186,9$ Tagen ebenso lang wie die der Erwachsenengruppe mit $262,5 \pm 353,4$ Tagen.





3.2 Dosierung

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

BOVISAN Tropfen

Zum Einnehmen: 1 bis 3 x täglich 2-5 Tropfen täglich vor einer Mahlzeit.

Zum Einreiben: 2 bis 3x wöchentlich 5 - 10 Tropfen am Ort der Erkrankung oder in die Ellenbeuge einreiben.

BOVISAN Kapseln

Alle zwei Wochen 1 Kapsel entweder vor dem Frühstück oder abends vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit einnehmen. Eine Steigerung kann bis zu einer wöchentlichen Dosierung von 2 Kapseln vorgenommen werden.

BOVISAN Zäpfchen

2 bis 3x wöchentlich 1 Zäpfchen vor dem Schlafengehen einführen.

Bezogen auf die Darreichungsform wurden von 57 Patienten die Kapseln eingenommen, von 37 Patienten Tropfen eingenommen, von 18 Patienten Tropfen eingerieben und von 43 Patienten die Zäpfchen eingesetzt. Mehrfachnennungen waren notwendig, wenn mehrere Darreichungsformen kombiniert wurden. Die mittlere Dosierung bezogen auf die Darreichungsform zeigt die folgende Tabelle. Die Tropfendosierungen wurden auf die jeweilige Tagesdosis bezogen, die übrigen Darreichungsformen auf die jeweilige angegebene Dosis pro 1 Woche oder 2 Wochen.

In den beiden Altersgruppen jünger und älter als 12 Jahre wird bis auf die Tropfen zum Einreiben nicht wesentlich anders dosiert. Die Dosierung der Tropfen zur Einreibung

ist in der Gruppe der unter 12-jährigen etwa um 50% höher als in der Erwachsenenengruppe. Die empfohlene Dosis wurde jedoch eingehalten.

Neben der Monotherapie mit einer Darreichungsform wurden auch die verschiedenen Darreichungsformen kombiniert in der Therapie eingesetzt. Bei insgesamt 16 Patienten (11,7%) wurden verschiedene Darreichungsformen kombiniert. Sieben Patienten erhielten zur täglichen Einnahme der Tropfen noch zusätzlich wöchentlich 2 Zäpfchen. Bei 4 Patienten wurden Tropfen sowohl eingenommen als auch eingerieben. Aus dieser Gruppe erhielt 1 Patient noch zusätzlich wöchentlich 1 Kapsel. Ein Patient erhielt täglich Tropfen zum Einnehmen und zusätzlich wöchentlich 1 Kapsel. Bei zwei Patienten wurden die Tropfen einge-

Gesamtpopulation				
	Mittlere Dosis	Minimaldosis	Maximaldosis	
Kapseln (wöchentlich)	1,2 ± 0,4	1	2	
Kapseln (14-tägig)	1,0 ± 0	1	1	
Zäpfchen (wöchentlich)	1,5 ± 0,6	1	3	
Einnahme Tropfen	9,1 ± 2,0	5	10	
Einreibung Tropfen	6,7 ± 3,1	3	10	
Alle Patienten unter 12 Jahren				
	Mittlere Dosis	Minimaldosis	Maximaldosis	Patientenzahl
Kapseln (wöchentlich)	1,0 ± 0	1	1	3
Zäpfchen (wöchentlich)	1,8 ± 0,8	1	3	4
Einreibung Tropfen	8,8 ± 2,6	3	10	6
Alle Patienten über 12 Jahren				
	Mittlere Dosis	Minimaldosis	Maximaldosis	Patientenzahl
Kapseln (wöchentlich)	1,2 ± 0,4	1	2	47
Kapseln (14-tägig)	1,0 ± 0	1	1	7
Zäpfchen (wöchentlich)	1,5 ± 0,6	1	3	39
Einnahme Tropfen	9,1 ± 2,0	5	10	37
Einreibung Tropfen	5,7 ± 2,7	3	10	12

riegen und wöchentlich 2 Zäpfchen verabreicht. Bei wiederum 2 Patienten wurde zu den 2 Zäpfchen wöchentlich ebenfalls wöchentlich 1 Kapsel gegeben. Alle Patienten, bei denen mehrere Darreichungsformen kombiniert wurden, waren älter als 14 Jahre und somit ausschließlich in der Erwachsenengruppe vertreten.

