

Klinische Forschung und die Identität der Anthroposophischen Medizin

HARALD J. HAMRE

Überarbeitetes Referat an der Jahreskonferenz der Medizinischen Sektion Dornach, 20. September 2008

Klinische Forschung und die Identität der Anthroposophischen Medizin

■ Zusammenfassung

Durch klinische Forschung tritt die Anthroposophische Medizin (AM) in Dialog mit der wissenschaftlichen Fachwelt. Der Dialog kann vertieft werden, wenn die AM nicht nur ihre eigenen Belange vorbringt, sondern auch generelle medizinische Fragen aufgreift und aus der Perspektive der AM beleuchtet.

Die AM stellt eine Erweiterung der konventionellen Medizin dar und verwendet alle konventionellen Forschungsdesigns von Einzelfallstudien bis hin zu randomisierten Studien. Nicht alle Methoden können jedoch unkritisch in der AM übernommen werden. Aus der AM wurden Einzelfallstudien und einarmige Kohortenstudien methodisch weiterentwickelt, um ihre Aussagekraft bezüglich Therapiewirksamkeit zu verbessern.

Die AM-Therapien sind oft komplex und es gibt mehr als 1650 AM-Arzneimittel. Deshalb sind Einzelstudien zu allen AM-Therapien nicht durchführbar. Gebraucht werden sowohl Studien zur AM als Gesamtsystem als auch Einzeltherapiestudien. Zwei große Systemevaluationen der AM werden vorgestellt sowie Studien zu AM-Misteltherapie bei Malignomen und Studien zu Atopierisiko und AM-Lebensstil.

Ein systematisches Review aus dem Jahr 2006 umfasst 195 klinische Studien zu AM-Therapien. Fast alle Studien hatten gute Ergebnisse und die Studien hatten durchwegs eine hohe Praxisrelevanz; viele Studien hatten aber erhebliche methodische Schwächen. Für die Zukunft sind mehr Forschung, methodologische Expertise sowie Etablierung von Forschungsinfrastrukturen und universitären Einrichtungen für die AM wünschenswert.

■ Schlüsselwörter

Atopie-Risiko
Erhebungsinhalte
Forschungsdesign
Klinische Studien
Medizinsysteme im Dialog
Misteltherapie
Systematische Übersicht
Systemevaluation

Clinical research and the identity of Anthroposophic Medicine

■ Abstract

Through clinical research a dialogue opens between Anthroposophic Medicine (AM) and the general scientific community. This dialogue can be deepened if AM, in addition to raising its own issues, addresses general medical issues and reflects them from the perspective of AM.

AM is an extension of conventional medicine and employs the whole range of conventional research designs from case reports to randomised trials. However, not all methods can be transferred to AM uncritically. AM researchers have worked to improve the methodology for effectiveness analysis of single case studies and single-arm cohort studies.

AM therapies are often complex and more than 1,650 AM medications exist. Therefore, it is not feasible to conduct individual clinical studies for each AM treatment option. A combination is needed: studies of single therapies and evaluations of AM as a whole system. Two large AM system evaluations are presented as well as studies on AM mistletoe products for malignant disease and studies on AM life style and the risk of atopy.

A systematic review published 2006 comprised 195 clinical studies on AM therapies. Nearly all studies had favourable results, and the studies had a high relevance for clinical practice. However, many studies had major methodological limitations. In the future, more research, more methodological expertise and the establishment of research infrastructures and academic institutions for AM are desirable.

■ Keywords

Atopy risk
Clinical studies
Dialogue of medical systems
Mistletoe therapy
Outcome measures
Research designs
Systematic review
Whole system research

Abkürzungen

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

AM: Anthroposophische Medizin

AMOS: Anthroposophische Medizin Outcomes-Studie

MMR: Masern, Mumps, Röteln

OR: Odds-Rate

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Einleitung

Der Begriff „Klinische Forschung in der Anthroposophischen Medizin“ (AM) hat mehrere Bedeutungen. AM-Ärzte und AM-Therapeuten forschen individuell, indem sie bestimmten Fragen nachgehen, die sich durch ihre Patienten ergeben. Die Forschungsfragen können weiter bearbeitet und in Vorträgen oder Publikationen an die AM-Berufsgemeinschaft mitgeteilt werden. Schließlich gibt es die Forschung, die an die so genannte „scientific community“, die allgemeine wissenschaftliche oder akademische Welt mitgeteilt wird und mit dieser Welt den Dialog sucht. Diese Forschung wird im Folgenden weiter betrachtet.

Methodik der klinischen Forschung

Die AM hat sich von Anfang an als eine Erweiterung der Schulmedizin definiert (1). Dies trifft auch für die Methoden und Erhebungsinhalte der klinischen Forschung zu. Die klinische Forschung gliedert sich in die Vorbeugungsforschung einerseits und die Therapieforschung andererseits. Die Therapieforschung umfasst wiederum die Entwicklung, das Verständnis und das Ergebnis der Therapien, wobei die Ergebnissforschung die Bereiche Wirksamkeit/Nutzen, Wirtschaftlichkeit und Sicherheit umfasst (Tab. 1).

Studiendesigns

Was die Studiendesigns der klinischen Forschung betrifft, gibt es keinen prinzipiellen Unterschied zwischen AM und Schulmedizin, denn alle Methoden werden für beide Gebiete eingesetzt (Tab. 2):

- **Nicht-klinische Studien** betreffen nicht direkt die Entstehung und Therapie von Krankheiten, sondern andere Bereiche wie physiologische Prozesse in gesunden Menschen oder die Aufnahme und Verteilung von Arzneimitteln im Organismus. Solche Studien können unter Umständen auch zum Therapieverständnis beitragen.
- **Einzelfallstudien** wurden aus den Reihen der AM methodisch weiterentwickelt, um ihre Aussagekraft bezüglich Therapiewirksamkeit zu verbessern (2, 3).
- In **qualitativen Studien** werden die Sichtweisen von Patienten oder ihren Angehörigen, Ärzten, Therapeuten oder anderen Betroffenen durch Interviews und speziellen Auswertungstechniken ermittelt.
- In **Querschnittsstudien** werden Patientengruppen zu einem einzigen Zeitpunkt untersucht. Querschnittsstudien haben in der Krankheitsursachenforschung einen wichtigen Stellenwert (siehe Atopierisiko unten).
- In **retrospektiven Studien** wird der Krankheitsverlauf mit oder ohne Therapie im Rückblick aufgerollt, oft anhand von ärztlichen Krankenakten. Ein Vorteil die-

