

Die Homöopathie wurde soeben vom *Spiegel* totgesagt, und schon wieder kommt eine spannende Studie auf den Markt. Sie zeigt, dass die homöopathische Intervention einen deutlichen Effekt hat, und manche andere Perle schlummert verborgen, wie unser Kommentator zeigt.

Die kalte Jahreszeit ist da: Gemüse und Obst essen hilft, wenn Sie gesund bleiben wollen. Vielleicht tut es auch eine «nutrazeutische» Kapsel, in der das Obst des Tages eingedickt ist? Omega-3-Fettsäuren sind in aller Munde und unsere Kollegen jenseits des Atlantiks machen schon seit Jahren mit großer Begeisterung große randomisierte Studien, um solche Supplemente als Interventionen zu testen. Sind die teuer erkaufte Ergebnisse ihr Geld wert?

Ich habe unlängst auf dem Kongress «Meditation und Wissenschaft» davon geredet, dass ich wenig Chancen für unsere Kultur sehe, wenn wir nicht langsam eine neue Kultur des Bewusstseins und der Achtsamkeit installieren. «Zähneputzen fürs Gehirn» habe ich das genannt. Die *Süddeutsche Zeitung* hat die Schlagzeile dankend aufgegriffen, aber den mahnenden Finger der Aufklärung gehoben vor so viel blauäugiger Esoterik. Nun, die neue Studie von Paul Grossman belegt die Effekte einer Achtsamkeitsintervention für multiple Sklerosepatienten. Vielleicht tut das, was denen hilft, auch uns gut, bevor wir zu Patienten werden?

Aber damit wir nicht zu sicher werden in unserer Wissenschaftstrunkenheit, kommt gleich der Wermutstropfen: Man kann sich nicht auf alles verlassen, was publiziert wird: Der «Positive Outcome Bias» ist klar belegt.

Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren sind die pharmakologische Antwort auf Depression. Hypericum ist die phytotherapeutische. Die Wirksamkeitsprofile ähneln sich. Eine neue Studie zeigt, dass die Nebenwirkungsprofile von Hypericum wesentlich besser sind. Können wir uns drauf verlassen?

*Harald Walach, Frankfurt/O.*

## Is Homeopathy just a Placebo Effect of the Consultation?

**Brien S, Lachance L, Prescott P, McDermott C, Lewith G: Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology* 2010;49:doi:10.1093/rheumatology/keq234.**

*Background:* Homeopathy is used by millions of people world-wide. Sceptics attack homeopathy, saying there is nothing in it and that it is quackery.

*Objectives:* To assess whether any benefits from adjunctive homeopathic intervention in patients with RA are due to the homeopathic consultation, homeopathic remedies or both.

*Methods:* Exploratory double-blind, randomized placebo-controlled trial conducted from January 2008 to July 2008, in patients with active stable RA receiving conventional therapy. Eighty-three participants from three secondary care UK outpatient clinics were randomized to 24 weeks of treatment with either homeopathic consultation (further randomized to three groups of individualized homeopathy, complex homeopathy or placebo) or non-homeopathic consultation (further randomized to two groups of complex homeopathy or placebo). Co-primary outcomes: ACR 20% improvement (ACR20) criteria and patient monthly global assessment (GA). Secondary outcomes: 28-joint DAS (DAS-28), tender and swollen joint count, disease severity, pain, weekly patient and physician GA and pain, and inflammatory markers.

*Results:* Fifty-six completed treatment phase. No significant differences were observed for either primary outcome. There was no clear effect due to remedy type. Receiving a homeopathic consultation significantly improved DAS-28 [mean difference 0.623; 95% CI 0.1860, 1.060;  $P = 0.005$ ; effect size (ES) 0.70], swollen joint count (mean difference 3.04; 95% CI 1.055, 5.030;  $P = 0.003$ ; ES 0.83), current pain (mean difference 9.12; 95% CI 0.521, 17.718;  $P = 0.038$ ; ES 0.48), weekly pain (mean difference 6.017; 95% CI 0.140, 11.894;  $P = 0.045$ ; ES 0.30), weekly patient GA (mean difference 6,260; 95% CI 0.411, 12.169;  $P = 0.036$ ; ES 0.31) and negative mood (mean difference  $-4.497$ ; 95% CI  $-8.071$ ,  $-0.923$ ;  $P = 0.015$ ; ES 0.90).

*Conclusion:* Homeopathic consultations but not homeopathic remedies are associated with clinically relevant benefits for patients with active but relatively stable RA.

## Commentary – Lionel Milgrom, London

On the face of it, Brien et al. seem to be showing homeopathy has a powerful effect on patients with active yet relatively stable rheumatoid arthritis (RA) but only because of the innately empathic nature of the homeopathic consultation, not any prescribed single or complex homeopathic remedy.

This is however a false conclusion because the authors state that they needed 110 participants (22 in each arm, allowing for dropout of 20%) to detect a significant difference in primary outcome measures. Only 77 participants actually began the treatment, and only 56 completed the treatment. So, by the authors' own admission, the trial was seriously underpowered.

Subsequently, secondary outcomes for this trial were considered as determinants for effect and post hoc analysis confirmed that sufficient participants were recruited to detect significant changes of DAS-28 between consultation and no consultation. But the trial was underpowered to detect any difference between individualised and complex homeopathic remedy treatment where only 12 and 10 participants respectively completed follow-up in these arms. The trial was also underpowered to detect any difference between individualised treatment and placebo where only 12 and 11 participants, respectively, completed follow-up in these arms. Hence, on the basis of this study and its authors' self-confessed shortcomings, one cannot draw the conclusion that the homeopathic remedies did not have an effect.

There is, however, another way of looking at this work, even taking any problems it might have into account. Recently, there have been attempts to model the therapeutic process [1–3] based on the discourse of quantum entanglement [4, 5].

One of the central pillars of quantum theory is the idea of complementarity [6], first enunciated by the Danish physicist Niels Bohr in 1928. Depending on the experimental arrangement, the behaviour of such phenomena as light and subatomic particles like electrons, is sometimes wavelike and sometimes particle-like; i.e., light, subatomic particles, even atoms and whole molecules express wave-particle duality. But it is impossible to observe both the wave and particle aspects of such phenomena simultaneously. Together, however, they

present a fuller description of phenomena than either of the two taken alone.

