

Wieder einmal haben wir für Sie im folgenden Journal Club wichtige internationale Studien zu unterschiedlichen Themen zusammengestellt. Zunächst erfolgt die Kommentierung der Metaanalyse zur Homöopathie von Shang et al., der Studie, die wohl für das meiste Aufsehen im komplementärmedizinischen Bereich im Jahre 2005 gesorgt hat und – als wissenschaftliches Novum – im Editorial der publizierenden Zeitschrift gleich mit der Forderung versehen wurde, die gesamte Disziplin der Homöopathie abzuschaffen. Neben dem Kommentar des Erstautors der ebenfalls berühmt gewordenen (aber positiven) Vorgänger-Metaanalyse wird uns ein zweiter Kommentar, nicht zuletzt wegen der nahenden Fussballweltmeisterschaft, ansprechend metaphorisch an das zugrunde liegende Problem heranzuführen. Darüber hinaus berichten wir über eine randomisierte Studie zur Migräneprophylaxe mit Pestwurz sowie über eine Untersuchung zum Potential von Flohsamen in der lipidsenkenden Therapie. Wir wünschen allen Leserinnen und Lesern eine anregende Lektüre.

A. Michalsen, Essen

Homöopathie – nichts als Plazebo?

Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, Dorig 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;366:726–732.

Background: Homoeopathy is widely used, but specific effects of homoeopathic remedies seem implausible. Bias in the conduct and reporting of trials is a possible explanation for positive findings of trials of both homoeopathy and conventional medicine. We analysed trials of homoeopathy and conventional medicine and estimated treatment effects in trials least likely to be affected by bias.

Methods: Placebo-controlled trials of homoeopathy were identified by a comprehensive literature search, which covered 19 electronic databases, reference lists of relevant papers, and contacts with experts. Trials in conventional medicine matched to homoeopathy trials for disorder and type of outcome were randomly selected from the Cochrane Controlled Trials Register (issue 1, 2003). Data were extracted in duplicate and outcomes coded so that odds ratios below 1 indicated benefit. Trials described as double-blind, with adequate randomisation, were assumed to be of higher methodological quality. Bias effects were examined in funnel plots and meta-regression models.

Findings: 110 homoeopathy trials and 110 matched conventional-medicine trials were analysed. The median study size was 65 participants (range ten to 1573). 21 homoeopathy trials (19%) and nine (8%) conventional-medicine trials were of higher quality. In both groups, smaller trials and those of lower quality showed more beneficial treatment effects than larger and higher-quality trials. When the analysis was restricted to large trials of higher quality, the odds ratio was 0.88 (95% CI 0.65–1.19) for homoeopathy (eight trials) and 0.58 (0.39–0.85) for conventional medicine (six trials).

Interpretation: Biases are present in placebo-controlled trials of both homoeopathy and conventional medicine. When account was taken for these biases in the analysis, there was weak evidence for a specific effect of homoeopathic remedies, but strong evidence for specific effects of conventional interventions. This finding is compatible with the notion that the clinical effects of homoeopathy are placebo effects

Kommentar – Klaus Linde, München

Die Publikation der Metaanalyse von Shang et al. hat erhebliche Wellen geschlagen, nicht zuletzt wegen des begleitenden Editorials der Lancet-Herausgeber, in dem diese das Ende der Homöopathie proklamieren [1]. In der Homöopathie-Szene werden erregte Debatten über «Fehler» der Analyse und politisch motivierte Verschwörungen geführt (z.B. [**KARGER**](http://www.lieberton-</p></div><div data-bbox=)

line.com/toc/acm/11/5?cookieSet=1), und die Skeptiker sehen sich in ihrer immer schon eindeutigen Bewertung der Homöopathie einmal mehr bestätigt (www.skeptiker.org).

