Forschende Komplementärmedizin
Wissenschaft • Praxis • Perspektiven

Forsch Komplementärmed 2007;14:308–315
DOI: 10.1159/000107684

Für diesen Journal Club wurde nur eine Arbeit ausgewählt und zur Diskussion gestellt. Diese Studie zur Qualität klinischer phytotherapeutischer Forschung stammt aus dem 2005 abrupt beendeten Schweizerischen Programm zur Evaluation der Komplementärmedizin (PEK). Im Rahmen des PEK wurden von einer Arbeitsgruppe am Berner Institut für Sozial- und Präventivmedizin drei Untersuchungen mit teilweise vergleichbarem methodologischen Ansatz durchgeführt. Die Studie zur Homöopathie wurde bereits 2005 publiziert, seitdem weltweit rezipiert und sehr kontrovers diskutiert [1]. Offensichtlich provoziert auch die vorliegende vergleichende Arbeit zur Phytotherapie, vor allem aufgrund der Vorgehensweise, des verwendeten Qualitätsbegriffs und der Auswahl der Vergleichsstudien, außerordentlich unterschiedliche methodologische und therapierelevante Beurteilungen. Die Untersuchung zur Traditionellen Chinesischen Medizin ist mittlerweile elektronisch vorab publiziert [2].

Reinhard Saller, Zürich

Literatur

1 Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JAC, et al: Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. Lancet 2005;366:726–732.
2 Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Egger M: Placebo-controlled trials of Chinese herbal medicine and conventional medicine – comparative study. Int J Epidemiol 2007 DOI: 10.1093/ije/dam119.

Phytotherapiestudien sind häufiger von hoher Qualität als Studien zu konventionellen Interventionen

Nartey L, Huwiler-Müntener K, Shang A, Liewald K, Jüni P, Egger M: Matched-pair study showed higher quality of placebo-controlled trials in Western phytotherapy than conventional medicine. J Clin Epidemiol 2007;60:787–794.

Objectives: Herbal medicine (phytotherapy) is widely used, but the evidence for its effectiveness is a matter of ongoing debate. We compared the quality and results of trials of Western phytotherapy and conventional medicine.
Study Design and Setting: A random sample of placebo-controlled trials of Western phytotherapy was identified in a comprehensive literature search (19 electronic databases). Conventional medicine trials matched for condition and type of outcome were selected from the Cochrane Central Controlled Trials Register (issue 1, 2003). Data were extracted in duplicate. Trials described as double-blind, with adequate generation of allocation sequence and adequate concealment of allocation were assumed to be of higher methodological quality.
Results: Eighty-nine herbal medicine and 89 matched conventional medicine trials were analyzed. Studies of Western herbalism were smaller, less likely to be published in English, and less likely to be indexed in MEDLINE than their counterparts from conventional medicine. Nineteen (21%) herbal and four (5%) conventional medicine trials were of higher quality. In both groups, smaller trials showed more beneficial treatment effects than larger trials.
Conclusions: Our findings challenge the widely held belief that the quality of the evidence on the effectiveness of herbal medicine is generally inferior to the evidence available for conventional medicine.

Adresse für Sonderdrucke: Prof. Dr. Matthias Egger, Dept. of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Finkenhubelweg 11, CH-3012 Berne, Switzerland, E-mail egger@ispm.unibe.ch

Kommentar – Reto Brignoli, Rüschlikon

The working hypothesis of the paper by Nartey et al. can be summarised as follows: ‘A common criticism of herbalism is the paucity of properly designed clinical trials. Therefore the authors compared the effects observed in placebo-controlled trials of Western herbal medicine with trials of conventional medicine’. This question is not unambigious, though, because there is a continuum between classical phytotherapy and its many offsprings (like salycilates or paclitaxel [*Taxus brevifolia*]) which populate the area of so-called ‘scientific medicine’.

KARGER
Fax +49 761 4 52 07 14
E-mail Information@Karger.de
www.karger.com

© 2007 S. Karger GmbH, Freiburg

Accessible online at:
www.karger.com/fok

Existing validated instruments for the assessment of the quality of clinical studies [1, 2] should have been employed or at least discussed in that paper. Such instruments examine the influence of study quality on medical outcomes (e.g. [3, 4]), which is what most interests practising physicians.

The authors do not define what 'conventional' medicine actually is. While the studies on herbal medicines are described in some detail in a tabulated summary, the corresponding information concerning 'conventional' medicine is missing and we are forced to check the references. Are we supposed to consider Glycosaminoglycan polysulfate (an extract of bovine tracheal and bronchial cartilage), a combination of buphenin + beta-carotene + tocopherol + Vitamin C, or thiocolchicoside (semi-synthetic derivative of colchicoside alkaloids isolated from *Colchicum autumnale* L. and others) or oral magnesium to treat migraine agents of conventional medicine? Or, regarding herbal medicine, are amino acid combinations to treat benign prostatic hyperplasia (BPH) or gamma-linolenic acid for rheumatoid arthritis, considered to be phytotherapy? Are health economic benefits and quality of life valid end points in the analysis presented therein? The statistics calculated will be no better than the quality of the information analysed.

Other issues that would have merited more attention in the paper by Nartey et al. are if the journals considered were peer-reviewed (many of them were not), the citation frequency of the publications considered and if the studies were sponsored by industry or not. The language of publication as an independent predictor of treatment effects probably is a spurious finding since, as the authors state, 'trials published in languages other than English tended to be smaller and of lower methodological quality', which is more likely to explain the difference. A further important issue that has not been considered is that the documented characterisation of herbal products in published randomised controlled trials is frequently inadequate [5].

The multitude of medical indications included in the publication compounds the problem of how to interpret the findings. There are exhaustive reviews and meta-analysis on *Ginkgo biloba* [6, 7] or *St. John's wort* [8], which make up 33 out of the 89 herbal medicine publications quoted and which would have merited some discussion.