Crucially, what this also means is that what we observe (be it particle or wave) is intimately dependent on the kind of experiment we do. In other words, the answer we get depends on how we ask the (experimental) question. This means ultimately that observer and observed are fundamentally and irrevocably connected – entangled if you like. There cannot be observation without an observer. This is why one cannot even say the act of observation changes that which is observed: without an observer there is no observation in the first place.

Weatherley-Jones et al. [7] were hinting at a similar complementary relationship in the therapeutic process, between the specific and non-specific effects of a treatment (in other words, the whole is greater than the sum of the parts), something which has been made more explicit elsewhere [8]. The Brien et al. paper appears to be saying the opposite, i.e., that because specific and non-specific effects are additive (i.e., the whole IS the sum of the parts) then they both are amenable to simultaneous testing via the RCT.

However, precisely because the remedy seems to disappear, a different interpretation is that the Brien et al. paper might actually be hinting at complementarity between remedy and consultation. Thus conventional RCTs with their concentration on the effect of the medicine/drug necessarily lose sight of the consultation. What the Brien et al. paper could be saying is that RCTs which attempt to isolate the effect of the consultation lose sight of the medicine: one of the reasons why the RCT can no longer be regarded as a gold standard [8]. For just as in orthodox quantum theory, we can know fully about one or the other part of a complementary pair of phenomena making up a whole, but we cannot know both with equal certainty at the same time: a kind of Heisenberg's Uncertainty Principle for the therapeutic process.

Of course, there is some way to go before it can be said with any certainty! And this paper of itself is nowhere near demonstrating entanglement in the therapeutic process per se [9]. But it could be the first inklings of a move in that direction. By implying the power of the homeopathic consultation, and its possible complementary relationship with the prescribed remedy, Brien et al. might actually be beginning to reveal the extent to which medicine can be a truly healing art, as well as a science. More importantly, it should serve as a wake-up call to cease squabbling over whether homeopathy 'works' or not, and start looking for new ways of thinking about what the therapeutic process actually entails; not just in homeopathy, but in all healing modalities, conventional medicine included.

*Address for Reprints:* Sarah Brien, Complementary and Integrated Medicine Research Unit, Primary Medical Care, Aldermoor Health Centre, Aldermoor Close, Southampton SO16 5ST; UK, s.brien@southampton.ac.uk

*Contact Address:* Lionel Milgrom, PhD; FRSC, MARH; RHom. Program for Advanced Homeopathic Studies, 17 Skardu Road, London NW2 3ES, UK, lionel.milgrom@hotmail.com

## References

- 1 Weingärtner O: The nature of the active ingredient in ultramolecular dilutions. *Homeopathy* 2007;96:220–226.
- 2 Milgrom LR: Patient-practitioner-remedy (PPR) entanglement, Part 10: toward a unified theory of homeopathy and conventional medicine. *J Altern Complement Med* 2007;13:759–770.
- 3 Hyland ME: Does a form of 'entanglement' between people explain healing? An examination of hypotheses and methodology. *Complement Ther Med* 2004; 12:198–208.
- 4 Greenberger DM, Horne MA, Shimony A, Zeilinger A: Bell's theorem without inequalities. *Am J Phys* 1990;58:1131–1143.
- 5 Milgrom LR: A new geometrical description of entanglement and the curative homeopathic process. *J Altern Complement Med* 2008;14:329.
- 6 Engelert B-G, Scully MO, Walther H: Quantum optical tests of complementarity. *Nature* 1991;351:111–116.
- 7 Weatherley-Jones E, Thompson EA, Thomas KJ: The placebo-controlled trial as a test of complementary and alternative medicine: observations from research experience of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy* 2004;93:186–189.
- 8 Milgrom LR: Journeys in the country of the blind: entanglement theory and the effects of blinding on trials of homeopathy and homeopathic provings. *eCAM* 2007;4:7.
- 9 Walach H: Generalised entanglement: a new theoretical model for understanding the effects of complementary and alternative medicine. *J Altern Complement Med* 2005;11:549–559.

## Die wissenschaftliche Untersuchung von Nahrungsergänzungsmitteln kann in kontrollierten Studien die medizinische und sozioökonomische Relevanz für die Prävention belegen

**Roll S, Nocon M, Willich SN: Reduction of common cold symptoms by encapsulated juice powder concentrate of fruits and vegetables: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;23:1–5.**

Dietary supplements have been suggested in the prevention of the common cold, but previous investigations have been inconsistent. The present study was designed to determine the preventive effect of a dietary supplement from fruits and vegetables on common cold symptoms. In a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, healthcare professionals (mainly nursing staff aged 18–65 years) from a university hospital in Berlin, Germany, were randomised to four capsules of dietary supplement (Juice Plus<sup>®</sup>) or matching placebo daily for 8 months, including a 2-month run-in period. The number of days with moderate or severe common cold symptoms within 6 months (primary outcome) was assessed by diary self-reports. We determined means and 95% CI, and differences between the two groups were analysed by ANOVA. A total of 529 subjects were included into the primary analysis (Juice Plus<sup>®</sup>: 263, placebo: 266). The mean age of the participants was 39.9 (SD 10.3) years, and 80% of the participants were female. The mean number of days with moderate or severe common cold symptoms was 7.6 (95% CI 6.5, 8.8) in the Juice Plus<sup>®</sup> group and 9.5 (8.4, 10.6) in the placebo group ( $P=0.023$ ). The mean number of total days with any common cold symptoms was similar in the Juice Plus<sup>®</sup> and in the placebo groups (29.4 (25.8, 33.0) versus 30.7 (27.1, 34.3),  $P=0.616$ ). Intake of a dietary supplement from fruits and vegetables was associated with a 20% reduction of moderate or severe common cold symptom days in healthcare professionals particularly exposed to patient contact.