Tab. 1: Bereiche der klinischen Forschung mit Beispielen aus der Anthroposophischen Medizin (AM)

Forschungsbereich	Beispiele aus der Anthroposophischen Medizin	Literatur
Vorbeugung von Krankheiten	Studien zu Atopierisiko und anthroposophischem Lebensstil	(26-28)
Therapieforschung		
• Therapie-Entwicklung	Neu- und Weiterentwicklung von AM-Arzneimitteln	(30, 32, 33)
• Therapie-Verständnis	Qualitative Studien mit AM-Patienten	(25, 37-39)
• Therapie-Ergebnis		
- Wirksamkeit/Nutzen	Nutzen der AM-Misteltherapie bei Malignomen	(16)
- Wirtschaftlichkeit	Kostenanalyse von AM-Therapien	(58, 72)
- Sicherheit	Sicherheitsanalysen zu AM-Arzneimitteln	(55, 57, 73-76)

Tab. 2: Studiendesigns der klinischen Forschung mit Beispielen aus der Anthroposophischen Medizin (AM)

Studiendesign	Beispiele aus der Anthroposophischen Medizin	Literatur
Nicht-klinische Studien	AM-Sprachübungen bei Gesunden: Effekte auf Herzfrequenzvariabilität und kardiorespiratorische Synchronisation	(34)
Einzelfallstudien	AM-Kunsttherapie (Malen) bei Krebs	(77)
Qualitative Studien	„Seven-practice study“ in sieben britischen AM-Hausarztpraxen	(25)
Querschnittsstudien	Studien zu Atopierisiko und anthroposophischem Lebensstil	(26-28)
Retrospektive Studien	Iscador bei Malignem Melanom	(78)
Prospektive naturalistische Kohortenstudien		
- einarmig	Anthroposophische Medizin Outcomes-Studie (AMOS)	(14)
- mit Kontrollgruppe	IIPCOS-Studie zu akuten Ohr- und Atemwegsinfekten	(42)
Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)		
- offen	AM-Mistelpräparate bei Krebserkrankungen (14 Studien)	(16)
- doppelblind	Arnica D4 versus Diclofenac gegen Schmerzen und Schwellung nach Operation bei Hallux valgus	(15)

ses Designs ist die schnelle Durchführbarkeit solcher Studien, weil alle Daten zu Studienbeginn vorliegen. Nachteile sind häufig inkomplette Daten und Mängel bei der Datenqualität.

- In **prospektiven naturalistischen Kohortenstudien** werden Patientengruppen meistens vor Beginn der Therapie und danach ein- oder mehrfach untersucht. Das Wort Kohorte kommt aus dem Lateinischen und bedeutet eine Gruppe von Soldaten, die zusammen marschieren. ‚Naturalistisch‘ bedeutet, dass Therapie und Patientendokumentation unter normalen Alltagsbedingungen erfolgen. Aus diesem Grund haben Studien nach diesem Design eine hohe externe Validität (Relevanz für die alltägliche medizinische Praxis).
 - Eine **einarmige Kohortenstudie** ist eine Studie mit einer Gruppe von Patienten, die zum Beispiel alle

ein AM-Therapieverfahren erhalten. Wird unter der Therapie eine Besserung beobachtet, dann kann diese auch andere Ursache als die Therapie haben, so genannten Biasfaktoren. Von AM-Forschern wurde ein Verfahren entwickelt, um solche Biasfaktoren zu kontrollieren und somit die Aussagekraft von einarmigen Studien zu verbessern (4, 5).

- Es können auch **Kontrollgruppen** hinzugezogen werden, die eine andere Therapie oder gar keine Therapie erhalten. Um Biasfaktoren zu kontrollieren, wird das Ergebnis in der Kontrollgruppe vom Ergebnis in der Therapiegruppe abgezogen. Zusätzlich können weitere Verfahren eingesetzt werden, um Ergebnisverzerrungen durch Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppe vor Therapiebeginn zu kontrollieren: Bildung von Patientenpaaren (Matching) oder Patientenuntergruppen (Stratifizierung) mit vergleichbaren Merkmalen; statistische Adjustierung; Penalty-Design.
- In einer **randomisierten kontrollierten Studie** (englisch „randomized controlled trial“, RCT) erfolgt die Therapie nicht unter normalen Bedingungen, sondern die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip der Prüftherapie oder einer Kontrollgruppe zugeordnet. Durch die Randomisation sollen die Gruppen im Hinblick auf sowohl bekannte als auch unbekannte Merkmale bei Studienaufnahme vergleichbar werden. Dadurch können Ergebnisunterschiede zwischen den Gruppen möglichst verzerrungsfrei auf die Prüftherapie zurückgeführt werden. Aus diesem Grund beansprucht die RCT die höchste Beweiskraft für Therapiewirksamkeit (interne Validität). Andererseits haben RCTs aufgrund ihrer künstlichen Bedingungen eine geringere externe Validität als naturalistische Kohortenstudien (6).
- In einer **offenen RCT** wissen alle Beteiligte, welche Therapie die Patienten erhalten.
- In einer **doppelblinden RCT** sollen weder Ärzte noch Patienten die Therapie der Patienten kennen. Dadurch sollen Biasfaktoren, die nach Therapiebeginn auftreten können (z. B. Therapieerwartungen, Beobachtungsbias), kontrolliert werden.

Erhebungsinhalte

Auch bei den Erhebungsinhalten der klinischen Forschung gibt es keinen prinzipiellen Unterschied zwischen AM und Schulmedizin:

- Es können **nicht-klinische Messparameter** eingesetzt werden, zum Beispiel der Puls-Atem-Quotient (7–9) oder bestimmte Immunzellen (10).
- Die vom Patienten erlebte **Krankheitssymptomatik** kann im Vordergrund stehen, und zwar entweder standardisiert, wobei die gleichen Symptome bei allen Patienten erhoben werden (11–13), oder auch individualisiert, wobei die Patienten befragt werden, welche Beschwerden für sie im Vordergrund stehen (14).
- Es können **objektive Krankheitsparameter** im Vorder-

grund stehen. Diese werden nicht primär vom erkrankten Subjekt sondern von einer anderen Person oder mittels Apparate beobachtet, wie beispielsweise das Ausmaß einer Hautschwellung (15), die Rückbildung von Tumoren (16) oder die Überlebenszeit der Patienten (16).