4. Vergleich mit früherer Therapie

Eine zurückliegende Therapie mit einer oder mehreren Darreichungsformen von BOVISAN in den letzten 5 Jahren hatten 12 Patienten erhalten. Durch einen Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit in den beiden Patientengruppen der Erst- und Mehrfachanwender sollten Hinweise auf eine mögliche Sensibilisierung gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil ermittelt werden.

4.1 Beurteilung der Verträglichkeit

In der Beurteilung der Verträglichkeit schnitt die Mehrfachanwen-

dung besser als die Erstanwendung ab. Bei allgemein guter Verträglichkeit wurde das Urteil in der Mehrfachanwendergruppe sowohl bei den Ärzten als auch bei den Patienten ausschließlich mit „sehr gut“ getroffen. Aus diesen Daten läßt sich kein Gefährdungspotential bezüglich einer Sensibilisierung der Patienten durch den arzneilich wirksamen Bestandteil Mycobacterium bovis (BCG) erkennen.

4.2 Beurteilung der Wirksamkeit

Bei den Mehrfachanwendern beurteilten die Ärzte die Wirksamkeit tendenziell besser in der Bewertung „sehr gut“ als die Erstanwender. Die Beurteilungsunterschiede in beiden Gruppen sind jedoch nicht signifikant.

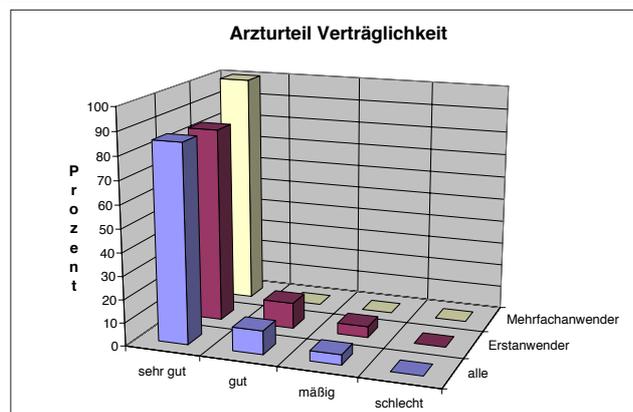
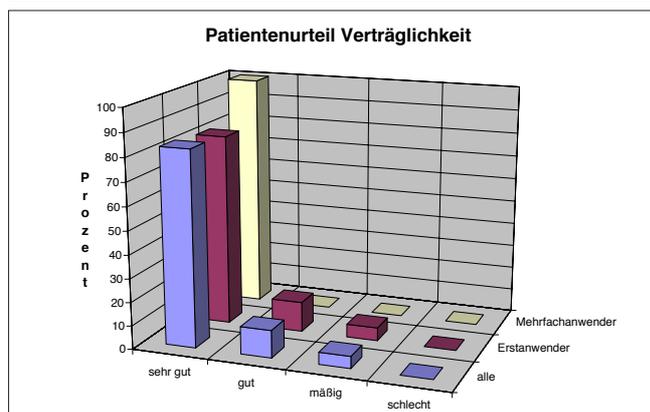
Die Therapiedauer war bei den Mehrfachanwendern mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von $121,1 \pm 232,7$ Tagen nur etwa halb so lang wie bei den Erstanwendern mit $269,4 \pm 351,7$ Tagen.

5. Wirksamkeit und Verträglichkeit

5.1 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 Wirksamkeitsbeurteilung äußerten sich 70,8% der Patienten mit „sehr gut“, 21,2% mit „gut“, während 5,8% nur eine „mäßige Wirksamkeit“ und 2,2% „keinen Effekt“ der Therapie verspürten. Das Arzturteil zur Wirksamkeit fiel ebenso positiv aus wie bei den Patienten. Für 76,8% der Patienten stuften die Ärzte die Wirksamkeit mit „sehr gut“, für 16,7% mit „gut“, für 4,3%