Die jetzige Diskussion hat ihre Wurzeln nicht zuletzt in den Problemen des Ansatzes der von Kollegen und mir 1997 vorgelegten «positiven» Metaanalyse [2]. In dieser haben wir Studien zusammengeworfen («gepoolt»), die man eigentlich auf keinen Fall zusammenwerfen sollte: zu Komplexmitteln und individueller Mittelverschreibung, zu Muskelkater und Migräne, mit einer Dauer von wenigen Tagen bis zu Jahren und mit völlig unterschiedlichen Zielkriterien. Wir haben die Studien dennoch gepoolt mit dem folgenden Argument: Wenn die häufig geäußerte Hypothese richtig ist, dass alle homöopathischen Interventionen lediglich Placeboeffekte haben, dann sollte – in methodisch sauberen Studien – kein Unterschied zwischen Verum und Placebo beobachtet werden, ganz gleich ob es um Grippe oder Krebs, klassische Homöopathie oder Komplexmittel geht. Allerdings ist auch bei dieser Grundhypothese das Poolen aller Studien problematisch – es könnte sehr wohl sein, dass einzelne homöopathische Interventionen bei bestimmten Indikationen Effekte über Placebo haben, in anderen Situationen jedoch kein (oder sogar ein negativer) Effekt vorhanden ist. Daher untersuchten wir seinerzeit auch entsprechende Subgruppen. Unser Ergebnis von damals lässt sich folgendermassen zusammenfassen: Warf man alle Studien zur Homöopathie zusammen, ergab sich eine eindeutige Überlegenheit gegenüber Placebo. Allerdings waren die Effekte in methodisch besseren Studien deutlich geringer ausgeprägt, und homöopathisch «bessere» Interventionen (z.B. klassische Homöopathie) zeigten im Schnitt keine besseren Effekte als z.B. Komplexmittel. Konsistente Evidenz für Effekte einzelner Interventionen in einzelnen Indikationen konnten wir nicht finden. In der Diskussion unserer Arbeit machten wir auch die Voraussage, dass mit der zunehmenden Zahl methodisch hochwertiger Studien «negative» Ergebnisse häufiger werden dürften, denn einige der alten, extrem positiven und methodisch schwachen Studien erschienen wenig glaubwürdig.

In den vergangenen Jahren hat sich die Methodik von Metaanalysen deutlich weiterentwickelt. Insbesondere wurde klar, dass kleinere Studien häufig überpositive Ergebnisse berichten. Ausserdem konnte durch so genannte Metaregressionsanalysen der Einfluss mehrerer Faktoren (z.B. Qualität, Grösse der Studie, Art der Intervention) gleichzeitig untersucht werden. Bereits kurz nach der Veröffentlichung unserer Ergebnisse machten sich Matthias Egger (aus dessen Team die neue Analyse kommt) und Kollegen daran, unsere Daten (die wir zur Verfügung gestellt hatten) mit verbesserten Methoden zu untersuchen. Es fand nur relativ wenig Beachtung, dass dieses Team bereits 2001 darauf hinwies, dass die positiven Ergebnisse unserer Analyse unter Umständen auch durch eine Mischung verschiedener Biasfaktoren zustande gekommen sein könnten [3]. Das heisst, unsere Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse unserer eigenen Meta-Analyse nicht «kompatibel»

mit der Hypothese seien, dass homöopathische Interventionen ausschliesslich auf Placeboeffekte zurückzuführen seien, war bereits damals so nicht mehr haltbar. Auch wir hatten 1999 bereits darauf hingewiesen, dass unsere 1997er Metaanalyse die Effekte zumindest deutlich überschätzt haben dürfte [4]. Für die nun veröffentlichte Analyse haben Matthias Egger und sein Team das Material selbst nochmals aufgearbeitet, neuere Studien und ausserdem eine «schulmedizinische» Vergleichsgruppe mit einbezogen. Die Idee hinter diesem Schritt war zu überprüfen, ob sich auch in diesem Kontrollset ähnliche Einflüsse von Verzerrungen zeigen würden.

Es gibt eine ganze Reihe methodischer Probleme sowohl in unserer als auch in der Analyse von Shang et al. – eine angemessene Diskussion würde diesen langen Kommentar jedoch noch viel länger machen. Daher sei hier auf den Schlussbericht des Schweizer Programms zur Evaluation der Komplementärmedizin verwiesen (im Internet verfügbar unter www.bag.admin.ch/kv/forschung/d/2005; Schlussbericht_PEK.pdf, S. 82–86), in dessen Rahmen die Arbeit von Shang et al. entstand. Grundsätzlich halte ich die Ergebnisse der Analyse von Shang et al. für hochwertig und valide. Ein über Placebo hinausgehender Effekt ist in den vorhandenen klinischen Studien nicht zweifelsfrei belegt. Um Missverständnisse zu vermeiden: Die Mehrheit der Studien ist nach wie vor positiv, und das zeigen auch Shang et al. Jedoch könnten die positiven Ergebnisse auch durch Verzerrungen begründet sein, und unabhängige Replikationen, die positive Ergebnisse bestätigen, sind immer noch die Ausnahme. Aufgrund der vorliegenden Evidenz aus den analysierten Studien zu schliessen, dass Homöopathie grundsätzlich nur Placeboeffekte hat, erscheint allerdings mehr als gewagt. Es erscheint mir eher so, dass die Autoren aufgrund der geringen Plausibilität der Homöopathie ihr nicht sehr eindeutiges Ergebnis sehr negativ interpretieren.

