



Phytotherapie in deutschsprachigen Leitlinien

Prof. Dr. med. Karin Kraft

Lehrstuhl für Naturheilkunde, Zentrum für Innere Medizin,

Ernst-Heydemannstr. 6, 18057 Rostock

Agenda

2

Zweck, Vorteile und Probleme von medizinischen Leitlinien

Methodische Angaben zu den Leitlinien, die in der aktuellen Untersuchung verwendet wurden

Phytotherapeutika in deutschsprachigen Leitlinien: Wirksamkeit und Verträglichkeit

Diskussion und Ausblick

Warum sind Leitlinien sinnvoll?

In der ärztlichen Arbeit geht es im Kern um den Umgang mit Ungewissheit.

Es ist nur begrenzt vorhersehbar

- welchen genauen Verlauf eine konkrete „Krankengeschichte“ nehmen wird
- ob die diagnostische Abklärung zur genauen Diagnose führt und
- welche genauen Wirkungen (und Nebenwirkungen) eine bestimmte ärztliche Maßnahme haben wird.

Leitlinien sind im Grundsatz Standardisierungen von Vorhersehbarem.

Definition und Zweck medizinischer Leitlinien

Evidenzbasierte Leitlinien sind „systematisch entwickelte Aussagen zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von Ärzten, anderen im Gesundheitssystem tätigen Personen und Patienten mit dem Ziel einer angemessenen gesundheitsbezogenen Versorgung in spezifischen klinischen Situationen“.

<http://www.cochrane.de/de/leitlinien>

Sie beruhen auf **aktuellen** wissenschaftlichen Erkenntnissen und **in der Praxis bewährten Verfahren** und

- sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin,
- sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen.

Leitlinien wollen nicht vorschreiben, sondern mit wissenschaftlichen Erkenntnissen valide Orientierungen für den klinischen Alltag geben.

Die alleinige Evidenz-Basierung einer Leitlinie kann problematisch sein:

- Interne vs. externe Validität: Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien an selektionierten Patientengruppen sind nur eingeschränkt generalisierbar.
- Publikationsbias: Studien mit Negativresultaten oder außerhalb der *main stream medicine* werden nicht publiziert/sind nicht publizierbar.
- Bias der Studienselektion für die Bewertung z. B. infolge von mangelhaftem Hintergrundwissen bei den Erstellern der Leitlinie

Größte Herausforderung in der Leitlinienerstellung:

- **Bewertung der gefundenen Evidenz** aus Studien
- die Umwandlung in konkrete **Handlungsempfehlungen**

Sind Leitlinien unabhängig?

Umfrage des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin unter 66 Leitlinien-Autoren:

- 14 Autoren gaben an, dass verschiedenste Stellen versucht hätten, direkt auf sie Einfluss zu nehmen.
- Als Gründe für Interessenkonflikte nannten Autoren aber auch die eigene Gutachtertätigkeit, eine Mitgliedschaft in themenrelevanten Organisationen oder persönliche Interessen.

Unvollständige oder interessengesteuerte Leitlinien bergen die Gefahr, dass der anwendende Arzt auf Basis eben nicht vollständiger Informationen eine Therapie-Entscheidung trifft.

(Weinbrenner et al. 2011, Interessengeleitete Leitlinien-Empfehlungen, Projektbericht, Bundesärztekammer).

Suche nach aktuellen Bewertungen und Empfehlungsgraden zu Phytotherapeutika (Arzneimitteln) in deutschsprachigen medizinischen Leitlinien der Jahre 2008-2012 zu Erkrankungen, bei denen typischerweise auch Phytotherapie verwendet wird.

Folgende Leitlinien wurden online durchsucht:

- **Nationale VersorgungsLeitlinien (Deutschland)**
- Die Langfassungen der S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Die online-Version der „EBM-Guidelines für Allgemeinmedizin“. Herausgeber: Schweizerischer Ärzteverlag EMH, Deutscher Ärzteverlag, Österreichischer Ärzteverlag.
- Ein online verfügbare Sammlung von Leitlinien Schweizer Ärztenetze

Die Suche nach für die Fragestellung geeigneten sonstigen Leitlinien aus Österreich verlief ergebnislos: Häufig Verweis auf deutsche Leitlinien.

Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

sind evidenzbasierte ärztliche Entscheidungshilfen für die strukturierte medizinische Versorgung (Disease Management, Integrierte Versorgung): Gemeinsame Initiative von BÄK, KBV und AWMF. Derzeit existieren es 7 NVL.

www.versorgungsleitlinien.de

S3-Leitlinien

Die vorliegende Entwicklungsstufe 3 (S3) der Leitlinien nach der Klassifikation der AWMF ist durch die Kombination von formaler Evidenz-Recherche, formaler Konsensfindung, Logik (Algorithmen) sowie Entscheidungs- und Outcome-Analyse gekennzeichnet. Gegenwärtig existieren 101 S3-Leitlinien.

