Ergebnisse universitärer Forschung in der Naturheilkunde: Klinische Phytotherapie

Jörg Melzer^{a,b}

^aInstitut für Psychogene Erkrankungen, Centrum für Gesundheit, AOK Nordost, Berlin, Deutschland;

^bInstitut für komplementäre und integrative Medizin, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Schlüsselwörter

Naturheilkunde · Komplementärmedizin ·
Evidenzbasierte Medizin, EbM · Klinische Phytotherapie ·
Universitäre Forschung · Chronische Erkrankungen · Phytotherapie

Zusammenfassung

Das Spektrum universitärer Forschung in der Naturheilkunde/Komplementärmedizin wird anhand klinischer Phytotherapie bei Patienten mit chronischen Erkrankungen aufgezeigt. Methoden der Evidenzbasierten Medizin (EbM) werden angewandt (Metaanalyse, randomisierte kontrollierte Studie (RCT), Beobachtungsstudie), um sowohl die Wirksamkeit und Sicherheit pflanzlicher Extrakte als auch die Kombinationsbegründung und Konfounder in Studien zu pflanzlichen Arzneimitteln zu untersuchen: Zwei Metaanalysen zeigen – bei der Reanalyse der Rohdaten nach Intention-to-treat-Prinzip – eine signifikante und klinisch relevante Reduktion, zum einen gastrointestinaler Symptome durch das Kombinationspräparat STW5 bei 273 Patienten mit funktioneller Dyspepsie und zum anderen der krankheitsspezifischen Mortalität bei 602 Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose durch das Monopräparat Silymarin – jeweils im Vergleich zu Placebo. Zwei RCTs zeigten i) bei 204 Patienten mit Fingergelenkspolyarthrose unter topischer Anwendung eines Arnika-Gels keine signifikante Unterlegenheit im Vergleich zu einem nicht-steroidalen Antirheumatikum bezüglich Schmerz sowie Handfunktion und ii) bei 182 Patienten mit somatoformen Störungen mit der Behandlung durch das Kombinationspräparat Ze 185 (4 Pflanzenextrakte) im Vergleich zur 3er-Kombination und Placebo eine signifikante Reduktion depressiver und ängstlicher Symptome. Eine Beobachtungsstudie mit 1541 ambulanten Patienten mit unipolaren leicht- bis mittelgradigen depressiven Episoden ergab, ähnlich wie bei synthetischen Antidepressiva, eine negative Assoziation zwischen Erkrankungsdauer, Symptomstärke und Erkrankungsalter mit dem Outcome. Je nach klinischer Fragestellung eignen sich verschiedene Methoden der EbM zur Untersuchung pflanzlicher Extrakte hinsichtlich der eingangs erwähnten Aspekte.

© 2017 S. Karger GmbH, Freiburg

Gekürzte Fassung der kumulativen Habilitationsschrift «Klinische Forschung in der Naturheilkunde/Komplementärmedizin am Beispiel der Phytotherapie». Universität Zürich, 2016.

Keywords

Naturopathy · Complementary medicine ·
Evidence-based medicine, EBM · Clinical phytotherapy ·
University research · Chronic diseases · Herbal medicine

Summary

Results of University Research in Naturopathy: Clinical Phytotherapy

The range of university research in naturopathy/complementary medicine is shown by examples of clinical phytotherapy in patients with chronic diseases. Methods of evidence-based medicine (EBM) are turned into practice to analyze the efficacy and safety of herbal preparations as well as a rationale for the combination of extracts or for confounders in trials with herbal drugs: Due to the re-analysis of raw data according to the intention-to-treat principle, two meta-analyses showed a significant and clinically relevant reduction on the one hand of gastrointestinal symptoms in 273 patients suffering from functional dyspepsia, treated with the combination preparation STW5, and on the other hand of disease-specific mortality in 602 patients suffering from alcohol-toxic liver cirrhosis and being treated with the mono-preparation silymarin – both in comparison with placebo. Two randomized controlled trials (RCT) – one using a topical arnica gel, the other tablets of a combination of four extracts – made clear that in the former no significant inferiority could be found regarding pain reduction and hand function when compared with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in 204 patients suffering from polyarthrosis of the finger joints. In the latter, depressive and anxious symptoms were significantly reduced in 182 patients with somatoform disorders when treated with the combination of 4 extracts (Ze 185) compared to 3 extracts or to placebo. An open trial with 1,541 outpatients suffering from unipolar mild-to-moderate depressive episodes yielded, as comparable to findings with synthetic antidepressants, a negative association with disease duration, severity as well as duration of symptoms. According to the clinical question, different methodological approaches in EBM are useful to analyze herbal extracts with respect to the above-mentioned factors.

Einleitung

Komplementärmedizin und Naturheilkunde sind weltweit Bestandteil traditioneller Medizin- und Gesundheitssysteme [1]. Aus Sicht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die «traditional medicine» [2] vor allem in Ländern der Südhemisphäre ein primäres medizinisches Versorgungssystem. In Ländern der Nordhemisphäre (z.B. Europa [3, 4], USA [5]) wird traditionelle Medizin vor allem ergänzend zu etablierten Therapien bei Patienten mit chronischen Erkrankungen (z.B. psychiatrische [6], onkologische [7], rheumatische [8]) angewandt und gehört zur Alltagspraxis für Patienten [9] und behandelnde Ärzte [10].

Die bessere Einbindung von Komplementärmedizin und Naturheilkunde in universitäre Forschungsstrukturen erfolgte mit der Einrichtung von Lehrstühlen für Naturheilkunde (z.B. Berlin 1989, Zürich 1994) oder Stiftungslehrstühlen bzw. Stiftungsprofessuren für Naturheilkunde (z.B. Rostock 2002, Essen 2003, Berlin 2009, München 2010) und Komplementärmedizin (z.B. Exeter 1993, Berlin 2008, Bern 2014) [11]. In der Komplementärmedizin und Naturheilkunde führen kulturelle, geographische, sozio-kulturelle und gesundheitsökonomische Bedingungen zu einer Varianz in Praxis und Forschung (z.B. Europa [12], USA [5]). In den letzten 15 Jahren dominierten die Methoden der Evidenzbasierten Medizin (EbM) die medizinische Forschung. Dies half im Gebiet der Komplementärmedizin, den Abstand zwischen traditioneller Alltagspraxis und Forschungsevidenz gemäss der EbM zu verringern.

Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht zu verschiedenen klinischen Studien, die am Universitätsspital Zürich im ehemaligen Institut für Naturheilkunde (jetzt Institut für komplementäre und integrative Medizin) durchgeführt wurden. Sie alle verbindet, dass sie mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen der EbM durchgeführt wurden (Metaanalyse, randomisierte kontrollierte Studie (RCT), Beobachtungsstudie), um spezifische Fragestellungen zu pflanzlichen Arzneimitteln zu beantworten. Einer der Mitbegründer der EbM, David Sackett, fasst drei Kernaspekte im Prozess evidenzbasierter Entscheidungsfindung für eine therapeutische Intervention zur Behandlung eines individuellen Patienten zusammen: «EbM is ... the integration of 1. best research evidence with, 2. clinical expertise and 3. patient values» [13, 14]. Dies verdeutlicht, dass eine EbM-orientierte Therapieentscheidung gleichermaßen auf drei komplexen Kriterien beruht. Ebenso verwies Sackett darauf, dass bei der Evidenz nicht nur RCTs und Metaanalysen, sondern je nach Forschungsfrage auch Beobachtungsstudien zum Methodenkanon der EbM zählen [14]. Lange lag der Fokus jedoch auf dem sogenannten «Goldstandard», den RCTs. Mittlerweile werden aber die methodischen Vor- und Nachteile verschiedener Studiendesigns zwecks angemessener Anwendung reflektiert [15,

16] – etwa die hohe interne Validität von RCTs bei Fragen zur spezifischen Wirksamkeit der Intervention oder die hohe externe Validität durch Beobachtungsstudien bzw. offene Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit unter praxisrelevanten Alltagsbedingungen und Identifizierung von Konfoundern. Auch die Cochrane Collaboration sieht neben RCTs inzwischen den zusätzlichen Nutzen von Beobachtungsstudien im Sinne einer gewichteten klinischen Evidenz (Berücksichtigung verschiedener Studientypen mit interner/externer Validität) [17, 18].