## Kommentar – W. Seebauer, Frankfurt/O.

Die Aussage der Fachgesellschaften stimmt, dass «gesunde Menschen keine Ergänzung brauchen, wenn sie sich gesund ernähren». Für sehr viele dieser Menschen ist es dringend notwendig, die Ernährung deutlich zu verbessern. Wenn eine Ergänzung für die langfristige Primärprävention Sinn machen soll, sollte sie nicht als Ersatz genommen werden, sie sollte keine isolierten Stoffe, sondern den ganzen Naturkomplex enthalten, und sie sollte wissenschaftlich kontrollierte Nachweise erbringen. Hintergrund der Diskussion ist die Tatsache, dass trotz der Ernährungskampagnen und zahlreichen Empfehlungen die Mehrheit der Bevölkerung auf Dauer nur etwa die Hälfte der mindestens empfohlenen Obst- und Gemüsemenge konsumiert [1–3]. Die Ernährungswissenschaft belegt, dass die Beschränkung auf lediglich ein paar Vitamine und Spurenelemente nicht ausreicht. Liegt also eine Möglichkeit in der Supplementierung von Obst-Gemüse-Konzentraten?

Hier sind prospektive Interventionen mit kontrollierten Studienansätzen mit «genormten» Nutrazeutika auf natürlicher Basis notwendig. Besonders die Untersuchung der Bioverfügbarkeit und der Zellschutzeffekte (biologische Wirksamkeit) von Konzentraten, die auf der Grundlage der natürlichen Matrix und physiologischen sowie synergistisch wirkenden Mikronährstoffdosis verarbeitet wurden, ist von Interesse. Die vorliegende Studie ist eine solche Interventionsstudie, die die Wirksamkeit der Supplementation eines Obst-Gemüse-Trockenpulverkonzentrats zur Prävention von Grippeinfektion untersuchte. Sie hatte zum Ziel, festzustellen, ob innerhalb eines gesetzten Zeitrahmens während der infektreichen Winterzeit (während einer starken Grippeperiode mit einer besonders virulente Viren-Epidemie [4]) durch die Supplementation eine Reduktion der Infektsymptomatik, des Medikamentenverbrauchs und der Krankheitstage auftritt.

Bei den 543 Teilnehmern (529 in der Endbewertung; davon 33% Raucher) aus dem medizinische Klinikpersonal zeigte sich eine Reduktion der Krankheitstage durch akute Infekte der Atemwege («Erkältungskrankheiten» mittlerer und schwerer Ausprägung) um 20% im Vergleich zur Placebogruppe. In der Placebogruppe hatten 19%, in der Verumgruppe hatten 16% eine Grippe-Impfung.

Trotz mehr geimpften Teilnehmern in der Placebogruppe und trotz der hohen Virulenz mit vielen akuten respiratorischen Erkrankungen hatten die Teilnehmer aus der Konzentrat-Gruppe signifikant weniger Krankheitstage ( $p = 0,023$ ) – im Durchschnitt 7,6 im Vergleich zu 9,5 Krankheitstagen in der Placebogruppe –, auch nahmen die Erkrankten in der Konzentrat-Gruppe signifikant ( $p = 0,040$ ) weniger Medikamente (Verumgruppe 5,7 zu Placebogruppe 7,2 Tage). Bei der Gesamtzahl von Infekten zeigte sich kein Unterschied.

Dies zeigt erneut, dass Infekte (zumindest die stärker virulenten) bei relativ kurzer Interventionsdauer durch die Bioak-

tivstoffe aus dem Obst und Gemüse zwar nicht signifikant verhindert werden können, dass sich aber die Symptomatik und die Verlaufsduer signifikant verbessern lassen.

Weniger Krankheit, geringerer Medikamentenbedarf und weniger Arbeitsausfallszahlen sind bereits triftige Argumente für solche Supplementationen, selbst wenn wie hier nur kurzfristige Teilaspekte und keine Surrogatparameter für chronische Volkskrankheiten betrachtet wurden.

Da in 18 weiteren Studien die Wirksamkeit dieses Konzentrats hinsichtlich der Risikoreduktion für z.B. Herz-Kreislauf-Problematiken und weitere Bereiche untersucht wurde, kann der Sinn einer solchen Supplementation auch im Zusammenhang einer weitläufigeren Prävention gesehen werden. So sind die Langzeitaspekte durch z.B. die Reduktion von oxidativem Stress, DNA-Brüchen und Protein- sowie Lipidperoxidationen in einigen Studien signifikant nachgewiesen. Die Nachweise der Reduktion von DNA-Brüchen um z.B. 40% sind zwar keine Endpunktstudienresultate, haben jedoch mehr Tragweite und präventive Relevanz.

Der gegenwärtige Standpunkt der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zu Nahrungsergänzungen ist kritisch, weil sie diese nicht als Alternative zu frischem Obst und Gemüse sieht. Fachorganisationen wie die ENA (European Nutritional Association) betonen jedoch ausdrücklich, dass diese Ergänzungen kein Ersatz – «keine Alternative» –, sondern nur eine «sinnvolle Ergänzung» sind.

Es besteht kein Zweifel für die Notwendigkeit der besseren Versorgung großer Teile der Bevölkerung mit den Bioaktivstoffen aus Obst und Gemüse.

Eine Ergänzung auf solcher Basis stellt eine Hilfe bei der Kompensation hinsichtlich der Defizite auf der Ebene des Obst- und Gemüseverzehr dar. Weitere Studien mit exponierten Kohorten und der Bestimmung von evidenzbasierten Surrogatparametern sind wünschenswert. Unbedingt ist eine allgemeine Studienpflicht mit randomisierten und doppelt blind Placebo-kontrollierten Interventionen für Nahrungsergänzungen jedweder Art gesetzlich zu fordern, um die Verwirrungen unter den Fachkräften und der Bevölkerung aufzulösen.

*Address for Reprints:* Stephanie Roll, Fax 049 30 450 529902, Stephanie.roll@charite.de

*Contact Address:* Gast-Prof. Dr. med. Werner Seebauer, Leiter der Präventionsmedizin, Institut für transkulturelle Gesundheitswissenschaften, Europauniversität, Frankfurt (Oder), [www.intrag-online.eu](http://www.intrag-online.eu), Seebauer@europa-uni.de

## References

- 1 Max Rubner-Institut (Hrsg): Nationale Verzehrsstudie II (NVS II), Ergebnisbericht Teil 2., Karlsruhe, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, 2008.
- 2 Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer PE, et al (eds): Fünfter Schweizerische Ernährungsbericht. Bern: Bundesamt für Gesundheit;2005.

