

trolltherapie eine Standardbehandlung (tägliche Anwendung von topischem Diclofenac) verwendet wurde. Die Aachener Gruppe setzte dagegen auf eine Placebobehandlung, in der der Blutegelbiss mit einem Nadelstich simuliert und der Blutegelkörper aus Gaze nachgebildet wurde. Dieses war von Kritikern der Essener Blutegelstudien immer gefordert worden [3]. Dass dieser Verblindungsversuch allerdings erfolgreich war, muss bezweifelt werden. Wie die Autoren berichten, konnten fast 80% aller Patienten sagen, ob sie tatsächlich von einem Blutegel gebissen wurden oder nicht. Placeboeffekte (oder besser: Settingeffekte) sind also auch weiterhin nicht auszuschließen.

Außerdem wurde in Aachen versucht, den Effekt einer zweiten Blutegelbehandlung zu quantifizieren, die 4 Wochen nach der ersten erfolgte. Und hierbei ist den Forschern leider ein unglücklicher Fehler unterlaufen. Wie ausführlich in den Methoden berichtet, basierte die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungen auf einem zweistufigen Verfahren. Zunächst wurden die Patienten im Verhältnis 1:2 in die Placebokontrollgruppe und die Blutegelgruppe randomisiert. Danach wurde die Blutegelgruppe zweigeteilt, und zwar in eine Gruppe, die nur einmal behandelt wurde, und in eine Gruppe, die zweimal therapiert wurde. Das Fatale: diese Zuordnung geschah nicht randomisiert. Stattdessen wurden Patienten mit geringeren Beschwerden einmalig, Patienten mit höheren Beschwerden zweimalig behandelt. Damit sind alle in der Studie vorgenommenen Vergleiche zwischen den drei Behandlungsgruppen schwierig, da sie systematisch unterschiedliche Patientenkollektive beurteilen. Es ist leider wenig aussagekräftig, dass die zweimalig behandelten Patienten noch nach 6 Monaten signifikant stärkere Verbesserungen erfahren hatten als die Kontrollpatienten; dieses muss man auch dann erwarten, wenn überhaupt kein Therapieeffekt einsetzt und folgt allein aus der Tatsache, dass die behandelten Patienten zu Behandlungsbeginn schwerer betroffen waren als die Kontrollpatienten. Ebenso lassen sich die relativ geringen Effekte 4 Wochen nach einer einmaligen Blutegeltherapie auch dadurch erklären, dass die Kontrollpatienten im Schnitt wesentlich schwerer erkrankt waren.

Aus statistischer Sicht gibt es an der Studie weitere Punkte zu bemängeln. Entgegen internationalen Richtlinien folgte die Studienauswertung nicht dem Intention-to-treat-Prinzip, also der Regel, dass alle einmal eingeschlossenen Patienten auch ausgewertet werden müssen. Da aber nur 5 zunächst randomisierte Patienten ausgeschlossen wurden, dürfte der Fehler hier gering sein. Schwerwiegender dagegen ist die Entscheidung der Autoren, sich nicht auf einen Zielparameter festzulegen, an dem die Wirksamkeit der Therapie primär gemessen werden soll. Und so werden die Ergebnisse von 135 statistischen Tests präsentiert (3 paarweise Gruppenvergleiche von 9 Parametern zu 5 Zeitpunkten). Aus statistischer Sicht ist diese Vorgehensweise unvorteilhaft. Jeder einzelne statistische Test ist mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% behaftet, fälschlicherweise einen Gruppenunterschied festzustellen. Bei 135

Tests beträgt die Wahrscheinlichkeit, mindestens einmal eine Fehlentscheidung getroffen zu haben, 99,9%.

Glücklicherweise sind die berichteten Ergebnisse relativ eindeutig, so dass ich trotz der angesprochenen Mängel die Wirksamkeit der Blutegelbehandlung bei Gonarthrose für bewiesen halte. Zudem sind die Auswertungsfehler zumindest teilweise behebbar, ich würde eine Reanalyse der Daten daher begrüßen!

## Literatur

- 1 Michalsen A, Moebus S, Spahn G, Esch T, Langhorst J, Dobos GJ: Leech therapy for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: results and implications of a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2002;8(5):84–88.
- 2 Michalsen A, Klotz S, Ludtke R, Moebus S, Spahn G, Dobos GJ: Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;139(9):724–730.
- 3 Ernst E: Born to suck – the return of the leech? *Pain* 2008;137(2):235–236.

*Adresse für Sonderdrucke:* Dr. Stefan Andereya, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Deutschland, sandereya@ukaachen.de.

*Kontaktadresse:* Rainer Lüdtkke, Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Am Deimelsberg 36, 45276 Essen, Deutschland, r.luedtke@carstensstiftung.de.