The studies included in the paper by Nartey et al. cover a time span of 30 years. During this time the regulatory and ethical requirements for research have changed dramatically. Examples are the good clinical practice (GCP) recommendations that became effective with the passage of an EU directive in 1991, the International Conference on Harmonization (1990, ICH) whose recommendations have been implemented in Europe by the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) and in the United States by the Food and Drug Administration (FDA), etc. In my view, the inclusion of studies published long before the enforcement of current standards is of little practical relevance today.

Another methodological problem is that the data on 'herbal medicines' and on their 'conventional' counterparts were drawn from different databases. Additionally, 18% of the papers on 'herbal medicines' were published after the year 2000, as compared to only 10% of those on 'conventional' medicines. A Medline consultation yielded corresponding proportions of 52.4% and 38%, respectively. In this database, the number of double-blind, placebo-controlled studies with herbal medicines (Herbal, medicine herbal, medicinal plants) in the period 1976–2007 was 105 of which 55 pertain to the period 2000–2007. The corresponding numbers with other, i.e. 'conventional', medicines were 16,993 studies within the period 1976–2007, of which 6,446 were carried out in the period 2000–2007.

What can we learn from the paper by Nartey et al.? The proportion of 'good quality' and 'poor quality' studies published in the medical literature at large and over the last 30 years is probably similar in herbal and in 'conventional' medicine. However, it may simply be the case that there are more studies on 'conventional' than on herbal medicine, as suggested by the little data search done in the English Medline database mentioned above. Then, the statement that a 'common criticism of herbalism is the paucity of properly designed clinical trials' would just relate to the number of 'good quality' trials available. Yet, this is not surprising in view of the huge investments required to run such trials which, in the case of 'herbal medicines', will not lead to a patent that protects the investment and which usually are sponsored by national institutes or pharmaceutical companies with limited resources.

References

1 Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group: The CONSORT Statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. Ann Intern Med 2001;134:657–662.

2 Sanderson S, Tatt ID, Higgins JPT: Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. Int J Epidemiol 2007 DOI: 10.1093/ije/dym018.

3 Seidman JJ, Bass EP, Rubin HR: Review of studies that compare the quality of cardiovascular care in HMO versus non-HMO settings. Med Care 1998;36(12): 1607–1625.

4 Guyatt GH, Devereaux PJ, Lexchin J, Stone SB, Yalnizyan A, Himmelstein D, Woolhandler S, Qi Zhou, Goldsmith LJ, Cook DJ, Haines T, Lacchetti C, Lavis JN, Sullivan T, Mills E, Kraus S, Bhatnagar N: A systematic review of studies comparing health outcomes in Canada and the United States. Open Med 2007;1 (1):e27–36.

5 Wolsko PM, Solondz DK, Phillips RS, Schachter SC, Eisenberg DM: Lack of herbal supplement characterization in published randomized controlled trials. Am J Med 2005;118(10):1087–93.

6 Birks J, Grimley EJ: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Sys Rev 2007;2:CD003120. DOI: 10.1002/14651858. CD003120.pub2.

7 Hilton M, Stuart E: Ginkgo biloba for tinnitus. Cochrane Database Sys Rev 2004; 2:CD003852. DOI: 10.1002/14651858.CD003852.pub2.

8 Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C: St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry 2005;186:99–107.

Kontaktadresse: Reto Brignoli MD, Tradyser Consulting GmbH, Loosstr. 19, CH- 8803 Rüschlikon, Switzerland, E-mail tradyserconsult@gmail.com

Kommentar – Arturas Kazemekaitis, Kaunas

Heute beobachten wir oft die Tendenz, tief verwurzelte Stereotype neu zu bewerten. Ein schönes Beispiel hierfür bietet der vorliegende Vergleich der Qualität von klinischen Studien aus der Phytotherapie und aus der konventionellen Medizin. Die Ergebnisse dieser vergleichenden Untersuchung haben klar gezeigt, dass klinische Studien mit pflanzlichen Arzneimitteln nicht schlechter durchgeführt sind als Studien mit vergleichbaren konventionellen Arzneimitteln. Einige phytotherapeutische Studien weisen sogar eine bessere Qualität auf als ihre Vergleichspartner, und die Phytotherapeutika übertreffen damit an Verlässlichkeit die entsprechenden synthetischen Konkurrenten. Man könnte sich freuen – ein festgefügt erscheinendes Urteil hat sich überlebt und ist zerbrochen. Wir können uns hinfort mehr auf Resultate der Untersuchungen von Phytotherapeutika verlassen!

Jedes Mal, wenn ich die pauschale Frage «sind die pflanzlichen Arzneimittel effektiv?» höre oder lese (und das geschieht oft), ärgere ich mich etwas. Noch vor 50 Jahren wäre diese Frage mehr als eigenartig gewesen. Diese Frage ärgert auch die Ärzte, die mehr oder weniger Phytotherapeutika in ihrer eigenen Praxis benutzen. Und schlussendlich ist diese allgemeine Frage für zahlreiche Patienten, die pflanzliche Arzneimittel kaufen und damit ihre Gesundheitsprobleme lösen, uninteressant. Warum steht diese Frage heutzutage im Raum? Ein wesentlicher Grund ist der klare Wunsch der Hersteller von Phytopräparaten wie auch von Kollegen aus dem konventionellen Lager, die Krankheit *kontrollieren* zu können. Sehr leicht geraten Phytotherapeutika in die Situation, mit konventionellen Generika zu konkurrieren. Darum brauchen die Hersteller von Phytotherapeutika die entsprechenden Untersuchungen und darum heißt die Anfangsfrage: «Sind pflanzliche Arzneimittel effektiver als ...?». Diesem «als» folgt als Vergleich meistens irgendein konventionelles Präparat. Die modernen klinischen Untersuchungen der Phytopräparate wurden deswegen veranlasst nachzuweisen, dass sie effektiver oder gleich effektiv sind wie z.B. synthetische Psychopharmaka, Antirheumatika, Vasodilatatoren und dergleichen mehr.