Methode

In dieser Übersichtsarbeit werden drei unterschiedliche methodische Vorgehensweisen der EbM (Metaanalyse, RCT, Beobachtungsstudie) vorgestellt, die jeweils zur Analyse spezieller Fragestellungen (Wirksamkeit und Sicherheit, pharmakologische Kombinationsbegründung, Konfounder) in der klinischen Anwendung pflanzlicher Extrakte angewandt werden. Die jeweils eingesetzte Statistik wird bei den einzelnen Studien im Text genannt.

Metaanalysen zur Evidenz eines pflanzlichen Kombinations- und eines Monopräparats

Die methodische Herausforderung einer Metaanalyse besteht vor allem darin, bereits bei der Wahl der Einzelstudien Auswahlkriterien zu definieren, die ein möglichst homogenes Kollektiv an Studien für das Pooling der Daten ermöglichen, wie z.B. ein vergleichbares Studiendesign sowie gleiche Intervention und primäre Zielparame-ter in den Einzelstudien fordert die Ausgangslage eines Post-ex-hoc-Ansatzes bei Metaanalysen gelegentlich weitere methodische Anpassungen. Diese sind notwendig, weil z.B. seit der Publikation der Einzelstudien neue Regularien oder Evaluationsmethoden bzw. Standards für klinische Studien zur Verfügung stehen. Exemplarisch lässt sich dies an der folgenden Metaanalyse verdeutlichen, deren Ziel es war, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der komplexen pflanzlichen 9er-Kombination (Tab. 1) (STW5; Handelsname in der Schweiz: Iberogast) bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie zu evaluieren.

Die bisherige Forschungsevidenz zeigte die für Metaanalysen typische Ausgangslage, dass die Ergebnisse der Einzelstudien inkonsistent blieben. Hinsichtlich Studiendesign (randomisiert, placebokontrolliert) und Intervention (Tagesdosis, Behandlungsdauer) waren die Studien zwar homogen, aber bezüglich des Messinstruments und der Auswertungskriterien waren Anpassungen (Summenscore für gastrointestinale Symptome (GIS) versus «most bothersome symptom») wichtig.

Tab. 1. Spezifikation der einzelnen Arzneipflanzenextrakte pro ml der verbrauchsfertigen Tinktur

Drogenextrakt	Drogen-Extrakt-Verhältnis (DEV)	Botanische Arzneipflanzenbezeichnung
0,2 ml Kamillenblüte	1:2–4	<i>Matricaria recutita</i> L.
0,15 ml Bittere Schleifenblume	1:1,5–2,5	<i>Iberis amara</i> L.
0,1 ml Angelikawurzel	1:2,5–3,5	<i>Angelica archangelica</i> L.
0,1 ml Kümmelfrüchte	1:2,5–3,5	<i>Carum carvi</i> L.
0,1 ml Mariendistelfrüchte	1: 2,5–3,5	<i>Cardum marianum</i> L.
0,1 ml Melisseblätter	1:2,5–3,5	<i>Melissa officinalis</i> L.
0,1 ml Schöllkraut	1:2,5–3,5	<i>Chelidonium majus</i> L.
0,1 ml Süssholzwurzel	1:2,5–3,5	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.
0,05 ml Pfefferminzblätter	1:2,5–3,5	<i>Mentha × piperita</i> L.

Eine Reanalyse der Rohdaten (einzelne Patientendaten) nach heute gültigen Standards gemäss des Intention-to-treat (ITT)-Ansatzes war notwendig, um ein robustes Resultat zu erzielen. Dies war sinnvoll, da alle eingeschlossenen Studien vor Inkrafttreten der ICH- und GCP (Good Clinical Practice)-Richtlinien durchgeführt wurden und die Metaanalyse nicht von veralteten Kriterien abhängig sein sollte. Dieser Ansatz wird mitunter im Rahmen der EbM gefordert [21], wenn er auch der Prämisse, möglichst viele Studien zur Metaanalyse einzuschliessen, widerläuft [22]. Die Notwendigkeit, anhand der bestehenden Datenlage, etwa bei geringer Studienanzahl, dennoch Aussagen zur Evidenz zu treffen, betont Sackett [14]; sie wird unter anderem auch von der Cochrane Collaboration beachtet [23, 24]. Die notwendigen Rohdaten der einzelnen Studien stellten uns die Autoren bzw. der Hersteller für die untersuchten Parameter im Rahmen der Metaanalyse zur Verfügung.

Eine Herausforderung für die Evaluation ergab sich daraus, dass zum Zeitpunkt der einzelnen Studien weder allgemein akzeptierte Kriterien zum Symptomkomplex der funktionellen Dyspepsie vorlagen noch ein validiertes Messinstrument für die GIS existierte. Die entsprechende Klassifikation der ROME-Kriterien wurde erst 2000 definiert. Da sich aber in den eingeschlossenen Studien die untersuchten GIS qualitativ mit den zum Zeitpunkt der Metaanalyse gültigen ROME-I-Kriterien deckten, war diese Evaluation gerechtfertigt. Bei GIS ist die Diskussion über die Aussagekraft von Summenscores wegen der Nivellierung der Ausprägung einzelner Symptome berechtigt. Daher wählten wir, bei Zugriff auf die Rohdaten, für die Auswertung eine Analyse entsprechend des «most bothersome symptom» für jeden einzelnen Patienten [25]. Wir waren so in der Lage, eine beschwerdeorientierte Aussage zur Wirksamkeit von STW5 bei einzelnen Symptomen der funktionellen Dyspepsie zu treffen.

Das Ergebnis der Metaanalyse zeigt anhand der gepoolten Daten nach 4-wöchiger Behandlung der Patienten mit 3 × täglich 20 Tropfen eine signifikante Reduktion ($p < 0,01$) des jeweils «most bothersome symptom» von sehr starken/starken Beschwerden hin zu leichten/keinen Be-

schwerden in der Verumgruppe ($n = 138$) im Vergleich zu Placebo ($n = 135$). Die Regressionsanalyse ergab ferner, dass die Behandlung signifikant 6 von 10 der im GIS-Score erfassten Symptome reduzierte: Säureregurgitation, epigastrischer Schmerz, abdominelle Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen und retrosternale Beschwerden; jeweils $p < 0,001$ [26]. Zusätzlich wurde anhand der gepoolten Daten die klinisch relevante Frage untersucht, bei wie vielen Patienten nach Abschluss der Behandlung das «most bothersome symptom» noch sehr stark/stark ausgeprägt war. Dies war bei 26% der Patienten in der Placebo- und nur bei 7% in der Verumgruppe der Fall (Gruppenunterschied 19%; $p < 0,001$; Odds Ratio (OR): 0,22; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,11–0,47).

