

# Vergleichsstudie zeigt bei Phytotherapie-Studien eine höhere Qualität als bei entsprechenden Studien in konventioneller Medizin<sup>1</sup>

## Der Mythos von der Unwissenschaftlichkeit der Phytotherapie ist wissenschaftlich widerlegt

Wissenschaftler des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin haben zusammen mit Wissenschaftlern der University of Bristol, GB, im Rahmen des Projektes Evaluation Komplementärmedizin (PEK) eine sogenannte Matched-pair-Studie durchgeführt. Dabei verglichen sie die Qualität von phytotherapeutischen Studien mit Studien, die ein sehr ähnliches Studiendesign hatten, aber mit synthetischen Substanzen durchgeführt wurden. Der folgende Text ist eine Zusammenfassung des englischen Originalartikels.

---

Christoph Bachmann

---

### Einleitung

Arzneipflanzen werden weltweit von verschiedensten Kulturen in ihrer traditionellen Medizin eingesetzt. In der Traditionellen Chinesischen Medizin, in der ayurvedischen Medizin und in der westlichen Phytotherapie, deren Wurzeln in der griechischen und römischen Tradition liegen, spielen Arznei-

pflanzen eine wichtige Rolle (1–3). Traditionelle westliche Phytotherapie wird durch die Verwendung von pflanzlichen Gesamtextrakten und durch die Kombination verschiedener Pflanzen charakterisiert (1). Der Phytotherapie wird immer wieder der Vorwurf gemacht, sie sei nicht durch Studien mit einem klaren Design abgestützt, viele phytotherapeutische Studien wiesen eine schlechte methodische Qualität auf, und es träten viele Publikationsbias und Bias anderer Art auf (4–6).

### Methoden

#### Literatursuche

Zur Literatursuche wurden verschiedenste elektronische Datenbanken mit entsprechenden Stichwörtern überprüft. Die Suche wurde mit den Namen der 33 häufig verwendeten Pflanzen ergänzt, die in einem Standardbuch der Phytotherapie aufgelistet sind (7). Weiter wurden auch die Literaturreferenzen relevanter Berichte, inbegriffen Reviews und Metaanalysen von Studien mit pflanzlichen Präparaten, verwendet und entsprechende Fachleute kontaktiert. Bei dieser Literatursuche wurden keine sprachlichen Einschränkungen gemacht.

Zur Identifikation entsprechender plazebokontrollierter Studien in konventioneller Medizin wurde das Cochrane-CENTRAL-trials-Register verwendet.

#### Ein- und Ausschlusskriterien, Zielgrößen

Sowohl für die phytotherapeutischen wie auch für die konventionellen Studien wurden folgende Einschlusskriterien erhoben:

1. Kontrollierte Studien von therapeutischen oder präventiven Massnahmen mit klinischen Parametern.

2. Parallelen-Design mit Plazebo-kontrolle.

3. Randomisierung oder Quasi-Randomisierung zu Behandlung oder zu Plazebo.

4. Zugänglichkeit zu geschriebenen Berichten (Zeitschriftenpublikation, Abstract, Dissertation, Konferenzprotokoll, unpublizierter Bericht, Buchausschnitt, Monografie usw.) mit genügend Daten, die die Berechnung von Odds Ratios erlauben und, für die phytotherapeutischen Beispiele,

5. Studie mit einer Pflanze, die in der Monografie der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ES-COP) (8) aufgeführt oder von der Schweizer Zulassungsbehörde (Swiss-med) zugelassen ist.

Die Ausschlusskriterien waren:

- chinesische Phytotherapie
- pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel
- ayurvedische Therapie
- Bachblütentherapie
- Aromatherapie
- anthroposophische Medizin
- Studien mit gesunden Freiwilligen
- Crossover-Studien.

Für die Studie wurden im Voraus festgelegte, genaue Kriterien zur Identifizierung der Zielgrösse für den Einschluss in die Auswertung festgelegt (vgl. *Tabelle 1*).