Aber Arzneipflanzen haben eine lange, oft mehr als 100-jährige Geschichte, in der es nicht unbedingt das Ziel war, ein ganz bestimmtes Symptom oder Zeichen einer Krankheit im Sinne der modernen Definition zu behandeln bzw. unterdrücken. Dies ist eine andere Situation als der sogenannte Goldstandard bei konventionellen Arzneimitteln, die oft für ein ganz bestimmtes Ziel synthetisiert wurden. Und natürlich, mit Phytopharmaka ist es oft sehr schwierig, pathologisch veränderte Laborwerte in den Rahmen klinischer Normen zu zwängen. Es kann daher sehr schwierig für die Phytotherapie sein, wenn einer ihrer Schwerpunkte (Besserung des Befindens bzw. der Lebensqualität) mit einem der konventionellen Medizin (Laborbefunde zu normieren) verglichen werden soll. Mit den Analysen der vorliegenden Arbeit wird das Augenmerk nicht mehr auf den Vergleich, d.h. «effektiver als» gerichtet, sondern auf die Frage, ob pflanzliche Arzneimittel wirksam sind. Diejenigen, die an der Effektivität von pflanzlichen Arzneimitteln nicht generell zweifeln, werden aufatmen, sie scheinen auf dem richtigen Weg zu sein. Und die anderen? Für generelle Zweifler könnte wenigstens das Argument interessant sein, dass die Qualität einiger Untersuchungen mit Phytotherapeutika besser war als jene von Untersuchungen mit vergleichbaren konventionellen Arzneimitteln.

Die Autoren haben eine offensichtlich aufwendige Arbeit auf sich genommen und gezeigt, dass methodische Ansätze, die heute in den Untersuchungen von Phytopharmaka benutzt werden, nicht schlechter sind als jene, die in den Studien zu konventionellen Arzneimitteln verwendet werden. Jetzt wartet die neue und noch viel schwierigere Frage: Ist in diesen Untersuchungen etwas Neues zu entdecken, was wir über die Arzneipflanzen noch nicht gewusst haben?

Kontaktadresse: Arturas Kazemekaitis, Department of Theoretical and Clinical Pharmacology, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, LT-44307 Kaunas, Litauen, E-mail arturas@hipera.lt

Kommentar – Klaus Linde, München

Die vorliegende Arbeit ist ein Teil des am Institut für Sozial- und Präventivmedizin durchgeführten, methodischen Literaturprojekts, das im Rahmen des PEK [1] entstand. Neben der Analyse zur Phytotherapie erfolgten ähnliche Untersuchungen zur Homöopathie [2] und zur traditionellen chinesischen Arzneimitteltherapie [3]. In allen drei wurden placebokontrollierte Studien über Datenbanksuchen identifiziert. Für jede Studie wurde dann eine Studie zu einer «konventionellen» Intervention gesucht, die die gleiche bzw. eine ähnliche Indikation mit gleichen Zielkriterien untersuchte (Matching). Die Qualität aller Studien wurde in Bezug auf zentrale methodische Kriterien (Generierung der Randomisierungssequenz; Concealment = Gewährleistung, dass die aufnehmende Person nicht weiß, welche Behandlung als nächste ansteht; Verblindung) bewertet und das Hauptergebnis jeder Studie extrahiert. Während die Publikation der Homöopathiearbeit im Herbst 2005 großes Aufsehen und erbitterte Debatten hervorrief, erfährt die Phytotherapieanalyse nur in Fachkreisen eine gewisse Aufmerksamkeit. Dennoch ist das Ergebnis dieser Arbeit durchaus von Interesse. Zwar zeigt sich auch hier, dass viele phytotherapeutische Studien methodische Schwächen haben, die Studien zu konventionellen Interventionen waren im Vergleich aber schlechter. Dies ist sicher ein schönes und angemessenes Argument für die Diskussion mit Phytotherapiekritikern. Man muss sich zwar im Klaren sein, dass die Stichprobe der konventionellen Studien aufgrund der Matching-Prozedur nicht als repräsentativ für die konventionelle Medizin allgemein angesehen werden kann; aufgrund der stringenten Vorgehensweise der Berner Arbeitsgruppe

lässt sich aber an dem Ergebnis zur Qualität der untersuchten Studien nicht deuteln.

Die Analysen der eigentlichen Studienergebnisse sind dagegen nur zum Teil sinnvoll interpretierbar. Nartey et al. untersuchten, welche Variablen mit der Größe des in den Studien beobachteten Effekts zusammenhängen. Kleinere Studien zeigten dabei größere Effekte. Dies wird häufig beobachtet und ist meist ein Warnzeichen für Bias, d.h. kleinere Studien überschätzen häufig den Effekt einer Behandlung. Aus meiner Sicht kann dieser Schluss in der vorliegenden Analyse (ebenso wie in der Homöopathieanalyse) nicht sicher gezogen werden. Metaanalysen bzw. Meta-Regressionsanalysen sind eigentlich nur dann klinisch sinnvoll, wenn man vernünftigerwise davon ausgehen kann, dass in allen Studien mehr oder weniger der gleiche klinische Effekt gemessen wird. Die in die Arbeit eingeschlossenen Studien sind klinisch jedoch extrem heterogen: Untersucht wurden Extrakte aus mehr als 20 Pflanzen zu mindestens ebenso vielen Indikationen. Es ist davon auszugehen, dass manche Extrakte wirkungslos sind, manche einen bescheidenen und manche einen größeren Effekt haben. Je nach Erkrankung sind außerdem andere Effektgrößen als klinisch relevant zu beurteilen: Eine «number needed to treat» von 50 bei der Senkung der Mortalität von Patienten mit koronarer Herzerkrankung durch *Crataegus* wäre ein großer Erfolg, bei der Vermeidung von Erkältungen durch *Echinacea* dagegen inakzeptabel. Bei der Planung von Studien wird großer Wert auf die Fallzahlplanung gelegt (auch viele der Annahmen, die hierfür nötig sind, stehen auf sehr schwachen Füßen). Könnte man davon ausgehen, dass alle Behandlungen gleich wirksam wären, könnte man sich diesen Aufwand schenken. Wenn Nartey et al. feststellen, dass kleinere Studien größere Effekte zeigten, könnte dies einerseits bedeuten, dass die klinischen Forscher mit ihren Ressourcen angemessen umgegangen sind und ihre Fallzahlen gut gewählt haben, andererseits, dass auch hier kleinere Studien zu gute Ergebnisse erbracht haben. Es liegt auf der Hand anzunehmen, dass beides zu den Ergebnissen von Nartey et al. beigetragen hat. Die Beobachtung, dass Studien, die auf Englisch publiziert und in Medline gelistet sind, weniger positive Ergebnisse erbracht haben, ist dagegen sehr ernst zu nehmen. Auch hier muss man über die eigentlichen Gründe nachdenken, die Tatsache an sich erscheint jedoch eindeutig.