Äusserst unbefriedigend ist, dass die Darstellung der Ergebnisse in der Publikation bzw. das Fehlen von Zusatzinformation es unmöglich macht, die Ergebnisse selbst nachvollziehen. In Metaanalysen sind die Ergebnisse so zu präsentieren, dass fachkundige Leser den Selektionsprozess nachvollziehen und die Berechnungen selbst nachrechnen können. Gründe für den Ausschluss potenziell relevanter Studien müssen angegeben werden. Für jede in die quantitative Analyse einbezogene Studie sind basale Informationen wie Fallzahl, Indikation, Intervention, Qualitätsindikatoren und die für die Effektmassberechnung verwendeten Rohdaten zu berichten. Entsprechende Empfehlungen hat der Lancet selbst publiziert [5]! Sicher kann man nicht erwarten, dass all diese Details bei einer derart grossen Zahl von Primärstudien mit abgedruckt werden. Auch in unserer 1997er Analyse druckte der Lancet aus Platzgründen nicht alle eingereichten Details. Wenn eine Zeitschrift aber das «Ende» einer ganzen Therapierichtung proklamiert, kann man durchaus verlangen, dass sie zumindest im Internet entsprechende Informationen zugänglich macht. Wenn dieser Kommentar erscheint, sollte dieser Missstand (wenn auch nicht durch den Lancet) ausgeräumt sein:

Matthias Egger und Mitarbeiter haben zugesagt (persönliche Mitteilung 28.11.2005), die Details auf der Instituts-Website www.ispm.ch zugänglich zu machen. Dies ist sicher ein ganz wichtiger Schritt – auch wenn danach womöglich nochmals die ein oder andere Diskussion aufflackern wird.

Die Debatte über die neue Lancet-Metaanalyse sollte aber auch dazu führen, dass diskutiert wird, wie klinische Forschung zur Homöopathie in Zukunft sinnvoll erfolgen kann. Die Lancet-Herausgeber halten das zwar offensichtlich für Zeit- und Geldverschwendung, aber kann man das wirklich so einfach sehen, wenn Homöopathen und ihre zahllosen Patienten das Ende der Homöopathie schlicht ignorieren? Einfach weitermachen wie bisher, ist aber sicher nicht sinnvoll. Walach et al. gehen in einem aktuellen Review detaillierter auf den Forschungsstand und die Perspektiven ein [6]. In einem Editorial in dieser Zeitschrift habe ich bereits meine Ansicht geäußert, dass sich Forschung zu Homöopathie und anderen komplementärmedizinischen Verfahren viel ernsthafter damit auseinander setzen sollte, dass die in der Praxis häufig beobachteten positiven Effekte möglicherweise durch andere Mechanismen ausgelöst werden, als Anwender und Befürworter postulieren [7]. Der ungeliebte Begriff Placebo sollte die komplementärmedizinischen Forscher nicht davon abhalten, die dazugehörigen Phänomene sehr intensiv zu beforschen.

Literatur

- 1 The Lancet: The end of homeopathy. Lancet 2005;366:690.
- 2 Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB: Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Lancet 1997;350:834–843.
- 3 Sterne JAC, Egger M, Davey Smith G: Investigating and dealing with publication and other biases; in: Egger M, Davey Smith G, Altman DG (eds): Systematic Reviews in Health Care. Meta-Analysis in Context. London, BMJ Books, 2001, pp 189–210.
- 4 Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB: Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. J Clin Epidemiol 1999;52:631–6.
- 5 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999;354:1896–900.
- 6 Walach H, Jonas WB, Ives J, van Wijk R, Weingärtner O: Research on homeopathy: state of the art. J Altern Complement Med 2005;11:813–29.
- 7 Linde K: Ist Forschung zur Komplementärmedizin Zeit- und Geldverschwendung? Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2005;12:252–3.