Für jede phytotherapeutische Studie wurde aus passenden Studien in konventioneller Medizin, die Patienten mit ähnlicher Befindlichkeit und ähnliche Zielgrößen einschlossen, randomisiert eine Studie ausgewählt.

#### Studieneigenschaften

Die 89 gepaarten Studien (Phytotherapie vs. konventionelle Medizin) betrafen folgende medizinische Fachgebiete:

1 Originalartikel: 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 Epidem* 60(2007) 787–794.

Tabelle 1:  
Literaturscreening

Publikationen	Ausschluss	Grund
1289 potenziell geeignete gefunden	3003	Keine eigentlichen Studien (Kommentare, Leserbriefe, Reviews)
237 von 986 randomisiert ausgewählt	148	29: ungeeignetes Studiendesign 25: keine Phytotherapie 24: keine westliche Phytotherapie 24: Bericht nicht erhältlich 18: ungenügende Informationen 9: keine klinischen Zielgrößen 7: keine passenden Studien gefunden 7: Varia 5: Mehrfachpublikationen
89 phytotherapeutische Publikationen zum Vergleich mit 89 entsprechenden Studien in konventioneller Medizin ausgewählt		

Mentale Beschwerden (13), Angiologie (12), Neurologie und geriatrisch-kognitive Probleme (10), kardiovaskuläre Erkrankungen (8), Gastroenterologie (8), Respirationstrakt (7), Gynäkologie und Geburtshilfe (4), Urologie (5), Rheumatologie (4), Dermatologie (4), Varia (14).

Die Mehrheit der Studien in konventioneller Medizin untersuchte Arzneistoffe (87 Studien, 98%), eine Studie betraf eine Immunotherapie und eine andere ein Vitamin. Die am häufigsten untersuchten Arzneimittel waren Antidepressiva (13 Studien), Vasodilatoren (9 Studien), Antiemetika (5 Studien) und Antihypertensiva (4 Studien).

### Arzneipflanzen

Innerhalb der 89 phytotherapeutischen Studien wurden in 81 davon insgesamt 21 Arzneipflanzen als Monopräparate untersucht. 4 Studien untersuchten 2 Mischungen von zwei Arzneipflanzen sowie 4 Studien Gemische aus mehr als zwei Arzneipflanzen. Die am häufigsten in phytotherapeutischen Studien verwendete Arzneipflanze war *Ginkgo biloba* (21), vor *Hypericum perforatum* (11) und *Oenothera biennis* (7). Bei den phytotherapeutischen Behandlungen wurde zwischen standardisiert (Herstellung des Präparates gemäss einer standardisierten Methode) und traditionell (keine standardisierte Herstellung) sowie «Indikation gemäss ESCOP-Kompendium» (8) (= 66 der 89 Studien [74%]) beziehungsweise «Indikation nicht im ESCOP-Kompendium aufgeführt» unterschieden. 66 (74%) der untersuchten Indikatio-

nen der phytotherapeutischen Studien waren im ESCOP-Kompendium aufgeführt (8).

### Datenauswertung, Beurteilung der Studienqualität

Die Auswertung der Daten wurde von zwei unabhängigen Experten mit einem vorgefertigten Datenerfassungsblatt vorgenommen, das Informationen über die Studie, die Studienpopulation, die Behandlung, Zielvariablen und Studienqualität erhob.

Die Beurteilung der Studienqualität fokussierte auf Schlüsselbereiche der internen Validität (9):

- Die Generierung von Zuteilungsfolge (allocation sequence)
- Verschleierung der Zuteilung (concealment of allocation)
- Verblindung (blinding) (Patienten, Therapeuten und Beurteiler der Zielparameter)
- Verwendung einer Randomzahltabelle.

Doppelblinde Studien, die dem Standard für doppelblinde Studien entsprechen, galten als Studien mit einer höheren Qualität.