3 Elmadfa I, Freisling H, König J, et al.: Österreichischer Ernährungsbericht 2003, ed 1, Wien, 2003.

4 Nantz MP, Rowe CA, Nieves C, et al.: Immunity and antioxidant capacity in humans is enhanced by consumption of a dried, encapsulated fruit and vegetable juice concentrate. *J Nutr* 2007;136:2606–2610.

## Omega-3 Fatty Acids for Alzheimer's Disease. What a Pill Can Tell Us about Eating Fish

**Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, Shinto L, Aisen PS: Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease. A randomized trial. *JAMA* 2010;304:1903–1911.**

*Context:* Docosahexaenoic acid (DHA) is the most abundant long-chain polyunsaturated fatty acid in the brain. Epidemiological studies suggest that consumption of DHA is associated with a reduced incidence of Alzheimer disease. Animal studies demonstrate that oral intake of DHA reduces Alzheimer-like brain pathology.

*Objective:* To determine if supplementation with DHA slows cognitive and functional decline in individuals with Alzheimer disease.

*Design, Setting, and Patients:* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of DHA supplementation in individuals with mild to moderate Alzheimer disease (Mini-Mental State Examination scores, 14–26) was conducted between November 2007 and May 2009 at 51 US clinical research sites of the Alzheimer's Disease Cooperative Study.

*Intervention:* Participants were randomly assigned to algal DHA at a dose of 2 g/d or to identical placebo (60% were assigned to DHA and 40% were assigned to placebo). Duration of treatment was 18 months.

*Main Outcome Measures:* Change in the cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) and change in the Clinical Dementia Rating (CDR) sum of boxes. Rate of brain atrophy was also determined by volumetric magnetic resonance imaging in a subsample of participants (n = 102).

*Results:* A total of 402 individuals were randomized and a total of 295 participants completed the trial while taking study medication (DHA: 171; placebo: 124). Supplementation with DHA had no beneficial effect on rate of change on ADAS-cog score, which increased by a mean of 7.98 points (95% confidence interval [CI], 6.51–9.45 points) for the DHA group during 18 months vs 8.27 points (95% CI, 6.72–9.82 points) for the placebo group (linear mixed-effects model: P = .41). The CDR sum of boxes score increased by 2.87 points (95% CI, 2.44–3.30 points) for the DHA group during 18 months compared with 2.93 points (95% CI, 2.44–3.42 points) for the placebo group (linear mixed-effects model: P = .68). In the subpopulation of participants (DHA: 53; placebo: 49), the rate of brain atrophy was not affected by treatment with DHA. Individuals in the DHA group had a mean decline in total brain volume of 24.7 cm<sup>3</sup> (95% CI, 21.4–28.0 cm<sup>3</sup>) during 18 months and a 1.32% (95% CI, 1.14%–1.50%) volume decline per year compared with 24.0 cm<sup>3</sup> (95% CI, 20–28 cm<sup>3</sup>) for the placebo group during 18 months and a 1.29% (95% CI, 1.07%–1.51%) volume decline per year (P = .79).

*Conclusion:* Supplementation with DHA compared with placebo did not slow the rate of cognitive and functional decline in patients with mild to moderate Alzheimer disease.

*Trial Registration:* [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT00440050

Docosahexaenoic acid (DHA) is the major omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) in the human brain. While biological evidence strongly suggests a neuroprotective role of DHA against dementia, the epidemiological and clinical findings show a less clear – not to say contradictory – picture. On the one hand, observational studies support a beneficial effect of eating fish (a source of long-chain omega-3 fatty acids) on cognitive decline in the elderly. On the other hand, supplementation trials did not substantiate the use of DHA in the treatment of Alzheimer's disease [for systematic review see 1]. Against this background the findings by Quinn et al. [2] that DHA supplementation is not useful for individuals with moderate Alzheimer's disease rather strengthen an existing evidential conflict than turn the Alzheimer's world upside down. A number of aspects might be of note.

First, the study population's DHA intake was assessed using a food frequency questionnaire (FFQ), a method whose validity is not undisputed and might not adequately reflect the actual amount of DHA intake [3].

Second, fat metabolism is different in individuals according to multiple factors, including dietary factors [4], gender [5] and genetics [6]. Indeed, there is evidence from epidemiological studies [7, 8] that a protective effect of omega-3 PUFAs may be limited to individuals who do not carry the  $\epsilon 4$  isoform of the apolipoprotein E, a well-known genetic risk factor of Alzheimer's disease. This is consistent with the findings by Quinn and colleagues [1] that the DHA treatment in the study population's subgroup of ApoE  $\epsilon 4$ -negative participants resulted in a significant benefit on the ADAS-cog and MMSE scores compared to placebo treatment. The authors, however, mention the uncertainty of this clinical finding.

Third, neither dietary patterns nor dietary changes over time have been taken into consideration in this study. Focusing on DHA only could be oversimplifying since it may be rather the ratio of long-chain omega-3 to omega-6 polyunsaturated fatty acids than the single status of DHA that is important for cognitive functioning. This has recently been shown by a large prospective study, finding that regular consumption of omega-6 rich oils not compensated by omega-3 rich oils or fish is associated with an increased risk of dementia [8].

Fourth, with regard to the effects of DHA in preventing cardiovascular events [9], it may also be that elderly individuals with both, Alzheimer's disease and multiple vascular risk factors, benefit more from a DHA treatment than subjects with pure Alzheimer's disease pathology [1].

The most important point for assessing the study's relevance for daily life is the choice of the target patient population. The study aimed to treat moderate Alzheimer's disease (Mini-Mental State Examination scores, 14–26), not to prevent the disease. The finding that DHA treatment has no beneficial effect on cognitive performance of Alzheimer's disease patients is in accordance with other clinical trials [1]. One pre-

vious trial, however, reported subgroups with very mild Alzheimer's disease (MMSE score >27) as significantly benefiting from DHA treatment [10]. In this light, it becomes obvious that treatment will need to target Alzheimer's disease before the clinical symptoms manifest.

The study of Quinn and colleagues [1] is in line with growing evidence which suggests that the steady search for a pill-shaped panacea becomes increasingly unlikely to be successful.

Since Alzheimer's disease is a disease that slowly progresses over decades, the optimal time of primary prevention of Alzheimer's disease is in early midlife. Long-term observational studies are required to evaluate the impact of healthy lifestyle choices (including fish consumption or DHA supplementation) on preventing Alzheimer's disease and to identify population segments which are most likely to benefit from this treatment.