Zur Analyse der Verträglichkeit wurde zusätzlich zu den gepoolten Daten noch eine Vergleichsstudie zwischen STW5 und Cisaprid hinzugezogen, um eine grössere Gesamtpatientenzahl ($n = 433$) überblicken zu können. Im gesamten Patientenkollektiv traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Für nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse war die Inzidenz in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Somit kann das pflanzliche Kombinationspräparat bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie – für die bislang keine Standardtherapie zur Verfügung steht – als komplementärmedizinische Behandlungsoption zur Symptomreduktion angesehen werden. Das phytotherapeutische Medikament wurde unter anderem aufgrund dieser Evidenz in der Schweiz zugelassen. Ein vergleichbares Ergebnis wurde in einer Metaanalyse einer zweiten Forschungsgruppe – allerdings nur anhand der publizierten Daten [27] – und in einer neuen RCT von einer dritten Forschungsgruppe gefunden [28].

Abschliessend gilt zu bedenken, dass die jeweilige Tagesdosis der neun Arzneidrogen im Kombinationspräparat niedrig ist. So liegt nämlich die Tagesdosis für die Anwendung der einzelnen Arzneidrogen als Monopräparat, gemäss der als wirksam beschriebenen Tagesdosis in Arzneipflanzenmonographien – z.B. der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) [29], wesentlich höher. Insofern sind pflanzliche Gemische und Kom-

binationspräparate auch unter dem Aspekt der Netzwerkpharmakologie zu betrachten. Diese legt nahe, die Kombination der niedrig dosierten Einzeldrogen – als pflanzliches Vielstoffgemisch – mit eigenem Wirkstoffcharakter zu verstehen [30–32]. Eine Reihe experimenteller Untersuchungen liegt mittlerweile zur Summation der Wirkungen der einzelnen Extrakte von STW5 vor [33–36]. Diese Metaanalyse trägt somit von klinischer Seite wesentlich zur Klärung der Wirksamkeit des phytotherapeutischen Kombinationspräparates bei.

Doch auch wenn eine Metaanalyse direkt keine methodische Anpassung – wie oben dargelegt – benötigt, finden sich munter Einschränkungen, die zu Empfehlungen für künftige Studien führen, um die Evidenz zu verbessern. Dies zeigt eine zweite, nun folgende Metaanalyse [37]: Die experimentelle Forschung mit phytotherapeutischen Zubereitungen aus der Mariendistel (*Silybum marianum*) bzw. ihren Früchten zeigt eine Vielzahl biologischer Effekte (z.B. hepatoprotektive Wirkung aufgrund Regulierung der Zellmembranpermeabilität, Reduktion der Lipidperoxidation, aber auch immunmodulierende, chemoprotektive und antikanzerogene Effekte) [38].

In klinischen Studien wird meist ein standardisiertes Flavonoidgemisch, Silymarin, verwendet (173,0–186,7 mg Trockenextrakt aus Mariendistelfrüchten; Drogen-Extrakt-Verhältnis (DEV): 36–44:1, standardisiert auf 140 mg Silymarin). Wegen der divergierenden Studienergebnisse bei Lebererkrankungen war eine Metaanalyse zur klinischen Datenlage sinnvoll, um die Evidenz genau zu analysieren. Der Fokus der Metaanalyse richtete sich auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit toxisch bedingten Lebererkrankungen.

Die Analyse von Surrogatparametern für die Leberfunktion zeigte in den für die Metaanalyse gepoolten Daten aus 7 RCTs bei alkoholtoxisch bedingten Leberschäden unter Silymarin eine signifikante Reduktion des Enzyms Aspartat-Aminotransferase (AST) ($n = 564$; $p = 0,01$; gewichtete mittlere Differenz: $-2,84$; 95%-KI: $-4,81$ bis $-0,87$), nicht aber der Alkalischen Phosphatase (AP) (4 RCTs, $n = 327$). Daten zu Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und Bilirubin konnten wegen Baseline-Unterschieden nicht berechnet werden. Hinweise auf eine signifikante Verbesserung der Prothrombinzeit, als weiterer Parameter für die hepatische Funktion, zeigten die gepoolten Daten zweier Studien ($p \leq 0,05$).

Bei alkoholinduzierter Leberzirrhose ergaben die gepoolten Daten aus 5 RCTs keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität unter Silymarin (280–600 mg Silymarin/Tag über 3–24 Monate) im Vergleich zu Placebo. Das Ergebnis war jedoch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität signifikant ($n = 602$; OR: 0,53, 95%-KI: 0,33–0,86; $p = 0,01$). Dabei sind allerdings drei Aspekte zu beachten: 1. Die Population umfasst bezüglich

des Erkrankungsstadiums hauptsächlich Patienten mit dem Stadium Child A und B; 2. sowohl der Dosisrange als auch 3. die Behandlungsdauer variieren deutlich in den einzelnen Studien.

Bei viralen Hepatiden, besonders der Hepatitis C, zeigte die gemeinsame Auswertung der zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Studien mit Silymarin keinen signifikanten Einfluss auf die Viruslast.

Die in der Metaanalyse evaluierte Evidenz aus klinischen Studien mit dem standardisierten Mariendistelextrakt Silymarin gibt Hinweise auf einen möglicherweise supportiven Nutzen bei Patienten mit alkoholinduzierter Hepatopathie und Zirrhose bei erreichter Alkoholabstinenz. Allerdings müssen die Ergebnisse in einer umfassenden RCT mit Stratifizierung nach Child-Stadien sowie definierten Dosisbereichen (in der Metaanalyse Hinweise auf 420–800 mg) und definierter Behandlungsdauer (in der Metaanalyse Hinweise für 12–24 Monate – mit vierteljährlicher Kontrolle der Zielparameter) überprüft werden.

Vor dem Hintergrund der multimorbiden Behandlungssituation der Patienten – aufgrund des mit der Leberzirrhose assoziierten Diabetes mellitus – weist die Reduktion der Glukoseintoleranz in zwei der analysierten Studien auf ein weiteres zukünftiges Forschungsgebiet hin.

Das Ergebnis der Metaanalyse bezüglich der krankheitsspezifischen Mortalität wurde in einem Cochrane-Review bestätigt [39]. Die Empfehlung für weitere notwendige Forschung, um die oben erwähnten nicht ausreichend geklärten klinischen Fragen bezüglich der Leberfunktion bei alkoholtoxischen Lebererkrankungen oder der Viruslast bei Hepatitis-C-Virus-Infektion zu analysieren, wurde mittlerweile partiell in Pilotstudien und RCTs durch andere Forschungsgruppen umgesetzt [40–43].

Randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit eines pflanzlichen Mono- und Kombinationspräparates

Für viele pflanzliche Zubereitungen liegt keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Auch wenn diese eine lange Tradition haben und sich empirisch bewährt haben, ist dies aus Sicht der EbM nicht tolerierbar. In den folgenden zwei RCTs wurden daher zwei pflanzliche Arzneimittel – ein Mono- und ein Kombinationspräparat – im Hinblick auf ihre spezifische Wirksamkeit und Sicherheit untersucht.