Klinische Schlussfolgerungen lassen sich aus der vorliegenden Analyse nicht ziehen. Wie in eigentlich allen von der Berner Gruppe untersuchten Bereichen ist die Mehrzahl der Studienergebnisse grundsätzlich positiv. Wie viele der Effekte jedoch real und wie viele durch Bias verursacht sind bleibt aus methodischer Sicht ungewiss.

Literatur

1 Melchart D: Das Programm zur Evaluation der Komplementärmedizin (PEK). Schweiz Ärztez 2005;86:934–937.

2 Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JAC, et al: Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. Lancet 2005;366:726–732.

3 Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Jüni P, Egger M: Placebo-controlled trials of Chinese herbal medicine and conventional medicine – comparative study. Int J Epidemiol 2007;DOI:10.1093/ije/dam119.

Kontaktadresse: PD Dr. Klaus Linde, Zentrum für naturheilkundliche Forschung, II. Med. Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, Wolfgangstr. 8, D-81667 München, Deutschland, E-mail Klaus.Linde@lrz.tum.de

Kommentar – Beat Meier, Wädenswil

Endlich ist sie erschienen – die längste erwartete Vergleichsstudie zwischen pflanzlichen und synthetischen Arzneimitteln aus dem renommierten Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern. Sie stemmt sich gegen Vorurteile und erhält Gewicht, weil den dahinter stehenden Epidemiologen keinesfalls Voreingenommenheit zugunsten der Phytotherapie vorgeworfen werden kann. Wird Gleiches mit Gleichem verglichen – sprich identische oder ähnliche Fragestellungen bezüglich Indikationen – so zeigt sich, dass die Forschungsqualität in der europäisch geprägten Phytotherapie (Western phytotherapy) nicht hinter der Forschungsqualität von Studien mit synthetischen Arzneimitteln zurücksteht. Der Phytotherapie wird sogar eine höhere Qualität zugesprochen.

Wer die Situation kennt, weiß, dass derzeit aus logistischen und finanziellen Gründen nur industrielle Hersteller von pflanzlichen Arzneimitteln in der Lage sind, klinische Studien durchzuführen oder in Auftrag zu geben. Sie alle sind verpflichtet, sich an die Richtlinien von Helsinki zu halten; sie alle sind verpflichtet, ihre Studien von Ethikkommissionen genehmigen zu lassen. Da bleibt kein Spielraum für schlechte Qualität. Insofern erstaunt das Resultat eigentlich nicht, auch wenn das umgekehrte – wie die Autoren schreiben – «ein weit verbreiteter Glaube» in der Wissenschaft ist.

Die Studie wurde im Rahmen des PEK durchgeführt, einem vom Schweizerischen Bundesamt für Sozialversicherungen ausgelösten und vom Bundesamt für Gesundheit unrühmlich beendeten Forschungsprogramm. Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von pflanzlichen Arzneimitteln auf einer breiten Basis. Die ersten Präsentationen und die im Rahmen der Auswertung des PEK der Schweizerischen Medizinischen Gesellschaft für Phytotherapie vorliegende Fassung tendierten auch noch stark in diese Richtung mit der Frage: 'Are herbal medicines effective?' In der Endfassung wird nun vorwiegend Gewicht auf die methodische Qualität gelegt. Die beiden Betrachtungsweisen gehen jedoch Hand in Hand – auch wenn die frühere Schlussfolgerung, 'Herbal and conventional medicine are more effective than placebo', nurmehr in einer verklausulierten Variante vorliegt: 'We were thus unable to confirm the widely held belief that the quality of the evidence on the effectiveness of alternative or complementary medicine is inferior to the evidence that is available

on conventional medicine for comparable conditions and outcomes.'

Interessant und aufschlussreich ist die Rezeption dieser Studie. Die gleiche Arbeitsgruppe hatte im gleichen Projekt (PEK) auch die Aufgabe, die Homöopathie zu evaluieren. Diese Arbeit, die mit den gleichen Verfahren keinen Unterschied in der Evidenz von homöopathischen Therapien im Vergleich zu Placebo ermitteln konnte, sorgte schon bei ihrer ersten Präsentation an einem Kongress und erneut nach ihrer Publikation für eine riesige Resonanz und zahlreiche Kontroversen. Die Studie mit positivem Ergebnis für die Phytotherapie fand demgegenüber bisher wenig Beachtung, obwohl sie schon am 18. November 2004 anlässlich der 20. Schweizerischen Jahrestagung für Phytotherapie erstmals von Co-Autor Peter Jüni präsentiert wurde. Fast 3 Jahre später hat sie nun auch Eingang in die zitierfähige Literatur gefunden.