Perhaps in anticipation of a scientific echo, the famous words of Roosevelt that it is 'not the critic who counts' but rather 'the man ... in the arena whose face is marred by dust and sweat and blood ...' were printed in the addendum of the study. As true as this is, it remains questionable whether more and more high-quality investigations to treat (not to prevent!) Alzheimer's disease embody the best possible steps in Roosevelt's arena if one aims to reduce the future burden of Alzheimer's disease.

*Address for Reprints:* Joseph F. Quinn, MD; Oregon Health and Science University, 3181 SW Sam Jackson Park Rd, CR-131, Portland, OR 97239, USA, quinnj@ohsu.edu

*Contact Address:* Martin Loef, Institut für transkulturelle Gesundheitswissenschaften, Europa Universität Viadrina, Frankfurt/O., loef@europa-uni.de

## References

- 1 Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K: Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5:140–152.
- 2 Quinn J, Raman R, Thomas R, Yurko-Mauro K, Nelson E, Van Dyck C, et al.: Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA* 2010;304:1903–1911.
- 3 Byers T: Food frequency dietary assessment: how bad is good enough? *Am J Epidemiol.* 2001;154:1087–1088.
- 4 Pawlosky R, Hibbeln J, Lin Y, Goodson S, Riggs P, Sebring N, et al. Effects of beef- and fish-based diets on the kinetics of n-3 fatty acid metabolism in human subjects. *Am J Clin Nutr* 2003;77:565–572.
- 5 Blaak E: Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:499–502.
- 6 Sampath H, Ntambi J: Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Nutrition* 2005;25:317–340.
- 7 Huang T, Zandi P, Tucker K, Fitzpatrick A, Kuller L, Fried L, et al.: Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE  $\epsilon 4$ . *Neurology* 2005;65:1409–1414.
- 8 Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues J, et al.: Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007;69:1921–1930.
- 9 Leaf A, Weber P. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988;318:549–557.
- 10 Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, et al.: Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402–1408.

## Mindfulness Training and Multiple Sclerosis

**Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D'Souza M, Mohr DC, Penner IK, Steiner C: MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training – a randomized trial. *Neurology* 2010;75: 1141–1149.**

*Objective:* Health-related quality of life (HRQOL) is often much reduced among individuals with multiple sclerosis (MS), and incidences of depression, fatigue, and anxiety are high. We examined effects of a mindfulness-based intervention (MBI) compared to usual care (UC) upon HRQOL, depression, and fatigue among adults with relapsing-remitting or secondary progressive MS.

*Methods:* A total of 150 patients were randomly assigned to the intervention (n = 76) or to UC (n = 74). MBI consisted of a structured 8-week program of mindfulness training. Assessments were made at baseline, postintervention, and 6 months follow-up. Primary outcomes included disease-specific and disease-aspecific HRQOL, depression, and fatigue. Anxiety, personal goal attainment, and adherence to homework were secondary outcomes.

*Results:* Attrition was low in the intervention group (5%) and attendance rate high (92%). Employing intention-to-treat analysis, MBI, compared with UC, improved nonphysical dimensions of primary outcomes at postintervention and follow-up (p = 0.002); effect sizes, 0.4–0.9 posttreatment and 0.3–0.5 at follow-up. When analyses were repeated among subgroups with clinically relevant levels of preintervention depression, fatigue, or anxiety, postintervention and follow-up effects remained significant and effect sizes were larger than for the total sample.

*Conclusions:* In addition to evidence of improved HRQOL and well-being, these findings demonstrate broad feasibility and acceptance of, as well as satisfaction and adherence with, a program of mindfulness training for patients with MS. The results may also have treatment implications for other chronic disorders that diminish HRQOL.

*Classification of evidence:* This trial provides Class III evidence that MBI compared with UC improved HRQOL, fatigue, and depression up to 6 months postintervention.

### Kommentar – S. Schmidt, Frankfurt/O. und Freiburg i.Br.

Achtsamkeitsbasierte Interventionen als Coping-Strategie für chronische Krankheiten zeigen bei immer mehr Erkrankungen gute Effekte vor allem hinsichtlich bewältigungsorientierter Variablen wie Depressivität, Ängstlichkeit oder generischer Lebensqualität. Überblickt man die zahlreiche Literatur der letzten 10 Jahre, so wird deutlich, dass Menschen, die an einer unheilbaren Krankheit erkrankt sind, deren Folgen Sie täglich spüren, von einer achtsamkeitsbasierten Intervention stark profitieren können. Dies überrascht nicht, da die meistuntersuchte Intervention, das Training der Achtsamkeitsbasierten Stressbewältigung (Mindfulness Based Stress Reduction, MBSR) nach Jon Kabat-Zinn, auch nicht für ein spezifisches Krankheitsbild entworfen ist und sich hauptsächlich auf Bereiche konzentriert, die man aus psychologischer Sicht mit den Begriffen Stressbewältigung, Selbstregulation, Selbstwirksamkeit, Akzeptanz und Erfahrungsorientierung be-

schreiben kann. Dass diese Fähigkeiten für die Bewältigung unterschiedlichster chronischer Erkrankungen hilfreich sind, ist evident. Nichtsdestotrotz denkt unser gesundheitliches Forschungssystem nicht in solchen allgemeinen Kategorien, sondern ist stark krankheitsspezifisch orientiert. Dies hat zur Folge, dass der entsprechende Nachweis für jede chronische Erkrankung neu erbracht werden muss. Da auch pro Erkrankung nicht eine Studie für eine akzeptable Evidenz ausreicht, sondern ein reviewfähiges Set von Untersuchungen vorliegen muss, wird es zu einer mühsamen, zeitaufwändigen und kostspieligen Aufgabe, den Nachweis zu führen, dass achtsamkeitsbasierte Interventionen zur Bewältigung chronischer Erkrankungen eine geeignete Intervention darstellen.