Für die erste hier vorgestellte RCT zeigte sich folgende Ausgangssituation: Aufgrund systemischer Nebenwirkungen von oral applizierten nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen [44] wurden alternativ topische NSAR hinsicht-

Tab. 2. Spezifikation der einzelnen Arzneipflanzenextrakte pro Dragée

Drogenextrakt aus	Drogen-Extrakt-Verhältnis (DEV)	Standardisierung auf
90 mg Baldrianwurzel	5–8:1	≥1,5 mg/g Cyclopentansesquiterpene
60 mg Melisseblätter	3,5–5,5:1	≥13 mg/g Rosmarinsäure
90 mg Passionsblumenkraut	3–6:1	≥10 mg/g Gesamtflavonoide
90 mg Pestwurzrhizom	7–14:1	≥200 mg/g Petasin

lich Hautpenetration und Bioverfügbarkeit im Muskel- und Bindegewebe untersucht. Angesichts positiver experimenteller Ergebnisse [45, 46] und dem Wirksamkeitsnachweis in klinischen Studien und systematischen Reviews bei verschiedenen Formen der Osteoarthritis [47] ist die Anwendung topischer NSAR in der Praxis heute etabliert. Im Rahmen dieser Entwicklung stellte sich die Frage, ob Zubereitungen aus den Blüten der Arnika (*Arnica montana* L.), die traditionell besonders in der Schweiz zu den häufig angewandten topischen Pflanzenpräparaten bei muskulo-skelettalen Beschwerden gehören, vergleichbare Effekte in klinischen Studien erzielen können.

Von den verschiedenen zur Verfügung stehenden Präparaten wurde ein Arnika-Gel (Monopräparat, 50 g Tinktur aus Arnikablüten/100 g Gel, DER 1:20, standardisiert auf Sesquiterpenlactone) mit in experimentellen Studien belegter antiinflammatorischer Wirkung und ausreichender Hautpenetration gewählt. Auf dieser Basis wurde eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Vergleichsstudie bei 204 Patienten mit Osteoarthritis der Fingergelenke gemäss den Richtlinien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hinsichtlich der Nichtunterlegenheit [48] zwischen Arnika-Gel und 5% Ibuprofen-Gel (bei entsprechender Evidenz [49, 50]) durchgeführt. Die Einschlusskriterien wurden gemäss den Richtlinien der Osteoarthritis Research Society International (ORSI) gewählt (z.B. Diagnose radiologisch sowie klinisch nach den Kriterien der American Rheumatology Association (ARA)). Als primäres Zielkriterium galt Schmerzreduktion im schmerzhaftesten Gelenk (Visuelle Analogskala (VAS)) und Verbesserung der funktionellen Fähigkeit (Hand Algo-functional Index (HAI)). Sekundäre Zielkriterien waren unter anderem Anzahl der schmerzhaften Gelenke in beiden Händen, Intensität und Dauer der Morgensteifigkeit sowie Evaluation der Wirksamkeit durch Arzt und Patient.

Nach der dreiwöchigen Behandlungsdauer (3 × täglich Applikation von Arnika- oder 5% Ibuprofen-Gel) waren in beiden Behandlungsgruppen sowohl die Schmerzintensität reduziert (>2 cm) als auch die Handfunktion verbessert (>4 Punkte), ohne dass sich signifikante Gruppenunterschiede zeigten ($p = 0,54$ bzw. $0,6$) [51]. Diese Ergebnisse zeigten sich in der ITT- und Per-Protocol (PP)-Analyse. Das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen Arnika- und Ibuprofen-Gel bestätigte sich auch für die oben genannten Sekundärparameter.

Beide Interventionen wurden gut vertragen. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der Arnika-Gruppe stand nicht im Zusammenhang mit der Intervention (Rückenverletzung nach Sturz). Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und betrafen vor allem die Haut (z.B. Juckreiz, Rötung).

Die Studienergebnisse zeigen, dass das Arnika-Gel in der Kurzzeitanwendung bei Fingergelenkspolyarthrose bezüglich analgetischer Wirksamkeit und Verbesserung der Handfunktion dem Ibuprofen-Gel nicht unterlegen ist und eine phytotherapeutische Behandlungsalternative darstellt. In einem Cochrane-Review wurden die Ergebnisse der Studie aufgenommen [52]. Ob allerdings die therapeutische Relevanz des Arnika-Gels nur auf die analgetische Wirksamkeit mit entsprechender Verbesserung der Handfunktion beschränkt ist oder über die Hemmung von NF- κ B andere relevante Faktoren in der Inflammationskaskade zum Tragen kommen [53], ist noch zu untersuchen. Obwohl die Studie kurz war, weisen die Ergebnisse darauf hin, dass es sinnvoll ist, sie in einer Langzeit-RCT weiter zu evaluieren.

Die zweite RCT wurde mit einem Kombinationspräparat bei Patienten mit psychischen Störungen durchgeführt. In der Praxis zeigt sich, dass Patienten komplementärmedizinische Interventionen zur Linderung psychischer Beschwerden verwenden. Nichtrepräsentative Umfragen weisen darauf hin, dass ca. 20–50% der Patienten mit depressiven und 20–40% derjenigen mit ängstlichen Symptomen Komplementärmedizin supportiv neben anderen Behandlungsansätzen nutzen [54, 55]. Daher müssen entsprechende komplementärmedizinische Interventionen evaluiert werden, um die Behandlungs- und Arzneimittelsicherheit für Patienten und Ärzte zu gewährleisten und die Wirksamkeit zu evaluieren.

Pflanzliche Zubereitungen aus Melisse (*Melissa officinalis* L.), Passionsblume (*Passiflora incarnata* L.) und Baldrian (*Valeriana officinalis* L. s.l.) werden in Europa einzeln und in Kombination wegen ihrer beruhigenden und angstreduzierenden Wirkung angewandt [56–61]. In der Schweiz ist ein pflanzliches Kombinationspräparat aus den drei zuvor genannten Extrakten plus einem Extrakt aus Pestwurz (*Petasides hybridus* L.) verfügbar (Ze 185, Handelsname Relaxane) (Tab. 2). Diese 4er-Kombination ist für die Behandlung von Symptomen wie

Nervosität, Spannungs- und Unruhezustände, Prüfungsangst, krampfartige Magen-Darm-Beschwerden und erhöhte Reizbarkeit zugelassen [62].

Zubereitungen aus Melisseblättern zeigten Wirkungen auf zentralnervöse kognitive Prozesse, die über Effekte am cholinergen System (nikotin- und muskarinerge Rezeptoren) oder das GABA-System erklärt werden können [58, 61]. Für Extrakte aus Passionsblumenkaut finden sich anxiolytische Wirkungen, wobei sedativ-anxiolytische Effekte über das Flavonoid Chrysin oder GABA-Rezeptorwirkungen diskutiert werden, aber noch nicht abschliessend geklärt sind [57, 61]. Von Baldrianwurzelextrakten sind beruhigende Wirkungen bei Unruhezuständen und nervösen Einschlafstörungen bekannt und werden unter anderem über zentralnervöse Effekte auf Adenosin- und GABA-Rezeptoren beschrieben [56, 59, 63]. Extrakte aus Pestwurz zeigen unter anderem eine Hemmung der Leukotrienbiosynthese und eine spasmolytische Wirkung [64].

Im pflanzlichen Arzneimittel Ze 185 sind diese vier Pflanzenextrakte – mit experimentell gut untersuchten physiologischen Effekten an unterschiedlichen Rezeptor-, Zell- und Mediatorsystemen – als komplexes Vielstoffgemisch kombiniert. Als eine partielle klinische Kombinationsbegründung wurde daher die 4er-Kombination im Vergleich zu Placebo untersucht. Die vier Kombinationsbestandteile werden nämlich – verglichen mit den empfohlenen Dosierungen für den Gebrauch als Monopräparat [59–61, 65] – jeweils in so niedriger Dosierung verwendet, dass sie bei Einzelanwendung als kaum wirksam anzusehen wären. Die Bestandteile bilden also offensichtlich durch die Kombination einen eigenständigen Wirkstoff mit eigener Wirksamkeit. Ein solcher Wirkstoff aus zahlreichen Einzelkomponenten (pflanzlicher Extrakt als Vielstoffgemisch durch Kombination mehrerer Extrakte) könnte dann als ein Arzneimittel mit Netzwerkcharakter (network pharmacology) bezeichnet werden [66, 67]. Anstatt eines präklinischen experimentellen Modells wurde eine klinische Studie gewählt, um dieser Frage unmittelbar therapierelevant nachzugehen.