- Die so genannte **gesundheitsbezogene Lebensqualität**, auch Gesundheitsstatus genannt, wird wiederum vom Patienten erhoben. Das Wort Qualität ist hier missverständlich, weil eine Qualität eigentlich nicht quantifiziert werden kann. Gemessen werden meist Symptome wie Erschöpfung oder Schmerzen, die Gesundheitswahrnehmung sowie krankheitsbedingte Einschränkungen im Alltagsleben (14, 17–21). Hier ist ein AM-Ansatz zu erwähnen, der Herdecker Lebensqualitätsbogen, der darauf zielt, Wirkungen der vier Wesensglieder der anthroposophischen Menschenkunde zu erfassen (22). Auch gibt es Bestrebungen, die Bedeutung einer spirituellen Lebenshaltung für die Medizin zu erforschen (23, 24).
- Schließlich gibt es die **Bewertung der Patienten des Therapieerfolgs** und die **Zufriedenheit der Patienten** mit der Behandlung, die quantitativ (14) oder mittels qualitativer Methoden (25) ermittelt werden kann.

Ergebnisse der klinischen Forschung zur Anthroposophischen Medizin

Publikationen in schulmedizinischen Zeitschriften

Die AM-Therapieforschung sucht den Dialog mit der Schulmedizin. Ein Mittel hierzu ist die Veröffentlichung der Ergebnisse in schulmedizinischen Zeitschriften. In *Tab. 3* sind Veröffentlichungen von AM-Studien, ausgenommen Mistelstudien, in 22 schulmedizinischen Zeitschriften im Zeitraum 2000 bis Mitte 2008 aufgeführt. Die Liste zeigt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, die Vielfalt der schulmedizinischen Publikationsorgane.

Beispiel aus der Vorbeugungsforschung: Atopierisiko und anthroposophischer Lebensstil

Ein wichtiges Feld für den Dialog zwischen AM und Schulmedizin betrifft die Krankheitsvorbeugung. Um Krankheiten vorzubeugen, möchte man wissen, welche Faktoren Krankheiten begünstigen, so genannte Risikofaktoren. Im Jahr 1999 wurde eine Querschnittsstudie zum Risiko von atopischen (allergischen) Erkrankungen veröffentlicht (26). Die Publikation erfolgte in der Zeitschrift „The Lancet“ und dürfte somit die bisher hochrangigste Veröffentlichung zu einem AM-Thema darstellen. Verglichen wurden schwedische Waldorfschüler mit Staatsschülern.

Die zwei Schülergruppen unterschieden sich in einigen Punkten erheblich, so waren die Waldorfschüler seltener als die Staatsschüler gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) geimpft (18 % bzw. 93 %), sie hatten seltener Antibiotika angewandt (52 % bzw. 90 %), dafür hatten sie viel häufiger Masern durchgemacht (61 % bzw. 1 %) und es nahmen mehr Waldorfschüler biologische oder biodynamische Lebensmittel zu sich (76 % bzw. 6 %). Diese und weitere Faktoren wurden Anthro-

Zeitschrift	Indikation	AM-Therapie	Literatur
Acta Oncologica	Brustkrebs	AM-System	(19)
American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology	Gesunde Probanden (Sprache)	AM-Kunsttherapie	(34)
Arzneimittel-Forschung	Gesunde Probanden	Cardiodoron	(35)
BMC Medical Research Methodology	Chronische Erkrankungen	AM-System	(18)
BMC Public Health	Chronische Erkrankungen	Heileurythmie	(63)
BMC Health Services Research	Chronische Erkrankungen	AM-System	(58)
BMC Psychiatry	Depression	AM-System	(59)
Cancer Nursing	Brustkrebs	AM-System	(79)
Clinical Journal of Pain	Chronische Schmerzsyndrome	Rhythmische Einreibungen mit Solum-Öl	(11)
Der Augenspiegel	Konjunktivitis bei Kontaktlinsenträgern	Euphrasia Augentropfen	(80)
Deutsche Apotheker-Zeitung	Diverse Erkrankungen	AM-Arzneimittel	(73)
Drug Design, Development and Therapy	Chronische Erkrankungen	AM-Arzneimittel	(67)
Drug Safety	Chronische Erkrankungen	AM-Arzneimittel	(57)
Drug Target Insights	Chronische Erkrankungen	AM-Arzneimittel	(75)
European Journal of Medical Research	Chronische Erkrankungen	AM-System	(12,14)
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Vorzeitige Wehen	Bryophyllum	(70)
Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	Aktinische Keratosen	Birkenkorkextrakt	(30)
Journal of Evaluation in Clinical Practice	Chronische Erkrankungen	AM-System	(5)
Onkologie	Krebserkrankungen	AM-System	(81)
Psycho-Oncology	Krebserkrankungen	AM-Kunsttherapie (Malen)	(13)
Schweizerische Medizinische Wochenschrift	Krebserkrankungen	AM-System	(82)
Wiener Klinische Wochenschrift	Akute Ohr- und Atemwegsinfekte	AM-System	(42)

Tab. 3
Publikationen in schulmedizinischen Zeitschriften im Zeitraum 2000 bis Mitte 2008 zu Therapieverfahren der Anthroposophischen Medizin (AM) außer Mistelstudien, ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

posophische Lebensstilfaktoren genannt und als so genannte „Steiner-Einheiten“ quantifiziert.

Die Waldorfschüler hatten im Vergleich zu den Staatsschülern seltener Neurodermitis (3 % bzw. 9 %), Asthma (6 % bzw. 17 %), allergische Rhinokonjunktivitis (7 % bzw. 14 %) oder jegliche atopische Erkrankung (13 % bzw. 25 %). Diese Unterschiede bestanden nach Adjustierung von Erbdisposition und Geschlecht weiterhin.