Vom Arzt wird erwartet, dass er die qualitätsgerecht zustande gekommenen, aktuellen S3-Leitlinien im Rahmen seiner Entscheidungsfindung beachtet. An diesem - so zumindest verlangt es die gängige Rechtsprechung - ist die Therapie auszurichten.

www.AWMF.de

EBM-Guidelines für Allgemeinmedizin

Kommerzielles Angebot von 920 Leitlinien zu allen Krankheitsgruppen, das für D, CH und AU verfügbar ist.

www.ebm-guidelines.com

mediX schweiz ist ein Zusammenschluss fortschrittlicher Ärztenetze der Schweiz, die eine patientenorientierte, partnerschaftliche, qualitativ hoch stehende und kostenbewusste medizinische Betreuungskultur anstreben.

www.medix.ch/Guidelines

Untersuchung zu Schweizer Ärztenetzen

Über 50% aller Allgemeinärzte und über 400 andere spezialisierte Fachärzte haben sich Ärztenetzwerken angeschlossen. Die innere Verbindlichkeit der Netze wächst kontinuierlich: Alle 67 Netze führen verbindliche Qualitätszirkel (QZ) durch, 20 (30%) nutzen netzspezifische, evidenzbasierte Guidelines.

13 Netze beteiligten sich an der Studie, sie haben insgesamt 137 Therapie-Guidelines entwickelt. Nur ein kleiner Teil der Guidelines wurde unverändert (12 bzw. 7%) oder mit nur kleinen Anpassungen (24 bzw. 13%) aus publizierten Leitlinien übernommen.

Die überwiegende Mehrheit der Guidelines (80%) wurde – ausgehend von publizierten Leitlinien – überarbeitet und an netzspezifische Bedürfnisse adaptiert.

Guidelines in Schweizer Ärztenetzen. Entwicklung und Bedeutung

Peter Berchtold, Christof Schmitz, Joachim Maier 2012 (online-Version)

Häufig in Leitlinien verwendete Bewertungen

Tabelle 2: Überleitung der Evidenzgrade in Empfehlungsgrade

Evidenzgrad GOLD	Evidenzgrad SIGN	Empfehlungsgrad SIGN	Definition	Empfehlungsgrad NVL	Symbol NVL	Beschreibung
A	I	A	Experimentelle Studien	A	↑↑↑	Starke Empfehlung
B	II					
C	II oder III	B oder C	Beobachtungs-Studien	B	↑	Empfehlung
D	IV	D	Expertenmeinung	0	⇔	Empfehlung offen

- **Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL):** In 5 von 7
- **S3-Leitlinien:** In 15 von 101
- **EBM-Guidelines für Allgemeinmedizin:** In 2 von 920
- www.medix.ch/Guidelines: In 4 von 67

Entwicklung durch 17 Organisationen, publiziert **Juli 2011**, Version 1.3

„Phytotherapeutika:

Aufgrund einer unzureichenden Datenlage kann keine gesicherte Aussage oder wegen unzureichender bzw. fehlender Wirksamkeit in qualitativ unterschiedlichen Studien keine positive Aussage hinsichtlich der Asthmakontrolle gemacht werden. Dennoch kann es überhaupt oder in Einzelfällen zu einer positiven Auswirkung auf das Asthma kommen.“

Dorsch W, Wagner H. New antiasthmatic drugs from traditional medicine? *Int Arch Allergy Appl Immunol* **1991**;94(1-4):262-5.

Ziment I, Stein M. Inappropriate and unusual remedies. In: Weiss EB, Stein M, editors. *Bronchial Asthma*. Boston: Little, Brown and Co.; **1993**. p. 1145-51

Therapeutics Initiative. *Herbal Medicines. An Evidence Based Look*. **1998**.

Entwicklung durch 8 Organisationen, publiziert **Januar 2012**, Version 1.9

Therapie der stabilen COPD

Mucopharmaka: Der Einsatz von N-Acetylcystein, Ambroxol und **Myrtol** zur Sekretelimination wird nicht allgemein empfohlen.

Es folgen einige Ausführungen zu N-Acetylcystein und Ambroxol, aber keine weiteren Angaben zu Myrtol.