Nartey et al. haben darauf geachtet, Studien auszuwählen, die Indikationen für westliche Phytotherapie untersuchen. Studien mit experimentellem Charakter und Studien mit Zubereitungen, die nicht mit deren Tradition begründet werden konnten, wurden nicht mit einbezogen. Die Liste der in der Evaluation berücksichtigten Studien steht ergänzend zur gedruckten Publikation im Internet zur Verfügung. Aus Sicht der Phytotherapie gibt es da kaum Einwände. Die fundamentalen Kritikpunkte an der Homöopathiestudie wurden damit berücksichtigt.

Die Qualität der ausgewerteten Studien wird von den Autoren in beiden Gruppen als eher bescheiden beurteilt. Dies kann teilweise damit erklärt werden, dass ältere Studien noch nicht unter den erst in den letzten 10–15 Jahren etablierten Anforderungen durchgeführt wurden. Andererseits zeigt sich aber auch, dass die als «goldener» Standard geltenden Vergleichsstudien mit Placebo in Anbetracht der zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel nie dazu führen können, den Wunsch der Autoren zu erfüllen: '… in the light of the popularity of herbal medicine, more research is needed to clarify its place in modern health care systems.' Es bleibt Aufgabe von Ärzten und Patienten, die Wirksamkeit der pflanzlichen Arzneimittel durch deren Verwendung auszuloten und sich auf der Basis ihrer Erfahrungen für deren Erhalt einzusetzen. Würde man ihrem Urteil vertrauen und Wege finden, die in Patientengeschichten dokumentierten Daten in die Datenerhebung einzubeziehen, könnte die Evidenzdiskussion auf eine leichter verständliche und viel breitere Basis gebracht werden als mit der komplexen Statistik von «Funnel plots».

Kontaktadresse: Prof. Dr. Beat Meier, ZHAW – Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften, Fachgruppe Phytopharmazie, Postfach, CH-8820 Wädenswil, Schweiz, E-mail beat.meier@zhaw.ch

Kommentar – Jörg Melzer, Zürich

Im Schweizerischen PEK (1999–2005) wurde bekanntlich der Versuch unternommen, fünf komplementärmedizinische Bereiche mit verschiedenen methodischen Ansätzen hinsichtlich Wirksamkeit, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit zu evaluieren. Im Widerspruch zum wissenschaftlichen Evaluationsergebnis [1] fällte der zuständige Bundesrat (Minister) die politische Entscheidung, die vorübergehende Erstattung der ärztlichen Leistungen durch die Grundversicherung für diese fünf Bereiche wieder zu streichen. Aktuell wird eine (Teil-) Revision der PEK-Entscheidung diskutiert.

In dieser Situation erscheinen die längst erwarteten Publikationen zur westlichen [2] und chinesischen [3] Phytotherapie der Berner Arbeitsgruppe, deren Artikel zur Homöopathie [4] zuvor eine lebhafte Debatte ausgelöst hatte. Die Publikation zur westlichen Phytotherapie fällt positiv aus und ergänzt somit einerseits recht erfreulich den Kenntnisstand um die Forschungsqualität von klinischen Studien zur westlichen Phytotherapie. Dies ist bedeutsam, wie die Autoren selbst sagen, da zuvor in diesem Bereich der Komplementärmedizin zwar eine hohe Forschungsquantität konstatiert, aber die Qualität mitunter kritisiert wurde [5]. Da die Publikation zur westlichen Phytotherapie [2] andererseits einige methodische Besonderheiten enthält, wird sie hier besprochen.

Die Arbeitsgruppe, die methodisch mit systematischen Reviews und Metaanalysen bestens vertraut ist, wählt für diese Arbeit keinen dieser klassischen Begriffe, sondern spricht selbst von einer Vergleichsstudie. Verglichen werden placebokontrollierte Studien der westlichen Phytotherapie mit Studien der konventionellen Medizin hinsichtlich «Effekte», Studienqualität (interne Validität) und Publikationsbias.

Die methodische Herausforderung bestand offenbar darin, einen Algorithmus zu finden, der eine heterogene Vielfalt an Studien aus verschiedenen Medizinbereichen und mit unterschiedlichen Krankheitsbildern miteinander vergleichbar macht. Hier wird Altbekanntes mit Neuem verbunden. Die Auswahl der elektronischen Datenbanken für die Suche nach Studien zur westlichen Phytotherapie ist nachvollziehbar, weniger aber die sehr weit und allgemein gefassten Suchbegriffe (Phytotherapie, Placebo, pflanzl.) und die Auswahl der Arzneipflanzen (nur 25 von 33 werden genannt). Notwendigerweise werden dann sehr eng gefasste und auch sinnvoll gewählte Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. keine herbal dietary supplements) zur Auswahl von Studien zur westlichen Phytotherapie gewählt. Der Leser stutzt allerdings etwas beim Blick auf das Flussdiagramm zur Studienauswahl. Man fragt sich, ob nicht durch engere Suchbegriffe die Verwirrung darüber hätte verhindert werden können, dass erst 1289 Publikationen als potentiell einschlussfähig bezeichnet werden, aber dann über 300 (z.B. Reviews, Kommentare) ausgeschlossen werden, weil nur klinische Studien relevant seien. Von den verbleibenden 986 Publikationen zur westlichen Phytotherapie sollen letztlich ca. 100 Studien mit Studien zur konventionellen Medizin verglichen werden. Die Autoren geben an, dazu etwa die doppelte Anzahl an Studien computergeneriert und zufällig auszuwählen, um deren Brauchbarkeit genau zu untersuchen. Was da zuerst als eine Art qualitativ motiviertes Vorgehen er-

scheint, verliert seinen Reiz, wenn man feststellt, dass von den zufällig ausgewählten 249 Publikationen 148 ausgeschlossen werden, weil sie z.B. gar nichts mit (westlicher) Phytotherapie zu tun haben (n = 49). Da wünscht man sich doch eine anfänglich ausreichend enge Suchstrategie oder eine Erklärung, warum man diesen Ansatz wählte. Für die letztlich verbleibenden 89 phytotherapeutischen Studien werden ebenso viele passende (matching) Studien zur konventionellen Medizin aus dem Cochrane Central Trials Register ausgewählt. Wir erfahren aber nur sehr kursorisch, nach welchen Kriterien dies geschah (ähnliche Situation, ähnlicher Endpunkt).