Für eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 182 Patienten, die an somatoformen Störungen litten (gemäss International Classification of Diseases – ICD-10: undifferenzierte Somatisierungsstörungen – F45.1 und Somatisierungsstörungen – F45.0), wurde nun ein dreiarmliges Studiendesign gewählt, um die Wirksamkeit der zugelassenen 4er-Kombination im Vergleich zur 3er-Kombination (ohne Pestwurz) und Placebo zu untersuchen. Als primäre Zielparameter dienten – wie bei somatoformen Störungen in klinischen Studien verwendet [68, 69] und im ICD-10 für F45.1 und F45.0 benannt [70] – die Reduktion ängstlicher (mittels VAS) und depressiver Symptome (mittels Beck's Depression Inventar (BDI)). Als sekundäre Zielparameter wurden Clinical

Global Impression (CGI), Sicherheit sowie Arzt- und Patienteneinschätzung untersucht.

Es zeigte sich in der Kurzzeitintervention (14 Tage) bei einer Tagesdosis von 3 Tabletten, dass sowohl die 4er-Kombination signifikant und klinisch relevant wirksamer war als die 3er-Kombination als auch beide wiederum wirksamer als Placebo (4er-Kombination > 3er-Kombination > Placebo, p zwischen 0,02 und 0,0001) waren [71]. Somit konnte klinisch der signifikante zusätzliche Nutzen des Pestwurzextraktes in der 4er-Kombination gegenüber der 3er-Kombination nachgewiesen werden.

Bezüglich der Verträglichkeit und Sicherheit traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen und betrafen – bei jenen mit möglichem Zusammenhang zur Intervention – hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt (z. B. $2 \times$ Übelkeit und je $1 \times$ Erbrechen, Blähungen, Verstopfung).

Die pharmako-klinische Studie ist insgesamt ein klinischer Beitrag zur partiellen Kombinationsbegründung (4er-Kombination wirksamer als 3er-Kombination) für das pflanzliche Kombinationspräparat neben der Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Kurzzeitanwendung. Die Anwendung scheint in symptomreichen Phasen oder zur Überbrückung bis zum Beginn einer Psychotherapie sinnvoll. Auffallend gering war allerdings der Placeboeffekt. Ein vergleichbar gering ausgeprägter Placeboeffekt fiel auch in anderen psychopharmakologischen Studien bei somatoformen Störungen auf [68, 69, 72]. In diesen RCTs wurde der geringe Placeboeffekt mit den gewählten primären Zielparametern, ebenfalls ängstliche und depressive Symptome, in Verbindung gebracht. Das bedeutet, dass die zwei psychischen Zielparameter als Surrogatparameter offenbar leichter zu verbessern waren als die Symptome der voll ausgeprägten Somatisierungsstörungen, die definitionsgemäss teilweise einen chronischen Verlauf von mindestens 2 Jahren hatten. Der niedrige Placeboeffekt könnte aber auch mit der kurzen Anwendungsdauer in der hier vorgestellten Studie zusammenhängen (2 Wochen in unserer RCT im Vergleich zu 6 Wochen bei den RCTs mit Johanniskrautextrakt und Opipramol [68, 69]). Das heisst, dass bei Wirksamkeit der 4er- oder 3er-Kombination eventuell schon früh ein arzneimittelbezogener therapeutischer Effekt feststellbar, aber in der kurzen Interventionsdauer die Ausprägung des Placeboeffektes noch nicht deutlich genug war. In den zwei genannten RCTs war dieser ebenfalls erst nach 4–6 Wochen gut sichtbar.

Angesichts der Ergebnisse darf aus phytotherapeutischer Sicht spekuliert werden, dass der Gesamtextrakt (4er-Kombination) eine andere Wirkung hat, als man sie von den Einzelbestandteilen – vor allem aufgrund ihrer niedrigen Konzentrationen – erwarten würde.

Beobachtungsstudie

Eine Vielzahl von RCTs – teils placebokontrolliert, teils im Vergleich zu Standard-Antidepressiva – hat in den letzten Jahren bereits die spezifische Wirksamkeit sowie Verträglichkeit von Extrakten aus der Arzneipflanze Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) bei Erwachsenen mit leicht- bis mittelgradigen depressiven Episoden gezeigt [73–75]. Diese Ergebnisse wurden in mehreren Metaanalysen bestätigt [76, 77]. Aufgrund dieser Evidenz sind Johanniskrautextrakte folgerichtig in die Empfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD) [78] sowie der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN) [79] zur psychopharmakologischen Behandlung der unipolaren leicht- bis mittelgradigen Depression aufgenommen worden. Jedoch wird der Stellenwert der Psychopharmakotherapie generell bei Patienten mit leicht- bis mittelgradig depressiven Episoden seit einigen Jahren kontrovers diskutiert [80].

Die Anwendung von Arzneimitteln im Rahmen von RCTs unterscheidet sich im Vergleich zur Anwendung in der ärztlichen Alltagspraxis (z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Komorbiditäten). Daher schien es sinnvoll, neben der rein pharmakologischen Wirksamkeit auch andere Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf die therapeutische Intervention haben, um die Psychopharmakotherapie des depressiven Syndroms zu optimieren. Dazu war eine Beobachtungsstudie notwendig, um Faktoren, welche die Wirksamkeit beeinflussen, sowie das Spektrum und die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) erfassen zu können.

1778 erwachsene Patienten wurden 12 Wochen lang (4-wöchentliche Kontrolluntersuchungen) in einem ambulanten Setting dosisvariabel mit einem Johanniskrautextrakt behandelt (Helarium-425®, 425 mg Johanniskraut-trockenextrakt/Kapsel, DER 3,5–6:1, standardisiert auf Hypericin). Neben den anamnestischen Daten wurden folgende Variablen untersucht: validierter ICD-10-basierter Symptomscore, CGI severity/improvement (CGI-s/i), Verträglichkeit.

1541 Patienten beendeten die Studie. Bei der letzten Kontrolluntersuchung war der ICD-10-Summenscore um 63,1% gesunken. Der Anteil der Patienten, die sich nur als normal/leicht krank (CGI-s) einstufen, war von 21,6% zu Beginn auf 72,4% am Ende der Studie gestiegen. Bezogen auf die CGI-i ging es 77% Patienten am Ende viel/sehr viel besser, was mit der Selbsteinschätzung der Patienten (76%) übereinstimmte. Die Regressionsanalyse im Rahmen der Beobachtungsstudie zeigt – wie aufgrund der Evidenz zur Standard-Psychopharmakotherapie zu erwarten –, dass kürzere Krankheitsdauer, niedriger Symptomscore sowie niedrigeres Erkrankungsalter zu Beginn

mit einem signifikant besseren Outcome am Ende der Intervention assoziiert waren (jeweils $p < 0,001$) [81].

Obschon die Dosierung in der Beobachtungsstudie frei wählbar war, fiel der breite Dosistrage von 425–1700 mg Johanniskrautextrakt auf und belegt die aus RCTs bekannten unterschiedlichen Dosierungen [76]. Die genaue Analyse zeigt in der Beobachtungsstudie, dass die mittlere Dosis im Verlauf zwar relativ stabil war (822,5 mg) und nur um ca. 9% auf 754,4 mg reduziert wurde. Tendenziell benötigte aber offenbar ein Teil der Patienten eine deutlich höhere Dosierung, die in der Beobachtungsstudie um bis zu 1 g höher lag. Der tatsächlich sinnvolle Dosisbereich müsste in weiteren RCTs ermittelt werden.