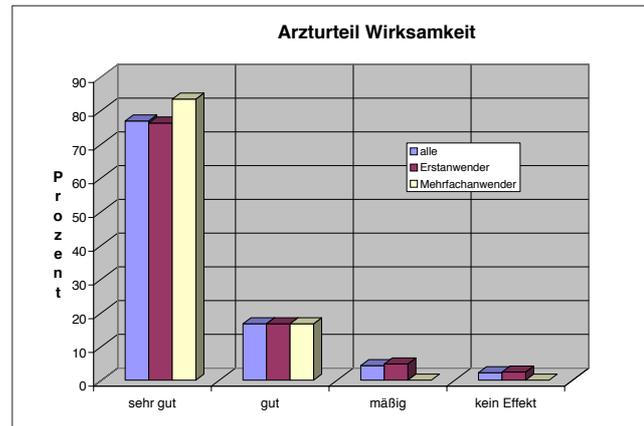
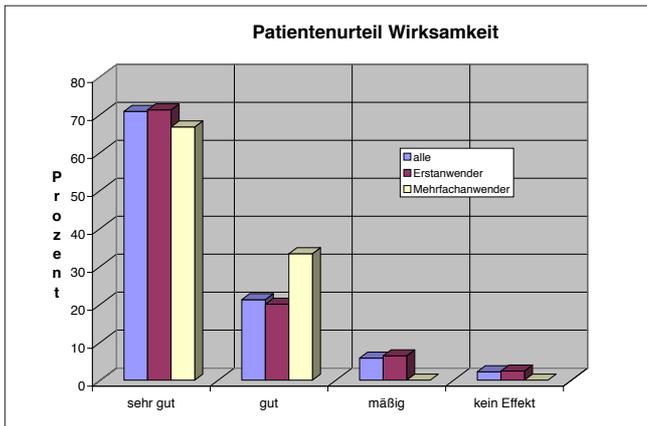
Beurteilung der Verträglichkeit (Erstanwendung/Mehrfachanwendung)								
Patientengruppe	Patientenurteil [%]				Arzturteil [%]			
	sehr gut	gut	mäßig	schlecht	sehr gut	gut	mäßig	schlecht
alle Patienten	83,2	11,7	5,1	0	85,4	10,2	4,4	0
Erstanwender	81,6	12,8	5,6	0	84,0	11,2	4,8	0
Mehrfachanwender	100,0	0	0	0	100,0	0	0	0





Beurteilung der Wirksamkeit (Erstanwendung/Mehrfachanwendung)

Patientengruppe	Patientenurteil [%]				Arzturteil [%]			
	sehr gut	gut	mäßig	kein Effekt	sehr gut	gut	mäßig	kein Effekt
alle Patienten	70,8	21,2	5,8	2,2	76,8	16,7	4,3	2,2
Erstanwender	71,2	20,0	6,4	2,4	76,2	16,7	4,8	2,4
Mehrfachanwender	66,7	33,3	0	0	83,3	16,7	0	0



mit „mäßig“ und für 2,2% mit „kein Effekt“ ein.

Das Anwendungsverhalten (N = 132) wurde für 104 Patienten mit „sehr gut“ und für 26 Patienten mit „gut“ durch den Arzt beurteilt. Damit wurden 98,5 % aller in die Studie eingeschlossenen Patienten eine gute bzw. sehr gute Compliance bescheinigt. Für jeweils 1 Patienten war diese nur „mäßig“ bzw. „schlecht“.

5.2 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. 83,2% der Patienten und 85,4% der Ärzte stufen die Verträglichkeit mit „sehr gut“ ein, während 11,7% der Patienten und 10,2% der Ärzte BOVISAN eine gute Verträglichkeit bescheinigten. Eine mäßige

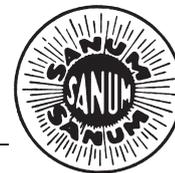
Verträglichkeit gaben 5,1% der Patienten und 4,4% der Ärzte an. Eine schlechte Verträglichkeit wurde dem Präparat in keinem Fall zugesprochen.

In der Erwachsenengruppe wurde die Verträglichkeit durch Arzt und Patient lediglich in der Bewertung „sehr gut“ positiver beurteilt als in der Altersgruppe unter 12 Jahren, während in der jungen Altersgruppe weder Patienten noch Ärzte die Verträglichkeit mit „mäßig“ oder „schlecht“ bezeichneten.