Kommentar – Rainer Lüdtko, Essen

Das Ende des deutschen Fussballs

Die aktuelle Rangliste des europäischen Fussballs weist den deutschen Clubs den fünften Platz zu, knapp gefolgt von den Niederlanden und Portugal. Da der fünfte Platz ein Land dazu berechtigt, drei Vereine in die Champions League zu entsenden, für den siebten Platz aber nur zwei Plätze reserviert sind, hat die Frage, ob in Deutschland oder Portugal der bessere Fussball gespielt wird, sportliche und ökonomische Brisanz.

Daher beauftragte die UEFA (der europäische Fussballverband) kürzlich ein unabhängiges Forschungsinstitut, diese Frage ein für alle Mal zu klären. Dieses Institut entlehnte seine Vorgehensweise der medizinischen Forschung, genauer gesagt der Evidence Based Medicine (EBM), und analysierte die bisher gesammelte Evidenz. Als Grundlage dienten 110 Fussballspiele zwischen deutschen und portugiesischen Mannschaften, allesamt aus den obersten beiden Profiligen beider Länder. Die Ergebnisse waren für (selbsternannte) Fachleute durchaus überraschend: Die deutschen Mannschaften gewannen zwar etwas häufiger als die portugiesischen, eine formale Metaanalyse zeigte aber, dass die Überlegenheit der deutschen Clubs statistisch nicht abzuschließen ist. Auch nicht, wenn man die Spiele mit Beteiligung der Spitzenclubs höher gewichtete als die der Zweitligisten (sog. Metaregression). Die Forscher waren von diesem Ergebnis verwirrt und zweifelten an ihrer Methode. Daher erweiterten sie ihre Fragestellung und versuchten mit der gleichen Methodik wie oben zu überprüfen, ob Spanien (Erster der UEFA-Rangliste) denn den besseren Fussball spiele als Portugal. Auch hier waren die Ergebnisse nicht eindeutig, wenn man alle 110 Spielpaarungen zwischen spanischen und portugiesischen Proficlubs in die Analyse einbezog. Daher ging man andere Wege und konzentrierte sich ausschliesslich auf die wenigen Paarungen der absoluten Spitzenmannschaften aus den drei Ländern. Nun endlich gelang der statistische Nachweis, dass in Spanien der bessere Fussball als in Portugal gespielt wird. Für Deutschland gelang dieser Nachweis aber immer noch nicht, und so schlossen die Forscher, es gebe keine deutsche Profimannschaft, die besseren Fussball spiele als eine portugiesische, insbesondere sei Bayern München nicht besser als der FC de Vicela (kickt mittelmässig erfolgreich in der zweiten portugiesischen Liga). Ein Fussballfachmagazin ging noch einen Schritt weiter, es proklamierte das Ende des deutschen Fussballs und forderte die Bundesligisten in einem Leitartikel auf, ihren Fans schonungslos klarzumachen, dass ein deutscher Club niemals mehr die Champions League gewinnen werde.

Sie halten diese hypothetische und völlig frei erfundene Geschichte für eine Posse und glauben, weder seriöse Forscher noch renommierte Sportmagazine würden sich aufgrund der Datenlage jemals zu solch einer Einschätzung und Prognose hinreissen lassen? Nun, vermutlich haben Sie Recht! Und dennoch ist diese Geschichte so ähnlich passiert! Nur nicht im Bereich des europäischen Spitzenfussballs, sondern in der Medizin. Die Rolle der deutschen Mannschaften übernahm hier die Homöopathie, Portugal spielte als Placebo und als Ranglistenenerster wurde statt Spanien die Schulmedizin auserkoren. Die Forschungen wurden vom Institut für Sozialmedizin der Universität Bern durchgeführt [1], als Sportmagazin musste der Lancet herhalten.

Tatsächlich hat der Lancet das «Ende der Homöopathie» verkündet [2] und zwar auf der Basis einer Datenlage, die nicht wesentlich anders ist als in unserem Fussballbeispiel. Letzteres deckt die Schwächen des Papers schonungslos auf: die drama-

tische, bis ins Absurde reichende Überinterpretation der Daten. Diese endet beim Lancet, beginnt aber schon bei den Autoren des Papers. Letztere vernachlässigen nicht nur den Grundsatz, vom fehlenden Wirksamkeitsnachweis niemals auf die Wirkungslosigkeit zu schliessen (absence of evidence is not evidence of absence [3]), sie verallgemeinern auch vom Durchschnitt auf den Einzelfall (von der durchschnittlichen Fähigkeit aller deutschen und portugiesischen Fussballmannschaften auf den Vergleich Bayern München gegen FC Vicela).