In der untersuchten Patientenpopulation fand sich ferner ein kleiner Anteil an bestehender Komedikation mit Standard-Antidepressiva (2,53%) und ein Fünftel Psychotherapien (22%). Die Inzidenz von UAW betrug 3,54% und nahm von der ersten Kontrolluntersuchung an kontinuierlich ab; schwerwiegende UAW wurden nicht beobachtet. Vor dem Hintergrund der bisherigen Evidenz aus systematischen Reviews und Metaanalysen [73, 76] konnte die gute Verträglichkeit des pflanzlichen Medikaments bestätigt werden.

Trotz der Einschränkung, die sich aus dem Design der Beobachtungsstudie für Aussagen zur Wirksamkeit ergab, fanden sich Anhaltspunkte, dass die Intervention für die Behandlung von Patienten mit leicht- bis mittelgradig depressiven Symptomen in der Alltagspraxis geeignet ist.

Obschon vorstellbar, so ist doch das Ergebnis der Beobachtungsstudie, dass auch bei Johanniskrautpräparaten – ähnlich wie bei synthetischen Antidepressiva, z.B. SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) – der Behandlungserfolg mit Symptomstärke, Erkrankungsalter und Krankheitsdauer assoziiert ist, ausserordentlich wichtig. Denn: In der Evaluation der Psychopharmakotherapie reicht es heute nicht mehr aus, eine Response und spezifische Wirksamkeit zu zeigen. Vielmehr muss zukünftige klinische Forschung zum Ziel haben, eine Remission zu erreichen. Von daher ist es essenziell wichtig, Faktoren, die mit dem Outcome Remission assoziiert sind, zu identifizieren, um therapeutische Interventionen optimieren zu können. Ein systematischer Review hatte schon Hinweise auf einzelne Assoziationen gegeben [82], aber in der vorliegenden Studie wurde dies für alle drei genannten Aspekte gezeigt.

Diskussion

Die Forschung auf dem Gebiet der Komplementärmedizin ist eine wichtige ärztliche Aufgabe. Sie trägt dazu bei, in diesem noch vielfach unzureichend evidenzbasierten Gebiet der Medizin die Patientensicherheit mittels Analyse von Wirksamkeit und Verträglichkeit der jewei-

ligen Interventionen zu gewährleisten. Dieser Aspekt wird indirekt auch in der schweizerischen Bundesverfassung aufgegriffen, wo die «Berücksichtigung der Komplementärmedizin» durch Bund und Kantone verankert ist.

Die hier vorgestellten Studien greifen exemplarisch Aspekte der klinischen Forschung am Universitätsspital Zürich zu pflanzlichen Arzneimitteln bei Patienten mit chronischen Erkrankungen auf:

- 1) Die Metaanalyse zu RCTs bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie verfolgt durch die Einführung der Reanalyse von Rohdaten nach ITT und dem «most bothersome symptom» einen innovativen Ansatz, um Probleme der Inhomogenität zu reduzieren. Trotz signifikantem und klinisch relevantem Ergebnis sind folgende Einschränkungen zu beachten: a) Zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie existiert bislang keine Standardtherapie als Vergleichsgrösse. b) Das Phytotherapeutikum hat zwar einen vergleichbar symptomreduzierenden Effekt wie andere Behandlungsoptionen, z.B. Protonenpumpeninhibitoren, aber die Metaanalyse untersuchte nur die Evidenz für die Kurzzeitanwendung von 4 Wochen gegenüber Placebo. c) Da das Ergebnis auf die internistisch klassifizierte funktionelle Dyspepsie nach den ROME-I-Kriterien bezogen ist, sind keine Aussagen zur Wirksamkeit der psychiatrisch klassifizierten somatoformen autonomen Funktionsstörung im oberen Verdauungstrakt (ICD-10: F45.3, «Magenneurose») möglich.
- 2) Die Metaanalyse bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose ergab eine signifikante Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität von 7,3%. Ebenso fand sich die Reduktion einer Transaminase. Einschränkung ist aber zu sagen: a) Die Bedeutung der Veränderung der Laborparameter und der auf die Lebererkrankung bezogenen Mortalität müssen in einer weiteren RCT mit angemessener Dosierung und Behandlungsdauer zur Klärung der Frage relevanter Auswirkungen auf die Hepatopathie und Lebensqualität unter supportiven Aspekten untersucht werden. b) Die Intervention hat keinerlei spezifischen Einfluss auf die Alkoholabhängigkeit.
- 3) In der RCT bei Patienten mit Fingergelenkspolyarthrose, die nach den ARA-Kriterien diagnostiziert wurde, erwies sich Arnika-Gel im Vergleich zu einer topischen NSAR-Standardmedikation hinsichtlich Schmerzreduktion und Verbesserung der Handfunktion als nicht unterlegen. Obwohl Arnika-Gel somit für Patienten, die eine komplementärmedizinische Behandlung wünschen, eine Behandlungsoption bietet, sind drei Limitierungen zu nennen: a) Die Aussagekraft des Ergebnisses ist eingeschränkt, da mit dieser Arbeit bisher nur eine Studie bei Fingergelenkspolyarthrose mit Arnika-Gel zur Verfügung steht. b) Die Intervention war mit einem Behandlungszeitraum von

3 Wochen kurz und liefert keine Aussage für eine längere Behandlung dieser chronischen, häufig exazerbierenden Erkrankung. c) Das Ergebnis der Studie bezieht sich nur auf Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Schmerzen und kann nicht auf Patienten mit ausgeprägter Schmerzsymptomatik durch Osteoarthritis der Fingergelenke übertragen werden.

- 4) In der pharmako-klinischen RCT zum pflanzlichen Kombinationspräparat bei Patienten mit somatoformen Störungen zeigte sich die traditionelle 4er-Kombination im Vergleich zu Placebo und im Vergleich zur 3er-Kombination als wirksam und sicher. Allerdings sind folgende Vorbehalte zu beachten: a) Eine psychopharmakologische Standardtherapie somatoformer Störungen gibt es bislang nicht, und in der vorliegenden Studie wurde nur die Kurzzeitanwendung untersucht. b) Der Placeboeffekt war in dieser RCT auffallend niedrig, wobei er in anderen phytopharmakologischen RCTs nach 2 Wochen ähnlich mild und dort erst nach 4 bzw. 6 Wochen deutlich war. c) Es wurden zwar die zwei im ICD-10 genannten psychischen Symptome als Zielparame-ter gewählt, aber die Frage, welches Erhebungsinstrument bei somatoformen Störungen am geeignetsten ist, wird kontrovers diskutiert. d) Ein psychopharmakologischer Behandlungsansatz kann bei Patienten mit somatoformen Störungen generell somatische Erklärungsmuster begünstigen, weshalb Psychotherapie die Behandlung der ersten Wahl bleibt.
- 5) Da ausreichende Evidenz zur spezifischen Wirksamkeit von Johanniskrautextrakten bei leicht- bis mittelgradiger Depression in RCTs und Metaanalysen vorhanden ist, lag bei der Beobachtungsstudie der Fokus auf der Erfassung von Konfoundern, die mit dem Outcome assoziiert sein könnten. In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass bei Johanniskrautextrakten, ähnlich wie bei SSRI, eine negative Assoziation zwischen dem Outcome mit der Symptomstärke, dem Erkrankungsalter und der Erkrankungsdauer der Patienten besteht. Die Begrenzungen sind folgende: a) Die Beobachtungsstudie mit hoher externer Validität eignete sich nur zur Generierung der Hypothese, dass eine Assoziation zwischen den genannten drei Faktoren und dem Outcome besteht. Die Hypothese muss aber in einer RCT mit interner Validität überprüft werden. b) Die Assoziation bezieht sich nur auf Patienten mit leicht- bis mittelgradiger depressiver Episode und ist bislang weder bei schwerer depressiver Episode noch bei rezidivierender depressiver Störung bekannt. c) Ebenso bleibt die Aussagekraft des Ergebnisses des Range der Tagesdosis (425–1700 mg) unsicher – die in der Beobachtungsstudie im Gegensatz zu fixen Dosierungen in RCTs frei wählbar war. Zwar sind Dosisdivergenzen zwi-

schen RCTs und pragmatischen Studien bekannt, aber die hier ableitbare Hypothese, dass Patienten eine höhere Dosis benötigen könnten, muss in einer RCT mit interner Validität überprüft werden.