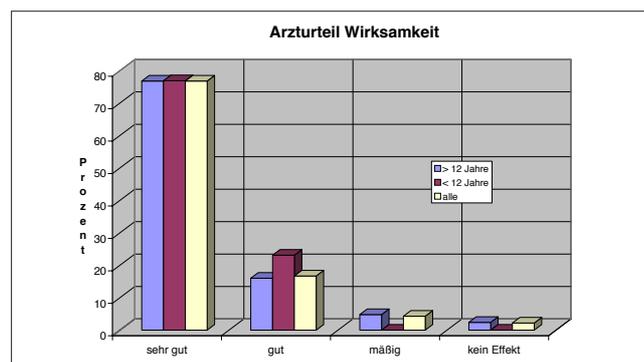
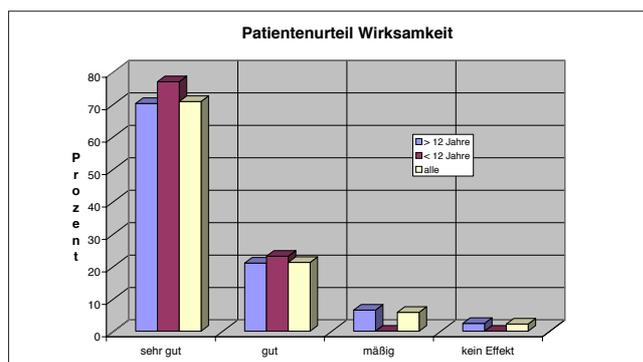
5.3 Nebenwirkungen und Therapieabbrüche

Bei keinem Patienten wurde die Therapie mit BOVISAN abgebrochen. Es wurde jedoch von 7 lokalen Reaktionen während der Therapie berichtet, die nachfolgend näher interpretiert werden sollen. Bei einem 6 Jahre alten Jungen wurde 2 Tage nach der Einreibung von 3 Tropfen BOVISAN ein Erythem festgestellt. Für die Dauer der Beschwerden wurden „Stunden“ an-

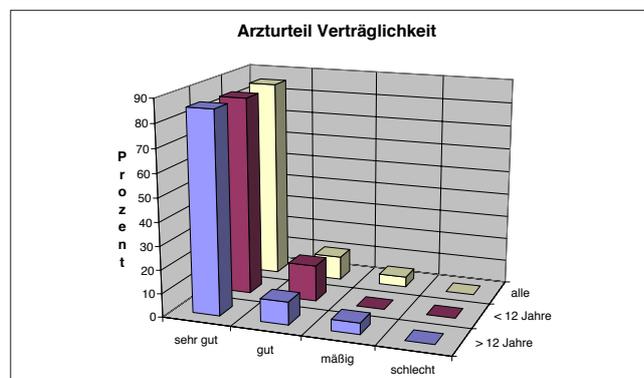
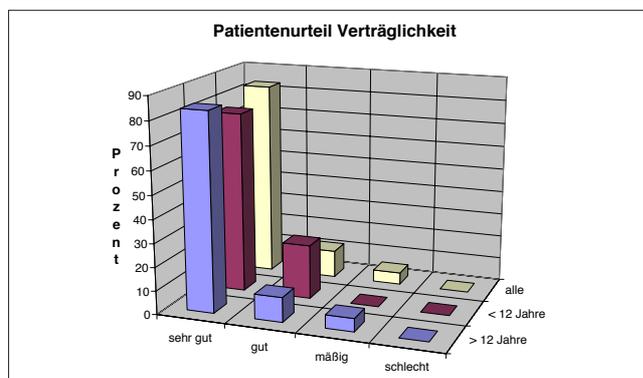
gegeben. Eine weitere Intervention war nicht erforderlich. Ein 53 Jahre alter Mann, bei dem BOVISAN Tropfen eingenommen und eingegeben und zusätzlich noch wöchentlich 1 Kapsel gegeben wurden, klagte 20 Minuten nach der Anwendung über ein 15-minütiges Schwitzen, das ohne weitere Maßnahme wieder verschwand. Ein weiterer 65-jähriger Mann, der wöchentlich 1 Zäpfchen erhielt, klagte 1 Stunde nach Applikation über Durchfall. Nach 3 Stunden war dieser ohne weitere Intervention wieder verschwunden. Eine 66-jährige Patientin, die ebenfalls mit Zäpfchen therapiert wurde, klagte 30 Minuten nach Applikation über Tenesmen, die 1 Stunde anhielten und danach ohne weiteres Eingreifen verschwanden. Je ein 35-jähriger, ein 47-jähriger Patient und eine 15-jährige Patientin klagten 3 Tage bzw. 1 Tag nach Einnahme einer Kapsel über Brennen im Mund. Die Beschwerdedauer wurde mit 2 Tagen bzw. 1 Tag angegeben. Auch in die-