Mit der hier vorgestellten Studie zur Wirksamkeit von MBSR bei multipler Sklerose (MS) der Schweizer Arbeitsgruppe um den renommierten Achtsamkeitsforscher Paul Grossman liegt nun ein weiteres exzellentes Puzzleteil vor, das sich gut in das oben skizzierte Gesamtbild einfügt. Mit MS haben sich die Forscherinnen und Forscher ein Erkrankungsbild ausgewählt, das für die Zielsetzung von MBSR besonders geeignet scheint. MS stellt eine chronische Erkrankung mit ungewisser, aber negativer Prognose dar und zeigt eine sehr hohe Komorbidität mit Depression (ca. 50%). Bisher lagen noch keine Studien zu achtsamkeitsbasierten Interventionen bei MS vor, und die Autoren haben sich vermutlich deshalb für eine passive Kontrollgruppe entschieden. Patienten in beiden Gruppen der randomisierten Studie erhielten während der 8-monatigen Studiendauer eine Standardbehandlung der Neurologischen Abteilung des Universitätsspitals Basel. Patienten, die in den MBSR-Arm gelost wurden, nahmen zusätzlich an einem MBSR-Kurs teil. Patienten in der Kontrollgruppe hatten ebenfalls die Gelegenheit, diesen Kurs nach Studienende zu besuchen, so dass es sich hier um eine Mischung aus Standardbehandlung und Warteliste (mit eventuell entsprechenden Erwartungseffekten) handelt. Mit dieser adäquaten Kontrollgruppe kann jedoch nur der MBSR-Kurs als Ganzes und unspezifisch kontrolliert werden. Da nur die Patienten im MBSR-Arm der Studie an einer 8-wöchigen Gruppentherapie teilnahmen, werden Effekte, die z.B. aus der gegenseitigen sozialen Unterstützung durch die Teilnahme an einer krankheitsspezifischen Gruppe entstehen, dem MBSR-Verfahren zugerechnet. Pragmatisch betrachtet ist dies auch korrekt, da ja in einer Alltagsversorgung dieselben Effekte entstehen würden. Man darf hier nur nicht den Fehler begehen, den gesamten Effekt spezifisch der Komponente Achtsamkeit zuzuschreiben.

Die Autoren sind bei ihrer Studie von Anfang an davon ausgegangen, dass MBSR vermutlich keine spezifischen Effekte auf die neurologische MS-Symptomatik hat, und haben deshalb die Variablen Lebensqualität (generisch und krankheitsspezifisch) sowie Depression und Erschöpfung als Hauptzielkriterien gewählt. Aus der krankheitsspezifischen Lebensqualitätsskala (HAQUAM) wurden sogar zwei Subskalen zur Mobilität der oberen und unteren Extremitäten

explizit nicht berücksichtigt. Für den Messzeitpunkt direkt nach der Intervention ergaben sich sehr deutliche Ergebnisse. Die Effektstärken für die Gruppenunterschiede betragen für die vier Hauptzielkriterien  $d = 0,41-0,86$ . Beim Katamnese-Messzeitpunkt nach weiteren 6 Monaten fielen diese geringfügig auf Werte von  $d = 0,28-0,51$ . Die leichte Reduktion der Effektstärken ist dabei nur zum Teil auf einen Rückgang der Effekte in der MBSR-Gruppe zurückzuführen. Wie die Abbildung 2 der Publikation auch zeigt, hat sich die Kontrollgruppe, die nach 2 Monaten eine ganz leichte Verschlechterung aufwies, wieder auf ihr Ausgangsniveau stabilisiert. Die Autoren folgern, dass es vermutlich notwendig ist, den Patienten von Zeit zu Zeit einen Auffrischkurs anzubieten. Dies wurde schon oft geäußert und scheint auch logisch. Die Implementierung einer solchen auf lange Dauer und wiederholte Interventionen angelegten Studie ist aber natürlich kostspielig und zeitaufwändig und damit in einem auf schnelle Publikation ausgerichteten Wissenschaftssystem nur schwer zu realisieren.

Interessant hinsichtlich der Hypothese, dass MBSR hauptsächlich auf den psychischen Bewältigungsaspekt abzielt, ist hier noch eine exploratorische Subgruppenanalyse. Dabei haben die Autoren ihre Stichprobe um ungefähr die Hälfte reduziert, indem sie nur die Patienten in der Analyse behalten haben, die zu Studienbeginn klinische Werte für Depression, Ängstlichkeit und Erschöpfung aufwiesen. Die Effektstärken für die Gruppenunterschiede am Ende der Intervention liegen für diese Patienten bei  $d = 1,01-1,71$ , bei der Katamnese sind es immer noch  $0,58-1,09$ . Dies sind beeindruckende Effekte, die nochmals deutlich machen, dass besonders psychisch stark belastete Patienten von einer achtsamkeitsbasierten Intervention profitieren.

Ganz am Schluss hält die Studie noch eine weitere Überraschung bereit. Die Studie wurde von sechs verschiedenen Geldgebern gefördert, unter denen sich auch drei Pharmafirmen finden. Bei den im Disclosure aufgelisteten Förderungen an alle Autoren finden sich die Namen von 25 pharmazeutischen Firmen. Dies ist vermutlich nicht allein auf den Forschungsstandort Basel zurückzuführen, sondern zeugt auch von einer guten Integration der Studie in die neurologische Regelversorgung von MS-Kranken. Dies zeigt ein weiteres Mal, dass das Konzept der Achtsamkeit in der medizinischen Versorgung den Status des Außenseiterverfahrens langsam, aber sicher ablegt. Dies ist zuletzt auch das Eingeständnis der konventionellen medizinischen Forschung, dass eine hochtechnisierte und auf physische Krankheitssymptome ausgerichtete Medizin die Patienten alleine nicht glücklich macht.

*Address for Reprints:* Dr. Paul Grossman, Department of Psychosomatic Medicine, Division of Internal Medicine, University Hospital Basel, Hebelstrasse 2, CH-3041 Basel, Switzerland, PGrossman@uhbs.ch

*Contact Address:* Prof. Stefan Schmidt, Institut für transkulturelle Gesundheitswissenschaften, Europa Universität Viadrina, Frankfurt/O., [www.intrag-online.eu](http://www.intrag-online.eu), [stschmidt@europa-uni.de](mailto:stschmidt@europa-uni.de)

## Wen wundert's? Positive Befunde werden eher publiziert

**Emerson GB, Warme WJ, Wolf FM, Heckman JD, Brand RA, Leopold SS: Testing for the presence of positive-outcome bias in peer review. Arch Int Med 2010;170:1934-1939.**

*Background:* If positive-outcome bias exists, it threatens the integrity of evidence-based medicine.