---

## Amalgam raus oder mehr Entspannungsübungen?

**Melchart D, Vogt S, Köhler W, Streng A, Weidenhammer W, Kremers L, Hickel R, Felgenhauer N, Zilker T, Wühr E, Halbach S: Treatment of health complaints attributed to amalgam. *J Dent Res* 2008;87:349–353.**

*Hintergrund:* Viele Menschen leiden an unspezifischen Symptomen wie Hautausschlägen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, wissen nicht warum und machen Amalgam in den Zähnen dafür verantwortlich.

*Ziel:* Diese Studie untersuchte, ob die Entfernung von Amalgam aus den Zähnen von Patienten mit Symptomen, zusammen mit einer «Entgiftungstherapie» bzw. die Entfernung ohne Entgiftung oder eine Kontrolltherapie mit Gesundheitserziehung die Symptombelastung reduzieren kann.

*Design:* randomisierte, dreiarmige, offene Studie.

*Patienten:* Insgesamt 91 Patienten wurden eingeschlossen und auf drei Gruppen randomisiert.

*Outcome-Maße:* selbstgenerierter Symptomscore, mit den drei wichtigsten Symptomen als gewichteter Symptomscore war Hauptzielkriterium, die Summe aller Beschwerdensymptome Nebenzielkriterium, gemessen zu Beginn und nach 12 Monaten.

*Ergebnis:* Alle drei Gruppen verbesserten sich klinisch relevant. In der Amalgam-Entfernungsgruppe und in der Gruppe, die zusätzlich Entgiftung erhielt, betrug die Verbesserung 3,5 Punkte (SD 2,2) und in der Kontrollgruppe 2,5 (SD 2,4). Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,152$ ). Beide Gruppen mit Amalgamentfernung zeigten eine Verringerung der Belastung mit anorganischem Quecksilber.

*Schlussfolgerung:* Alle drei Behandlungsarten verringerten die ursprünglichen Beschwerden klinisch relevant. Ein Unterschied zwischen den drei Optionen konnte nicht belegt werden.

## Kommentar – Harald Walach, Northampton

Ein alter Zahnärzterwitz geht so: «Warum machen sich Zahnärzte so wenig Sorgen wegen Amalgam?» «Weil sie so viel Quecksilber im Hirn haben.» Dieser kurze Witz enthält im Kern das Problem und Thema dieser Studie.

Quecksilber ist das giftigste natürlich vorkommende Element überhaupt. Elementares, also festes Quecksilber ist relativ ungefährlich, es wird rasch über den Darm ausgeschieden. Problematisch ist dagegen gasförmiges und organisch gebundenes Quecksilber (Methylquecksilber), wie wir es etwa über die Nahrungskette zu uns nehmen. Die Halbwertszeit von Quecksilber in Körpergewebe kann 20 Jahre und mehr betragen. Amalgam enthält, je nach Zusammensetzung, ca. 50% Quecksilber. Messungen haben gezeigt, dass je nach Ess- und Kaugewohnheiten und Fläche der Füllungen täglich bis zu 50 µg Quecksilber aus gelegten Füllungen ausdampft, was zu einer subakuten Dauerbelastung führen kann [1–3].

Auf den ersten Blick ist die Studie von Melchart et al. eine gute Studie, die belegt, dass die Entfernung von Amalgam und die sogenannte «Entgiftung» zu einer deutlichen Reduktion von Symptomen führt. Die Effektstärke für diese Reduktion von Symptomen beträgt  $d = 1,6$  für beide Amalgamentfernungsgruppen und ist damit als sehr groß und bedeutsam einzustufen. Allerdings zeigt auch die Kontrollgruppe eine Effektstärke von  $d = 1,04$ . In dieser Gruppe wurde über eine Serie von etwa 10 Sitzungen Grundwissen zu gesunder Lebensweise vermittelt und es wurden Entspannungstechniken und Psychohygiene gelehrt. Was den unbeteiligten Beobachter hier in Staunen versetzt ist, wie stark eine solche, vermeintlich «unspezifische» Intervention die Hauptsymptome der Patienten verbessern kann. Die Autoren vermuten, zu Recht finde ich, dass solche Maßnahmen die immunologische und endokrinologische Situation verbessern, was die Symptomänderungen plausibel macht. Der Unterschied zwischen dieser Kontrollgruppe und den beiden Amalgamentfernungsgruppen indes ist nicht signifikant; er beträgt aber  $d = 0,43$  und ist damit im Bereich klinischer Relevanz. Das Problem der Studie, von den Autoren in der Diskussion anerkannt, ist also ein Powerproblem. Mit etwa 100 Patienten pro Gruppe wäre dieser Unterschied mit großer Sicherheit signifikant geworden.