Die Punkte 1–5 ergeben, dass sich pflanzliche Arzneimittel, die keine Monosubstanzen sind, als Vielstoffgemische zur klinischen Forschung eignen. Ferner ist die klinische Forschung, je nach Fragestellung, mit einer unterschiedlichen Methodik der EbM notwendig (z.B. RCT, Metaanalyse, Beobachtungsstudie).

Die Ergebnisse der hier vorgestellten RCTs bieten eine gute Evidenzgrundlage für die klinische Anwendung der pflanzlichen Arzneimittel. Jedoch müssten sie repliziert werden, wobei in zukünftigen Studien vor allem die Patientengruppen grösser und die Behandlungsdauer länger sein sollten, um die Langzeitwirksamkeit sowie Aspekte der Arzneimittelsicherheit neben dem zentralen Drugmonitoring besser zu erfassen. Die Beobachtungsstudie zeigt den Nutzen in der Generierung von Faktoren, die mit dem Outcome assoziiert sind, aber der kausale Zusammenhang muss in einer RCT evaluiert werden, um die rationale Psychopharmakotherapie aufgrund von Konfunden optimieren zu können. Limitierend dürften hier – wie auch für die erwähnten Vorschläge bei den RCTs – die Forschungskosten sein.

Eine kostenneutrale Verbesserung betrifft jedoch die noch ungenügende Anwendung des CONSORT-Statements «for herbal interventions» in zukünftigen RCTs [83]. So wären die verwendeten pflanzlichen Extrakte eindeutig pharmazeutisch spezifiziert und vergleichbar. Dieser Aspekt ist vor allem für phytotherapeutische Metaanalysen wichtig, da immer wieder – hinsichtlich Zusammensetzung und Pharmakokinetik – unterschiedliche Präparate miteinander gepoolt werden. Daher ist es ein dringendes Desiderat, das QUORUM- bzw. PRISMA-Statement für Metaanalysen [84, 85] in Bezug auf «herbal interventions» entsprechend des CONSORT-Statements zu modifizieren.

Disclosure Statement

Die vorgestellten phytotherapeutischen Studien wurden zu unterschiedlichen Prozentsätzen von den Herstellern der jeweiligen pflanzlichen Arzneimittel drittmittelfinanziert. Bedingung für die Publikation war unter anderem die Interpretation der Ergebnisse durch das Forschungsteam (mindestens je 1 Kliniker, Phytotherapeut, Facharzt, Statistiker/klinischer Pharmakologe). Für die erstmalige Präsentation der Ergebnisse an internationalen Fachtagungen wurden die Kosten für Reise und Unterkunft von Herstellern oder dem Universitätsspital erstattet. Honorare für Präsentationen und/oder Publikationen erfolgten nicht. JM hatte und hat keine Aktien oder sonstige finanzielle Interessen an den Herstellerfirmen oder Arzneimitteln.

Literatur

- World Health Organization: Monographs on selected medicinal plants. Geneva, WHO, 2002.
- World Health Organization: Benchmarks for training in traditional/complementary and alternative medicine: benchmarks for training in naturopathy. Geneva, WHO, 2010.
- Jenny S, Simon M, Meier B: Haltung der Bevölkerung gegenüber Komplementärmedizin. Schweiz Zschr Ganzheitsmedizin 2002;14: 340–347.
- Smallwood C: The Role of Complementary and Alternative Medicine in the NHS. The Prince of Wales Foundation, 2005, p 194.
- Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM: Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997–2002. Altern Ther Health Med 2005;11:42–49.
- Isometsa E, Wahlstrom M, Sihvo S, et al: Use of mental health services and complementary and alternative medicine in persons with common mental disorders. Acta Psychiatr Scand 2008;118:73–80.
- Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, et al: Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. Support Care Cancer 2006;14:260–267.
- Klingberg E, Wallerstedt SM, Torstenson T, Hawi G, Forsblad-d'Elia H: The use of complementary and alternative medicine in outpatients with inflammatory rheumatic diseases in Sweden. Scand J Rheumatol 2009;38: 472–480.
- Astin JA: Why patients use alternative medicine: results of a national study. JAMA 1998; 279:1548–1553.
- Astin JA, Marie A, Pelletier KR, Hansen E, Haskell WL: A review of the incorporation of complementary and alternative medicine by mainstream physicians. Arch Intern Med 1998;158:2303–2310.
- Melzer J, Kleemann C, Saller I, Saller R: Ausgewählte geschichtliche und aktuelle Aspekte von Naturheilkunde und Komplementärmedizin in Europa; in Münstedt K (Hrsg): Komplementäre und alternative Krebstherapien, ed 3. Landsberg, ecomed, 2012, pp 27–41.
- Eardley S, Bishop FL, Cardini F, et al: A pilot feasibility study of a questionnaire to determine European Union-wide CAM use. Forsch Komplementmed 2012;19:302–310.
- Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R: Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312:71–72.
- Benson K, Hartz AJ: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med 2000;342:1878–1886.
- Hartz A, Bentler S, Charlton M, et al: Assessing observational studies of medical treatments. Emerg Themes Epidemiol 2005;2:8.
- Liu BC, Ivers R, Norton R, et al: Helmets for preventing injury in motorcycle riders. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1): CD004333.
- Hanchard NC, Lenza M, Handoll HH, Takwoingi Y: Physical tests for shoulder impingements and local lesions of bursa, tendon or labrum that may accompany impingement. Cochrane Database Syst Rev 2013;(4): CD007427.
- Perrier A: Evidence-based medicine and critical care. Schweiz Med Wochenschr 1999;129: 1572–1582.
- Le Lorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F: Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med 1997;337:536–542.
- James N: Evidence based medicine. Scientific method and raw data should be considered. BMJ 1996;313:169–170.
- Robertson C, Idris NR, Boyle P: Beyond classical meta-analysis: can inadequately reported studies be included? Drug Discov Today 2004;9:924–931.
- Gillies D, Sinn J, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ: Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2012;(7):CD007986.
- Birks J, Grimley Evans J: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD003120.