Die Endpunkte sind es dann auch, die die Autoren im Sinne der eingangs erwähnten «Effekte» miteinander vergleichen – nämlich dahingehend, ob sie einen vorteilhaften Effekt zeigen. Dieses grobe Kriterium ist die Antwort auf die Herausforderung, eine heterogene Vielfalt von Studien zur westlichen Phytotherapie und zur konventionellen Medizin operationalisierbar vergleichen zu können. Der Endpunkt der ersten Wahl ist dabei jener, der der Power-Kalkulation zugrunde liegt (es folgen genaue Angaben über das Vorgehen in abweichenden Situationen). Somit wird aber deutlich, dass es sich hier um einen methodischen Kunstgriff handelt, der nichts über klinisch relevante Aspekte der Studien sagen kann.

Die Zusammenfassung der verschiedenen Erkrankungen aus den phytotherapeutischen Studien in 11 Gruppen (z.B. psychische, vaskuläre und neurologische Erkrankungen, um nur die häufigsten zu nennen) gibt zwar einen Anhaltspunkt, lässt sich aber nicht mit den Studien zur konventionellen Medizin vergleichen, da hier entsprechende Angaben fehlen (hier werden Medikamenten- keine Krankheitsgruppen genannt). Was dann aber folgt, ist die souveräne Abfolge methodischer Ergebnisse (asymmetrische Funnel Plots sprechen für einen «small study bias»), der Metaregression zu den gewählten Variablen und Odds Ratios mit Konfidenzintervallen. Gerne hätte man aber im Text noch eine Ausführung zu einem zentralen Ergebnis gehabt, nämlich dass 21% der phytotherapeutischen Studien, aber nur 5% der Studien zur konventionellen Medizin von höherer Qualität (interne Validität) waren.

Einige Ungenauigkeiten gibt es noch für den, der mit der Phytotherapie vertraut ist: Terminologisch ist nicht immer klar, ob die Autoren «Western herbalism», «Western phytotherapy» und «Western herbal medicine» synonym verwenden. Gerade wegen der zweiten Publikation zur chinesischen Phytotherapie wäre es jedoch wünschenswert gewesen, eine klare Definition von «westlicher Phytotherapie» zu haben. Auch die Gleichstellung von «traditionell» mit nichtstandardisierten Herstellungsbedingungen ist nicht unbedingt richtig [6] und missachtet sogar Vorgaben der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA [7]. Auch hier wäre eine Begründung hilfreich. Ferner erfahren wir, dass bei den phytotherapeutischen Studien jene mit «standardisierten Präparaten» und Indikation nach ESCOP (trifft für 74% der Studien zu) häufiger einen positiven Effekt zeigen. Aber das wird nicht weiter diskutiert. Was lehrt uns die Publikation? (a) Methodische Qualität und Effekte der hier untersuchten klinischen Studien zur westlichen Phytotherapie sind besser als in der konventionellen Medizin, aber in beiden Gruppen hatte die Mehrzahl der Studien methodische Mängel. Man muss deswegen wohl nicht das Kind mit dem Bade ausschütten und die ganze medizinische Forschung anzweifeln, denn es zeigte sich auch, dass neuere Studien von besserer Qualität sind. In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu wissen, ob dies mit den Regeln für Good Clinical Practice (GCP) zusammenhängt, die ab 2000 eingeführt wurden. (b) Der Reiz der Publikation scheint für die Arbeitsgruppe mehr in der Operationalisierung von schwer Vergleichbarem gelegen zu haben als in der nachvollziehbaren Darstellung der Ergebnisse (aber wir sind Ärgeres gewohnt [4]) oder der praktisch-klinischen Relevanz des Ergebnisses; (c) daher ist es Zeit, EBM im weitesten Sinne endlich so umzusetzen wie einer ihrer Gründer, Sackett, es – wenn auch spät – formuliert hat [8]: (1) die verfügbare klinische Evidenz ermitteln, (2) das Ergebnis mit der klinischen Erfahrung des Arztes abgleichen und (3) die Erwartungen und Wünsche des Patienten in der Krankheitssituation mit zu berücksichtigen und so zu einem Gesamtergebnis für eine therapeutische Entscheidung zu kommen. Damit diese drei Aspekte in den unterschiedlichsten methodischen Varianten von EBM, wie etwa auch in solchen Vergleichsstudien, erkennbar sind, bedarf es wohl der Durchführung entsprechender Studien durch ein interdisziplinäres Team aus methodischen Experten, klinischen (fachspezifischen!) Experten und Patientenvertretern. Auch das ist bereits eine Forderung von Vertretern der EBM. Worauf warten?

Literatur

1 Melchart D, Mitscherlich F, Amiet M, Eichenberger R, Koch P: Programm Evaluation Komplementärmedizin (PEK) Schlussbericht. Bern, Swiss Federal Office of Public Health, 2005, vol 2007.

2 Nartey L, Huwiler-Müntener K, Shang A, Liewald K, Jüni P, Egger M: Matched-pair study showed higher quality of placebo-controlled trials in Western phytotherapy than conventional medicine. J Clin Epidemiol 2007;60:787–94.

3 Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Egger M: Placebo-controlled trials of Chinese herbal medicine and conventional medicine – comparative study. Int J Epidemiol 2007 DOI:10.1093/ije/dam119.