Die Resultate der Studien wurden mit verschiedenen statistischen Methoden ausgewertet (10–13) und als Odds Ratios dargestellt, Ratios von Odds Ratios oder asymmetrischen Koeffizienten mit 95% Confidence Intervals (95% CI). Ratios von Odds Ratios von < 1 entsprechen Studien mit einem stärker wahrnehmbaren Behandlungserfolg. Der Zusammenhang zwischen Studiengrösse und Studienresultaten wurde in Funnel Plots dargestellt. Dabei wurden

die Odds Ratios logarithmisch auf der Abszisse dargestellt, auf der Ordinate ihre Standardfehler.

Funnel-Plot-Asymmetrie wurde mit dem Asymmetrie-Koeffizienten gemessen: die Ratio von Odds Ratios pro Anstieg um eine Einheit im Standardfehler des Log Odds Ratio (14). Alle Auswertungen wurden in der Stata Version 8.2 durchgeführt (Stata Corporation, College Station, TX).

## Resultate

### Eigenschaften der Studien

Die konventionellen Studien schlossen im Allgemeinen mehr Patienten ein als die phytotherapeutischen und wurden vermehrt auf Englisch publiziert im Vergleich zu den entsprechenden phytotherapeutischen Studien. Bei der Art der Zielgrößen (Globalbeurteilung der Ansprechbarkeit, Auftreten oder Dauer des Zustandes, Beurteilung der Symptome, Messung der Funktion oder des Zustandes, Beurteilung klinischer Befunde), die in den Studien erfasst wurden, lagen die beiden Studiengruppen nahe beieinander (vgl. *Tabelle 2*).

### Qualität der Studien

In Bezug auf die Qualität des Studiendesigns liessen sich Unterschiede feststellen:

83 der 89 (93%) phytotherapeutischen Studien wurden als doppelblind beschrieben sowie 86 der 89 (97%) der konventionellen Studien. Nur bei jeweils wenigen Studien wurde die Verblindung der Zielgrößenprüfer, der Patienten und der Ärzte beschrieben (vgl. *Tabelle 3*).

Nur bei 33 phytotherapeutischen Studien (37%) wurde die Generierung des Studienablaufes adäquat beschrieben, bei 56 (63%) gar nicht. Bei den konventionellen Studien waren 14 adäquat (16%) beschrieben und 75 (84%) gar nicht. Ähnlich sieht es bei der Anonymisierung des Studienablaufes aus:

Phytotherapeutische Studien: adäquat beschrieben: 25 (28%), gar nicht 63 (71%).

Konventionelle Studien: adäquat beschrieben: 9 (10%), gar nicht 80 (90%).

Eine höhere Studienqualität (Studien als doppelblind beschrieben, mit einer adäquaten Zuteilungsfolge und einer adäquaten Verschleierung der Zuteilung) wiesen 18 (20%) phytotherapeutische und 4 (5%) konventionelle Studien auf.

## Grafische und statistische Auswertung

Die meisten Odds Ratios zeigten eine nützliche Wirkung der Behandlung an (Odds Ratio  $< 1$ ). Standardfehler bewegten sich zwischen 0,18 und 1,69 und von 0,07 bis 1,69. Heterogenität innerhalb der Studienresultate war sowohl für Phytotherapie wie auch für konventionelle Medizin ausgeprägt.

Funnel Plots waren asymmetrisch, mit kleineren Studien (grössere Standardfehler) im unteren Teil des Plots, was mehr Behandlungserfolge anzeigt als für grössere Studien. In univariablen Metaregressionsmodellen war der Zusammenhang zwischen Standardfehlern und Behandlungserfolgen für phytotherapeutische Studien und konventionelle Studien sehr ähnlich: Der Asymmetriekoeffizient betrug 0,12 (95% CI 0,06–0,26) für Phytotherapie und 0,12 (0,07–0,23) für konventionelle Medizin.

Andere Heterogenitätsursachen in phytotherapeutischen Studien umfassten die Publikationssprache (mehr Nutzen für Studien, die in einer anderen Sprache als Englisch publiziert wurden) und die Indexierung in MEDLINE (mehr Nutzen für Studien, die nicht MEDLINE-indexiert waren). Im Gegensatz dazu hatten diese Variablen wenig Einfluss auf die Behandlungserfolge bei den Studien in konventioneller Medizin. In beiden Gruppen waren nur schwache Zusammenhänge für die Dimensionen der Studienqualität evident, ausser für die Verschleierung der Zuteilung in den Studien in konventioneller Medizin (Odds Ratio 0,57, 95% CI 0,36–0,91). Die Behandlungserfolge nahmen tendenziell mit einem späteren Publikationsjahr sowohl bei den phytotherapeutischen wie auch bei den konventionellen Studien ab ( $p < 0,015$ ). Es konnte keine klare Evidenz dafür festgestellt werden, dass die Behandlungserfolge mit dem klinischen Umfeld variierten ( $p < 0,1$ ). Schliesslich wurden bei den phytotherapeutischen Studien mehr Behandlungserfolge festgestellt, sofern die Präparate standardisiert waren (Odds Ratio 0,56, 95% CI 0,35–0,88), und für Indikationen, die in der ESCOP-Monografie aufgeführt sind (Odds Ratio 0,58, 95% CI 0,38–0,86).

In multivariablen Analysen war der Standardfehler des Log Odds Ratios (Asymmetriekoeffizient) in beiden Gruppen die dominante Variable. Die Koeffizienten anderer Variablen waren abgeschwächt und wurden nicht signifikant ( $p < 0,05$ ), mit drei Ausnahmen. Bei den phytotherapeutischen Studien

Tabelle 2:  
Erfasste Zielgrößen in den Studien

Art der Zielgröße	Phytotherapeutische Studien (n = 89)	Studien in konventioneller Medizin (n = 89)
● Globalbeurteilung der Ansprechbarkeit	53 (60%)	52 (58%)
● Auftreten oder Dauer des Zustands	13 (15%)	13 (15%)
● Beurteilung der Symptome	10 (11%)	10 (11%)
● Messung der Funktion oder des Zustands	12 (14%)	14 (16%)
● Beurteilung klinischer Befunde	1 (1,1%)	0

Tabelle 3:  
Verblindung der Studie

Zielgrößenprüfer	Phytotherapie	konventionelle Medizin
der Patienten	18 (20%)	12 (13%)
der Ärzte	16 (18%)	8 (9%)
	17 (19%)	11 (12%)

blieb die Publikationssprache ein unabhängiges Vorzeichen von Behandlungserfolg, mit mehr Behandlungserfolg bei Studien, die in einer andern Sprache als Englisch publiziert wurden (Odds Ratio 0,63, 95% CI 0,41–0,97). Ausserdem wiesen als standardisiert beschriebene Präparate weiterhin einen höheren Nutzen aus als andere (Odds Ratio 0,61, 95% CI 0,41–0,9). Bei den konventionellen Studien wiesen diejenigen weiterhin einen höheren Nutzen auf, bei denen die Verschleierung des Ablaufs nicht klar beschrieben war (Odds Ratio 0,64, 95% CI 0,43–0,94).

## Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie machte zum ersten Mal einen direkten Vergleich der Qualität von Studien in westlicher Phytotherapie und konventioneller Medizin. Dazu wurde ein randomisierter Auszug publizierter, plazebokontrollierter Studien in westlicher Phytotherapie mit passenden Studien in konventioneller Medizin verglichen, deren methodische Qualität geprüft und die Evidenz ausgewählter Publikationen untersucht. In beiden Gruppen hatte eine klare Mehrheit der Studien eine inadäquate oder unsichere Qua-

lität. Innerhalb dieses Rahmens war aber die Qualität der westlichen Phytotherapie im Durchschnitt den Studien in konventioneller Medizin überlegen. Damit war die weitverbreitete Meinung widerlegt, dass die Qualität der Evidenz in Bezug auf Wirksamkeit alternativer oder komplementärmedizinischer Medizin gegenüber der verfügbaren Evidenz der konventionellen Medizin für vergleichbare Situationen und Zielgrößen unterlegen ist.

Die Studie beschränkte ihre Untersuchung auf Behandlungsnutzen. Das Erfassen von Risiken wurde ausgeklammert. Dies wäre im Rahmen dieser Studie auch kaum möglich gewesen, weil die untersuchten Studien zu klein waren, um seltene, aber wichtige Nebenwirkungen zu identifizieren.

Die Autoren der Studie stimmen mit Ernst überein (15), der im Zuge der Popularität der Phytotherapie mehr Forschung zur Bestimmung ihres Platzes im modernen Gesundheitswesen fordert. Dafür werden sowohl grosse, qualitativ hochwertige Studien zur Erforschung der Wirksamkeit benötigt wie auch auf der andern Seite solche, deren Zielsetzung die Identifizierung des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe pflanzlicher Arzneimittel ist. Das heisst, es braucht mehr Daten über das Nutzen-

Risiko-Verhältnis und das Kosten-Nutzen-Verhältnis von pflanzlichen Arzneimitteln.

Schliesslich braucht es weitere methodische Forschung, um die Auswirkungen methodischer Qualität zu identifizieren, die in verschiedenen klinischen Kontexten wichtig sind, bei verschiedenen Zielgrößen und in verschiedenen Arten von Studien und um das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit der Publikation einer Studie und ihrer methodischen Qualität aufzuklären. ■

Autor der Zusammenfassung:

**Dr. Christoph Bachmann**

Hirschmattstrasse 46

6003 Luzern

E-Mail: c.a.bachmann@bluewin.ch

Literaturreferenzen:

1. Vickers A., Zollman C.: Herbal medicine, *BMJ* 1999; 319: 1050–3.
2. Ergil K.V., Kramer E.J., Ng A.T.: Chinese herbal medicines, *West J Med* 2002; 176: 275–9.
3. Chopra A., Doiphode V.V.: Ayurvedic medicine. Core concept, therapeutic principles, and current relevance, *Med Clin North Am* 2002; 86: 75–89. vii.
4. Park J., Ernst E.: Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 705–13.
5. Ernst E.: «Flower remedies»: a systematic review of the clinical evidence, *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 963–6.
6. Ernst E.: Anthroposophical medicine: a systematic review of randomised clinical trials, *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 128–30.
7. Ernst E.: Herbal medicine. A concise overview for professionals, Boston: Butterworth-Heinemann; 2000.
8. ESCOP Monograph. The scientific foundation for herbal medicinal products. Stuttgart: Thieme; 2003.
9. Jüni P., Altman D.G., Egger M.: Assessing the quality of controlled clinical trials, *BMJ* 2001; 323: 42–6.
10. Hasselblad V., Hedges L.V.: Meta-analysis of screening and diagnostic tests, *Psychol Bull* 1995; 117: 167–78.
11. Higgins J.P., Thompson S.G.: Quantifying heterogeneity in a metaanalysis, *Stat Med* 2002; 21: 1539–58.
12. Sterne J.A.C., Egger M.: Funnel plots for detecting bias in metaanalysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 1046–55.
13. Thompson S.G., Sharp S.J.: Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods, *Stat Med* 1999; 18: 2693–708.
14. Sterne J.A.C., Egger M., Davey-Smith G.: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis, *BMJ* 2001; 323: 101–5.
15. Ernst E.: Herbal medicines: where is the evidence? *BMJ* 2000; 321: 395–6.