Beurteilung der Wirksamkeit (nach Altersgruppen)								
Patientengruppe	Patientenurteil [%]				Arzturteil [%]			
	sehr gut	gut	mäßig	kein Effekt	sehr gut	gut	mäßig	kein Effekt
alle Patienten	70,8	21,2	5,8	2,2	76,8	16,7	4,3	2,2
< 12 Jahre	76,9	23,1	0	0	76,9	23,1	0	0
> 12 Jahre	70,2	21,0	6,5	2,4	76,8	16,0	4,8	2,4



Beurteilung der Verträglichkeit (nach Altersgruppen)								
Patientengruppe	Patientenurteil [%]				Arzturteil [%]			
	sehr gut	gut	mäßig	schlecht	sehr gut	gut	mäßig	schlecht
alle Patienten	83,2	11,7	5,1	0	85,4	10,2	4,4	0
< 12 Jahre	76,9	23,1	0	0	84,6	15,4	0	0
> 12 Jahre	83,9	10,5	5,6	0	85,5	9,7	4,8	0



sen drei Fällen war keine zusätzliche Therapie erforderlich.

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

6. Zusammenfassung

In zwei internistischen, einer chirurgischen, einer HNO und drei Allgemeinarztpraxen wurden zwischen Januar 2002 und März 2006 insge-

samt 137 Patienten in eine Anwendungsbeobachtung mit der Präparateserie BOVISAN in den verschiedenen Darreichungsformen Kapseln, Tropfen und Zäpfchen aufgenommen. Das homöopathische Prüfpräparat BOVISAN besteht je nach Darreichungsform aus der 5. oder 6. Dezimalverdünnung von Mycobacterium bovis (BCG). Das Alter der Patienten variierte zwischen 6 und 86 Jahren. Etwa 10% der Patienten war unter 12 Jahren.

BOVISAN wurde entsprechend der Isopathie in einem sehr breiten Anwendungsgebiet eingesetzt, wobei der bevorzugte Einsatz abhängig vom Alter der Patienten war. Während in der jüngeren Patientengruppe unter 12 Jahren BOVISAN hauptsächlich bei rezidivierenden Tonsillitiden eingesetzt wurde, standen in der Patientengruppe über 12 Jahre Erkrankungen wie Hypotonie, rheumatische Gelenksbeschwerden, aber auch Pneumocystis-Pneu-



monie und Asthma bronchiale im Vordergrund. Begleittherapien sollten im Erhebungsbogen dokumentiert werden.

Die Therapiedauer bei den Kindern (<12 Jahre) war im Durchschnitt mit $221,7 \pm 186,9$ Tagen ebenso lang wie die der Erwachsenengruppe mit $262,5 \pm 353,4$ Tagen.

Eine zurückliegende Therapie mit einer oder mehreren Darreichungsformen von BOVISAN in den letzten

5 Jahren hatten 12 Patienten erhalten. Anhand dieser Daten konnten keine Verdachtsmomente auf eine mögliche Sensibilisierung gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil generiert werden.

Der Fortschritt der Behandlung wurde jeweils durch Befunderhebung zu Beginn und am Ende der Therapie ermittelt. 92% der Patienten und 93,5% der Ärzte bezeichneten die Wirkung der Behandlung

als „sehr gut“ und „gut“. Die Verträglichkeit wurde von 94,9% der Patienten und 95,6% der Ärzte mit „sehr gut“ und „gut“ eingestuft. Es gab keinen Studienabbruch. Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten wurden dokumentiert. Insgesamt traten bei 7 Patienten nur lokale Reaktionen auf. Diese waren alle ohne zusätzliche Therapie vollständig reversibel. Bei keinem Patienten wurde die Therapie mit BOVISAN abgebrochen. □