NVL Unipolare Depression: Wirksamkeit

Entwicklung durch 31 Organisationen, publiziert **Januar 2012**, Version 1.3

„Bei der Behandlung depressiver Störungen mit Phytopharmaka spielen nur Johanniskrautextrakte (*Hypericum perforatum*) **aufgrund ihrer häufigen Verordnung** in Deutschland eine Rolle. Sie werden häufig wegen ihrer **vermeintlich geringeren Nebenwirkungen** für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen eingesetzt.

Die **Wirksamkeit** von Johanniskraut in der Therapie der Depression ist **umstritten**. Es gibt sowohl klinische Studien, die eine Wirksamkeit belegen, als auch solche, die keine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen.

Eine neue Metaanalyse kommt zum Ergebnis, dass Johanniskrautextrakte bei der Behandlung von leichter und mittelgradiger depressiver Symptomatik wirksam sind.

Linde et al., Cochrane Database Syst Rev 2008

NVL Unipolare Depression: Verträglichkeit

„Hauptproblem ist, dass für Johanniskrautpräparate erhebliche Standardisierungsprobleme mit stark schwankenden Dosen der möglicherweise bioaktiven Substanzen (u. a. Hyperforin und Hypericin) bestehen.

So ist nicht hinreichend bekannt, welche Konstituenten des Johanniskrautextrakts bei welchen Konzentrationen über welchen Wirkungsmechanismus für die antidepressive Wirkung verantwortlich sind.“

Johanniskrautpräparate haben sich in den publizierten Studien als sehr gut verträglich erwiesen, obwohl die Ergebnisse der meist kleinen Studien für seltenere und evtl. auch schwerere Neben- oder Wechselwirkungen nur von sehr limitierter Aussagekraft sind.

Zur oft erwähnten Phototoxizität existieren nur vereinzelte Berichte.

Von gesicherter klinischer Relevanz ist jedoch, dass Johanniskraut als Induktor von Isoenzymen des Cytochroms P450 zur Wirkungsbeeinträchtigung (inkl. oraler Kontrazeption) und ggf. bei Absetzen zur erhöhten Toxizität zahlreicher Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Digoxin, Theophyllin, Antidepressiva (Amitriptylin, Nortriptylin), Antikoagulantien, Antikonvulsiva und mehreren HIV-wirksamen Medikamenten, führen kann.“

NVL Unipolare Depression: Fazit

„Wegen der Unsicherheiten über die richtige Dosierung, der variablen Zusammensetzung der Extrakte und insbesondere der möglichen schweren Wechselwirkungen mit anderen verschriebenen Medikamenten wird Johanniskraut nicht als chemischen Antidepressiva überlegen angesehen.

Da die Präparate aber von manchen Patienten als „natürliches Produkt“ eher akzeptiert werden als chemisch definierte Antidepressiva, kann einer solchen Patientenpräferenz bei leichten bis mittelschweren Depressionen als erster Behandlungsversuch gefolgt werden. Empfehlungsgrad 0

Es ist wichtig, Patienten, die Johanniskraut einnehmen möchten, über die unterschiedliche Wirkstärke der verfügbaren Zubereitungen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten der Dosierung zu informieren. Außerdem ist eine Aufklärung über mögliche schwere Wechselwirkungen von Johanniskraut mit anderen Medikamenten (einschließlich oraler Kontrazeptiva, Antikoagulantien und Antiepileptika) notwendig, ebenso eine ärztliche Betreuung von Patienten, die Johanniskraut einnehmen.“ Empfehlungsgrad B

Entscheidungsgrundlage: zwischen 1998 und 2004 publizierte Arbeiten + Metaanalyse 2008

Entwicklung durch 30 Fachgesellschaften, publiziert **August 2011**, Version 1.2

„**Phytotherapeutika** sollten zur Schmerztherapie bei akutem und chronischem nichtspezifischem Kreuzschmerz **nicht angewendet** werden. Den Ergebnissen eines Cochrane-Reviews zufolge können durch die tägliche Dosis von 50 bis 100 mg Trockenextrakt aus Teufelskralle bzw. 120 bis 240 mg Trockenextrakt aus Weidenrinde im Vergleich zu Placebo größere Kurzzeiteffekte (vier Wochen) in Bezug auf Schmerzreduktion/Schmerzfreiheit bei Exazerbationen von chronischem nichtspezifischem Kreuzschmerz erzielt werden.

Gagnier JJ et al. , Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD004504.