4 Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M: Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. Lancet 2005; 366:726–32.

5 Linde K, ter Riet G, Hondras M, Vickers A, Saller R, Melchart D: Systematic reviews of herbal medicines-an annotated bibliography. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2003;10(suppl 1):17–27.

6 Dingermann T: Stellungnahme der Kommission «Qualität und Transparenz von Phytopharmaka». Forsch Komplementärmed 2007;14:180–181.

7 EMEA (ed): Guideline on quality of herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products. EMEA 2005; vol 2007.

8 Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R: Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach, ed 2. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000.

Kontaktadresse: Dr. Jörg Melzer, University Hospital Zurich, Department of Internal Medicine, Institute of Complementary Medicine, Raemistrasse 100, CH-8091 Zurich, Switzerland, E-mail joerg.melzer @usz.ch

Kommentar – Matthias Rostock, Freiburg i.Br.

Die jetzt vorgelegte Arbeit von Nartey et al. stammt ebenso wie einige andere Publikationen der letzten Zeit [1] aus dem Schweizerischen PEK und wurde seit Langem erwartet [2]. Die von derselben Arbeitsgruppe um Matthias Egger an der Abteilung für Sozial- und Präventivmedizin an der Universität Bern durchgeführte Untersuchung zu klinischen Studien in der Homöopathie war nach dem gleichen Konzept durchgeführt worden und hatte zu einem für die Homöopathie ungünstigen Ergebnis geführt [3]. Die Diskussion zur damaligen Untersuchung hatte hohe Wellen geschlagen [u.a. 4]. Es ist zu hoffen, dass die jetzt vorgelegten Daten zur vergleichenden Untersuchung der phytotherapeutischen Studien ebenfalls mit Interesse von der Öffentlichkeit wahrgenommen werden, auch wenn dies mit positiven Ergebnissen zu komplementärmedizinischen Therapien meist weniger gut gelingt.

Nartey et al. hatten nach aufwendiger Literatursuche 1289 potentiell geeignete Publikationen über placebokontrollierte phytotherapeutische Studien gefunden. Mittels Randomisierung wurden davon 237 Studien ausgewählt, von denen noch einmal 148 Studien ausgeschlossen wurden, welche die zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten. Zu den übrigen 89 Studien wurden im Cochrane Central Controlled Trials Register (Issue 1, 2003 mit insgesamt 353 809 Referenzen) passende Vergleichsstudien gesucht, die konventionelle Therapieverfahren (zu 98% medikamentös) untersuchten, aber bezüglich eingeschlossener Patientenklientel und Outcome-Kriterien vergleichbar waren (matched pair). Es wurden für jede phytotherapeutische Studie mehrere potentielle Vergleichsstudien gefunden, aus denen jeweils wiederum mittels Randomisierung eine für den direkten Vergleich ausgewählt wurde.

Die jeweiligen matched pairs wurden dann bezüglich methodischer Qualität und gefundener Therapieeffekte (ratio of odds ratios) verglichen. Die phytotherapeutischen Studien waren zwar häufiger kleiner (Median: n = 67 [17–384] versus 93 [13–5005]), weniger häufig englischsprachig (35% in deutsch oder französisch) und weniger häufig in einem Medline-gelisteten Journal publiziert, aber ihre methodische Qualität sowie die Qualität der Publikationen war bemerkenswerterweise höher als bei den konventionellen Studien. Eine hohe Qualität wurde den Studien zugesprochen, die nicht nur als doppelblind beschrieben worden waren, sondern in denen auch die Gruppenzuteilung adäquat randomisiert und verdeckt durchgeführt worden war. Diese Kriterien erfüllten 19 phytotherapeutische Studien (21%), aber nur 4 konventionelle Studien (5%).

Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigen die Odds Ratios der meisten Studien einen positiven Effekt der jeweils geprüften – phytotherapeutischen oder konventionell-medizinischen – Intervention an, wobei die Heterogenität der Studienergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar ist. Kleinere Studien mit größerer Standardabweichung bringen stärkere Therapieeffekte hervor als größere Studien mit kleinerer Standardabweichung. Die Phytotherapie-Studien, die nicht in englischsprachigen und nicht in Medline-gelisteten Journals veröffentlicht wurden, berichten mehr positive Therapieeffekte, während dies bei den Untersuchungen zur konventionellen Medizin für die Studien gilt, in denen die Gruppenzuteilung nicht adäquat verdeckt erfolgt war. In beiden Gruppen besteht eine Tendenz zu positiveren Therapieeffekten in den Publikationen neueren Datums. In den phytotherapeutischen Studien werden größere Therapieeffekte beschrieben, wenn standardisierte Präparate geprüft und Indikationen untersucht werden, die für die jeweils verwendete Heilpflanze bereits in den ESCOP-Monographien gelistet ist.

Die zuletzt beschriebenen Ergebnisse sind interessant, überraschen aber letztlich nicht und sind im bekannten Kontext nachvollziehbar. Bemerkenswert ist jedoch das Ergebnis zur methodischen Qualität von Studien zur Evaluation von Phytotherapeutika im Vergleich zu den entsprechenden Studien aus der konventionellen Medizin. Man hat sich mittlerweile an den Tenor der Reviews zu komplementärmedizinischen Therapien und damit auch zu Phytotherapeutika gewöhnt, der immer wieder neu die mangelnde methodische Qualität der Studien beklagt. Nun liegt erstmals eine Untersuchung vor, die die Qualität klinischer Studien zur Phytotherapie und zur konventionellen Medizin vergleicht und siehe da: um die Studien zur konventionellen Medizin scheint es auch nicht besser bestellt zu sein als um die Studien zur Phytotherapie – im Gegenteil: der Vergleich bescheinigt den phytotherapeutischen Studien zu einem deutlich höheren Prozentsatz eine gute methodische Qualität.