Dieser Fehlschluss ist, wie gezeigt, besonders dramatisch, wenn die untersuchte Intervention extrem heterogen ist, was bei der Homöopathie zweifellos der Fall ist. Kein Homöopath wird ernsthaft annehmen, dass die Überlegenheit einer homöopathischen Arznei über Placebo unabhängig von der gewählten Arznei, der homöopathischen Herangehensweise (klassisch, isopathisch, nach bewährter Indikation, über Komplexmittel), der Häufigkeit oder der Potenz der Verordnung oder gar der medizinischen Indikation (in die Metaregression wurden Studien zur Prävention des Muskelkaters ebenso eingeschlossen wie solche zur Behandlung des kindlichen Asthmas oder verschiedener rheumatischer Erkrankungen). Und auch die Daten selbst sprechen eine klare Sprache. Der Heterogenitätsindex I^2 aller 110 Homöopathiestudien liegt bei 65%, ein Wert, wie er üblicherweise in Metaanalysen selten erreicht wird. Für solche Situationen wird allgemein empfohlen, die Finger von einer Metaanalyse zu lassen [4].

Da hilft denn auch der Hinweis nicht, die Schulmedizin (Spanien) habe sich gegenüber Placebo (Portugal) als überlegen erwiesen: Für den Vergleich von Homöopathie (Deutschland) und Placebo (Portugal) ist dieses gänzlich unbedeutend. Zumal, der Formallogik folgend, auch für die Schulmedizin nur bewiesen werden konnte, dass sie mindestens eine Intervention hat, die Placebo überlegen ist, sprich: es gibt mindestens einen spanischen Verein, der besser Fussball spielt als ein portugiesischer, z.B. Real Madrid und Vittoria Guimares.

Auch die Restriktion, sich in der Analyse auf die Begegnungen der Spitzenmannschaften zu beschränken, ist nicht wirklich hilfreich: sie sagt nichts darüber, wie die Kräfteverhältnisse in der zweiten Liga verteilt sind, d.h. sie kann nichts über die zugrunde liegende Fragestellung (die den gesamten deutschen und portugiesischen Fussball betraf) aussagen; es wird weit über den erlaubten Bereich extrapoliert. Auf die Shang'sche Metaanalyse bezogen heisst das: aus der Tatsache, dass sich homöopathische Arzneien in den 8 besten Studien (solche mit hoher interner Validität und grossen Fallzahlen) gegenüber Placebo nicht als überlegen gezeigt haben, kann nicht unmittelbar auf die Arzneien und die Indikationen geschlossen werden, die nicht in diesen Studien untersucht wurden. Dieses würde zumindest voraussetzen, dass die untersuchten Studien repräsentativ für die homöopathische Behandlungspraxis sind. Hier bestehen aber deutliche Zweifel – die Indikationen, die in randomisierten Therapiestudien untersucht worden sind, entsprechen nur selten denen, die in der täglichen homöopathischen Praxis vorkommen [5].

Mein Fazit aus der Shang'schen Metaanalyse ist daher Folgendes: Die Arbeit von Shang et al. ist nicht mehr und nicht weniger als ein wichtiger Mosaikstein innerhalb eines grossen Puzzles zu der Frage, ob die Homöopathie eine spezifisch wirksame Therapie ist oder nicht. Sie nutzt eine moderne statistische Methodik, die wie jede Methode ihre Grenzen hat. Diese Grenzen werden dann besonders deutlich, wenn extrem heterogene Studien in einer Analyse zusammengefasst werden. Somit sind die Schlussfolgerungen der Autoren, und erst recht die des Lancet, nicht durch die Methode gedeckt. Dieses sollte die Homöopathen allerdings nicht davon abhalten, ihre Position grundsätzlich neu zu überdenken und zu definieren, welchen Stellenwert die spezifische Wirksamkeit der homöopathischen Arznei im komplexen Zusammenspiel der verschiedenen Komponenten einer homöopathischen Therapie wirklich einnehmen kann.