Es gab eine umgekehrte Relation zwischen der Anzahl AM-Lebensstilfaktoren und dem Atopie-Risiko: je mehr Steiner-Einheiten, umso weniger Atopie. Schließlich war, unabhängig von der Schulzugehörigkeit, das Atopierisiko signifikant geringer bei der Vermeidung einer MMR-Impfung (Odds-Rate [OR] für Atopie 0,67; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,46–0,99) und bei einer biologischen Ernährungsweise (OR 0,63; 95%-KI 0,42–0,94) (26).

Im Jahr 2002 wurde eine ähnliche Untersuchung an schwedischen Kleinkindern veröffentlicht (27). Verglichen wurden Kinder eines anthroposophischen und eines schulmedizinischen Kindergesundheitszentrums. Es fanden sich wiederum deutliche Unterschiede im Hinblick auf Lebensstilfaktoren. So waren die „AM-Kinder“ im Vergleich zu den schulmedizinisch betreuten Kindern seltener mit Kaiserschnitt (4 % bzw. 19 %), aber häufiger zu Hause geboren worden (22 % bzw. 0 %). Mehr AM-

Kinder waren ausschließlich gestillt worden (22 % bzw. 9 %) oder wurden später vegetarisch ernährt (60 % bzw. 9 %). Die AM-Kinder hatten seltener Antibiotika (13 % bzw. 44 %) oder Antipyretika (12 % bzw. 86 %) angewandt und waren seltener geimpft worden (20 % bzw. 95 %). Atopische Erkrankungen waren seltener unter den AM-Kindern (9 %) als unter den schulmedizinisch betreuten Kindern (15 %). Die zwei Kindergruppen hatten außerdem eine unterschiedliche Darmflora und die Forscher stellten die Hypothese auf, dass die Vermeidung von Antibiotika und fiebersenkenden Mitteln oder eventuell eine vegetarische Diät die Darmflora ändern und dadurch das Atopie-Risiko verringern könnte (27).

Eine internationale Forschergruppe hat nun diese Fragestellungen in der so genannten PARSIFAL-Studie („Prevention of Allergy – Risk Factors for Sensitization Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle“) weiter verfolgt. Im Rahmen dieser Studie wurden 4.606 Waldorfschüler und 2.024 Staatsschüler aus Deutschland, Niederlande, Österreich, Schweden und der Schweiz verglichen (28). Es gab auch hier Unterschiede hinsichtlich der Lebensstilfaktoren, wenngleich etwas weniger ausgeprägt als in der ersten schwedischen Schulstudie. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Land und neun bekannten Risikofaktoren hatten die Waldorfschüler im Vergleich zu den Staatsschülern ein reduziertes Risiko an

atopischer Sensibilisierung, gemessen am Immunglobulin E im Blut (OR 0,75; 95%-KI 0,59–0,95), und ein reduziertes Risiko an Neurodermitis (OR für Neurodermitis-Symptome 0,70; 95%-KI 0,58–0,83; OR für Arzt Diagnose Neurodermitis 0,84; 95%-KI 0,69–1,02) und an allergischer Rhinokonjunktivitis (OR für Symptome 0,71; 95%-KI 0,57–0,88; OR für Diagnose 0,74; 95%-KI 0,57–0,96). Was Asthma betrifft, waren die Ergebnisse uneinheitlich und nicht signifikant: Unter den Waldorfschülern waren das Asthmasymptom Keuchen häufiger (OR 1,13; 95%-KI 0,91–1,40), aber eine Asthmad Diagnose seltener (OR 0,84, 95%-KI 0,84, 95%-KI 0,69–1,02). Es gab auch einige beachtliche Unterschiede zwischen den Ländern (28).

Bei diesen Studien zu Atopie und AM-Lebensstil sind vier Aspekte zu betonen: Erstens waren ausgezeichnete Forschergruppen beteiligt, darunter führende Fachleute in Europa. Zweitens sieht man in diesen Studien, wie die AM der Schulmedizin und deren Forschungsfragen entgegenkommt. Drittens werden wichtige Aspekte der AM-Hygiene empirisch belegt, und viertens gewinnt die AM durch solche Projekte an Legitimität.

Forschung zu Entwicklung, Verständnis und Ergebnis Anthroposophischer Therapien (Tab. 1)

Ein Beispiel für die **Therapie-Entwicklungsforschung** in der AM ist die Neu-Entwicklung eines Birkenkorkextrakts zur Behandlung verschiedener Hauterkrankungen (29–31). Andere Beispiele sind Weiterentwicklungen der AM-Arzneimittel Renodoron (32) und Choleodoron (33).

Ein Beispiel für **Forschung zum Verständnis** der AM-Therapien sind Studien der Effekte von AM-Sprachübungen (34) bzw. Cardiodoron (9, 35, 36) auf den Herzrhythmus und auf das Zusammenspiel zwischen Herz und Atmung. Weitere Beispiele sind qualitative Studien an Krebspatienten (25, 37, 38) und anderen Patientengruppen (25, 38, 39), die in AM-Kliniken (37–39) oder AM-Hausarztpraxen (25) behandelt wurden.

Für die **Therapie-Ergebnisforschung** in der AM bestehen zwei große Herausforderungen: Erstens sind Studien zu allen AM-Therapien nicht realisierbar. Es gibt mehr als 1.650 Arzneimittel und die AM-Therapien sind oft komplex, d. h., sie beinhalten mehrere Arzneimittel, eventuell in Kombination mit nicht-medikamentösen Therapien. Eine Antwort auf diese Herausforderung ist die Kombination von Systemevaluationen, d. h. Studien zur AM als Gesamtsystem einerseits und Einzeltherapiestudien andererseits. Unter den Einzeltherapiestudien werden sowohl exemplarische aufwändige Studien als auch eine größere Anzahl einfacherer Studien benötigt.