Offensichtlich und erfreulicherweise tragen die Bemühungen der letzten 20 Jahre zur Verbesserung der komplementärmedizinischen Forschung Früchte. In Deutschland wurden in den 1980er und frühen 1990er Jahren durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung die Förderschwerpunkte «Unkonventionelle Medizinische Richtungen» (UMR) und «Unkonventionelle Mittel in der Krebsmedizin» (UKM) ins Leben gerufen, um die bis dahin mehr «in der freien Wildbahn» betriebene Komplementärmedizin mit universitären Forschungsstrukturen in Kontakt zu bringen und damit eine gegenseitige Befruchtung anzuregen [5]. Im selben Zeitraum nahm der Druck auf die Hersteller phytopharmazeutischer Präparate zu, zulassungsrelevante, qualitativ hochwertige klinische Studien für einen Wirksamkeitsnachweis ihrer Präparate durchzuführen. Diese und weitere Faktoren, wie sicher auch die Gründung dieses Journals, haben zu einem eindrücklichen Qualitätsschub in der komplementärmedizinischen Forschung geführt. In anderen Ländern hat es ähnliche bzw. auch darüber hinausgehende Entwicklungen gegeben, z.B. die Gründung des National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) in den USA, das über einen immensen Forschungsetat verfügt.

Umso bedauerlicher ist es, dass im deutschsprachigen Raum der Ausbau der – wie hier abgebildet – mittlerweile qualitativ

hochrangigen komplementärmedizinischen Forschung nicht öffentlich gefördert wird und die Phytopharmaka-Hersteller, infolge des Herausfallens der meisten Phytopharmaka aus der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen, ebenfalls keine Ressourcen für eine qualitativ gute Fortsetzung der Forschung in der Phytotherapie zur Verfügung stellen können. So ist es mehr als fraglich, ob die von den Autoren am Ende ihrer Arbeit formulierten Implikationen für die künftige Forschung in absehbarer Zeit für die Phytotherapie eingelöst werden können.

Literatur

1 Heusser P, Walach H, Wolf U (Hrsg): Kurzfassungen der HTA-Berichte des Schweizerischen PEK (Programm Evaluation Komplementärmedizin). Forsch Komplementärmed 2006;13(suppl 2):1–45.
2 Meier B: PEK-Symposium in Zürich: Verhaltener Protest der Wissenschaftler. Forsch Komplementärmed 2006;13:125–126.
3 Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Jüni P, Dorig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M: Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. Lancet 2005;366: 726–732.
4 The Lancet (ed): The end of homeopathy. Lancet 2005;366:690.
5 www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/568.php.

Kontaktadresse: Dr. med. Matthias Rostock, Klinik für Tumorbiologie an der Albert-Ludwigs-Universität, Breisacher Str. 117, D-79106 Freiburg, Deutschland, E-mail rostock@tumorbio.uni-freiburg.de

Commentary – Bernhard Uehleke, Berlin

The authors conclude from their comparison of studies with European herbal medicines against other remedies that the quality of studies in Western herbal medicine is superior to conventional medicine (mainly chemical drugs). This result seems surprising as it contrasts the widely held belief that evidence of the effectiveness of herbals is weak and studies in the area are of minor quality.

One major factor regarding the quality of clinical trials, however, is the time of conduction and publication. Based on my experience with chemical and herbal industry over a period of 25 years, I have to mention, that in the past years no publication has been so detailed in aspects of randomisation and allocation of patients. Instead, most publications focussed on clinical outcome parameters, as that was the interest of marketing. Such a restricted publication would not mean that the whole study was of minor quality, if these aspects were given explicitly in the reports for the sponsor and the authorities (and not for the competitors). I would therefore be careful to judge the quality of studies on the basis of an older publication. This issue is a major problem with meta-analyses in general.

Thus, I would strongly consider a matching procedure by year of study conduction/publication, which was not used in the present comparison. Their outline to similar median year of publication and range for herbal medicine and conventional medicine is not sufficient for this point.

The major point of concern in this matched-pair comparison, however, lies in its selection process, which clearly favoured well-investigated herbals, with 63% of trials with the top 6 herbs. The products of these 6 herbs shared a huge volume of sales, *Gingko biloba* (Tebonin®; Schwabe, Karlsruhe, Germany) and standardized *St. John's wort* extracts were among the 10 top sellers of all prescribed pharmaceuticals in Germany. Why should the quality of clinical trials with such a herbal top seller be poorer compared to that of trials with chemical drugs of a much smaller market share? The random selection of conventional matching studies results in a clear contrast: many of the chemical drugs investigated in these studies are quite out-dated, some of them have doubtful efficacy from today's perspective, some of them with very small market shares regarding their respective indication. Regarding the relation of sales and budgets for clinical trials one should consider the market share as a further matching criterion.

If we understand herbal medicine as the full range of 70, 100 or even 200 herbs, the picture changes completely. For most of these herbs there are no studies of higher quality, particularly no studies with a control group. Many of the monographs of Commission E (and also some of ESCOP) have been filed without controlled clinical studies.

If the authors had compared herbal studies and studies on chemicals drugs of equal market shares, the results might have come out in favour of the chemicals. But it may be difficult to find such matching pairs, as indications of Western herbals are often for less severe disorders, minor psychological disorders, and health maintenance for which chemical alternatives are not available. Herbals are rather used for long-term conditions and self treatment but not for acute severe diseases. Chemical drugs with big markets have other indications due to their strong and acute effects. So it seems difficult to avoid a comparison of apples and oranges. Maybe it would be better to invest time and effort in future clinical trials on further herbals instead.

Kontaktadresse: Dr. med. Dr. Bernhard Uehleke, Dep. for Naturopathy, Charité University Medicine Berlin, Immanuel-Krankenhaus, Königstr. 63, D-14109 Berlin, Germany, E-mail b.uehleke@immanuel.de