

WINEG SUMMER SCHOOL
Evidenzlage für Phytopharmaka

Projektverantwortlicher: Dr. Eva Susanne Dietrich

Projektkoordinator: Franziska Zierold, Heidrun
Tewes, Beate Bestmann

Projektmitarbeiter: Barbara Gröbner, Ursula
Hoffmann, Boris Jässing
Stephan Parzefall, Christina
Wagner

Habichtstraße 30
22305 Hamburg

Datum: 03.08.2007

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINFÜHRUNG</u>	4
2	<u>STUDIENFRAGE</u>	6
3	<u>METHODEN</u>	7
3.1	LITERATURRECHERCHE IN PUBMED	7
3.2	LITERATURRECHERCHE IN AWMF ONLINE	9
4	<u>ERGEBNISSE</u>	10
4.1	RECHERCHE IN PUBMED	10
4.2	AWMF ONLINE - RECHERCHE	13
5	<u>DISKUSSION</u>	15
5.1	STUDY LIMITATIONS	15
5.2	FORDERUNG	16

1 Einführung

In der Bevölkerung erfreuen sich pflanzliche Arzneimittel einer großen Beliebtheit. Sie werden als "natürlicher" und "verträglicher" eingeschätzt als die konventionellen Arzneimittel (1). Mit Einführung des GKV-Modernisierungsgesetzes im Jahr 2004 sind sie jedoch größtenteils nicht mehr erstattungsfähig, d. h. sie werden durch die Krankenkassen nicht mehr bezahlt.

Aus Sicht der Ärzte und Krankenkassen ist die fehlende Transparenz in Bezug auf die Phytopharmaka ein wesentlicher Mangel. Universitäten fordern eine intensivere Forschung (2).

Phytopharmaka sind definiert als Arzneimittel auf pflanzlicher Basis (3). Sie enthalten von Natur aus eine Vielzahl verschiedener Inhaltsstoffe, deren Gehalt und Zusammensetzung variieren können (4). Isolierte Reinstoffe fallen nicht unter den Begriff "Phytopharmaka".

Die Voraussetzung für die Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln für den Markt ist im Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt. Wie für jedes Arzneimittel müssen auch für Phytopharmaka Wirksamkeit, pharmazeutische Qualität und Unbedenklichkeit nachgewiesen werden.

Es gibt verschiedene Zulassungsmöglichkeiten für Phytopharmaka. Zum einen kann die Zulassung wie für konventionelle Arzneimittel nach AMG §§26, 34,105,109 erfolgen. Zum anderen können sie als traditionell verwendete Arzneimittel registriert werden. Die Grundlage hierzu liefert der §39 des AMG. Eine Registrierung erfordert die selben Unterlagen wie eine Zulassung, lediglich der Wirksamkeitsnachweis durch Studien ist durch sogenanntes "anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial" wie z.B. Erfahrungsberichte, Bibliographien oder Ähnliches zu erbringen. So muss eine Anwendung des betreffenden Phytopharmakons seit mindestens 30 Jahren, davon 15 Jahre in der EU belegt sein.

Waren bis 2004 viele Phytopharmaka noch durch die Krankenkassen erstattungsfähig, so änderte sich dies mit der Neufassung des §34 (1) SGB V im Zuge der Einführung des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG). Seitdem sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel prinzipiell von der Erstattung durch die Krankenkassen ausgeschlossen. Diese Regelung traf pflanzliche Arzneimittel in starkem Maße, da sie in der Regel nicht verschreibungspflichtig sind.

Für einige nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, darunter auch Phytopharmaka, bestehen Sonderregelungen, die in der sogenannten OTC-Ausnahmeliste vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt werden. Die Ausnahmen betreffen spezielle Erkrankungen, bei denen das betreffende Arzneimittel zum Therapiestandard gehört. Hierzu gehören zum Beispiel Ginkgo biloba bei Demenz, Psyllii semen bei Morbus Crohn und Hypericum perforatum bei leichten Formen der Depression.

Die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit wird unter anderem auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin getroffen (5).

Evidenzbasierte Medizin ist definiert als "der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten"(6). Die externe Evidenz ergibt sich aus klinischen Studien. Eine evidenzbasierte Therapie hält sich an geregelte Standards und kombiniert das Wissen aus aktuellen Forschungsergebnissen, der Erfahrung des Arztes und den Präferenzen des Patienten. Die Folge daraus ist eine patientenindividuelle Therapie nach bestem aktuellem Wissen (7).

2 Studienfrage

Die Studienfrage der Projektwoche lautet: Welche Evidenzlage existiert für Phytopharmaka?"

Zur Beantwortung der Fragestellung sind folgende Unterpunkte zu untersuchen.

- Welche Studientypen werden zu Phytopharmaka durchgeführt? Welcher Evidenzklasse gehören die Studien an?

Formulierung der suchtauglichen Frage nach dem PICO-Schema

P	Problem/Population	Erwachsene
I	Intervention	Phytopharmaka
C	Comparison	/
O	Outcome	Studienart

- Werden Phytopharmaka in ärztlichen Leitlinien berücksichtigt? Wenn ja, welchen Evidenzgrad weisen diese Leitlinien auf?

Formulierung der suchtauglichen Frage nach dem PICO-Schema

P	Problem/Population	Erwachsene, Kinder, ältere Menschen, etc. (keine Einschränkung)
I	Intervention	Phytopharmaka
C	Comparison	/
O	Outcome	Erwähnung in Leitlinien (positive und negative)

3 Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellungen werden zwei unterschiedliche Recherchen durchgeführt.

In einem ersten Schritt wurde in PubMed nach Studien zu Phytopharmaka gesucht (siehe Kapitel 3.1). Im zweiten Schritt wurde in der Leitliniendatenbank der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) nach Leitlinien, die die Anwendung von Phytopharmaka thematisieren, recherchiert (siehe 3.2).

Bei PubMed handelt es sich um eine medizinische Datenbank, in der eine systematische Suche nach wissenschaftlichen Veröffentlichungen in Fachmagazinen ermöglicht wird.

Die AWMF stellt online eine Datenbank bereit, in der mittels Schlagwortsuche auf verschiedene ärztliche Leitlinien bezüglich Therapie, Diagnose, etc. zugegriffen werden kann. Diese Leitlinien sind bereits nach Evidenzgraden klassifiziert

3.1 Literaturrecherche in PubMed

Ziel der Recherche war es, in PubMed nach Studien zu pflanzlichen Arzneimitteln zu suchen und die gefundenen Studien im Anschluss hinsichtlich ihrer Studienarten zu analysieren und in Evidenzlevel zu klassifizieren.

Gesucht wurde mit dem Schlagwort "phytotherapy", als Limits wurden angegeben:

- Zeitraum vom 01.08.2006 bis zum 01.08.2007
- Studien an Menschen
- ausschließlich erwachsene Studienteilnehmer
- nur Veröffentlichungen, deren Abstract vorhanden war

Verwendet wurde folgende Suchsemantik:

- Schlagwort: "Phytotherapy"[Majr:NoExp]
- Limits der PubMed Suche:
- published in the last 1 year, only items with abstracts, Humans, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years
- Details:"Phytotherapy"[Majr:noexp] AND (hasabstract[text] AND "2006/08/01"[PDat] : "2007/07/31"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("adult"[MeSH Terms:noexp] OR "middle aged"[MeSH Terms] OR ("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms]) OR "aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms]))

Die Suche in PubMed ergab im ersten Schritt 132 Treffer bzw. Abstracts.

Nicht in die Auswertung einbezogen und damit ausgeschlossen wurden Studien zu:

- Nahrungsergänzungsmitteln,
- Homöopathie,
- isolierten Reinstoffen,
- traditioneller chinesischer Medizin,
- einem falschen Thema. Dies waren zum Beispiel in vitro Studien oder Studien zum Wissen von Naturvölkern über Phytopharmaka.
- Außerdem wurden Patientenbefragungen in der Kategorie *keine klinische Studie* ausgeschlossen.

Eingeschlossene Abstracts wurden in bezug auf die Studienarten untersucht. Die Ergebnisse wurden tabellarisch und graphisch zusammengefasst. Eine Zusammenfassung der Literaturlauswertung enthält Abbildung 1.

Anschließend erfolgte eine Klassifizierung nach den Evidenzgraden I-IV (siehe Tabelle 1). Aus Zeitgründen wurde in der Projektwoche keine Bewertung der Qualität, sondern ausschließlich eine Zuordnung der Studienarten zum theoretischen Evidenzlevel, der vorliegenden Abstracts bzw. der vollständigen Studien durchgeführt.

Tabelle 1: Evidenzlevel(8)

Stufe	Evidenz – Typ
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mind. einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mind. einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund mind. einer gut angelegten quasi experimentellen Studie (z.B. mehrarmige Kohortenstudie)
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien, einarmige Kohortenstudien)
IV	Evidenz aufgrund von Einzelfallberichten (Fallserien), Meinungen von Expertenkreisen, klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

3.2 Literaturrecherche in AWMF online

Ziel der Suche in AWMF online sollte sein, Leitlinien zu finden, in denen Phytopharmaka als Therapie positiv oder negativ erwähnt wurden.

Da die Suchfunktion dieser Datenbank keine systematische Suche ermöglicht, wurde nach folgenden Schlagworten gesucht:

- phytopharmaka
- pflanzlich
- johanniskraut
- phyto
- phyto*
- ginko
- crataegus
- pflanz
- mistel
- viscum
- iscador
- sabal
- curcurbitae semen

Die erhaltenen Leitlinien wurden auf ihre Relevanz bezüglich einer Therapie mit Phytopharmaka untersucht. Ausgeschlossen wurden Leitlinien, die lediglich Interaktionen von Phytopharmaka mit der Standardtherapie betrachteten. Es blieben acht Leitlinien übrig, die nach Evidenzgraden geordnet wurden.

Einen Überblick über die Einteilung nach Evidenzgraden gibt Tabelle 2.

Aus zeitlichen Gründen wurde in der Projektwoche keine systematische Leitlinienrecherche, z. B. unter Einbezug der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ), durchgeführt.

Tabelle 2: Einteilung von Leitlinien nach Evidenzgraden (7)

Kategorie	
S 1	Handlungsempfehlungen von Experten
S 2	Konsensbasierte oder Evidenzbasierte Leitlinien
S 3	Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinien (mit Einbeziehung von Patienten, systematische Literaturrecherche, Kostenaspekte, Aussage über Interessenkonflikte, feste Methodik)

4 Ergebnisse

4.1 Recherche in PubMed

Literaturlauswertung

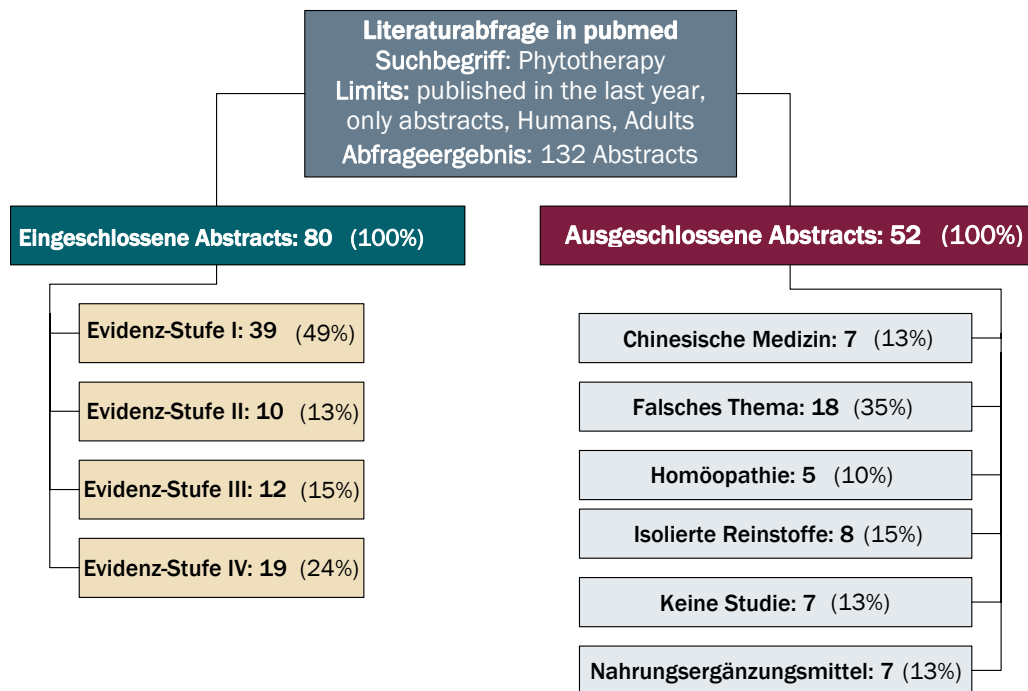


Abbildung 1 Darstellung der ausgewerteten Abstracts in einem Fallbaum¹

Von 132 erhaltenen Abstracts wurden 80 als für die Auswertung relevant eingestuft und den Evidenzstufen I bis IV zugeteilt.

Die restlichen 52 Abstracts wurden aufgrund verschiedener Kriterien aussortiert (siehe auch Kapitel 3.1 oder Abbildung 1).

In Abbildung 2 ist die Verteilung der ausgeschlossenen Studien nach den jeweiligen Ausschlusskriterien dargestellt.

Ausgeschlossen wurden Studien, die vom Thema abwichen und in denen zum Beispiel Homöopathie und traditionelle chinesische Medizin untersucht wurden.

¹ In diesem Diagramm wurden die Evidenzstufen Ia und Ib unter I sowie IIa und IIb unter II zusammengefasst.

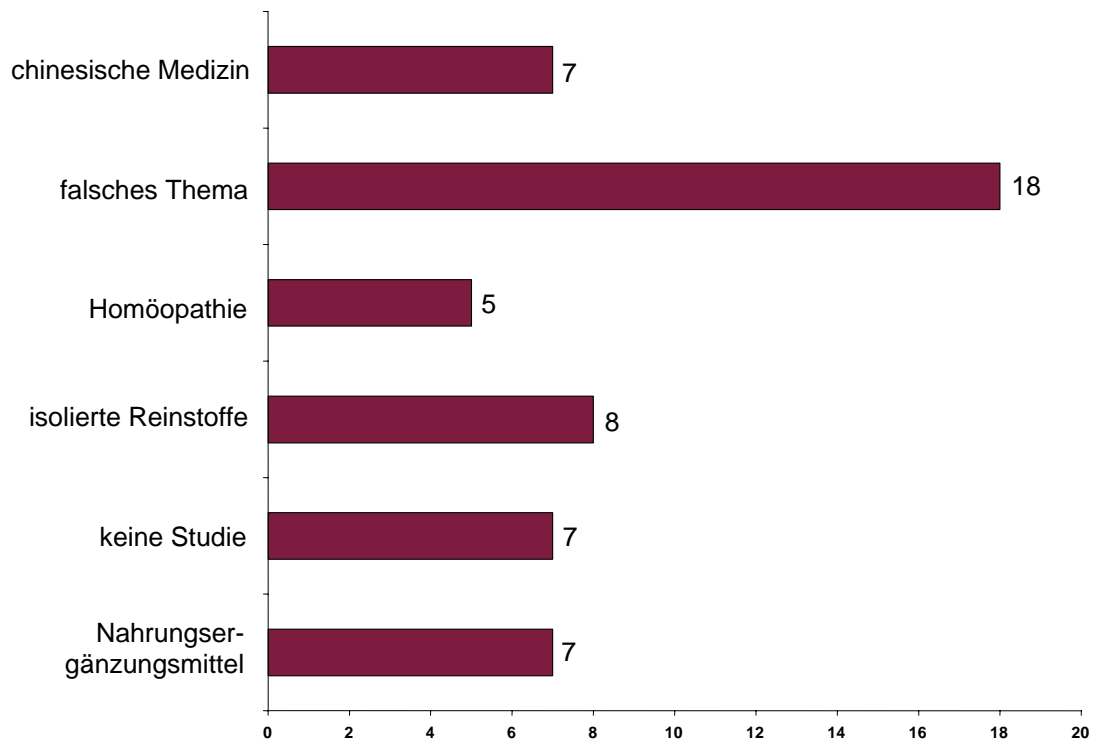


Abbildung 2 Verteilung der ausgeschlossenen Studien

39 der untersuchten 80 Abstracts wurden der Evidenzstufe I zugeordnet, 10 der Stufe II, 12 der Stufe III und 19 der Stufe IV.

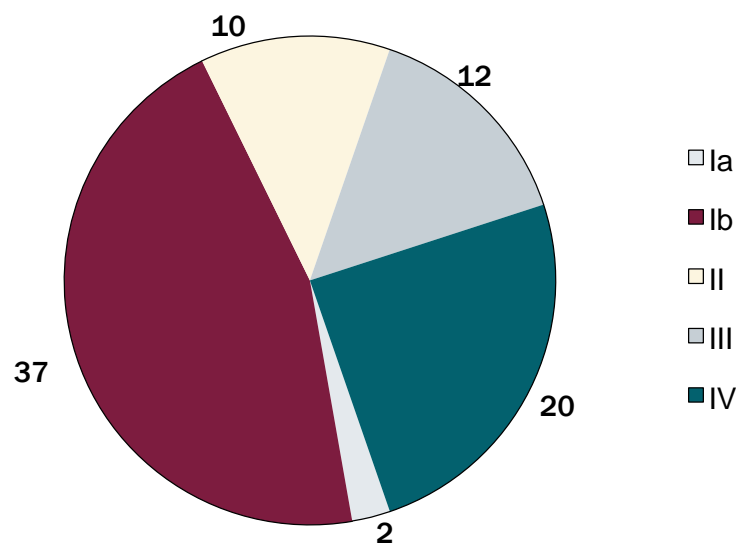


Abbildung 3 Einteilung der eingeschlossenen Studien in die jeweiligen Evidenzstufen

Abbildung 3 stellt die Verteilung der Studien hinsichtlich ihrer Evidenzstufen dar. Zu berücksichtigen ist, dass die Einteilung ausschließlich anhand der Abstracts erfolgte und damit keine Rückschlüsse auf die Qualität der Studien möglich sind. Die meisten Studien (37) lassen sich Stufe Ib zuordnen, es folgen Stufe IV (20), dicht beieinander liegen die Stufen III (12) und II (10) und abschließend folgt Stufe Ia (2).

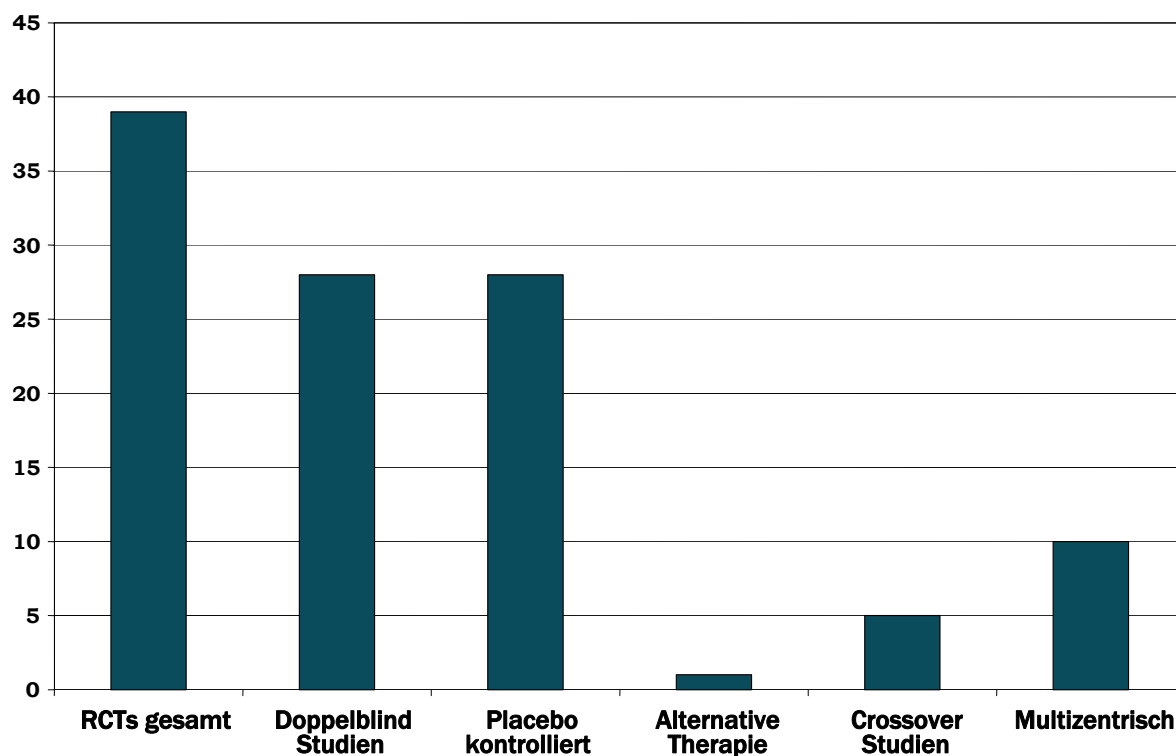


Abbildung 4 Design der randomisiert kontrollierten Studien (RCTs)

Abbildung 4 enthält nähere Angaben zum Design der in die Auswertung einbezogenen randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

Die Mehrzahl der untersuchten RCTs waren doppelt verblindet und Placebo-kontrolliert. In einer Studie erfolgte der Vergleich mit einer alternativen Therapie.

Die Schwerpunkte der untersuchten Indikationen für Phytopharmaka liegen in den Gebieten Frauenleiden, Infektionskrankheiten (wie z.B. HIV, Hepatitis, Bronchitis, etc.) und Metabolisches Syndrom (Abbildung 5). Es gab auch mehrere Berichte bezüglich Interaktionen, diese wurden jedoch nicht im Speziellen untersucht, sondern zum Größten Teil in Case Reports beschrieben.

Auffällig ist die hohe Studienteilnehmerzahl im Indikationsgebiet Demenz in Relation zu der eher geringen Studienzahl. Dies ist ebenfalls, jedoch in geringerem Ausmaß, bei den Infektionskrankheiten der Fall.

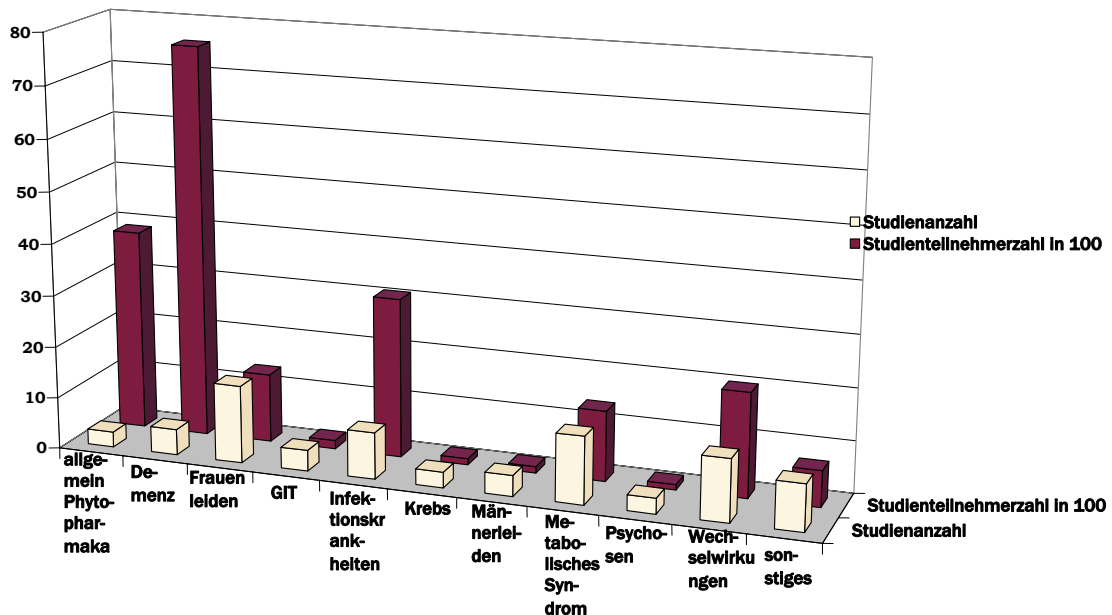


Abbildung 5 Aufteilung der Studien nach Themengebieten

4.2 AWMF online - Recherche

In diesem Teil der Recherche wurde die Leitlinien der AWMF Datenbank hinsichtlich ihrer Erwähnung von Phytopharmaka untersucht. Die Ergebnisse dieser Recherche sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3: Ergebnisse der AWMF-Recherche

Erkrankung	Kategorie	Positive Bewertung	Negative Bewertung	Neutrale Bewertung
Sinusitis	1	im Rahmen einer Zusatzmedikation:		
Rhinosinusitis	2	Myrtol, Primelmischung, Eukalyptus, Ananasenzym (Bromelain)	Echinacea	
Nicht erholsamer Schlaf	2			Baldrian, Hopfen, Melisse, etc.

Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	2	Kürbiskernextrakt (subjektive Linderung der Beschwerden)		Sägezahnpalme, Brennessel, Roggenpollen
Colitis ulcerosa	3	Plantago ovata, Jiang Pi Ling		
Rheumatoide Arthritis	3		Einsatz von Phytopharmaka nicht zu empfehlen	
Herzinsuffizienz	3		Crataegus-Extrakt	
Chronischer/a kuter Husten	3	Thymian, Spitzwegerich, Drosera, Wollblumen-Extrakt		

In etwa 1050 vorhandenen Leitlinien wurden mit oben genannter Methodik nur acht Leitlinien gefunden, die Phytopharmaka erwähnen. Alle durch die Suche erhaltenen Leitlinien schränken aufgrund mangelnder Studienlage die Evidenz ihrer Aussage für Phytopharmaka mehr oder weniger ein.

5 Diskussion

Mit 39 Studien (49%) wurden relativ viele Studien der Evidenzklasse I gefunden. Gleichzeitig gibt es mit 20 Studien (25%) auch viele Studien der Evidenzklasse IV, die meist Wechselwirkungen von Phytopharmaka mit anderen Arzneimitteln in Form von Case Reports beschreiben.

Die Einteilung in Evidenzklassen lässt aber nicht direkt auf die tatsächliche Qualität der Studien schließen. Dazu wäre eine weitergehende Analyse hinsichtlich des Studiendesigns, der geplanten Auswertung, etc. notwendig.

Beim Sichten der Abstracts fiel aber eine oftmals geringe Teilnehmerzahl und kurze Dauer der Studien zu Phytopharmaka auf, die die Aussagekraft der Studien einschränken kann. Wie bereits erwähnt ist dazu aber eine umfassende Qualitätsbeurteilung notwendig.

Der zweite Teil der Recherche beschäftigte sich mit der Erwähnung von Phytopharmaka in Leitlinien. Es zeigt sich, dass Phytopharmaka bisher nur selten Eingang in ärztliche Therapieempfehlungen finden. Dies verwundert im ersten Moment, da, wie unsere Analyse zeigt, Studien einer höheren Evidenzklasse zur Verfügung stehen. Eine mögliche Ursache könnte dennoch die mangelnde Qualität dieser Studien sein, da eine Randomisierung nicht ein alleiniges Qualitätsmerkmal darstellen kann. Ein weiterer Grund könnte eine zeitliche Verzögerung in der Leitlinienerstellung bzw. Aktualisierung sein, da bei der PubMed Recherche nur Studien des letzten Jahres berücksichtigt wurden und damit der Zeitraum zur Implementierung der Ergebnisse in Leitlinien zu kurz war. Weiterhin müsste untersucht werden, ob die Ergebnisse zu den einzelnen Phytopharmaka konsistent oder widersprüchlich sind. Dennoch wäre in jedem Fall eine Thematisierung in Leitlinien, ob positiv oder negativ, wünschenswert.

5.1 Study Limitations

Der untersuchte Zeitraum umfasste lediglich ein Jahr und kann somit nicht Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Es wurden nur Artikel mit Abstracts gesucht, die unter Erwachsene verschlagwortet waren. Aufgrund fehlender Verschlagwortung konnten so einige Artikel nicht gefunden werden

Zu berücksichtigen ist, dass aus Zeitgründen in dieser Projektarbeit nicht die Qualität der Studien, sondern lediglich die Evidenzlage untersucht werden konnte.

Hinzu kommen systematische Fehlerquellen wie Publication Bias und Language Bias.

Während der Suche in AWMF online konnte aufgrund der Suchfunktion nicht mit einer systematischen Suchstrategie, sondern nur mit Schlagworten gesucht werden. Hier wäre eine komplette Sichtung nötig gewesen, um vollständige Ergebnisse zu erhalten. Dies war aber aus Zeitgründen nicht realisierbar.

Zu beachten ist, dass wie für andere Arzneistoffe auch ein Nachweis der Wirksamkeit und damit der Evidenz immer nur wirkstoff- oder indikationsspezifisch

und nicht über alle Phytopharmaka erfolgen kann. Die Projektarbeit sollte daher auch nicht dazu dienen Aussagen über die Wirksamkeit oder Nichtwirksamkeit aller Phytopharmaka zu machen. Vielmehr war das Ziel eine Übersicht über die häufigst verwendeten Studientypen und den Status quo über die Erwähnung von pflanzlichen Arzneimitteln in ärztlichen Therapieempfehlungen abzubilden.

5.2 Forderung

Es werden mehr hochwertige, gut durchgeführte Studien mit mehr Teilnehmern und längeren Beobachtungszeiträumen benötigt, um verlässliche Aussagen über die Evidenz von Phytopharmaka treffen zu können. Qualitativ hochwertige Studien müssen darauf folgend in die regelmäßige Aktualisierung von Leitlinien miteinbezogen werden.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine grobe Vorsichtung der Evidenz zu Phytopharmaka. Um ein abschließendes und allgemeingültiges Urteil zu treffen, muss eine Bewertung der Qualität der Studien erfolgen. Wünschenswert wäre auch eine systematische Durchsicht der Leitlinien, um auch jene erfassen und untersuchen zu können, die zwar Phytopharmaka erwähnen, aber nicht über die Schlagwortsuche in AWMF online gefunden werden konnten.

Literatur

- (1) Plädoyer für Therapie mit Phytopharmaka. Ärzte Zeitung. 24-02-2005.
- (2) Dingermann T. Phytoforschung: Interdisziplinäres Gremium analysiert klinische Studien. 25-04-2007.
- (3) Kraft K, März R. Die wissenschaftliche Basis der Phytotherapie. Z Phytother 2006; 27:279-83.
- (4) Dingermann T, Loew D. Äquivalenz von Phytopharmaka/Extrakten. Phytopharmakologie. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH; 2003. S. 19-25.
- (5) Sozialgesetzbuch, § 34 Abs. 2 Satz 3 SGB V.
- (6) Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312:71-2.
- (7) Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. 2 ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007.
- (8) Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-In-Fo. ÄZQ. Schriftenreihe Band 1. München: Zuckerschwedt; 1999.