Die zweite Herausforderung betrifft die randomisierte Studie (RCT). Dieses Forschungsdesign hat in den üblichen Evidenzhierarchien den höchsten Stellenwert, ist aber in AM-Settings meistens nicht realisierbar. Durch die Randomisierung werden die Patienten unabhängig von ihrem Willen der Prüf- oder Kontrollgruppe zugeteilt, und erfahrungsgemäß erhält die Kontrollgruppe eine schlechtere Therapie als die Prüfgruppe (40). Das ist ein ethisches Problem (41). Außerdem beeinträchtigt die

Randomisation die Arzt-Patienten-Beziehung und das Verfahren wird häufig von AM-Ärzten und ihren Patienten abgelehnt (42, 43), weil diese eine deutliche Präferenz für die AM-Therapie haben. Diese Probleme führten häufig zum Scheitern solcher Studien in der AM (43). Die Verblindung ist oft nicht möglich, weil sie durchschaut wird, etwa bei Lokalreaktionen zu Mistelpräparaten (44). Außerdem kann die Verblindung einen so genannten „*Performance-Bias*“ erzeugen, was für die AM-Misteltherapie nachgewiesen wurde. Man hat gefunden, dass Krebspatienten, die gewillt gewesen wären, an Doppelblindstudien teilzunehmen, schlechtere Ergebnisse unter AM-Misteltherapie hatten als Krebspatienten, die eine solche Teilnahme abgelehnt hätten (was oft für übliche AM-Patienten zutrifft) (45). *Performance-Bias* bedeutet hier, dass die Verblindung zu einer studienbedingten Selektion von Patienten führen kann, die auf die Misteltherapie suboptimal ansprechen, wodurch eine verzerrte Bewertung der Effekte der Misteltherapie entsteht.

Zum RCT-Problem gibt es eine dreifache Lösungsstrategie. Erstens muss die Dominanz des RCT-Systems kritisch hinterfragt werden. Solche Kritik wurde von Vertretern der AM vorgebracht (46–51) und fand in der deutschen Ärzteschaft breite Resonanz. Zweitens müssen exemplarische RCTs zu wichtigen AM-Therapien und Indikationen durchgeführt werden, gegebenenfalls auch mit Verblindung. Drittens müssen diese RCTs durch hochwertige naturalistische Studien ergänzt werden.

Stand der Ergebnisforschung zu Anthroposophischen Therapien

Im Jahr 2006 wurde das erste systematische Review von **allen Studien zu Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit und Sicherheit von AM-Therapien** veröffentlicht (52–54).

Die Autoren hatten 195 auswertbare klinische Studien gefunden; diese Anzahl war weit höher, als viele AM-Forscher und AM-Vertreter erwartet hatten. Es gab 85 kontrollierte Studien (davon 18 RCTs einschließlich fünf Doppelblindstudien) und 110 einarmige Kohortenstudien. Ein positives Ergebnis für AM wurde in 186 Studien gefunden (hierunter 77 von 85 kontrollierten Studien bzw. 15 von 18 RCTs), während acht Studien keinen Vorteil für die AM zeigten und eine Studie einen negativen Trend zeigte (53).

Die Studien hatten durchweg eine hohe Praxisrelevanz. Viele Studien hatten aber erhebliche methodische Schwächen. Unter anderem waren etliche Studien spärlich beschrieben, in manchen einarmigen Studien waren Begleittherapien nicht erfasst, und bei vielen älteren retrospektiv-vergleichenden Studien war die Vergleichbarkeit der Interventions- und Kontrollgruppen nicht untersucht worden. Es gab aber auch etliche gut durchgeführte Studien.

Über die Hälfte der Studien wurde vier Domänen zugeordnet: Systemevaluationen der AM (n = 8 Studien), nichtmedikamentöse Therapien wie AM-Kunsttherapie und Heileurythmie (n = 5), schmerzhafte Erkrankungen

und Wundbehandlung (n = 18) und die AM-Misteltherapie bei Malignomen (n = 96). Weitere Forschungsschwerpunkte waren Hepatitis B und C (n = 10), Neurologie und Psychiatrie (n = 7), Gynäkologie und Geburtshilfe (n = 6), akute Infektionskrankheiten der oberen Atemwege, des Magen-Darm-Traktes, der Augen und Ohren (n = 18), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (n = 6) sowie Erkrankungen von Schilddrüse und Lunge (n = 10).

Dieses systematische Review zu klinischen AM-Therapiestudien wird im Jahr 2010 aktualisiert.

Forschungsstand zur AM-Misteltherapie

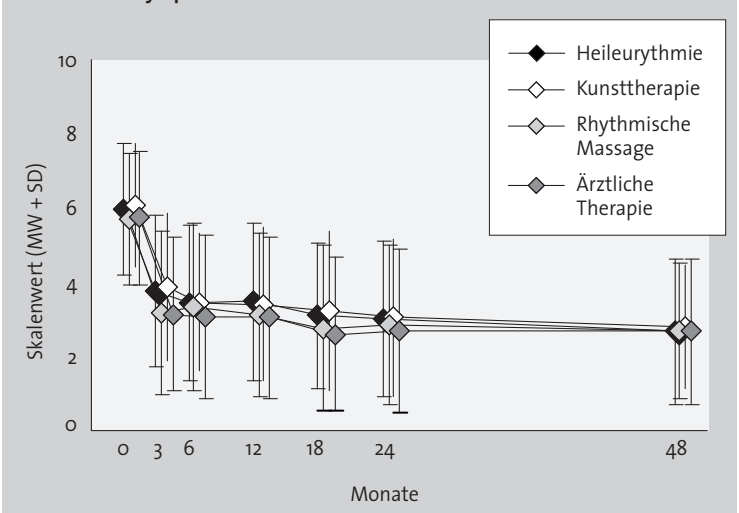
Bei der AM-Misteltherapie gibt es vier unterschiedliche Herstellungsverfahren mit den Präparaten Abnoba-viscum, Helixor, Iscador und Iscucin. Die verwendete Mistel wächst auf verschiedenen Wirtsbäumen, wie Eiche, Apfelbaum, Esche oder Kiefer. Dementsprechend gibt es unter den Präparaten erhebliche Unterschiede in den Mistel-Inhaltsstoffen und ihrer Gesamtkomposition im fertigen Präparat. Deshalb gelten Studien zu einem Mistelpräparat und einem Wirtsbaum nicht unbedingt für andere Präparate.