Literatur

- 1 Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, Dorig 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(9487):726–32.
- 2 The Lancet (ed): The end of homoeopathy. *Lancet* 2005;366(9487):690.
- 3 Altman DG, Bland JM: Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311(7003):485.
- 4 Higgins J, Green S (eds): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.4. Chichester, Wiley, 2005.
- 5 Becker-Witt C, Lüdtkke R, Weissshuhn TE, Willich SN: Diagnoses and treatment in homeopathic medical practice. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004;11(2):98–103.

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

Kontaktadressen:

PD Dr. med. Klaus Linde, Zentrum für naturheilkundliche Forschung, Technische Universität München, Kaiserstr. 9, 80801 München, Deutschland, E-mail Klaus.Linde@lrz.tum.de
Dipl. Stat. Rainer Lüdtkke, Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Am Deimelsberg 36, 45276 Essen, Deutschland, E-mail r.luedtke@carstens-stiftung.de

Pestwurz – eine nebenwirkungsarme Migräneprophylaxe?

Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, Wilks K, Mauskop A: Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004;63:2240–2244.

Objective: To evaluate the clinical efficacy of a standardized special root extract from the plant *Petasites hybridus* as a preventive therapy for migraine.

Methods: This is a three-arm, parallel-group, randomized trial comparing *Petasites* extract 75 mg bid, *Petasites* extract 50 mg

bid, or placebo bid in 245 patients with migraine. Eligible patients met International Headache Society criteria for migraine, were ages 18 to 65, and had at least two to six attacks per month over the preceding 3 months. The main outcome measure was the decrease in migraine attack frequency per month calculated as percentage change from baseline over a 4-month treatment period.

Results: Over 4 months of treatment, in the per-protocol analysis, migraine attack frequency was reduced by 48% for Petasites extract 75 mg bid ($p = 0.0012$ vs placebo), 36% for Petasites extract 50 mg bid ($p = 0.127$ vs placebo), and 26% for the placebo group. The proportion of patients with a $\geq 50\%$ reduction in attack frequency after 4 months was 68% for patients in the Petasites extract 75-mg arm and 49% for the placebo arm ($p < 0.05$). Results were also significant in favor of Petasites 75 mg at 1, 2, and 3 months based on this endpoint. The most frequently reported adverse reactions considered possibly related to treatment were mild gastrointestinal events, predominantly burping.

Conclusions: Petasites extract 75 mg bid is more effective than placebo and is well tolerated as a preventive therapy for migraine. Petasites 50 mg PO bid was not significantly more effective than placebo on the primary study endpoints.

Kommentar – Marcus Bäcker, Essen

Die in der prophylaktischen Behandlung der Migräne zur Verfügung stehenden konventionellen, medikamentösen Therapieoptionen treffen aufgrund ihres Nebenwirkungspotentials häufig auf wenig Gegenliebe bei den Patienten. Diese Erfahrung muss der Grund dafür gewesen sein, dass sich eine Arbeitsgruppe von deutschen und amerikanischen Neurologen zusammengefunden hat, um die Wirksamkeit von *Petasites hybridus* (Pestwurz) für die prophylaktische Behandlung der Migräne zu untersuchen.

Die multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie erfüllt mit 245 eingeschlossenen Patienten und einem dreiarmligen Studiendesign (Placebo vs. 50 mg Petasites Extrakt vs. 75 mg Petasites Extrakt) qualitativ hochwertige methodische Kriterien. Studienziele waren neben der Testung der Wirksamkeit von Pestwurz gegenüber Placebo die Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie des Nebenwirkungsprofils der Behandlung. Die Aussage der Studie ist «straight forward»: Pestwurzextrakt in einer Dosierung von 75 mg pro Tag ist signifikant wirksamer als Placebo und führt für einen Beobachtungszeitraum von 4 Monaten neben gelegentlichem Aufstossen zu keinen relevanten unerwünschten Wirkungen (auch Laborparameter inkl. Leber-Transaminasen sowie arterieller Blutdruck und Herzfrequenz wurden untersucht). Die klinische Wirksamkeit (Reduktion der Migräneattacken um 48%) liegt auf dem Niveau der konventionellen Prophylaktika. Pestwurzextrakt in einer Dosis von 50 mg hingegen zeigt keine der Placebogabe überlegene Wirksamkeit. Die Wirkme-

chanismen von *Petasites hybridus* sind bisher nur wenig erforscht. Hinweise existieren für antiinflammatorische Effekte, deren Ansatzpunkt die im Rahmen der Migräneattacke stattfindende perivaskuläre, neurogene Entzündung sein könnte. Eine Arbeitsgruppe um Fiebich und Mitarbeiter aus Freiburg [2005] fand kürzlich Hinweise für eine Cox 2 Hemmung durch den Pestwurzextrakt.

Kritisch zu betrachten ist, dass das Follow-up der Studie auf 4 Monate beschränkt war. Weitere Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum (≤ 1 Jahr) sind daher notwendig. Es ist denkbar, dass unerwünschte Wirkungen erst mit einer längeren Einnahmedauer auftreten. Wie die Autoren anführen, spricht allerdings die Rate von 0,02% an berichteten unerwünschten Wirkungen in Relation zur Verbreitung der Pestwurzpflanze (geschätzte Einnahme durch zirka 500 000 Patienten seit 1992) für eine sehr gute Verträglichkeit.

Zusammenfassend deutet die vorliegende Studie darauf hin, dass Pestwurz in einer Dosierung von 75 mg pro Tag eine wirksame und vermutlich nebenwirkungsarme Alternative zu den konventionellen medikamentösen Prophylaktika bietet. Im Kontext eines multimodalen, integrativen Behandlungskonzeptes könnte *Petasites hybridus* daher in Zukunft einen festen Platz einnehmen.

Adresse für Sonderdrucke: Dr. R.B. Lipton, Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, 1165 Morris Park Ave., Rousso Bldg., Rm. 332, Bronx, NY 10461, USA, E-mail rlipton@aecom.yu.edu

Kontaktadresse: Dr. Marcus Bäcker, Kliniken Essen-Mitte, Abteilung für Innere Medizin V, Naturheilkunde und Integrative Medizin. Lehrstuhl für Naturheilkunde der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach Stiftung an der Universität Duisburg-Essen. Am Deimelsberg 34a, 45276 Essen, Deutschland, E-mail marcus.baecker@uni-essen.de

Flohsamen – zur Cholesterinsenkung geeignet?

Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A: Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. Arch Intern Med 2005;165:1161–1166.

Background: Soluble fiber supplements are recommended to reduce levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). We evaluated the LDL-C-lowering effect of psyllium husk added to low-dose simvastatin therapy.

Methods: In a 12-week blinded placebo-controlled study, patients were randomized to receive 20 mg of simvastatin plus placebo, 10 mg of simvastatin plus placebo, or 10 mg of simvastatin plus 15 g of psyllium (Metamucil) daily. Levels of total cholesterol, LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B were determined after 4 and 8 weeks of treatment.

Results: The study group comprised 68 patients. All treatments were well tolerated, and after 8 weeks the mean LDL-C levels

in the group receiving 10 mg of simvastatin plus placebo fell by 55 mg/dL (1.42 mmol/L) from baseline, compared with 63 mg/dL (1.63 mmol/L) in the group receiving 10 mg of simvastatin plus psyllium ($p = 0.03$). The mean lowering of LDL-C in the group receiving 20 mg of simvastatin plus placebo was the same as that in the group receiving 10 mg of simvastatin plus psyllium. Similar results were seen for apolipoprotein B and total cholesterol. No significant changes from baseline triglyceride or high-density lipoprotein cholesterol levels occurred.

Conclusions: Dietary psyllium supplementation in patients taking 10 mg of simvastatin is as effective in lowering cholesterol as 20 mg of simvastatin alone. Psyllium soluble fiber should be considered as a safe and well-tolerated dietary supplement option to enhance LDL-C and apolipoprotein B lowering.

Kommentar – Ursel Wahrburg, Münster

In der Studie von Moreyra et al. wurde der Cholesterin senkende Effekt von Psyllium, einem aus *Plantago ovata* (Familie der Wegerichgewächse) gewonnenen löslichen Ballaststoff («Flohsamen»), in Kombination mit dem Lipidsenker Simvastatin untersucht. Dabei konnte mit der Kombination von 10 mg/Tag Simvastatin plus 15 g Psyllium etwa die gleiche Senkung von LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B erzielt werden wie mit 20 mg Simvastatin allein. Aufgrund ihrer Ergebnisse empfehlen die Autoren die genannte Kombination als sichere Therapieoption, um damit Dosierung und mögliche Nebenwirkungen des Statins reduzieren zu können. An dieser Schlussfolgerung sind jedoch Zweifel angebracht.