- 25 Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al: Predominant symptoms identify different subgroups in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2080–2085.
- 26 Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R: Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1279–1287.
- 27 Gundermann KJ, Godehardt E, Ulbrich M: The efficacy of a combination herbal medicine in the treatment of functional dyspepsia. Meta-analysis of randomized double-blind studies on the basis of a valid gastrointestinal symptom profile (Article in German). *MMW Fortschr Med* 2004;146(suppl 2):71–76.
- 28 von Arnim U, Peitz U, Vinson B, Gundermann KJ, Malfertheiner P: STW 5, a phyto-pharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1268–1275.
- 29 European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) (ed): Monographs. Stuttgart, Thieme, 2003.
- 30 Kroll U, Cordes C: Pharmaceutical prerequisites for a multi-target therapy. *Phytomedicine* 2006;13(suppl 5):12–19.
- 31 Gertsch J: Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: forth and back to intelligent mixtures. *Planta Med* 2011;77:1086–1098.
- 32 Liang X, Li H, Li S: A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: the Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study. *Mol Biosyst* 2014;10:1014–1022.
- 33 Heinle H, Hagelauer D, Pascht U, Kelber O, Weiser D: Intestinal spasmolytic effects of STW 5 (Iberogast) and its components. *Phytomedicine* 2006;13(suppl 5):75–79.
- 34 Kelber O, Wittwer A, Lapke C, et al: Ex vivo/ in vitro absorption of STW 5 (Iberogast) and its extract components. *Phytomedicine* 2006;13(suppl 5):107–113.
- 35 Sibaev A, Yuce B, Kelber O, et al: STW 5 (Iberogast) and its individual herbal components modulate intestinal electrophysiology of mice. *Phytomedicine* 2006;13(suppl 5):80–89.
- 36 Storr M, Sibaev A, Weiser D, et al: Herbal extracts modulate the amplitude and frequency of slow waves in circular smooth muscle of mouse small intestine. *Digestion* 2004;70:257–264.
- 37 Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R: An updated systematic review with meta-analysis of the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008;15:9–20.
- 38 Saller R, Melzer J, Reichling J, Brignoli R, Meier R: An updated systematic review of the pharmacology of silymarin. *Forsch Komplement Med* 2007;14:70–80.
- 39 Rambaldi A, Jacobs BP, Glud C: Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003620.
- 40 Brandon-Warner E, Sugg JA, Schrum LW, McKillop IH: Silibinin inhibits ethanol metabolism and ethanol-dependent cell proliferation in an in vitro model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2010;291:120–129.
- 41 Polyak SJ, Morishima C, Lohmann V, et al: Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:5995–5999.
- 42 Par A, Roth E, Miseta A, et al: Effects of supplementation with the antioxidant flavonoid, silymarin, in chronic hepatitis C patients treated with peg-interferon + ribavirin. A placebo-controlled double blind study (Article in Hungarian). *Orv Hetil* 2009;150:73–79.
- 43 Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TA, et al: Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2010;50:434–449.
- 44 Cooper C, Jordan KM: Topical NSAIDs in osteoarthritis. *BMJ* 2004;329:304–305.
- 45 Dominkus M, Nicolakis M, Kotz R, et al: Comparison of tissue and plasma levels of ibuprofen after oral and topical administration. *Arzneimittelforschung* 1996;46:1138–1143.
- 46 Steen AE, Reeh PW, Geisslinger G, Steen KH: Plasma levels after peroral and topical ibuprofen and effects upon low pH-induced cutaneous and muscle pain. *Eur J Pain* 2000;4:195–209.
- 47 Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ: Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333–338.
- 48 EMA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin. London, EMA, 2005.
- 49 Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137–162.
- 50 Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al: American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:465–474.
- 51 Widrig R, Suter A, Saller R, Melzer J: Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomized, double-blind study. *Rheumatol Int* 2007;27:585–591.
- 52 Cameron M, Chrusasik S: Topical herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD010538.
- 53 Lyss G, Schmidt TJ, Merfort I, Pahl HL: Helenalin, an anti-inflammatory sesquiterpene lactone from Arnica, selectively inhibits transcription factor NF-kappaB. *Biol Chem* 1997;378:951–961.
- 54 Unutzer J, Klap R, Sturm R, et al: Mental disorders and the use of alternative medicine: results from a national survey. *Am J Psychiatr* 2000;157:1851–1857.
- 55 Isometsa E, Wahlstrom M, Sihvo S, et al: Use of mental health services and complementary and alternative medicine in persons with common mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:73–80.
- 56 Carlini EA: Plants and the central nervous system. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75:501–512.
- 57 Dhawan K, Dhawan S, Sharma A: Passiflora: a review update. *J Ethnopharmacol* 2004;94:1–23.
- 58 Kennedy DO, Little W, Scholey AB: Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosom Med* 2004;66:607–613.
- 59 ESCOP: Valerian Valerianae radix (Valerian Root); in ESCOP (ed): ESCOP Monographs, ed 2. Stuttgart, Thieme, 2003, pp 539–546.
- 60 ESCOP: Passionflower Passiflorae herba (Passion Flower); in ESCOP (ed): ESCOP monographs, ed 2. Stuttgart, Thieme, 2003, pp 359–364.
- 61 ESCOP: Lemon balm Melissae folium (Melissa Leaf); in: ESCOP (ed): ESCOP monographs, ed 2. Stuttgart, Thieme, 2003, pp 324–328.
- 62 Arzneimittel-Kompodium der Schweiz. Relaxane. Basel, Documed AG, 2009. www.compendium.ch/prod/pnr/1122908/de.
- 63 Müller CE, Schumacher B, Brattström A, Abourashed EA, Koetter U: Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 2002;71:1939–1949.
- 64 Bickel D, Roder T, Bestmann HJ, Brune K: Identification and characterization of inhibitors of peptido-leukotriene-synthesis from *Petasites hybridus*. *Planta Med* 1994;60:318–322.
- 65 Kälén P: Gemeine Pestwurz (*Petasites hybridus*) – Portrait einer Arzneipflanze. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003;10(suppl 1):41–44.
- 66 Csermely P, Agoston V, Pongor S: The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol Sci* 2005;4:178–182.
- 67 Mencher SK, Wang LG: Promiscuous drugs compared to selective drugs (promiscuity can be a virtue). *BMC Clin Pharmacol* 2005;5:3.
- 68 Volz HP, Murck H, Kasper S, Möller HJ: St John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;164:294–300.
- 69 Müller T, Mannel M, Murck H, Rahlfs VW: Treatment of somatoform disorders with St. John's wort: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2004;66:538–547.
- 70 Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (ed): Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien, ed 5. Bern, Huber, 2005.
- 71 Melzer J, Schrader E, Brattström A, Schellenberg R, Saller R: Fixed herbal drug combination with and without butterbur (*Ze 185*) for the treatment of patients with somatoform disorders: randomized, placebo-controlled pharmacoclinical trial. *Phytother Res* 2009;23:1303–1308.
- 72 Volz HP, Möller HJ, Reimann I, Stoll KD: Opipramol for the treatment of somatoform disorders results from a placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:211–217.
- 73 Knüppel L, Linde K: Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1470–1479.

- 74 Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, et al: St. John's wort: A systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics* 2003;44: 271–282.
- 75 Freeman MP, Fava M, Lake J, et al: Complementary and alternative medicine in major depressive disorder: the American Psychiatric Association Task Force report. *J Clin Psychiatry* 2010;71:669–681.
- 76 Linde K, Berner MM, Kriston L: St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD000448.
- 77 Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M: St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000448.
- 78 Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, Beck J, et al: Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen. *Schweiz Med Forum* 2010;10:802–809.
- 79 Härter M, Klesse C, Bermejo I, et al: Evidenzbasierte Therapie der Depression: Die S3-Leitlinie unipolare Depression. *Nervenarzt* 2010;81:1049–1068.
- 80 Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5:e45.
- 81 Melzer J, Brignoli R, Keck ME, Saller R: A hypericum extract in the treatment of depressive symptoms in outpatients: an open study. *Forsch Komplementmed* 2010;17:7–14.
- 82 Linde K, Knüppel L: Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders – a systematic review. *Phytomedicine* 2005;12:148–157.
- 83 Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, et al: Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2006; 59:1134–1149.
- 84 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896–1900.
- 85 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264–269.