Aus der nicht-klinischen Mistelforschung ist gut belegt, dass Mistelextrakte Krebszellen töten, das Immunsystem modulieren und vor Schaden durch Chemotherapie und Bestrahlung schützen können (55). Ein systematisches Review aus dem Jahr 2007 umfasst alle prospektiven Studien zu AM-Mistelpräparaten (16) und beschreibt 37 klinische Studien, hierunter 16 RCTs, 9 nicht-randomisierte kontrollierte Studien und 12 einarmige Kohortenstudien. Die Studienqualität war unterschiedlich. Eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde in 3 von 5 RCTs nachgewiesen. Eine Linderung von Nebenwirkungen durch Chemotherapie, Bestrahlung oder Chirurgie durch Misteltherapie wurde in 5 von 7 Studien, hierunter 3 von 5 RCTs, nachgewiesen. Tumorremissionen gab es in 5 von 7 Kohortenstudien. Dies ist ein beachtlicher Befund, zumal Spontanremissionen von Tumoren sehr selten sind und einarmige Studien deshalb für diese Frage eine gewisse Aussagekraft haben. Lebensverlängerung durch Mistel wurde in der Hälfte der Studien bzw. der RCTs nachgewiesen.

Systemevaluationen zur Anthroposophischen Medizin

Zur AM als Gesamtsystem sind zwei große Systemevaluationen durchgeführt worden, die IIPCOS- und die AMOS-Studie. Die IIPCOS-Studie („International Integrative Primary Care Outcomes Study“) (42) ist eine prospektive nichtrandomisierte vergleichende naturalistische Kohortenstudie zu akuten Ohr- und Atemwegsinfekten. Insgesamt 1.016 Patienten aus Deutschland, Großbritannien, Niederlande, Österreich und den USA wurden bei AM- oder schulmedizinischen Hausärzten behandelt. Dabei hatten die AM-Patienten signifikant günstigere Krankheitsverläufe, geringeren Antibiotika- und Analgetikaverbrauch, weniger Nebenwirkungen und höhere Zufriedenheit. Die Unterschiede bestanden

Abb. 1: AMOS: Symptomscore



auch nach Adjustierung für Land, Geschlecht, Alter und vier weiteren Prognosefaktoren (42).

Die **Anthroposophische Medizin Outcomes-Studie (AMOS)** betrifft AM-Kunsttherapie, Heileurythmie, Rhythmische Massage und AM-ärztliche Therapie bei chronischen Erkrankungen in der ambulanten Versorgung. Zur AMOS-Studie sind bisher 17 Publikationen entstanden (5, 12, 14, 18, 56–68). Beteiligt an AMOS waren 150 Ärzte, 286 Therapeuten und 1.642 Patienten aus Deutschland. Die häufigsten Indikationen für AM-Therapie waren psychische Erkrankungen (34 % der Patienten), Muskel-Skelett-Erkrankungen (16 %) und Atemwegserkrankungen (10 %).

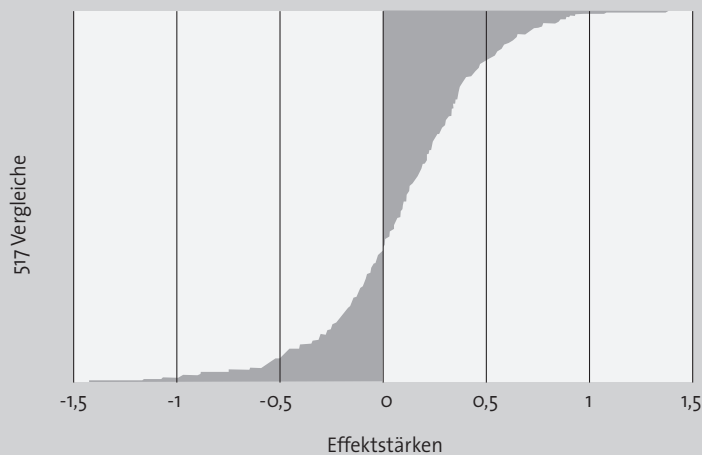
Die Krankheitssymptomatik wurde in AMOS individualisiert erfasst, in dem jeder Patient die für sie oder ihn wichtigsten Krankheitsbeschwerden dokumentierte. Es gab eine deutliche und anhaltende Besserung der Symptomatik. Die stärkste Verbesserung fand in den ersten sechs Monaten, gleichzeitig mit der AM-Therapie, statt (14). Klinisch relevante und anhaltende Verbesserungen wurden bei Erwachsenen (14) und Kindern (56), in allen auswertbaren Diagnosegruppen (12, 59–62) und in allen Therapiegruppen (63–67) beobachtet (Abb. 1).

Die Verbesserungen können natürlich auch andere Ursachen als die AM-Therapien haben, wie z. B. schulmedizinische Therapien. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten keine solche Therapie für ihre Erkrankung (67) und diese Patienten hatten eine ähnliche Verbesserung ihrer Krankheitsbeschwerden. Eine eingehendere Analyse von alternativen Ursachen für die Besserung zeigte, dass Begleittherapien zusammen mit Patientendropout, Spontanbesserung und dem Phänomen Regression to the mean (Regression zum Mittelwert) zusammen höchstens 37 % der Verbesserung der Krankheitsbeschwerden erklären konnten (5).

In einem systematischen Review wurde die Verbesserung der Lebensqualität in AMOS mit Verbesserungen unter anderen Therapien verglichen (18). Der Vergleich betraf die Diagnosen Asthma, Depression, Lenden- oder Halswirbelsäulensyndrom und Migräne. Die Lebensqualität wurde mit dem SF-36-Fragebogen zum Gesund-

Abb. 1
Symptomscore (Mittelwert + Standardabweichung). Skalenwerte von 0 „nicht vorhanden“ bis 10 „schwerst möglich“. Anthroposophische Medizin Outcomes-Studie (AMOS), getrennte Analyse je Studientherapie (56, 60–62).

**Abb. 2: Vergleich AMOS vs. andere Patientenkohorten
Verbesserung der Lebensqualität**



Vergleiche von Patienten der Anthroposophischen Medizin Outcomes-Studie (AMOS) mit 84 anderen Patientenkohorten (Vergleichskohorten) mit den gleichen Diagnosen: Asthma, Depression, Lenden- oder Halswirbelsäulensyndrom oder Migräne. Verglichen werden die Verbesserungen der Subskalen und Summenskalen des SF-36-Fragebogens zum Gesundheitszustand. Differenzen der Prä-Post-Verbesserungen in AMOS und Vergleichsgruppen sind berechnet als Effektstärken und nach zunehmender Größe geordnet (insgesamt 517 Vergleiche). Positive Effektstärken bedeuten größere Verbesserung in AMOS-Diagnosegruppen als in den Vergleichskohorten (18).

heitszustand (17) gemessen. Es gab 84 auswertbare Vergleichsgruppen mit insgesamt 16.167 Patienten. Für jede Gruppe wurden mehrere Lebensqualitätsskalen ausgewertet; so gab es insgesamt 517 Vergleiche. Therapien in den Vergleichsgruppen waren Arzneitherapien, Chirurgie, Physiotherapie, andere physikalische Therapien, Schulungsprogramme oder andere Therapien.