Die Gabe von Psyllium hat sich in den letzten Jahren insbesondere zur diätetischen Behandlung von Obstipation bewährt. Dabei ist Psyllium anderen Ballaststoffkonzentraten (z.B. Weizenkleie) aufgrund guter Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen und gilt mittlerweile als «Ballaststoff der Wahl». In der vorliegenden Studie wird ebenfalls von nur geringen Nebenwirkungen und guter Compliance bei der Psyllium-Einnahme berichtet, bei der die Patienten dreimal täglich je 5 g Psyllium, gelöst in 200 ml Wasser zu sich nehmen mussten. Bei der Bewertung der Compliance muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich hier lediglich um eine 8-wöchige Intervention handelte. Cholesterin senkende Massnahmen aber sind in der Regel als Dauertherapie durchzuführen, und vor dem Hintergrund, dass über Jahre oder gar Jahrzehnte zu jeder Mahlzeit ein Glas des aromatisierten Ballaststoffkonzentrats getrunken werden muss, ist an der erforderlichen

Langzeitcompliance doch erheblich zu zweifeln. Erschwert wird die Compliance weiterhin dadurch, dass – auch laut Herstellerangaben – zusätzlich zu jeder Einnahme ein weiteres Glas Wasser getrunken werden sollte. Erstaunlicherweise wird in der Publikation auf diesen ballaststoffbedingten erhöhten Flüssigkeitsbedarf nicht hingewiesen.

Bei längerfristiger Gabe von Psyllium (bis zu 1 Jahr) wird über eine herabgesetzte Bioverfügbarkeit verschiedener Nahrungsinhaltsstoffe, allen voran Eisen, Calcium sowie Zink und Vitamin B₁₂ berichtet. Zwar wird die klinische Relevanz dieser verminderten Nährstoffverfügbarkeit bislang allenfalls als gering erachtet, es liegen allerdings auch keine Daten über eine jahre- oder jahrzehntelange Einnahme von Psyllium vor. Daher ist nicht auszuschliessen, dass eine kurz- oder mittelfristig eher bedeutungslose Verminderung der Nährstoffbioverfügbarkeit bei einigen Mineralstoffen und Vitaminen langfristig doch zu klinisch relevanter Unterversorgung führen könnte. Ausserdem ist bislang ungeklärt, ob und in welchem Ausmass die Psylliumgabe die Verfügbarkeit gleichzeitig eingenommener Medikamente, die ja bei KHK-Risikopatienten zumeist erforderlich ist, beeinträchtigt.

Darüber hinaus besitzt Psyllium ein gewisses, wenngleich geringes allergenes Potential. Eine neuere Studie fand bei Patienten mit Adenokarzinom des Kolons nach Psyllium-Supplementation entgegen der Erwartung eine höhere Rezidivrate in der Psyllium- als in der Placebo-Gruppe. Auch dieser Befund spricht eher für Zurückhaltung bei langfristiger, regelmässiger Psyllium-Supplementation, bis weitere Ergebnisse vorliegen. Nicht zuletzt sei auch auf die Kosten der Ballaststoffeinnahme hingewiesen, die sich für die empfohlene Dosierung auf zirka 1 Euro pro Tag belaufen und vom Patienten selbst zu tragen sind.

Insbesondere angesichts der ungeklärten Fragen zur Langzeitsicherheit einer täglichen Psylliumgabe in der verwendeten hohen Dosierung und der in Frage zu stellenden Langzeitcompliance scheint die von den Autoren ausgesprochene Empfehlung der Kombination von Simvastatin plus 15 g Psyllium als sichere und allgemeine Therapieoption zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte derzeit nicht gerechtfertigt.

Adresse für Sonderdrucke: Dr. Abel Moreyra, 125 Paterson Street, UMDNJ-RWJ Medical School, New Brunswick, NJ 08901, USA, E-mail abel.moreyra@rwjuh.edu

Kontaktadresse: Prof. Dr. Ursel Wahrburg, Fachhochschule Münster – Fachbereich Ökotrophologie, Josefstrasse 2, 48151 Münster, Deutschland, E-mail uwahrburg@FH-Muenster.de