Zwei weitere Probleme sind sichtbar. Die Autoren haben mehr als 1200 Patienten angeschrieben oder sind von diesen kontaktiert worden. Nur 164 davon kamen überhaupt in ein Screening, und 91 von diesen wurden schließlich in die Studie aufgenommen. Viele Patienten hatten sich geweigert, sich randomisieren zu lassen. Die Daten sind also vor allem für solche Patienten aussagekräftig, die viele subjektive Symptome haben und meinen, diese seien auf Amalgam zurückzuführen. Diese Meinung ist schwer zu verifizieren oder zu entkräften, da außer den subjektiven Beschwerden keine objektive, ver-

lässliche Maßzahl für Quecksilberbelastung vorliegt. Es mag durchaus sein, dass eine große Zahl von Patienten an Problemen leidet, die objektiv auf Quecksilber zurückzuführen sind, aber nicht auf die Idee kommt, diesen Zusammenhang herzustellen. All diese Patienten sind von dieser Studie nicht erfasst. Außerdem: die einzig signifikanten Unterschiede in der Studie sind in der Quecksilberausscheidung zu finden: Die Patienten, denen Amalgam entfernt wurde, ob mit oder ohne Detoxifikation, haben nach einem Jahr signifikant niedrigere Werte als diejenigen, denen kein Amalgam entfernt wurde. Das heißt, bei den Patienten, deren Amalgam entfernt wurde, finden wir weniger Quecksilber im Plasma, wird weniger ausgeschieden und ist auch weniger anorganisches Quecksilber in den Erythrozyten. Die Unterschiede sind sehr groß, manchmal über eine Standardabweichung. Dies ist ein klarer Hinweis darauf, dass die Gesamtquecksilberbelastung durch die Entfernung von Amalgam deutlich abnimmt, und indirekt ein Hinweis darauf, dass Amalgamfüllungen in der Tat eine bedeutsame Quelle von Quecksilberbelastung darstellen. Die Tatsache, dass dies nicht direkt mit subjektiv wahrnehmbaren Symptomen korreliert, heißt nicht, dass die Belastung unproblematisch ist.

Was wissen wir also nun? Wir wissen, dass die Entfernung von Amalgam zu einer deutlichen Reduktion der Quecksilberbelastung und zu einem deutlichen Rückgang der Beschwerden im Körper führt. Wir wissen, dass die Entfernung von Füllungen vermutlich, wenn in einer richtig angelegten Studie untersucht, zu besseren subjektiven Effekten führt als eine Kontrolltherapie. Wir wissen aber auch, dass bereits ein Gesundheitskurs zu erstaunlich guten Effekten führt. Vielleicht hängt dies damit zusammen, dass Patienten aus ihrer Patientenrolle herausgetreten sind und eben Akteure werden, die verstanden haben, dass sie etwas für ihre Gesundheit tun müssen? Wenn dies einmal geschehen ist, dann ist ein erster, großer, wichtiger Schritt zur Verbesserung der eigenen Lage getan, sichtbar in der deutlichen Symptomreduktion. Wer dennoch das Gefühl hat, dass Amalgamfüllungen deplatziert sind, macht keinen Fehler, wenn er sie herausnehmen lässt. Die Quecksilberbelastung wird dadurch auf jeden Fall reduziert. Und ob damit nicht Prävention von wesentlich schwereren Krankheiten betrieben wird, müsste eigentlich erst noch untersucht werden. Hierzu leistet die Studie keinerlei klärenden Beitrag. Wenn man sich die Literatur genauer ansieht, gibt es klare Hinweise darauf, dass Quecksilber ein wichtiger schädigender Faktor ist [6].

Wenn man die Studie betrachtet, erkennt man, dass das Entfernen von Amalgam sowohl zur Reduktion einer Symptombelastung beiträgt als auch zur Verringerung der Quecksilberbelastung im Körper. Wer eins und eins zusammenzählen kann, der möge dies tun. Dass Zahnärzte dies nicht tun, ihre professionellen Journals, und die Industrie, für die Amalgame ein großes Geschäft sind, wundert niemanden.

## Literatur

- 1 Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H: Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a modulator. *Neuroendocrinol Lett* 2004;25:275–283.
- 2 Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley BE: Mercury and autism: Accelerating evidence? *Neuroendocrinol Lett* 2005;26:431–437.
- 3 Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F: Risikobewertung Amalgam: Antwort auf Halbachs Kommentar. *Gesundheitswesen* 2006;68:1–15.
- 4 Wassermann O, Weitz M, Alsen-Hinrichs C: Medizinische, insbesondere toxikologische Feststellungen im Zusammenhang mit einer rechtlichen Beurteilung der Herstellung und des Vertriebs von Amalgam als Material für Zahnfüllungen. Unveröffentlichtes Gutachten. Kiel, Institut für Toxikologie, 1997.
- 5 Curth A: Der Einfluss von Quecksilber auf die Alzheimer Erkrankung. Ein systematischer Review. Dissertation. Medizinische Fakultät. Freiburg, Albert-Ludwigs-Universität, 2008.

*Adresse für Sonderdrucke:* PD Dr. med. Dieter Melchart, Zentrum für naturheilkundliche Forschung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Kaiserstr. 9, 80801 München, Deutschland, dieter.melchart@lrz.tum.de.

*Kontaktadresse:* Prof. Dr. Dr. Harald Walach, University of Northampton, Northampton NN2 7AL, United Kingdom, harald.walach@northampton.ac.uk.