Das Ergebnis für alle Diagnosen zusammen wird in *Abb. 2* dargestellt. 80 % der Vergleiche zeigten geringe Unterschiede zwischen den Gruppen (weniger als eine halbe Standardabweichung), d. h., diese Verbesserungen waren in der gleichen Größenordnung. Bei 14 % der Vergleiche bestand ein Unterschied von mindestens einer halben Standardabweichung zugunsten von AMOS. Und bei 6 % der Vergleiche gab es einen entsprechenden Unterschied zugunsten der Vergleichsgruppe. In Sensitivitätsanalysen wurden eventuelle Effekte von Unterschieden zwischen AMOS- und Vergleichsgruppen hinsichtlich Studiendesign, Setting, Therapie oder Lebensqualität bei Studienaufnahme untersucht, wobei die Ergebnisse stets ähnlich wie in der Hauptanalyse ausfielen. In diesem systematischen Review hatten somit die Verbesserungen der Lebensqualität unter AM-Therapie überwiegend die gleiche Größenordnung wie Verbesserungen unter anderen Therapien (18).

Die Krankheitskosten in der AMOS-Studie wurden getrennt veröffentlicht (58). Erfasst wurden Kosten für AM-Therapien und konventionelle Therapien, stationäre Krankenhaus- und Kuraufenthalte und Arbeitsunfähigkeit. Die Durchschnittskosten pro Patient betragen im Studienvorjahr 3.186 Euro (95%-KI 3.037–3.711 Euro), im ersten Jahr 3.297 Euro (95%-KI 3.157–3.923 Euro) und im

zweiten Jahr 2.771 Euro (95%-KI 2.647–3.256 Euro). Im Vergleich zum Studienvorjahr gab es somit im ersten Jahr, trotz der neuen AM-Therapien, keinen signifikanten Anstieg der Kosten, während die Kosten im zweiten Studienjahr signifikant um 13 % sanken. Eine weiterführende Kostenanalyse mit erwachsenen AMOS-Patienten zeigte, dass die langfristige Kostenverringerung vor allem bei Patienten, die wegen Depression behandelt wurden, stattfand (68).

Sicherheit Anthroposophischer Therapien und Arzneimittel

Eine eingehende Sicherheitsanalyse von AMOS-Patienten zeigte eine gute Verträglichkeit der AM-Arzneitherapie. Nebenwirkungen durch AM-Arzneimittel waren selten (bei 3 % der Anwender bzw. 1 Nebenwirkung pro 32 Anwendungsjahre) und schwerwiegende Nebenwirkungen kamen nicht vor (57).

Auch andere Studien zeigen eine gute Verträglichkeit von AM-Therapien und AM-Arzneimitteln (54, 69). Bei Mistel und anderen Injektionspräparaten treten häufig Lokalreaktionen auf. Unter Mistel gibt es auch gelegentlich allergische Reaktionen und sehr selten anaphylaktische Reaktionen (55). Theoretisch gäbe es ein Risiko der AM durch Nichtinanspruchnahme von Schulmedizin, aber hierfür gibt es keine empirischen Hinweise: In Systemvergleichen hatte die AM eine ähnliche (12) oder sogar geringere Nebenwirkungshäufigkeit (42, 70) als die Schulmedizin. Ein innovatives elektronisches Pharmakovigilanzsystem wurde in einem Netzwerk mit AM-Ärztpraxen etabliert (71).

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Autoren des systematischen Reviews der 195 AM-Therapiestudien zogen folgende Schlüsse: Es gibt „Studien unterschiedlichen Designs und unterschiedlicher Qualität“. Die Studien beschreiben „ein für AM medizinisch gutes und für die Patienten zufrieden stellendes, sicheres und vermutlich auch kostengünstiges Behandlungsergebnis“. Und für die Zukunft sind „mehr Forschung, methodologische Ausbildung sowie Etablierung einer entsprechenden Infrastruktur ... wünschenswert“ (52).

Zur Infrastruktur gehören auch universitäre Einrichtungen für AM. Die Software-AG Stiftung und die Medizinische Sektion am Goetheanum arbeiten an einem so genannten Masterplan zur Akademisierung der AM. Im Gespräch sind Stiftungsprofessuren und Lehrstühle für AM, vorerst in Deutschland, in der Perspektive auch in den Niederlanden und in der Schweiz.

In der Begegnung von AM-Forschung und Schulmedizin gibt es zwei Gefahren: Bei Kooperationen mit anderen Forschergruppen gibt es die Gefahr, dass diese Partner das Projekt derart dominieren, dass die AM-Perspektive zu kurz kommt. Eine noch subtilere Gefahr ist die unkritische Übernahme vorschnell festgelegter schulmedizinischer Forschungsmethoden. Trotz der Verwandtschaft von AM und Schulmedizin in der Forschung passt nicht alles mit allem zusammen: Es kann nicht alles unkritisch von der Schulmedizin auf die AM-For-

schung übertragen werden, sondern die Methoden müssen immer wieder geprüft und manchmal angepasst oder weiterentwickelt werden.

Was bringt letztendlich die AM-Forschung? Für die AM bringt sie erstens neue Erkenntnisse. Denn wir wissen als Kliniker und Praktiker keineswegs alles im Voraus, was die Forschung an Ergebnissen bringen kann. Zweitens fördert die Forschung die Anerkennung der AM als seriöse Therapierichtung. Schon die Tatsache, dass ernsthaft geforscht wird, ist dabei hilfreich. Drittens können Forschungsergebnisse unter Umständen auch dazu verhelfen, dass AM-Therapien von Krankenkassen vergütet werden. Viertens bringt die Forschung eine Schulungsmöglichkeit für die beteiligten Forscher, Ärzte und Therapeuten. Bei meinen eigenen Forschungstätigkeiten hatte ich die Gelegenheit, mehr als 100 teilnehmende AM-Ärzte persönlich zu besuchen, und ich bekam interessante Rückmeldungen über positive Auswirkungen der Dokumentationstätigkeit auf die Kollegen. Forschung fördert eben Tugenden wie Genauigkeit in der Dokumentation, Geduld bei den meist langwierigen Projekten, Klarheit in der Darstellung und Nüchternheit in der Interpretation von Patientenverläufen und Studienergebnissen.