*Methods:* We sought to determine whether positive-outcome bias is present during peer review by testing whether peer reviewers would (1) recommend publication of a 'positive' version of a fabricated manuscript over an otherwise identical 'no-difference' version, (2) identify more purposefully placed errors in the no-difference version, and (3) rate the 'Methods' section in the positive version more highly than the identical 'Methods' section in the no-difference version. Two versions of a well-designed randomized controlled trial that differed only in the direction of the finding of the principal study end point were submitted for peer review to 2 journals in 2008-2009. Of 238 reviewers for *The Journal of Bone and Joint Surgery* and *Clinical Orthopaedics and Related Research* randomly allocated to review either a positive or a no-difference version of the manuscript, 210 returned reviews.

*Results:* Reviewers were more likely to recommend the positive version of the test manuscript for publication than the no-difference version (97.3% vs 80.0%,  $P<.001$ ). Reviewers detected more errors in the no-difference version than in the positive version (0.85 vs 0.41,  $P<.001$ ). Reviewers awarded higher methods scores to the positive manuscript than to the no-difference manuscript (8.24 vs 7.53,  $P = .005$ ), although the 'Methods' sections in the 2 versions were identical.

*Conclusions:* Positive-outcome bias was present during peer review. A fabricated manuscript with a positive outcome was more likely to be recommended for publication than was an otherwise identical no-difference manuscript.

### Kommentar – H. Walach, Frankfurt/O.

Geahnt haben wir es ja schon immer, aber jetzt wissen wir es: Peer-Reviews in Zeitschriften mögen zwar die momentan einzig mögliche und akzeptierte Qualitätssicherung sein, aber sie sind nicht fehlerfrei und sie erzeugen Verzerrung. In dieser Arbeit, die von einer Herausgeberin einer der beteiligten Zeitschriften angeregt und geleitet wurde, wurden identische Manuskripte mit erfundenen Inhalten von zwei vergleichbar gut situierten und platzierten orthopädischen Journals an Gutachter geschickt. Die einen erhielten vermeintlich positive, die anderen vermeintliche Null-Ergebnisse vorgelegt. Was man so vermuten würde, passierte: Die positiven Arbeiten wurden deutlich häufiger angenommen. Die Odds-Ratio von beinahe 9 ist ein mächtiger Effekt. Obwohl der Methodenteil absolut identisch war, erhielt er von den Gutachtern der Null-Variante signifikant schlechtere Bewertungen, und auch die subtil platzierten Fehler wurden signifikant seltener in der positiven Version gefunden. Eine rasche Kopfrechenaktion ermittelt für diesen Effekt eine Effektstärke von einer veritablen halben Standardabweichung ( $d = 0,5$ ), also um ein Drittel größer als der Effekt von Antidepressiva gegen Pla-

cebo oder ungefähr gleich groß wie der Effekt psychosozialer Interventionen oder zehnmal so groß wie der Effekt von Aspirin zur sekundären Prävention von Herzinfarkt.

Im Klartext: Arbeiten mit einem positiven Ergebnis – und damit einem Ergebnis, das entweder der Erwartung näher liegt oder das deutlichen Neuigkeitswert aufweist – sind leichter publizierbar und werden weniger kritisch beäugt. Ein neuer Bias ist geboren: der Positive Outcome Bias (POB):

Subtext: Die publizierte Literatur ist weniger verlässlich, als man denkt, und die Tatsache, dass etwas publiziert ist, erspart dem Leser nicht das Denken. Es ist zu erwarten – das wussten wir schon früher –, dass negative oder unerwartete Ergebnisse weniger oft publiziert werden, als man meint, und vor allem häufiger wegen «methodischer Mängel» abgelehnt werden oder dann natürlich automatisch in Publikationsorganen landen, die weniger Impact haben, weniger oft gelesen werden oder gar überhaupt nicht.

Was das nun für die komplementärmedizinische Literatur heißt, sollten wir erst einmal sorgfältig reflektieren. Hier dürften negative Befunde erst recht nicht so häufig publiziert werden. Oder ist es gar andersrum, dass hier die positiven Ergebnisse einer strengeren Kontrolle unterzogen werden? Vielleicht ist es an der Zeit, dass irgendwer einmal eine solche Studie macht, z.B. eine fabrizierte homöopathische Arzneimittelprüfung mit Top- und Flopp-Ergebnissen, aber identischer Methodik, und sie von verschiedenen Reviewern begutachten lässt? Oder sie an verschiedene Zeitschriften schickt und die Ergebnisse sammelt. Ich hatte vor gar nicht allzu langer Zeit ein solches Experiment unfreiwillig gemacht mit unserer Arzneimittelprüfungsstudie [1], die einzige, bei der ich bis jetzt ein unbestreitbar klares Ergebnis gesehen habe. Die Methode war die gleiche wie bei einer vorher relativ ordentlich publizierten [2], nur das Resultat anders. Ich glaube, ich habe sie an zirka 10 Zeitschriften geschickt. Die Kommentare, die ich zurückerhalten habe, reichten von «un glaublich, wahrscheinlich gefälscht» (natürlich etwas höflicher formuliert) bis zu «völlig falsche Statistik» (obwohl diese eigentlich deppensicher, einfach und die gleiche wie die publizierte war) oder Ablehnungen aus dem Redaktionsbüro direkt.

Am Ende müsste man vielleicht folgende Studie durchführen: Man fabriziert mehrere Manuskripte. Man lässt die Forschungsmethoden, die Einleitung, die Diskussion, die Methodik, ja die Ergebnisse absolut gleich. Man variiert nur die getesteten Interventionen, z.B. NSAIDs bei chronischer Polyarthrit, Akupunktur, Omega-3-Fettsäuren, Homöopathie, Geistheilung, Radionik, und von mir aus noch Lourdes-Wasser – immer positiv, immer signifikant, immer methodisch sauber und gut verblindet, immer gleich. Ich deponiere meine Wette: Nur NSAIDs, Omega-3-Fettsäuren und vielleicht Akupunktur werden es schaffen, potenziell publiziert zu werden, der Rest fällt durch. Warum? Das sagt uns auch diese Studie implizit: weil wir alle Bayesianer sind und keine Eichkätzchen, die Nüsse sammeln. Wir bewerten, was wir sehen, sofort aufgrund unserer apriorischen Erwartungshaltung. Die sagt

uns, was wir erwarten können. Wenn das, was wir sehen, nahe an dem ist, was wir erwarten, nehmen wir es zur Kenntnis und glauben es. Wenn nicht, ignorieren wir es.

Ich glaube, diese Studie weist uns auf ein grundlegendes Problem in unserer gesamten wissenschaftlichen Epistemologie hin, die es Zeit wird zur Kenntnis zu nehmen: Das kleinteilige induktive Vorgehen, das derzeit en vogue ist, ist weniger objektiv, als wir denken.

## References

- 1 Möllinger H, Schneider R, Walach H: Homeopathic pathogenetic trials produce symptoms different from placebo. *Forsch Komplementmed* 2009;16:105–110.
- 2 Walach H, Möllinger H, Sherr J, Schneider R: Homeopathic pathogenetic trials produce more specific than non-specific symptoms: Results from two double-blind placebo controlled trials. *J Psychopharmacol* 2008;22:543–552.

*Address for Reprints:* Seth S. Leopold, MD, Department of Orthopaedics and Sports Medicine, University of Washington, 1959 NE Pacific St, HSB BB 1053 (356500), Seattle, WA 98195-6500, leopold@u.washington.edu

*Contact Address:* Prof. Harald Walach, Institut für transkulturelle Gesundheitswissenschaften, Europa Universität Viadrina, Frankfurt/O., [www.intrag-online.eu](http://www.intrag-online.eu), [walach@europa-uni.de](mailto:walach@europa-uni.de)

## Hypericum – Same Effect as SSRIs but Less Side Effects?

**Kasper S, Gastpar M, Möller HJ, Müller WE, Volz HP, Dienel A, Kieser M: Better tolerability of St. John's wort extract WS 5570 compared to treatment with SSRIs: a reanalysis of data from controlled clinical trials in acute major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:204–213.**

*Background:* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) like paroxetine have replaced older antidepressants mainly because of a more favorable safety profile, but they are still associated with burdensome side effects.

*Objective:* To investigate the tolerability of St. John's wort extract WS 5570 in comparison to paroxetine and other SSRIs and placebo.

*Methods:* A reanalysis was performed based on the original data from four controlled clinical trials during which 1661 outpatients with major depression (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition criteria) received between 600 and 1800 mg/day WS 5570 (n = 1264), 20 or 40 mg/day paroxetine (n = 126), or placebo (n = 271) for 6 weeks. For single and grouped adverse events, the risk ratios for treatment group comparisons were determined along with their 95% confidence intervals, including comparisons with published data for SSRIs.

*Results:* Across the four trials, the percentage of patients with any adverse events under WS 5570 exposition was comparable with placebo [risk ratio (95% confidence interval): 1.1 (0.9–1.3) in favor of WS 5570] and significantly lower than for paroxetine [2.4 (2.1–2.8)]. Compared with the herbal extract adverse event rates under paroxetine were between 10- and 38-fold higher (point estimates) in five out of seven symptom clusters inspected. WS 5570 was devoid of effects of sedation, anticholinergic



reactions, gastrointestinal disturbances, and sexual dysfunction often found during treatment with SSRIs and other synthetic antidepressants.

*Conclusion:* WS 5570 exhibits substantially lower incidence rates of adverse events than paroxetine and other SSRIs.

### Comment – Klaus Linde, München

Extracts of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) are widely used in some countries to treat patients with depressive disorders. The available evidence suggests that high quality hypericum extracts are more effective than placebo and similarly effective as standard antidepressants, although the evidence is not without ambiguities [1]. In the investigation reported above, Kasper et al. re-analyzed data for acute phase treatment from four clinical trials on one specific extract (WS 5570) sponsored by the same manufacturer. The four trials had quite different designs: two were placebo-controlled, one compared the hypericum extract with paroxetine, while the 4th trial was the single-blind acute phase of a long-term study in which all patients first received hypericum (and after the acute phase either hypericum or placebo for relapse prevention). Tolerability assessments were, however, identical in all studies. Frequency and types of adverse events were similar under hypericum and placebo, while paroxetine was associated with many more and different adverse events. Furthermore, when comparing their data with data on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) from the literature, hypericum showed a much better risk profile.

The results seem plausible and fit with the available literature. The most interesting and new aspect of the paper is clearly the comparison of hypericum, placebo, paroxetine and other SSRIs for single adverse effects like sexual dysfunction, sedation, gastrointestinal complaints etc. According to the data burdensome side effects seem much more frequent with paroxetine and other SSRIs. However, the comparison of adverse event rates across different trials is tricky. For example, the proportion of patients receiving hypericum reporting side effects is much lower in placebo-controlled trials than in trials

comparing hypericum to standard antidepressants [1]. This phenomenon is likely to be due to differences in the information about potential adverse effects when patients enter a trial, and due to the related expectations of patients and investigators. Kasper et al. tried to take this problem into account by using placebo-subtracted adverse event rates (computed by subtracting the observed response rates in placebo groups from those in groups receiving active treatment) but it remains unclear to what extent this solves the problem. It has to be said that the authors discuss this and other problems in the discussion.

Overall, there can be little doubt that in randomized trials the tolerability of hypericum extracts is better than that of SSRIs. In the 2008 version of our Cochrane review [1] there were significantly fewer patients reporting adverse events and significantly fewer dropouts due to side effects among patients receiving hypericum extracts. The main concern about safety regarding hypericum extracts remain interactions with other drugs. As patients with major comorbidity are usually not included into depression trials, such studies can contribute little to answering this question. However, as Kasper et al. correctly point out: all other standard antidepressants marketed today have also been associated with drug-drug interactions.

One final small remark: Two of the authors are employees of the manufacturer of WS 5570. The conflicts of interest statement of the five remaining authors (all well-known psychiatrists) is a who is who of the pharmaceutical industry. At least they got money from multiple sources ...

### References

- 1 Linde K, Berner M, Kriston L. St John's wort for major depression. Cochrane Database of Syst Rev 2008;4:CD000448.

*Author for Reprints:* Prof. Dr. S. Kaspersci-biolpsy@meduniwien.at

*Contact Address:* Klaus Linde, Institute of General Practice, Technische Universität München, Klaus.Linde@lrz.tum.de