Diese Studien werden aber aufgrund **deutlicher methodischer Mängel** (u. a. fehlende Intention-to-treat-Auswertung, zweifelhafte Randomisierung und Transparenz der Auswertung) von der AkdÄ nicht als Wirksamkeitsbeleg angesehen.“

Gewisse analgetische Effekte von Capsaicin sind aufgrund des Wirkungsmechanismus erklärbar und **werden** für verschiedene Indikationen wie z. B. neuropathische Schmerzen **als belegt angenommen**.“

Sawynok J.. Pharmacol Rev 2003;55(1):1-20; Mason L et al, BMJ 2004;328(7446):991.

NVL Kreuzschmerz: Verträglichkeit

„Bei diesen Substanzen (ergänzt: Teufelskralle, Weidenrinde) wurden

- gelegentlich (0,1-1 %) Nebenwirkungen wie Magenschmerzen,
- selten (0,01-0,1 %) Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen
- sehr selten (<0,01 %) Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschläge, Nesselsucht, Gesichtsödeme oder Kreislaufzusammenbruch beobachtet.

Als Nebenwirkung (von Capsaicin) können in

- seltenen Fällen (0,01-0,1 %) Überempfindlichkeitsreaktionen (urtikarielles Exanthem) in Form von Quaddeln, Bläschen und Juckreiz auftreten.
- Bei Einatmung oder Kontakt mit der Nasenschleimhaut kann es zu Husten- oder Niesreiz führen.

Zitate aus: Rote Liste Service GmbH, 2008

NVL Demenz (identisch mit DEGAM-Leitlinie Nr. 12, 2008): Wirksamkeit

„Ginkgo-Präparate können nach der heutigen Studienlage **nicht** zur Therapie einer Demenz **empfohlen werden (A)**. Ginkgo biloba konnte in einigen Studien eine Verbesserung der kognitiven Hirnleistungsfähigkeit erreichen, in anderen Studien nicht. Eine Verbesserung klinisch relevanter und beobachtbarer Funktionen ist ebenfalls nicht reproduzierbar nachgewiesen.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft kam in ihren Therapieempfehlungen zur Demenz zu der Einschätzung, „**dass keine Studienergebnisse vorliegen, die eine klinisch relevante Wirksamkeit bezüglich der Parameter kognitive Defizite, Alltagsaktivität und klinisches Gesamtbild hinreichend belegen**“. Zu dieser Ansicht gelangen auch der Arzneiverordnungsreport und weitere internationale Leitlinien und Empfehlungen.“

Birks, J. et al. Cochrane Database Syst Rev, **2003**(2): S. CD003120.

IQWiG, Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Vorbericht A05-19B. **2006**, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Köln. S. 103.

„**Eine Studie** fand keine Verbesserung der Gehirnleistung bei gesunden älteren Personen, so dass Ginkgo auch zur Prävention nicht empfohlen werden kann.“

NVL Demenz (identisch mit DEGAM-Leitlinie Nr. 12, 2008): Verträglichkeit

„Da der Personenkreis für die Indikation Hirnleistungsschwäche und Thrombozytenaggregationshemmung jeweils vor allem ältere Patienten umfasst, muss mit dem potenziell gefährlichen Zusammentreffen beider Medikationen gerechnet werden.

Somit ergibt sich die **Notwendigkeit, vor der Verordnung von Acetylsalicylsäure oder anderen blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln den Patienten zu befragen, ob er als Selbstmedikation Ginkgo-biloba-Extrakte einnimmt.**

Vor einer Verordnung von Ginkgo-biloba-Extrakten sollte im Rahmen einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung eine eventuell erhöhte Blutungsneigung des Patienten, zum Beispiel ein Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, bedacht werden. Zumindest ist unbedingt eine gezielte und gründliche Gerinnungsanamnese zu erheben.“

Leitlinien	Pflanze	Empfehlungsgrad
Therapie des Harnwegsinfektes	Preiselbeere, Cranberry , Bärentraube, Kapuzinerkresse/ Meerrettich, Wacholder, Birke, Brennnessel,	(IV) für Wirksamkeit
dysurische Beschwerden	Eukalyptus, Goldrute, Hauhechel, Javatee	(IV) für Wirksamkeit
Rezidivprophylaxe	Cranberry	(III) für Wirksamkeit
Halsschmerzen	Salbei, Umckaloabo, Echinacea spec., Esberitox®)	IV für Wirksamkeit
Akute Rhinosinusitis	Myrtol/Cineol, Gentiana	B für Wirksamkeit
Herzinsuffizienz	Weißdorn	-
Asthma bronchiale	Phytotherapie	(IV)
Unipolare Depression leichte oder mittelgradige depressive Episode	Johanniskraut	II

Leitlinien	Pflanze	Beurteilung
Chronische Hepatitis C	Mariendistel (Silymarin)	Viruslast: kein Einfluss Ia (oral)
	Mistel	IIIb (s.c.)
Demenz	Ginkgo biloba	A für: nicht empfohlen
Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem Husten	Kombination Thymian, Efeu, Primel	A für: Wirksamkeit
Coxarthrose	Phytotherapeutika z.B. Teufelskralle	D für: Wirksamkeit
Reizdarmsyndrom	Pfefferminzöl	A für: Wirksamkeit
Insomnie	Baldrian	D für: Wirksamkeit
Colitis ulcerosa	Plantago ovata	C für: Wirksamkeit
	Curcumin	C für: Wirksamkeit

101 S3-Leitlinien der AWMF ab 2008 bis 4/2012 (www.awmf.de)

24

Leitlinien	Pflanze	Beurteilung
M. Crohn	Boswellia serrata	D für: Wirksamkeit
Peri- und Postmenopause	Traubensilberkerze	D für: Wirksamkeit

Depression:

„In der kurzfristigen Behandlung von leichten bis mittelschweren depressiven Störungen zeigte ein Auszug aus *Hypericum perforatum* höhere Wirksamkeit als ein Placebo: **Evidenzlevel B.**

Der Johanniskrautauszug kann die Serumkonzentration und damit die Wirksamkeit von gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen wie Ciclosporin, Digoxin, oralen Kontrazeptiva, Theophyllin, Cumarinen und Indinavir erheblich verringern.“

Erkältungskrankheit:

1. Echinacea, bewertet 2008: **Evidenzlevel C**

Preparations based on the aerial parts of *Echinacea purpurea* may be effective for the early treatment of colds in adults.

Comment: The quality of evidence is downgraded by inconsistency (variability in results across studies) and by indirectness (differences in studied interventions).

Linde K, et al. Cochrane Database Syst Rev. **2008**;(3):CD000530.

2. Knoblauch, bewertet 2012: **Evidenzlevel C**

Daily garlic supplement may have some effect in the prevention of common cold.

Adverse effects include rash and odour.

Comment: The evidence is downgraded by imprecise results (limited study size). The trial relied on self-reported episodes of the common cold.

Lissiman E, et al. Cochrane Database Syst Rev 2012;3():CD006206.

Colon irritabile 2009:

- **Pflanzliche Quellmittel:** Normacol, Metamucil, Spasmolytica: Pfefferminzöl (Colpermin), Iberogast: Keine weiteren Angaben

Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung 2010

- **Mukolytika:** Die Indikation zum Einsatz von Mukopharmaka zur besseren Sekretelimination sollte kritisch gestellt werden und sich an dem subjektiven Therapieerfolg orientieren. Gewisse Patienten berichten über einen positiven Effekt von N-Acetylcystein, Ambroxol, Cineol und Myrtol auf das visköse Sekret (Evidenzgrad D).

Demenz: 11/2011

- Bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz: Ginkgo, Piracetam, Statine, Hormone, Nimodipin ohne Wirksamkeitsnachweis.
- Prävention von Demenz: Keine ausreichende Evidenz für die präventive Wirksamkeit von Antioxidantien, Antidementiva, Ginkgo biloba..... **(Empfehlungsgrad A)**.

Depression: 1/2012

- **Johanniskraut:** Phototoxische oder allergische Hautreaktion, gastrointestinale Beschwerden, Interaktionen mit diversen Medikamenten (z.B. „Pille“, Digoxin, Antikoagulanzen, Antiepileptika)

Phytotherapeutika werden in den vorgestellten Leitliniensammlungen nur in wenigen Ausnahmen erwähnt und noch seltener als wirksame Therapie dargestellt.

Die Aussagen zur Phytotherapie beruhen oft auf älteren Studien. Dies gilt auch für die NVL.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Kontraindikationen der erwähnten Phytotherapeutika werden in den Leitlinien oft sehr ausführlich und dabei unkritisch dargestellt.

Es wurden nur online verfügbare Leitlinien berücksichtigt
Eine vollständige Erfassung aller deutschsprachigen
Leitlinien ist nicht erfolgt: Alle deutschen Leitlinien
unterhalb des S3-Entwicklungsstadiums (S1, S2) wurden
nicht geprüft.

- Eine stärkere Repräsentanz von phytotherapeutisch versierten Experten in den Leitlinienkommissionen, Ärztenetzwerken und ärztlichen Qualitätszirkeln ist anzustreben.
- Der erste Kontakt mit Phytotherapie sollte bereits im Medizinstudium erfolgen.
- Phytotherapie könnte in Leitlinien, die von Ärztenetzen erarbeitet werden, eine größere Rolle spielen.