Aber die AM-Forschung bringt noch mehr, denn sie berührt nicht nur die AM-Welt, sondern die ganze Welt. So können manche forschungsgestützte AM-Therapieansätze von anderen Ärzten und Therapeuten übernommen werden. Und durch die Beschäftigung mit AM-Fragestellungen kann die Schulmedizin neue Perspektiven für ihre Probleme bekommen, wie zum Beispiel bei der Forschung zu Atopie und Lebensstil (26–28). So sehen wir, dass die Identität der AM nicht nur eine Binnenfrage ist, sondern im Dialog mit der Welt lebt und vielleicht auch wachsen kann.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Harald J. Hamre

IFAEMM – Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie e. V.

Zeichenweg 6, D-79111 Freiburg

Tel. +49 (0) 761/156 03 07

Fax +49 (0) 761/156 03 06

harald.hamre@ifaemm.de

Literatur

- 1 Steiner R, Wegman I. Grundlegendes für eine Erweiterung der Heilkunst nach geisteswissenschaftlichen Erkenntnissen. GA 27 (Erstausgabe 1925). Dornach: Rudolf Steiner-Nachlassverwaltung; 1984. 140 S
- 2 Kiene H. Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. Cognition-based Medicine. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag; 2001. 193 S
- 3 Kiene H. Was ist Cognition-based Medicine? Z aertzl Fortb Qual sich 2005; 99 (4–5): 301–306
- 4 Hamre HJ, Kiene H. Integrierte Therapieevaluationsstudie. Der Merkurstab 2003; 56 (6): 33–35
- 5 Hamre HJ, Glockmann A, Kienle GS, Kiene H. Combined bias suppression in single-arm therapy studies. J Eval Clin Pract 2008; 14 (5): 923–929
- 6 Leichsenring F. Randomized controlled versus naturalistic studies: a new research agenda. Bull Menninger Clin 2004; 68 (2): 137–151
- 7 Fischer K, Rheingans H. Vergleichende Untersuchung einer künstlerisch-übenden mit einer konventionell aktiv-trainierenden Kurbehandlung an Herz- und Kreislaufkranken mit einer Herzinfarktgruppe. Erfahrungsheilkunde 1985; 3: 146–152
- 8 Weckenmann M. Blutdruck und rhythmische Parameter als abhängige Größen im Grenzbe- reich zwischen orthostatischer Stabilität und Labilität. Basic Res Cardiol 1981; 76 (2): 211–223
- 9 Cysarz D, Heckmann C, Betermann H, Kummell HC. Effects of an anthroposophical remedy on cardiorespiratory regulation. Altern Ther Health Med 2002; 8 (6): 78–83
- 10 Auerbach L, Dostal V, Václavík Fleck I, Kubista E, Rosenberger A et al. Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemo-therapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper H, Schilcher H, Hrsg. Fortschritte in der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinischen Anwendung. Essen: KCV Verlag; 2005; 543–54
- 11 Ostermann T, Blaser G, Bert-ram M, Michalsen A, Matthies- sen PF, Kraft K. Effects of rhyth- mic embrocation therapy with solum oil in chronic pain patients: a prospective observa- tional study. Clin J Pain 2008; 24 (3): 237–243
- 12 Hamre HJ, Witt CM, Glock- mann A, Wegscheider K, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthropo- sophic vs. conventional therapy for chronic low back pain: a pro- spective comparative study. Eur J Med Res 2007; 12 (7): 302–310 Deutsche Übersetzung: Anthro- posophische vs. konventionelle Therapie beim chronischen Len- denwirbelsäulen-Syndrom: eine prospektiv vergleichende Studie. Der Merkurstab 2008; 61 (5): 435–444
- 13 Bar-Sela G, Atid L, Danos S, Gabay N, Epelbaum R. Art thera- py improved depression and in- fluenced fatigue levels in cancer patients on chemotherapy. Psy- chooncology 2007; 16 (11): 980–984
- 14 Hamre HJ, Becker-Witt C, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H. Anthroposophic therapies in chronic disease: The Anthroposophic Medicine Out- comes Study (AMOS). Eur J Med Res 2004; 9 (7): 351–360. Deut- sche Übersetzung: Anthroposo- phische Therapien bei chroni- schen Erkrankungen: Die An- throposophische Medizin Out- comes-Studie (AMOS). Der Mer- kurstab 2004; 57 (6): 419–429
- 15 Karow JH, Abt HP, Frohling M, Ackermann H. Efficacy of Arnica montana D4 for healing of wounds after Hallux valgus sur- gery compared to diclofenac. J Altern Complement Med 2008; 14 (1): 17–25. Deutsche Überset- zung: Wirkung von Arnica Mon- tana D4 auf den Heilungsverlauf nach Hallux valgus Operationen im Vergleich zu Diclofenac. Der Merkurstab 2008; 61 (5): 445–451
- 16 Kienle GS, Kiene H. Comple- mentary cancer therapy: a syste- matic review of prospective cli- nical trials on anthroposophic mistletoe extracts. Eur J Med Res 2007; 12 (3): 103–119
- 17 Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesund- heitszustand. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 1998. 155 S
- 18 Hamre HJ, Glockmann A, Tröger W, Kienle GS, Kiene H. Assessing the order of magni- tude of outcomes in single-arm cohorts through systematic comparison with corresponding cohorts: an example from the AMOS study. BMC Med Res Methodol 2008; 8 (11)
- 19 Carlsson M, Arman M, Back- man M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. Evaluation of quality of life/life satisfaction in women with breast cancer in comple- mentary and conventional care. Acta Oncol 2004; 43 (1): 27–34
- 20 Heusser P, Braun SB, Bertschy M, Burkhard R, Ziegler R, Helwig S, van Wegberg B, Cerny T. Pallia- tive in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital: