

Aus dem Institut für Medizinische Soziologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Herr Prof. Dr. med. J. Siegrist

**DIE PLACEBO-PROBLEMATIK IN KLINISCHEN STUDIEN DER KLASSISCHEN  
HOMÖOPATHIE.**

**Eine systematische Übersichtsarbeit zum Vergleich von  
Placeboeffekten in randomisierten Therapiestudien der  
klassischen Homöopathie und konventionellen Medizin**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt  
von  
Tobias Nuhn

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. M. san. Max Geraedts

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>1 EINLEITUNG</b> .....  | <b>11</b> |
| 1.1 Hintergrund .....  | 11        |
| 1.2 Geschichte und Theorie der klassischen Homöopathie.....                            | 12        |
| 1.3 Placebo und Placeboeffekt .....  | 14        |
| 1.4 Homöopathie und Placebo .....  | 17        |
| <b>2 ZIEL DER STUDIE</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>3 METHODEN</b> .....  | <b>21</b> |
| 3.1 Studiendesign .....  | 21        |
| 3.2 Identifikation der Studien.....  | 21        |
| 3.2.1 Einschlusskriterien für Studien der klassischen Homöopathie.....                 | 21        |
| 3.2.2 Selektion geeigneter Studien der klassischen Homöopathie .....                   | 22        |
| 3.2.3 Einschlusskriterien für Studien der konventionellen Medizin.....                 | 22        |
| 3.2.4 Entwicklung eines Identifikations- und Vergleichsinstrumentes .....              | 22        |
| 3.2.5 Selektion geeigneter Studien der konventionellen Medizin .....                   | 23        |
| 3.3 Auswertung .....   | 24        |
| 3.3.1 standardisierte Datenerfassung .....   | 24        |
| 3.3.2 standardisierte Darstellung der Daten.....                                       | 24        |
| 3.3.3 Datenanalyse.....  | 25        |
| 3.3.4 Definition von Subgruppen .....  | 25        |
| 3.3.5 Statistische Verfahren.....  | 27        |
| <b>4 ERGEBNISSE</b> .....  | <b>28</b> |
| 4.1 Identifizierte Studien.....  | 28        |
| 4.1.1 Beschreibung geeigneter Homöopathiestudien .....                                 | 28        |
| 4.1.2 Ausgeschlossene Homöopathiestudien.....  | 46        |
| 4.1.3 Beschreibung der Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin ..... | 46        |
| 4.1.4 Ausgeschlossene Studienbündel.....   | 55        |
| 4.2 Ausgewertete Studien .....   | 57        |
| 4.2.1 Übersicht der gesammelten Daten.....   | 57        |
| 4.3 Ergebnisse der statistischen Datenanalyse .....                                    | 60        |
| 4.3.1 Primäranalyse .....  | 60        |
| 4.3.2 Subgruppenanalysen.....  | 61        |
| 4.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse.....  | 72        |
| <b>5 DISKUSSION</b> .....  | <b>73</b> |

|                          |  |            |
|--------------------------|--|------------|
| <b>5.1</b>               | <b>Ergebnisse der Primäranalyse</b> .....  | <b>73</b>  |
| 5.1.1                    | Mögliche externe bzw. methodenunabhängige Erklärungen für das Ergebnis.....  | 73         |
| 5.1.2                    | Mögliche interne Erklärungen für das Ergebnis.....   | 78         |
| <b>5.2</b>               | <b>Ergebnisse der Subgruppenanalysen</b> .....   | <b>78</b>  |
| <b>5.3</b>               | <b>Stärken dieser Arbeit</b> .....   | <b>81</b>  |
| <b>5.4</b>               | <b>Grenzen dieser Arbeit</b> .....   | <b>82</b>  |
| <b>5.5</b>               | <b>Mögliche Konsequenzen für die zukünftige Beurteilung der Ergebnisse placebokontrollierter Studien zur klassischen Homöopathie</b> ..... | <b>85</b>  |
| <b>5.6</b>               | <b>Mögliche Konsequenzen für die Bedeutung der Homöopathie im Gesundheitswesen und therapeutischen Alltag</b> .....                        | <b>86</b>  |
| <b>6</b>                 | <b>SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....  | <b>87</b>  |
| <b>7</b>                 | <b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....   | <b>89</b>  |
| <b>8</b>                 | <b>ANHANG</b> .....  | <b>91</b>  |
| <b>8.1</b>               | <b>Methoden</b> .....  | <b>91</b>  |
| 8.1.1                    | Zur Entwicklung eines Identifikations- und Vergleichsinstrumentes.....   | 91         |
| 8.1.2                    | Zur Selektion geeigneter Studien der konventionellen Medizin .....   | 92         |
| <b>8.2</b>               | <b>Ergebnisse</b> .....  | <b>92</b>  |
| 8.2.1                    | Zur Beschreibung der Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin.....  | 92         |
| 8.2.2                    | Zur Übersicht der gesammelten Daten .....  | 93         |
| 8.2.3                    | Zu den ausgewerteten Studienbündeln .....  | 93         |
| 8.2.4                    | Zu den ausgeschlossenen Studienbündeln.....  | 114        |
| 8.2.5                    | Subgruppenanalyse.....   | 117        |
| <b>8.3</b>               | <b>Kritik</b> .....  | <b>126</b> |
| 8.3.1                    | Zur statistischen Datenanalyse .....   | 126        |
| <b>8.4</b>               | <b>Verwendete Formeln</b> .....  | <b>126</b> |
| <b>8.5</b>               | <b>Glossar</b> .....   | <b>128</b> |
| <b>9</b>                 | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....  | <b>131</b> |
| <b>DANKSAGUNG</b> .....  |  | <b>142</b> |
| <b>LEBENS LAUF</b> ..... |  | <b>143</b> |
| <b>ABSTRACT</b> .....    |  | <b>144</b> |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Hypothetischer Vergleich zweier Behandlungen anhand ihrer Ergebnisse im placebokontrollierten Studiendesign.....                               | 18 |
| Abbildung 2: Placeboeffekte in den einzelnen Studienbündeln (Homöopathiestudie und Mittelwerte der gematchten konventionellen Studien) .....                | 60 |
| Abbildung 3: Stratifizierung nach Patientenklientel - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin.....         | 62 |
| Abbildung 4: Stratifizierung nach Erkrankungstyp - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin.....            | 63 |
| Abbildung 5: Stratifizierung nach dem Zielkriterium Schmerz - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin..... | 64 |
| Abbildung 6: Stratifizierung nach Studiendauer - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin .....             | 65 |
| Abbildung 7: Stratifizierung nach Patientenzahl (D30) - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin.....       | 66 |
| Abbildung 8: Stratifizierung nach Patientenzahl (A20) - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin.....       | 68 |
| Abbildung 9: Stratifizierung nach Studienqualität - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin .....          | 69 |
| Abbildung 10: Stratifizierung nach Matching-Qualität - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin.....        | 70 |
| Abbildung 11: Stratifizierung nach subjektiver Beurteilung - mittlere Größe der Placeboeffekte in der Homöopathie und konventionellen Medizin.....          | 71 |

## Tabellenverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 1: Übersicht der 28 ausreichend publizierten Homöopathiestudien .....   | 28  |
| Tabelle 2: Ausgeschlossene Homöopathiestudien .....   | 46  |
| Tabelle 3 Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin.....  | 46  |
| Tabelle 4: Qualität, Patientenzahlen und Placeboeffekte in den eingeschlossenen Studien .....                           | 57  |
| Tabelle 5: Stratifizierung nach Patientenklientel – ordinale Analyse .....  | 61  |
| Tabelle 6:Stratifizierung nach Patientenklientel – Abstandsanalyse.....   | 62  |
| Tabelle 7: Stratifizierung nach Erkrankungstyp – ordinale Analyse.....  | 63  |
| Tabelle 8: Stratifizierung nach Erkrankungstyp – Abstandsanalyse .....  | 63  |
| Tabelle 9: Stratifizierung nach dem Zielkriterium Schmerz – ordinale Analyse .....                                      | 64  |
| Tabelle 10: Stratifizierung nach dem Zielkriterium Schmerz – Abstandsanalyse .....                                      | 64  |
| Tabelle 11: Stratifizierung nach Studiendauer – ordinale Analyse .....  | 65  |
| Tabelle 12: Stratifizierung nach Studiendauer – Abstandsanalyse.....  | 65  |
| Tabelle 13: Stratifizierung nach Patientenzahl (D30) – ordinale Analyse .....   | 66  |
| Tabelle 14: Stratifizierung nach Patientenzahl (D30) – Abstandsanalyse .....  | 67  |
| Tabelle 15: Stratifizierung nach Patientenzahl (A20) – ordinale Analyse .....   | 67  |
| Tabelle 16: Stratifizierung nach Patientenzahl (A20) – Abstandsanalyse .....  | 68  |
| Tabelle 17: Stratifizierung nach Studienqualität – ordinale Analyse .....   | 68  |
| Tabelle 18: Stratifizierung nach Studienqualität – Abstandsanalyse .....  | 69  |
| Tabelle 19: Stratifizierung nach Matchingqualität – ordinale Analyse.....   | 70  |
| Tabelle 20: Stratifizierung nach Matchingqualität – Abstandsanalyse.....  | 70  |
| Tabelle 21: Stratifizierung nach subjektiver Beurteilung – ordinale Analyse .....                                       | 71  |
| Tabelle 22: Stratifizierung nach subjektiver Beurteilung – Abstandsanalyse.....   | 71  |
| Tabelle 23: Subgruppen mit deutlichster Tendenz zur untersuchten Alternativhypothese .....                              | 72  |
| Tabelle 24: Wartelistenkontrollstudie .....   | 85  |
| Tabelle 25: Publierte Daten des Studienbündels zu McDavid 1994 .....  | 94  |
| Tabelle 26: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 2001 .....   | 95  |
| Tabelle 27: Publierte Daten des Studienbündels zu Siebenwirth 2002.....   | 96  |
| Tabelle 28: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 2005.....  | 97  |
| Tabelle 29: Publierte Daten des Studienbündels zu Weatherley-Jones 2002 .....   | 98  |
| Tabelle 30: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 2000 .....   | 99  |
| Tabelle 31: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 1994 und Jacobs 1993.....                                      | 100 |
| Tabelle 32: Publierte Daten des Studienbündels zu Bonne 2003.....   | 101 |
| Tabelle 33: Publierte Daten des Studienbündels zu Carlini 1987 .....  | 102 |
| Tabelle 34: Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin zu Walach 1997.....                               | 103 |
| Tabelle 35: Publierte Daten des Studienbündels zu Straumsheim 2000, Walach 1997, Whitmarsh<br>1997 und Brigo 1987 ..... | 104 |
| Tabelle 36: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 2005.....  | 105 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 37: Publierte Daten des Studienbündels zu Thompson 2005 .....                                      | 106 |
| Tabelle 38: Publierte Daten des Studienbündels zu Chapman 1994 .....                                       | 107 |
| Tabelle 39: Publierte Daten des Studienbündels zu Yakir 1994 .....   | 108 |
| Tabelle 40: Publierte Daten des Studienbündels zu de Lange de Klerk 1994 .....                             | 109 |
| Tabelle 41: Publierte Daten des Studienbündels zu Fisher 2001, Gibson 1980 .....                           | 110 |
| Tabelle 42: Publierte Daten des Studienbündels zu Andrade 1991 .....                                       | 110 |
| Tabelle 43: Publierte Daten des Studienbündels zu Kainz 1996 .....   | 111 |
| Tabelle 44: Publierte Daten des Studienbündels zu Lökken 1995.....   | 112 |
| Tabelle 45: Publierte Daten des Studienbündels zu Kuzeff 1998 .....  | 114 |
| Tabelle 46: Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin zu Frei 2005.....                    | 114 |
| Tabelle 47: Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin zu Solanki 1995 .....                | 115 |
| Tabelle 48: Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin zu Chapman 1999 ....                 | 116 |
| Tabelle 49: Einteilung der Studienbündel nach Studiendauer .....   | 119 |
| Tabelle 50: Einteilung der Studienbündel nach Patientenzahl - unter Angabe von<br>Qualitätsmerkmalen ..... | 119 |

## Abkürzungsverzeichnis:

|               |   |
|---------------|---|
| ACR-Kriterien | Diagnosekriterien des American College of Rheumatology  |
| AD            | atopische Dermatitis  |
| ADS           | Atopic Dermatitis Score nach Costa und Saurat   |
| ADHS          | Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom  |
| ADHD-Index    | Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Index  |
| AFQ           | Abbreviated Fatigue Questionnaire   |
| ANA           | antinukleäre Antikörper   |
| ANACOVA       | Analysis of Covariance  |
| ANOVA         | Analysis of Variance  |
| ARA-Kriterien | Diagnosekriterien der American Rheumatism Association (entspricht aktuell dem American College of Rheumatology und den ACR-Kriterien) |
| BDI           | Beck's Depression Inventory   |
| BSG           | Blutsenkungsgeschwindigkeit   |
| bspw.         | beispielsweise  |
| bzw.          | beziehungsweise   |
| Ca            | Carzinom (Karzinom)   |
| DMARD         | Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug   |
| DSM-IV        | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausgabe   |
| DSR           | Daily Symptom Report  |
| EBM           | Evidence Based Medicine   |
| evtl.         | eventuell   |
| FIQ           | Fibromyalgia Impact Questionnaire   |
| GDS           | Geriatric Depression Scale  |
| GHQ-28        | General Health Questionnaire  |
| h             | Stunde(n)   |
| HADS-D        | Subkategorie Depression der Hospital Anxiety and Depression Scale   |
| Hb            | Hämoglobin (-wert)  |
| HFSS          | Hot Flash Severity Score  |
| HPV           | Humaner Papiloma Virus  |
| i.d.R.        | in der Regel  |
| ITT           | Intention to Treat  |
| i.v.          | intravenös  |
| KI            | Konfidenzintervall  |
| KMI           | Kupperman Menopausal Index  |
| Max.          | Maximum   |
| Min.          | Minimum   |



|           |  |
|-----------|--|
| min       | Minuten  |
| MFI       | Multidimensional Fatigue Inventory                                     |
| MOSSF     | Medical Outcome Study Short Form                                       |
| MÖW       | Mundöffnungsweite  |
| MSC       | Menstrual Symptom Calendar   |
| NSAID     | Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug                                   |
| NSAR      | nichtsteroidales Antirheumatikum                                       |
| P.        | Perzentile   |
| PMS       | Prämenstruelles Syndrom  |
| Q.        | Quantile   |
| RCT       | randomised controlled trial(s): randomisierte, kontrollierte Studie(n) |
| reduz.    | reduziert  |
| rezid.    | rezidivierend  |
| rheum.    | rheumatoid   |
| RI        | Ritchie Index  |
| SCL-90    | Symptom Checklist-90   |
| SCORAD    | Scoring Atopic Dermatitis  |
| SEM       | Standard Error of the Mean (mittlerer Standardfehler)                  |
| s.o.      | siehe oben   |
| s.u.      | siehe unten  |
| Std.-abw. | Standardabweichung   |
| TJC       | Tender Joint Count   |
| u.        | und  |
| u.a.      | unter anderem  |
| v.a.      | vor allem  |
| VAS       | visuelle Analogskala   |
| WHO       | World Health Organisation  |
| z.B.      | zum Beispiel   |
| +/-       | Standardabweichung   |

Anmerkung:

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Folgenden mehrheitlich einfach von „Homöopathie“ gesprochen, gemeint ist jedoch stets die „klassische Homöopathie“.

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Seit einigen Jahren ist ein wachsendes Interesse an der Homöopathie von Seiten der Bevölkerung, der Heilpraktiker und Ärzte zu beobachten [1]. Die Mehrheit der Vertreter der konventionellen Medizin, vor allem im Bereich der universitären Lehre und Forschung stehen diesem Trend jedoch mit Skepsis gegenüber, da viele der Homöopathie zu Grunde liegenden Annahmen, den Prinzipien der konventionellen Medizin widersprechen. Der Wunsch der Homöopathen, ihrer Heilmethode mehr Anerkennung von Seiten der konventionellen Medizin zu verschaffen, hat zu einer erhöhten Zahl an klinischen Studien zum Wirksamkeitsnachweis der Homöopathie geführt. In diesen Studien stellt sich die Homöopathie den gleichen Herausforderungen, wie die konventionelle Medizin und überprüft ihre Verfahren mit Hilfe von doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien – dem „gold standard“ [2] der klinischen Forschung. Die Ergebnisse dieser Studien sprechen jedoch nicht für eine eindeutige Wirksamkeit der Homöopathie. Eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo ist für homöopathische Arzneimittel oftmals nicht nachweisbar. Die wohl bekannteste, aber auch heftig kritisierte Metaanalyse dies bezüglich ist die 2005 im Lancet veröffentlichte Studie von Shang et al. [3], in welcher der Homöopathie pauschal jegliche arzneiliche Wirkung abgesprochen wird, unabhängig von Indikation oder verwendetem Arzneimittel. Eine differenziertere Beurteilung der klinischen Evidenz bietet eine 2006 veröffentlichte Stellungnahme der Carstens-Stiftung (dem in Deutschland größten unabhängigen Forschungsförderer zur Homöopathie), die allerdings ebenfalls zu dem Schluss kommt, dass für viele Indikationen der Zeit noch kein eindeutiger Arzneieffekt nachgewiesen werden konnte [\[http://www.carstens-stiftung.de/wissen/hom/pdf/Stand\\_der\\_Forschung\\_Homoeopathie\\_07MAR06.pdf\]](http://www.carstens-stiftung.de/wissen/hom/pdf/Stand_der_Forschung_Homoeopathie_07MAR06.pdf). Eine Anerkennung in der konventionellen Medizin ist der Homöopathie demzufolge bis heute versagt geblieben.

Aus wissenschaftlicher Sicht ist die Nicht-Wirksamkeit der homöopathischen Arzneimittel jedoch nur eine mögliche Ursache dafür, dass in der Mehrzahl der klinischen Studien keine Ergebnisse erzielt werden, die wesentlich über einen Placeboeffekt hinausgehen. Eine alternative Erklärungsmöglichkeit liegt im Wesen des zum Maßstab gemachten Placeboeffekts selbst begründet. Die vorliegende Arbeit will sich mit einer hierzu 2001 von Walach veröffentlichten Hypothese [4] beschäftigen und sie in Form einer Metaanalyse überprüfen. Diese Hypothese geht davon aus, dass in klinischen Studien der Komplementärmedizin besonders große Placeboeffekte auftreten und stellt daher das Placebo als therapieübergreifenden Maßstab in Frage.

Um diese Hypothese zu konkretisieren soll zunächst kurz dargestellt werden, was unter klassischer Homöopathie verstanden wird, was ein Placebo ist und wie Placeboeffekte aus aktueller wissenschaftlicher Sicht erklärt werden.

## 1.2 Geschichte und Theorie der klassischen Homöopathie

Folgt man ihren Verfechtern, so ist die klassische Homöopathie eine spezifische Regulationstherapie, bei der der Körper des Patienten durch ein individuell ausgewähltes Arzneimittel zur Selbstheilung angeregt werden soll

[http://www.dzvhae.com/portal/loader.php?seite=2491&org=1113&navigation=1371&back\\_seite=15](http://www.dzvhae.com/portal/loader.php?seite=2491&org=1113&navigation=1371&back_seite=15)

[57](#). Der Homöopath verschreibt das Arzneimittel nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese, der so genannten Erstanamnese. In dieser versucht er systematisch ein Gesamtbild der gesundheitlichen Konstitution des Patienten und seiner wichtigsten Persönlichkeitsmerkmale zu erstellen. Die Symptome und Merkmale des Patienten werden dabei entsprechend ihrer Bedeutung geordnet, dieser Prozess wird Hierarchisierung genannt. Für den Patienten besonders charakteristische Symptome und Eigenschaften erhalten bei der Arzneimittelwahl besonderes Gewicht. In umfangreichen Nachschlagewerken, in denen jedem bekannten Symptom ein oder mehrere Arzneimittel zugeordnet sind, kann der Homöopath durch eine Art Schnittmengenbildung das für seinen Patienten am besten zutreffende Arzneimittel auswählen - dieser Vorgang wird Repertorisation genannt. Stehen am Ende mehrere Substanzen zur Auswahl, so können deren Charakteristika in einer homöopathischen Arzneimittellehre (Materia Medica) nachgelesen werden. Die Arznei, deren Beschreibung (Arzneimittelbild) dem Krankheitsbild und der Persönlichkeit des Patienten am ähnlichsten ist, wird als die richtige Arznei identifiziert und verschrieben. Homöopathische Arzneimittel werden in Form von Kügelchen (Globuli), Tabletten oder Tropfen, seltener auch als Salbe oder Injektion verabreicht, wobei jedes Arzneimittel immer aus Wirksubstanz und Trägerstoff (Laktose, Saccharose und/oder Alkohol, destilliertes Wasser oder Glycerin) hergestellt wird. Im Vergleich zur konventionellen Medizin wird in der Homöopathie grundsätzlich weniger Wert auf die Dosierung eines Arzneimittels gelegt, von größerer Bedeutung ist die als Potenzierung oder Dynamisierung bezeichnete Aufbereitung. Häufig werden homöopathische Arzneimittel nur einmalig verabreicht, wiederholte Einnahmen des gleichen Arzneimittels sind im Sinne einer Auffrischung möglich, dienen jedoch nicht der Erhaltung eines therapeutischen Arzneispiegels, entsprechend einer konventionellen, medikamentösen Therapie.

Die Homöopathie ist ein von der konventionellen Medizin unabhängig entwickeltes Medizinsystem, das mit seiner eigenen Krankheits-, Heilungs-, Arznei- und Dosierungslehre auf völlig anderen Grundannahmen basiert. Homöopathie in ihrer klassischen Form wird seit über 200 Jahren fast unverändert praktiziert. Begründer der Homöopathie war der deutsche Arzt, Apotheker, Chemiker und Schriftgelehrte Dr. med. Samuel Hahnemann (1755-1843). Dieser ließ sich zwar 1780 als praktischer Arzt nieder, war jedoch mit den Behandlungserfolgen der damaligen Schulmedizin sehr unzufrieden und kritisierte die gängigen Praktiken (Einsatz so genannter Drastika: Aderlässe, Brech- und Abführkuren oder die Gabe von Medikamenten aus Arsen, Blei und Quecksilber) öffentlich. Er selbst arbeitete hauptsächlich an chemischen Studien, veröffentlichte pharmazeutische Fachliteratur und übersetzte medizinische Lehrbücher aus anderen Ländern und

Kulturen. Es war die Übersetzung eines solchen Fachbuches, die 1790 Hahnemann die ersten Schritte zur Entwicklung einer neuen Heilmethode tun ließ [5]. Der Schotte William Cullen berichtete in seiner Arzneimittellehre von der Möglichkeit Malaria erfolgreich mit der Rinde des Chinabaumes behandeln zu können und führte dies auf eine den Magen stärkende Wirkung zurück. Hahnemann bezweifelte die Erklärung und entschied sich, diese in einem Selbstversuch zu überprüfen. Die regelmäßige Einnahme der Chinarinde führte seinen Berichten nach weniger zu Wirkungen auf den Magen, als vielmehr zum Auftreten von Symptomen eines Wechselfiebers, die ihn an seine selbst erlebte Malariaerkrankung erinnerten.

### **Simile-Prinzip**

Daraus erwuchs die Überlegung, dass ein Arzneimittel möglicherweise bei einem Kranken die Symptome heilen könne, die es bei einem Gesunden nach regelmäßiger Einnahme hervorruft. Weitere Experimente folgten, bis Hahnemann sechs Jahre später, 1796 zum ersten Mal die Ergebnisse seiner Forschungsarbeit in einer Fachzeitschrift veröffentlichte und die Begründung einer neuen Heilweise, der Homöopathie, bekannt gab. Den Begriff Homöopathie formte er aus den griechischen Worten ὅμοιος (hómoios, „gleich, gleichartig“) und πάθος (páthos, „das Leid, die Krankheit“) was mit „ähnliches Leiden“ übersetzt wird und die Idee widerspiegelt, zur Behandlung eines Kranken die Arznei einzusetzen, die ein ähnliches Leiden am Gesunden hervorrufen kann. Diese so genannte Ähnlichkeitsregel (Simile-Prinzip) formulierte er als „Similia similibus curentur. - Ähnliches möge durch Ähnliches geheilt werden“. Das Simile-Prinzip ist das zentrale Prinzip der Homöopathie. Neben diesem, allen Strömungen innerhalb der Homöopathie gemeinsamen, Grundprinzip waren Hahnemann einige weitere Prinzipien von zentraler Bedeutung. Diese werden vor allem von klassisch arbeitenden Homöopathen streng befolgt.

### **Arzneimittelprüfung am Gesunden**

Um die Indikationen für ein neues Arzneimittel zu bestimmen oder diese für ein bereits bekanntes Arzneimittel zu erweitern, nehmen gesunde Probanden die zu prüfende Substanz über einen längeren Zeitraum regelmäßig ein und notieren jegliche zu beobachtende geistige oder körperliche Veränderungen. Werden bestimmte Symptome ausreichend häufig berichtet, so wird das Arzneimittelbild um diese Eigenschaften erweitert.

### **Die homöopathische Erstanamnese**

Der Verschreibung einer Arznei geht zu Therapiebeginn stets eine ausführliche Anamnese, die so genannte Erstanamnese voraus, dabei notiert der Homöopath die Krankheitssymptome des Patienten systematisch. Insbesondere bei der Behandlung chronischer Krankheiten wird auch der Persönlichkeit des Erkrankten große Aufmerksamkeit gewidmet (Konstitutionsbehandlung).

### **Die individuelle Einzelmitteltherapie**

Die Arzneimittelwahl orientiert sich, entsprechend dem Simile-Prinzip, in erster Linie an der Symptomatik des Patienten und weniger an der pathologischen Klassifizierung der Erkrankung. Daher ist es nicht ungewöhnlich, dass zwei Patienten mit der gleichen Pathologie zwei

unterschiedliche Arzneimittel erhalten, oder dass zwei Patienten für die Behandlung zweier völlig verschiedener Erkrankungsentitäten das gleiche homöopathische Arzneimittel benötigen. Typisch für klassische Homöopathen ist, dass sie ihren Patienten nur ein Arzneimittel zu einem Zeitpunkt verschreiben, Kombinationstherapien sind nicht vorgesehen. Reicht eine einzelne Arznei zur Behebung einer Erkrankung nicht aus oder verändert sich deren Symptomatik unter Therapie, so kann in einem zweiten Schritt ein so genanntes Folgemittel eingesetzt werden.

### **Die potenzierten Arzneimittel**

In der Homöopathie wird, entsprechend dem Ähnlichkeitsprinzip, davon ausgegangen, dass alle eingesetzten Substanzen, viele schon in geringen Dosen, ebenso gut eine Erkrankung auslösen wie heilen können. Aus diesem Grund wird die Toxizität des Ausgangsstoffes mit Hilfe eines speziellen Verdünnungs- und Vereibungs- bzw. Verschüttelungsverfahrens, bei vermeintlich erhaltener Wirksamkeit, abgeschwächt. Die Verdünnung geschieht stufenweise, wobei im Falle einer D-Potenz pro Stufe einem Teil Ausgangssubstanz neun Teile Trägersubstanz zugeführt werden, bei C-Potenzen sind es 99 Teile Trägersubstanz pro Verdünnungsstufe. Dieser Prozess wird soweit betrieben, dass bei vielen der eingesetzten Potenzen, den so genannten Hochpotenzen (beginnend mit D24 und C12), entsprechend physikalisch-chemischen Gesetzen (Avogadro-Konstante:  $1\text{mol} = 6,023 \times 10^{23}$  Teilchen), mit hoher Wahrscheinlichkeit kein einziges Atom der Ausgangssubstanz im fertigen Arzneimittel enthalten ist. Homöopathen gehen jedoch davon aus, dass die Trägersubstanz, mit der die Urtinktur im Prozess der Potenzierung verrieben bzw. verschüttelt wird, eine Art energetischen Abdruck erhält und diesen später an den Körper des Patienten weitergeben kann. Dieser nichtstoffliche Abdruck reiche aus, um dem Körper einen Anreiz zur Selbstheilung zu geben. Die Interaktion zwischen homöopathischem Arzneimittel und Patient kann damit, zumindest bei Hochpotenzen, nicht biochemischer, sondern wenn überhaupt nur biophysikalischer Natur sein [\[http://www.dzvhae.com/portal/loader.php?navigation=1371&org=1113&seite=1557\]](http://www.dzvhae.com/portal/loader.php?navigation=1371&org=1113&seite=1557), [6].

### **1.3 Placebo und Placeboeffekt**

Das Wort „Placebo“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet wörtlich übersetzt „ich werde gefallen“. In einem medizinischen Wörterbuch erscheint dieser Begriff nach de Craen [7] erstmals Ende des 18. Jahrhunderts (New Medical Dictionary, 1785 [8]). Im 1811 veröffentlichten Quincy's Lexicon-Medicum [9] wird das Placebo folgendermaßen definiert: „an epithet given to any medicine adapted more to please than benefit the patient“ [7]. Aus dieser Definition geht hervor, dass ein Placebo ursprünglich eine Substanz war, die dem eigentlichen Medikament beigefügt wurde, um dieses dem Patienten schmackhafter oder angenehmer zu machen. Einen Einfluss auf die zu behandelnde Erkrankung erwartete man von einem Placebo nicht. Nach de Craen [7] verweisen andere Quellen [10, 11] jedoch darauf, dass Placebos auch isoliert eingesetzt wurden. So scheint es zu Beginn des 19. Jahrhunderts durchaus üblich gewesen zu sein, beispielsweise Brotpillen und Wasserinjektionen zu verabreichen. Gemeinsam war dem Einsatz von Placebos, dass der

Arzt keinen Einfluss auf die Pathophysiologie, sondern - entsprechend der oben zitierten Definition - primär eine Wirkung auf den Patienten als Person erwartete. Diese Sichtweise änderte sich scheinbar erst Mitte des 20. Jahrhunderts. Im Zuge wachsender wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde am Beispiel einiger klinisch bewährter Medikamente deutlich, dass der vermutete Wirkmechanismus nicht existierte und damit eine reine Placebowirkung vorliegen musste [12]. Da jedoch die verschiedensten Pathologien unter diesen Medikamenten nachweislich geheilt worden waren, erhielt das Placebo seine neue Bedeutung: Heilung ohne spezifischen Wirkstoff.

Die heute bekannteste Definition des Begriffes „Placebo“ stammt von Shapiro [13]. Er definierte Placebo als ein beliebiges therapeutisches Procedere, das absichtlich oder unabsichtlich eingesetzt einen Einfluss auf die Symptomatik, die Pathologie oder den Patienten ausübt, aber objektiv betrachtet keine spezifische Wirkung auf die behandelte Erkrankung besitzt [14]. Weitere gängige Definitionen entsprechen dieser inhaltlich [15]. Von Kritikern wird jedoch beklagt, dass solche Definitionen in ihrer allgemein gehaltenen Form mehr Fragen aufwerfen würden, als sie beantworteten [16]. Die Begriffe Placebo und Placeboeffekt im Sinne der gegenwärtigen Definitionen bieten weder eine aussagekräftige Beschreibung noch eine Erklärung der klinisch beobachteten Phänomene. Dieser Zustand führt, wie noch gezeigt werden soll, zu Interpretationsproblemen bei der Auswertung der Ergebnisse placebokontrollierter Studien. Moerman bspw. bezeichnete Shapiros Definition als zu simplistisch und wenig sinnvoll. Er schlug, vor eine Fixierung auf den Begriff Placebo zu vermeiden und nicht zu versuchen alle nicht unmittelbar mit einem pharmakologischen Wirkmechanismus erklärbaren Phänomene einer medizinischen Intervention mit dem Placeboeffekt erklären zu wollen. Er plädierte stattdessen für eine deutlich differenziertere Betrachtungsweise, eine, die den soziokulturellen Kontext berücksichtigt. Statt Placeboeffekt bot Moerman den Begriff Bedeutungseffekt („meaning response“) an, dieser würde sowohl die Ursache als auch die Vielschichtigkeit besser darstellen.

Es erhebt sich daher die Frage, wie die Wirkung von Placebos zustande kommt und ob es nur einige besonders suggestible Patienten sind, die auf eine Placebobehandlung ansprechen.

Moerman zufolge geht aus zahlreichen Forschungsarbeiten hervor, dass auch vom Patienten unabhängige Faktoren eine Bedeutung für die Wirksamkeit eines Placebos besitzen. Patienten, die auf eine Placebobehandlung nicht ansprechen, könnten sehr wohl auf eine andere ansprechen [17]. Eine typische „placebo responder“-Persönlichkeit gebe es nicht [18, 19]. Moerman weist darauf hin, dass die Fähigkeit, auf eine Placebobehandlung ansprechen zu können, aus evolutionstheoretischer Sicht einen gewaltigen Selektionsvorteil darstelle und daher nur wahrscheinlich sei, dass diese Fähigkeit nach Jahrmillionen der Selektion uns allen zu Eigen sei. Er geht sogar so weit zu behaupten, dass das so genannte „Setting“ eine größere Bedeutung für das Behandlungsergebnis besitze als die individuelle Persönlichkeit eines Patienten. Der Therapeut und seine Einstellung zur durchgeführten Behandlung spiegeln sich deutlich in der

Reaktion des Patienten wieder [20, 21]. Weiterhin sei seit langem bekannt dass die Dosis und Häufigkeit der Einnahme, die Applikationsweise, die Form und Farbe einen Einfluss auf die erzielte Wirkung haben. Bei all diesen Stellgrößen sei zudem zu berücksichtigen, dass sie kulturabhängig variieren können und eine Placebobehandlung neben positiven Effekten auch Nebenwirkungen hervorrufen kann. Letzteres wird auch als Noceboeffekt bezeichnet. Placebo- und Noceboeffekte betreffen Psyche und Körper gleichermaßen und lassen sich sowohl an subjektiven als auch objektiven Parametern messen [12]. Viele der durch Placebobehandlungen hervorgerufenen Reaktionen konnten auf physiologischer Ebene durch Experimente nachvollzogen werden. Besonders ausführliche Erkenntnisse über die physiologischen Zusammenhänge stammen aus der Schmerzforschung [22].

Aus Sicht der Psychologie spielen nach Moerman vor allem Kognition und Konditionierung eine bedeutende Rolle. Ader und Cohen [23] zeigten bereits 1975 im Tierexperiment, dass Ratten so konditioniert werden können, dass ihr Immunsystem massiv durch ein Placebo beeinflussbar ist. Tiere, denen über längere Zeit ein mit Süßstoff versetztes Immunsuppressivum verabreicht worden war, reagierten zu einem späteren Zeitpunkt auf reinen Süßstoff mit der gleichen Immunsuppression. Vergleichbare Ergebnisse wurden 2002 erstmalig auch am Menschen nachgewiesen [24].

Von Uexküll erklärt, dass Patienten in Situationen erlebter Hilflosigkeit, mit einer Regression hin zu ontogenetisch früheren Entwicklungsstadien reagieren können. Gerade bei schweren Erkrankungen könne auf diese Weise ein mit dem Kleinkindalter vergleichbares Stadium erreicht werden, indem *„beliebige Maßnahmen das erlösende Gefühl „mir wird geholfen“ hervorrufen“* [25]. Beliebige Teile der medizinischen Intervention können demnach für den Patienten Bedeutung erhalten, ähnlich wie bspw. ein Stofftier für Kleinkinder im Sinne der von Winnicott beschriebenen *„Übergangsobjekte“* eine *„lebenswichtige Bedeutung“* ([26] zitiert nach [25]) tragen können.

Die Größe des durch Placebogabe zu erzielenden Effekts ist umstritten. Beecher bspw. postulierte eine durchschnittliche Placeboeffektstärke von 35.2% [27]. Kirsch und Saperstein berichteten, dass bei der Behandlung von Depressionen mit Prozac, einem selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitor (SSRI), 75% des Verumeffektes durch Placeboeffekte erklärbar seien [28]. Eine andere Metaanalyse, basierend auf 114 Einzelstudien, kam dagegen zu dem Ergebnis, es könne kein objektiver und klinisch relevanter Unterschied zwischen Placebo- und Nichtbehandlung nachgewiesen werden. Moderate Effekte seien lediglich an kontinuierlichen (im Gegensatz zu binären) subjektiven Parametern und in der Schmerztherapie sichtbar [29]. Letztere Analyse wurde aufgrund von methodischen Mängeln heftig kritisiert [30], jedoch konnte auch eine durch 42 Studien erweiterte Reanalyse [31] keine Ergebnisse liefern, die für eine signifikante Überlegenheit des Placebos gesprochen hätten.

Vor diesem nach Linde [16] geschilderten Hintergrund wird deutlich, wie vielgestaltig und widersprüchlich das Thema „Placebo und Placeboeffekt“ ist. Der Erfolg einer Behandlung scheint



von vielen Parametern abzuhängen, ganz gleich ob es sich um eine Verum- oder Placebothherapie handelt. Selbst unbehandelte Kontrollgruppen weisen über den erwarteten Spontanverlauf hinausgehende Effekte auf. Wobei es eine gänzlich unbehandelte Kontrollgruppe laut Moerman gar nicht geben kann [12], zu subtil seien die vermuteten Interventionen. Daher scheine der Ansatz alles, was nicht Verumeffekt ist, als Placeboeffekt zu bezeichnen zu simplifizierend, beide seien aufgrund vielfältiger Interaktionen nicht eindeutig voneinander zu trennen. Sowohl im Patienten selbst, als auch im Arzt und in der Arzt–Patient-Beziehung laufen bei der Behandlung einer Erkrankung offensichtlich viele parallele, aber auch interagierende Prozesse ab. Dieses komplexe Geschehen wird oft außer Acht gelassen, wenn von einem ubiquitären und undifferenzierten Placeboeffekt die Rede ist. Linde [16] schlägt daher ein neues Model des Placeboeffektes vor, in dem es den Placeboeffekt als solchen und unspezifische Effekte im Allgemeinen nicht gibt: *„Es gibt spontane Veränderungen, Messfehler bzw. Artefakte und spezifische Effekte. [...] Mit spezifisch ist hier gemeint, dass es a) einen vielleicht unbekannt, aber letztlich definierbaren Mechanismus gibt (z.B. Änderung der Schmerzverarbeitung im Gehirn aufgrund der Erwartung), und b) der Effekt durch Veränderung der Bedingungen (z.B. unterschiedliche Erwartung, andere Intervention) modifiziert werden kann.“*. Linde unterteilt die spezifischen Effekte in so genannte *„attributale und assoziierte Effekte“*. Attributale Effekte bezeichnen Wirkungen, die auf dem bewiesenen oder postulierten Wirkmechanismus einer Intervention beruhen. Assoziierte Effekte entsprechen Wirkungen, die durch eine Intervention in ihrer Gesamtheit ausgelöst werden, in ihrem Erklärungsmodell jedoch keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Der so genannte Placeboeffekt ist demnach ein Konglomerat unterschiedlicher assoziierter, spezifischer Effekte, die neben dem postulierten Wirkmechanismus existieren und Folge definierbarer Parameter der Behandlung sind.

Nach Linde führt das Konzept Placeboeffekt zu der irrigen Vorstellung, es handle sich um ein einheitliches Phänomen und führe so zum Zusammenfassen äußerst heterogener Studien in Meta-Analysen und damit zu Fehlinterpretationen von Forschungsbefunden [16]. Solange nicht mehr über die Einflussfaktoren des Placeboeffektes bekannt sei und es für dieses Phänomen keine differenzierte Nomenklatur gebe, die diese beschreibbar und in Studien kontrollierbar macht, sei es schwierig therapeutische Verfahren, die unter verschiedenen Bedingungen an Placebos gemessen wurden, miteinander zu vergleichen. Man müsse davon ausgehen, dass der Maßstab „Placebo“ nicht der gleiche ist, eine Eichung also nicht stattgefunden hat.

#### **1.4 Homöopathie und Placebo**

Gerade um diese Art von Vergleich geht es aber, wenn von placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit der klassisch homöopathisch verordneten Arzneimittel erwartet wird, sie könnten mit placebokontrollierten Studien der konventionellen Medizin verglichen werden und müssten eine ähnlich deutliche Überlegenheit gegenüber Placebo belegen. Eine mögliche Schlussfolgerung aus den Ausführungen in Kap 1.3 ist, dass die Placeboeffekte in Homöopathiestudien, wesentlich

ausgeprägter wären als in Studien der konventionellen Medizin. Diese Hypothese ist von Walach als „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ [4] beschrieben worden, Walach verdeutlicht dieses anhand einer einfachen Grafik (siehe Abbildung 1).

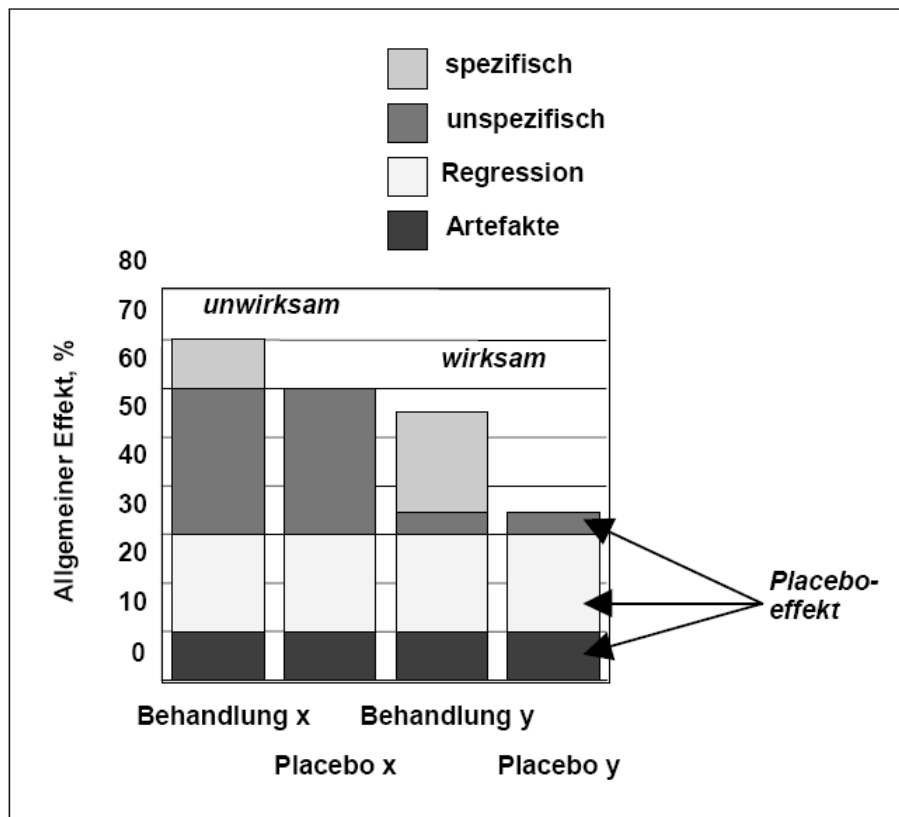


Abbildung 1: Hypothetischer Vergleich zweier Behandlungen anhand ihrer Ergebnisse im placebokontrollierten Studiendesign.

Das Urteil über die Wirksamkeit einer Behandlung steht und fällt bei placebokontrollierten Studien mit dem relativen Unterschied zwischen Verum- und Placeboeffekt. Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass diese Vorgehensweise ihre Tücken besitzt, denn selbst wenn die homöopathische Behandlung eine höhere Heilungsrate (analog der Behandlung x in Abbildung 1) als das vergleichbare konventionelle Präparat besäße, würde sich ihre Wirkung in einem Vergleich mit dieser Placebokonstellation als weniger signifikant wirksam darstellen. Die übliche Vorgehensweise setzt stillschweigend voraus, dass die „unspezifischen“, die assoziierten Effekte (in der Nomenklatur von Linde, siehe Kapitel 1.3) im Allgemeinen gleich groß und daher vernachlässigbar sind und dass nur die „spezifischen“ bzw. attributalen Effekte therapeutisch wertvoll seien. Beide Annahmen sind, wie bereits beschrieben, möglicherweise falsch [4] und nicht durch die Erkenntnisse der modernen Placeboforschung gedeckt.

Vor dem Hintergrund der eingangs beschriebenen Stellgrößen des Placeboeffektes (siehe Kapitel 1.3) erscheint es vorstellbar, dass der Placeboeffekt in homöopathischen Therapiestudien insgesamt größer ausfallen könnte, als in Studien der konventionellen Medizin. Aus

epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, dass Patienten, die sich für eine homöopathische Therapie entscheiden, meist eine lange oder sogar sehr lange Krankengeschichte haben. Erhebungen an fast 4000 Personen zeigten, dass 97% der Patienten in homöopathischen Arztpraxen an chronischen Erkrankungen leiden, von denen nahezu alle (95%) konventionell vorbehandelt sind [32]. Kinder leiden durchschnittlich seit  $4,3 \pm 2,7$  Jahren und Erwachsene seit  $10,3 \pm 9,8$  Jahren an der zu behandelnden Symptomatik.

Gerade chronische Erkrankungen unterliegen häufig einem zyklischen Verlauf, in dem Krankheitsschübe und spontane Besserung auftreten. Von den Betroffenen ist bekannt, dass sie sich besonders dann zur Behandlung einfinden und an Studien teilnehmen, wenn die Beschwerden ihr Maximum erreichen [12, 25, 33] - eine Verbesserung der Symptomatik ist hier auch ohne medizinische Intervention vorprogrammiert. Migräne bei Erwachsenen und atopische Dermatitis bei Kindern sind in Deutschland die häufigsten Indikationen zur homöopathischen Behandlung [32], beides Erkrankungen mit einem zyklischen und un stetigen Verlauf. Ein ausgeprägter Placeboeffekt aufgrund einer hohen Spontanheilungstendenz ist daher durchaus denkbar.

Die lange Erkrankungsdauer und die fast typische Vorbehandlung von konventioneller Seite sind zwei Faktoren, welche an die genannte Stellgröße der „*erlebten Hilflosigkeit*“ und der damit verbundenen Regression und vermehrten Empfänglichkeit für jegliche Art der Hilfe von außen erinnern [25]. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Komplementärmedizin eine große Auswahl an unterschiedlichen Verfahren bietet, so dass sich der Patient (in seiner Hilflosigkeit) eine dem eigenen Krankheitsverständnis und Weltbild entsprechende Therapie relativ frei auswählen kann. Auf die Bedeutung dessen verweist Moerman in seiner Erklärung des Placeboeffektes als „*meaning response*“ [12].

Im Falle der klassischen Homöopathie verwendet der Therapeut viel Zeit für die Anamnese, dabei zeigt er ein großes Interesse am Patienten als Person und an allen Aspekten seiner Symptomatik. Um das richtige Arzneimittel finden zu können, muss er gerade auch das subjektive Erleben des Patienten berücksichtigen. Es ist anzunehmen, dass der Patient dies bemerkt und sich in besonderem Maße verstanden fühlt. Einigkeit zwischen Therapeut und Patient wird als eine der Schlüsselvariablen hinsichtlich eines Behandlungserfolges beschrieben: „*agreement between physician and patient was found to be a key variable that influenced outcomes.*“ ([34] zitiert nach [12]).

Neben dem intensiven Gespräch in der homöopathischen Praxis, bezieht die Therapie das Leben zuhause in einem ungewöhnlich hohen Maße mit in die Behandlung ein, da der Patient dazu angehalten ist, sich selbst genau zu beobachten und mögliche Veränderungen seiner Symptomatik zu registrieren. Darüber hinaus ist es üblich, dass auf bestimmte Nahrungsmittel verzichtet wird, bspw. auf Produkte, die ätherische Öle oder Koffein enthalten [35, 36]. Auf diese Weise ist dem Patienten auch im Alltag stets bewusst, dass er eine „besondere“ Therapie erhält.

## **2 Ziel der Studie**

Ziel dieser Studie ist es, die oben genannte Hypothese von Walach für den Fall der klassischen Homöopathie zu belegen bzw. zu widerlegen, d.h. zu untersuchen, ob in randomisierten, placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit klassisch verordneter homöopathischer Arzneimittel größere Placeboeffekte beobachtet wurden als in vergleichbaren Studien der konventionellen Medizin.

Studien, die die Placeboeffekte von homöopathischer und konventioneller Therapie direkt miteinander vergleichen, sind bisher nicht bekannt. Daher sollen die Ergebnisse der Placebogruppe aus bereits publizierten Studien zur klassischen Homöopathie systematisch mit passenden (gematchten) Studienergebnissen aus der konventionellen Medizin verglichen werden.

Im Wesentlichen ist es nicht das Ziel dieser Arbeit die Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit homöopathischer Therapien zu untersuchen, sondern die Relevanz der oben genannten Hypothese für die geführte Wirksamkeitsdiskussion. Bei Bestätigung bzw. Widerlegung der Hypothese werden dementsprechend die Konsequenzen kurz diskutiert.

## **3 Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden alle publizierten, randomisierten, placebokontrollierten Therapiestudien erfasst, die die Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel untersuchten, die nach klassisch homöopathischen Grundregeln verschrieben wurden. Jeder homöopathischen Studie wurden drei randomisierte, placebokontrollierte Therapiestudien der konventionellen Medizin gegenübergestellt.

### **3.2 Identifikation der Studien**

#### **3.2.1 Einschlusskriterien für Studien der klassischen Homöopathie**

Therapiestudien zur Homöopathie wurden eingeschlossen, wenn

- die Patienten nach klassisch homöopathischen Grundregeln behandelt wurden. Diese Voraussetzung galt als erfüllt, wenn eine ausführliche Erstanamnese beschrieben war und entsprechend der vorliegenden Klinik ein individuell ausgesuchtes potenziertes Arzneimittel nach dem Simile-Prinzip verabreicht wurde. Der Einsatz von Komplexmitteln (gleichzeitige Gabe verschiedener Arzneimittel) war nicht gestattet. In einigen Studien war die zur Verfügung stehende Auswahl an Arzneimitteln auf eine kleine Gruppe bezüglich der Indikation bewährter Medikamente begrenzt. Solche Studien wurden trotz dieser Einschränkung als dem Simile-Prinzip folgend verstanden. Eine bestehende konventionelle Therapie durfte unverändert fortgesetzt werden, neu eingeleitete Therapien oder Veränderungen im Therapieschema waren jedoch ein Ausschlusskriterium.
- die Patientenzuteilung randomisiert erfolgte. Hierzu musste die Studie von den Autoren als randomisiert beschrieben worden sein oder aus der Beschreibung des Zuteilungsverfahrens eindeutig hervorgehen, dass diesem ein Zufallsmechanismus zugrunde lag. Studien, die zwar als randomisiert beschrieben wurden, deren Zuteilungsverfahren aber als eindeutig nicht zufällig (z.B. alternierende Zuteilung) identifiziert werden konnte, wurden ausgeschlossen.
- die Kontrollgruppe entsprechend der Verumgruppe behandelt wurde, mit der einzigen Ausnahme, dass statt des homöopathischen Arzneimittels ein in Aussehen, Geruch und Geschmack ununterscheidbares Placebo verabreicht wurde.
- der Studie bzw. Publikation eine ausreichende methodische Qualität nachgewiesen werden konnte. Als ausreichend wurde ein Jadad-Score [37] von mindestens drei Punkten angesehen. Bei diesem häufig verwendeten und validierten Instrument können null bis fünf Punkte erzielt werden. Die Punkte werden für Randomisation und doppelte Verblindung (je ein Punkt, wenn vorhanden oder zwei Punkte, wenn auch nachvollziehbar beschrieben)

und für Angaben zur Anzahl der Studienabbrecher (ein Punkt) vergeben. Bei offensichtlich fehlerhafter Verblindung oder Randomisation kommt es zu Punktabzügen (je ein Punkt).

- die Studie bis Ende 2005 publiziert wurde.

### **3.2.2 Selektion geeigneter Studien der klassischen Homöopathie**

Zur Identifizierung der Homöopathiestudien wurden die folgenden Quellen genutzt:

- Die interne Datenbank der Karl und Veronica Carstens-Stiftung. Die Carstens-Stiftung ist eine Organisation der Wissenschaftsförderung zur Erforschung der Homöopathie und sammelt systematisch alle wissenschaftlichen Publikationen zur Homöopathie.
- Die Onlinedatenbank PubMed, einem Dienst der National Library of Medicine und des National Institutes of Health der USA [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>].
- Publierte wissenschaftliche Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur Wirksamkeit der Homöopathie [3, 38-45].
- Alle Literaturreferenzen aus bereits identifizierten Studien.

### **3.2.3 Einschlusskriterien für Studien der konventionellen Medizin**

Therapiestudien zur konventionellen Medizin wurden eingeschlossen, wenn

- sie grundsätzlich den gleichen Einschlusskriterien entsprachen wie die homöopathischen Studien. In wenigen Fällen, in denen keine passenden konventionellen Studien identifiziert werden konnten, wurden kleinere Abweichungen toleriert (siehe Kapitel 8.2.3).
- es typische Medikamentenstudien zu synthetisch hergestellten und damit klassisch schulmedizinisch-pharmakologischen Arzneimitteln waren. Nur in einigen Ausnahmefällen, in denen keine solchen Studien vorlagen, wurden auch Studien berücksichtigt, die andere Substanzen nutzten wie Magnesium (bei Prämenstruellem Syndrom) oder probiotische Kulturen (bei akuter kindlicher Diarrhö). Studien zu nicht medikamentösen Therapieformen wie bspw. Psychotherapie, physikalischen oder operativen Therapien wurden ausgeschlossen.
- neben den für die Homöopathiestudien genannten Einschlusskriterien so genannte Matching-Kriterien erfüllten. Diese wurden in Abhängigkeit vom Design der jeweiligen, zum Vergleich vorliegenden Homöopathiestudie, als Voraussetzung für einen validen Vergleich der Studienergebnisse, individuell festgelegt (siehe Kapitel 3.2.4).
- sie bis Anfang 2006 publiziert wurden. Aufgrund einer zeitlich späteren Erfassung ergab sich für die konventionellen Therapiestudien insgesamt ein späterer Redaktionsschluss.

### **3.2.4 Entwicklung eines Identifikations- und Vergleichsinstrumentes**

Der Studienvergleich wurde in Form eines Eins-zu-Drei-Matchings durchgeführt. Hierbei wurde das Ergebnis der Placebogruppe jeder Homöopathiestudie mit den Ergebnissen der Placebogruppen aus drei Studien der konventionellen Medizin verglichen. Zur Identifikation vergleichbarer konventioneller Therapiestudien wurden die folgenden Matching-Kriterien entwickelt:

- Design: Parallelgruppenstudien wurden gegenüber Cross-over-Studien präferiert und Studien mit einer großen Patientenzahl wurden vergleichbaren Studien mit weniger Teilnehmern vorgezogen.
- Studienpopulation: Die Studien sollten der Homöopathiestudie in Bezug auf die bestehende Erkrankung (Dauer, Schweregrad etc.) und die behandelte Altersgruppe (Kinder, Jugendliche, Erwachsene oder Ältere) möglichst exakt entsprechen.
- Extrahierbarkeit der Ergebnisse: Es mussten genügend Daten vorliegen, um die Veränderungen in der Placebogruppe eindeutig beschreiben zu können. Hierzu musste der Mittelwert oder der Median vor Therapiebeginn und nach Therapieende publiziert sein.
- Zielkriterium: Die Studien sollten ein möglichst identisches oder zumindest mit dem der vorliegenden Homöopathiestudie eindeutig vergleichbares Zielkriterium besitzen, wobei das zum Vergleich verwendete Zielkriterium der Homöopathiestudie unabhängig davon bestimmt wurde, ob dieses ein positives oder negatives Ergebnis gezeigt hatte. Entscheidend für die Auswahl war die Verwertbarkeit der angegebenen Daten, sowie die Qualität und ausreichende Anzahl der zum Vergleich verfügbaren Studien der konventionellen Medizin. In Fällen, in denen für mehrere Zielparameter diese Punkte ausreichend erfüllt waren, wurde in erster Priorität versucht, einen möglichst optimalen Vergleich hinsichtlich des Matchings zu erstellen und in zweiter Priorität die Zielkriterien zu verwenden, die am charakteristischsten für das Gesamtbild der dargestellten Erkrankung erschienen.
- Vor- und Begleitbehandlung: Das Patientenkollektiv sollte hinsichtlich Vorbehandlung und studienbegleitender Basistherapien der Homöopathiestudie entsprechen.
- Behandlungs- und Beobachtungsdauer: Die konventionellen Studien mussten der Homöopathiestudie möglichst in der Zeitspanne zwischen erster Placebogabe und Auswertung des Zielkriteriums entsprechen. Das genaue Einnahmeschema (Häufigkeit und Art der Applikation) wurde nicht berücksichtigt, wobei in den meisten Studien das Placebo ähnlich der Homöopathie oral eingenommen wurde (zu Ausnahmen siehe Kapitel 8.2).

### **3.2.5 Selektion geeigneter Studien der konventionellen Medizin**

Die Studien der konventionellen Medizin wurden zuerst in der Cochrane Library [[www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)] über systematische Reviews gesucht. Hierbei wurden Reviews jüngerer Datums älteren vorgezogen. Konnten nicht genügend passende Therapiestudien über die systematischen Reviews identifiziert werden oder waren die angegebenen Daten unzureichend, so wurde im nächsten Schritt nach Veröffentlichungen von geeigneten Einzelstudien über PubMed [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>] gesucht. Die vorgenommenen Suchvorgänge und verwendeten Matching-Kriterien werden in Kapitel 4.1.3 für jedes einzelne Studienbündel nachvollziehbar beschrieben. In drei Fällen, in denen mehrere Homöopathiestudien mit sehr ähnlichen Matching-Kriterien vorlagen, wurde von dem angestrebten Eins-zu-drei-

Matching abgewichen und ein N-zu-drei-Matching durchgeführt. Statt einer Homöopathiestudie wurden dabei mehrere mit den gleichen drei Studien der konventionellen Medizin verglichen. Details hierzu sowie Vor- und Nachteile dieser Vorgehensweise werden im Anhang (siehe Kapitel 8.2.1) diskutiert.

### **3.3 Auswertung**

#### **3.3.1 standardisierte Datenerfassung**

Für jede (homöopathische und konventionelle) Studie wurden die folgenden Informationen standardisiert extrahiert:

- Name des Erstautors
- Publikationsjahr
- Zahl der randomisierten Patienten in der Placebogruppe
- Zahl der Studienabbrecher in der Placebogruppe
- Zahl der ausgewerteten Patienten in der Placebogruppe
- Auswertung nach dem intention-to-treat Prinzip (ja/nein)
- Beobachtungsdauer (Dauer von Baselinemessung bis Erhebung des Zielkriteriums)
- Behandlungszeitraum, d.h. Dauer von der ersten bis zur letzten Medikamentengabe
- Indikation und ausgewähltes Zielkriterium
- Ergebnis in der Placebogruppe („Placeboeffekt“)

#### **3.3.2 standardisierte Darstellung der Daten**

Die gesammelten Daten werden in tabellarischer Form dargestellt. Die Tabellen umfassen sieben Rubriken (Studie, Qualität, Patientenzahl, Auswertung (ITT), Studiendauer, Zielkriterium und Placeboeffekt), die im Folgenden näher erläutert werden:

- Qualität: Unter „Qualität“ wurde zum einen der Jadad-Score [37] der einzelnen Studien aufgeführt, zum anderen die Matching-Qualität des Studienbündels. Die Qualität des Matchings wurde rein subjektiv auf einer dreistufigen Skala mit gut, ausreichend und ungenügend beurteilt (kodiert als A, B und C). Weitere Angaben zur Beurteilung der Matching-Qualität befinden sich in Kapitel 8.2.5.
- Patientenzahl: Unter „Patientenzahl“ wurde angegeben wie viele Patienten initial in die Placebogruppe randomisiert wurden und wie viele von diesen in die Auswertung eingingen (ausgew./rand. Patienten). Bei Studien mit Intention-to-treat-Analyse (ITT) wurde, wenn verfügbar, neben der Anzahl der ausgewerteten Patienten auch die Zahl derer (in Klammern) aufgeführt, die die Studie tatsächlich vollständig durchliefen.
- Auswertung (ITT): Unter „ITT“ wurde mit „ja“ oder „nein“ angegeben, ob eine Intention-to-treat-Analyse vorlag.
- Studiendauer: Unter „Studiendauer“ wurde der Zeitraum zwischen der ersten Placebogabe und der Erhebung des Zielkriteriums verstanden. Einfach verblindete



Placebo-run-in-Phasen wurden zur Studiendauer hinzugerechnet, wenn dies zu einem verbesserten Matching führte. Aus dem gleichen Grunde wurden bei einigen Studien Ergebnisse über Zeiträume gemittelt. In diesen Fällen wurde die Studiendauer mit bspw. „5 - 6 Monate“ und differierende Patientenzahlen mit bspw. „25 - 30“ angegeben.

- Zielkriterium: Unter „Zielkriterium“ wurde neben der Indikation der Parameter genannt, an dem die Größe des Placeboeffektes gemessen wurde. Detaillierte Angaben zu den verwendeten Scores befinden sich im Anhang (siehe Kapitel 8.2.3).
- Placeboeffekt: Alle gesundheitlichen Veränderungen in den Placebogruppen wurden hier unter „Placeboeffekt“ zusammengefasst. Andere Ursachen für Veränderungen bspw. Spontanheilungsraten konnten nicht berücksichtigt werden. Es wird daher kein Anspruch auf Allgemeingültigkeit der absoluten Werte erhoben, sondern schlicht auf die Vergleichbarkeit der Effekte innerhalb der Studienbündel. Die Effekte wurden, um den Vergleich von Studien mit unterschiedlichen Scores zu vereinfachen, als prozentuale Verbesserung der Symptomatik von der Baseline dargestellt (siehe Kapitel 8.4). Ein positiver Wert entspricht dabei einer Verbesserung, ein negativer Wert einer Verschlechterung der Symptomatik. Die Reduktion eines Angst-Scores bei generalisierter Angststörung um 30% (Punktzahl -30%) bspw. wurde als Verbesserung um 30% wiedergegeben. Die Placeboeffektgröße bezieht sich in der Regel auf den errechneten Mittelwert einer Studienpopulation. In Studien in denen dieser weder angegeben noch zu berechnen war (siehe Kapitel 8.4), wurde der Median verwendet. In diesen Fällen steht hinter der Effektgröße in Klammern ein „M“.
- Spezielle Abkürzungs- und Zeichenerklärung: Fragezeichen verweisen auf die Tatsache, dass die angegebene Zahl in dieser Form nicht publiziert wurde und daher geschätzt werden musste. Bei einer Gesamtzahl von 151 Teilnehmern bspw. wurde davon ausgegangen, dass (mindestens) 75 Teilnehmer in die Placebogruppe randomisiert wurden. Bestanden Unklarheiten hinsichtlich der Auswertung (ITT) wurde ebenfalls ein Fragezeichen eingesetzt.

### **3.3.3 Datenanalyse**

Die statistische Analyse umfasste eine Primäranalyse, in der alle Studienbündel von Homöopathie und konventioneller Medizin gemeinsam analysiert wurden, und eine Sekundäranalyse, in der verschiedene Subgruppen separat ausgewertet wurden.

### **3.3.4 Definition von Subgruppen**

Ziel der Subgruppenanalyse war es, mögliche Stellgrößen zu identifizieren, die das Studienergebnis beeinflussen können. Die Studienbündel wurden hierzu nach folgenden Kriterien stratifiziert:

- Patienten Klientel: Unterscheidung nach Geschlecht und Altersgruppe (Kinder und Jugendliche (<18 Jahre) bzw. Erwachsene).

- Erkrankungstyp: Unterscheidung entsprechend der behandelten Erkrankung in akut und chronisch (siehe Kapitel 8.2.5).
- Zielkriterium Schmerz: Die in der Einleitung (siehe Kapitel 1.3) genannten Metaanalysen [29, 30], welche von einer (im Vergleich zur Nichtbehandlung) insgesamt nicht signifikanten Placebowirkung berichteten, sprachen hinsichtlich eines Zielkriteriums von einer Ausnahme. Der Placebobehandlung von Schmerzen könne sehr wohl eine signifikante Wirksamkeit nachgewiesen werden. Aus dem Bereich der Schmerzforschung (siehe Kapitel 1.3) sind besonders ausführliche Erkenntnisse über die physiologischen Zusammenhänge von Placebowirkungen bekannt. Das Phänomen Schmerz besitzt somit eine Sonderstellung in der Placeboforschung. Eine separate Betrachtung von Studienbündeln in denen ein schmerzbezogenes Zielkriterium untersucht wurde schien daher interessant.
- Studiendauer: Unterscheidung nach Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum in folgende vier Gruppen:
  - Laufzeit unter einer Woche,
  - Laufzeit bis zu acht Wochen,
  - Laufzeit bis zu zwölf Wochen,
  - Laufzeit über zwölf Wochen.
- Fallzahlen: Da der Placeboeffekt mit zunehmender Patientenzahl präziser geschätzt werden kann, wurden die Studienbündel entsprechend der ausgewerteten Patientenzahlen (pro Studie) gruppiert. Als Schwellenwerte wurden  $n=30$  und  $n=20$  festgelegt. In der ersten Untersuchung mussten die Studien eines Bündels durchschnittlich mindestens 30 Teilnehmer auswerten. Bei der zweiten Stratifizierung wurden nur Bündel berücksichtigt in denen jede Studie mindestens 20 Teilnehmer auswertete.
- Studienqualität: Unterscheidung der Studienbündel in drei Gruppen, je nach Jadad-Score [37] der Homöopathiestudie eines Bündels (Jadad-Score 3-5).
- Qualität des Matchings: Unterscheidung von Studienbündeln hoher (A) und mittlerer (B) Matching-Qualität.
- Subjektive Beurteilung: Auswertung einer vom Autor nicht strikt standardisierten Auswahl von Studienbündeln, deren Eigenschaften hinsichtlich der einzelnen Studien als auch des gesamten Bündels subjektiv besonders hochwertig erschienen. Diese Stratifizierung sollte eine besonders umfangreiche und differenzierte Unterscheidung zwischen Bündeln guter und mäßiger Datenqualität ermöglichen. Die vorangegangenen Gruppierungen hatten unter strikt standardisierten Bedingungen jeweils nur einzelne Qualitätsaspekte berücksichtigt. In Hinblick auf sämtliche Aspekte erfolgte nun eine umfassende Gesamtbewertung. Im Gegensatz zu den bisherigen Stratifizierungen variierte die Zusammensetzung der Subgruppen zwischen den jeweiligen Analysen (siehe Kapitel 3.3.5). Einige Bündel wurden für die ordinale Analyse als geeignet eingestuft, während ihr Ergebnisse aufgrund gewisser Qualitätseinschränkungen für die Abstandsanalyse für zu ungenau erachtet wurden. Bei

allen Berechnungen wurde jedoch stets das gesamte Studienbündel (Eins-zu-drei-Matching) berücksichtigt (siehe Kapitel 8.2.5.).

### 3.3.5 Statistische Verfahren

Das statistische Testproblem wurde wie folgt definiert:

- Statistische Nullhypothese ( $H_0$ ): Es gibt keinen Unterschied in den Placeboeffekten von homöopathischen und konventionellen Studien.
- Statistische Alternativhypothese ( $H_1$ ): Die Placeboeffekte sind in Homöopathiestudien größer als in konventionellen Studien.

Die Auswertung der Daten erfolgte über zwei unterschiedliche Ansätze. Der erste Ansatz, der a priori der vorrangige war, definierte als grundlegende Teststatistik je Studienbündel die Zahl der konventionellen Studien, bei denen ein geringerer Placeboeffekt auftrat als in der Homöopathiestudie. Berücksichtigt wird also lediglich die ordinale Reihenfolge der Placeboeffekte, nicht ihre Abstände.

- Approximative Lösung: Die Werte der Teststatistik wurden über die Zahl der Studienbündel gemittelt. Da dieser Mittelwert unter der statistischen Nullhypothese approximativ normalverteilt ist mit einem Erwartungswert von  $\mu=1,5$  und einer Varianz von  $\sigma^2=1,25/n$  (wobei  $n$  die Zahl der Studienbündel bezeichnet), wurde das statistische Testproblem mit einem einseitigen Ein-Stichproben-Gauß-Test approximativ gelöst.
- Exakte Lösung: Zusätzlich wurde die exakte Verteilung des Mittelwertes berechnet, indem alle möglichen Kombinationen der Ergebnisse je Studienbündel ausgezählt wurden, so dass auch exakte p-Werte errechnet werden konnten.

Der zweite Ansatz wurde zur Bestimmung der tatsächlichen Abstände der Placeboeffekte untereinander verwendet (Abstandsanalyse).

- Hierfür wurde je Studienbündel der Mittelwert der drei Placeboeffekte aus den konventionellen Studien vom Placeboeffekt der homöopathischen Studie subtrahiert. Unter Annahme, dass die Placeboeffekte in den einzelnen Studien normalverteilt sind und dass je Studienbündel die Mittelwerte und Standardabweichungen identisch sind (statistische Nullhypothese), wurde das statistische Testproblem mit einem einseitigen Ein-Stichproben-t-Test gelöst.

Als Signifikanzniveau der einseitigen Tests wurde a priori  $\alpha=0,025=2,5\%$  festgelegt. Alle Auswertungen wurden mit dem statistischen Analysepaket SAS ® 9.1 (Cary, NC, USA) durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Identifizierte Studien

#### 4.1.1 Beschreibung geeigneter Homöopathiestudien

Es wurden 35 Studien extrahiert, davon mussten sieben aufgrund mangelnder Informationen oder Datenqualität ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 4.1.2). 28 Studien waren für einen Einschluss ausreichend publiziert und werden im Folgenden detailliert beschrieben.

Tabelle 1: Übersicht der 28 ausreichend publizierten Homöopathiestudien

| Indikation   | Studie  |
|--|---|
| Akne vulgaris  | McDavid 1994 [46]   |
| Akute Otitis media                                       | Jacobs 2001 [47]  |
| Atopische Dermatitis                                     | Siebenwirth 2002 [48]   |
| Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) | Frei 2005 [49]<br>Jacobs 2005 [50]  |
| Chronisches Müdigkeitssyndrom                            | Weatherley-Jones 2002 [51, 52]  |
| Diarrhö  | Jacobs 2000 [53, 54]<br>Solanki 1995 [55]<br>Jacobs 1994 [54, 56]<br>Jacobs 1993 [54, 57] |
| Generalisierte Angststörung                              | Bonne 2003 [58]   |
| Insomnie   | Carlini 1987 [59]   |
| Migräne  | Straumsheim 2000 [60]<br>Walach 1997 [61]<br>Whitmarsh 1997 [62]<br>Brigo 1987 [63, 64]   |
| Östrogenmangel   | Jacobs 2005 [65]<br>Thompson 2005 [33]  |
| Prämenstruelles Syndrom (PMS)                            | Chapman 1994 [66]<br>Yakir 1994 [67, 68]  |
| Posttraumatische Hirnschäden                             | Chapman 1999 [69]   |
| Rezidivierende Infektionen der oberen Luftwege           | de Lange de Klerk 1994 [70]   |
| Rheumatoide Arthritis                                    | Fisher 2001 [71]<br>Andrade 1991 [72]<br>Gibson 1980 [73]                                 |
| Verrucae vulgaris  | Kainz 1996 [74]   |
| Weisheitszahnentfernung                                  | Lökken 1995 [75]  |
| Wohlbefinden   | Kuzeff 1998 [76]  |

#### **McDavid 1994 [46]**

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung an Patienten mit **Akne vulgaris** zu untersuchen.

Design: 35 Patienten mit unbehandelter Akne vulgaris wurden über vier Monate entweder mit einem homöopathischen Medikament oder Placebo behandelt. Initial erhielten alle Studienpatienten eine ausführliche homöopathische Erstanamnese und körperliche Untersuchung. Nachuntersuchungen fanden in vierwöchigen Abständen statt.

Zielkriterien: Hauptzielkriterium war die klinische Symptomatik. Sie wurde sowohl durch die objektive Erfassung morphologischer Eigenschaften mit Hilfe von standardisierten Fotos, als auch subjektiv über Patientenbefragung (selbst entwickelter Fragebogen) festgestellt.

Behandlung: Zur homöopathischen Therapie wurden C9- und C15-Potenzen eingesetzt. Wechsel der homöopathischen Medikamente im Studienverlauf waren gestattet.

Ergebnisse: 30 Patienten beendeten die Studie planmäßig. In der Verumgruppe wurde eine signifikante Verbesserung der objektiven Symptomatik beobachtet ( $p=0,006$ , t-Test), dies war in der Placebogruppe nicht der Fall ( $p=0,384$ , t-Test). Hier zeigte sich ein deutlicher Einfluss nur hinsichtlich des subjektiven Empfindens. 73% der Patienten empfanden ihren Zustand als gebessert, 0% als unverändert und 26,6% als verschlechtert ( $p=0,001$ , t-Test). Das Ergebnis der homöopathischen Behandlung war subjektiv betrachtet weniger signifikant ( $p=0,015$ , t-Test), jedoch mit deutlicherer Korrelation zum Ergebnis des objektiven Zielparameters (0.8482).

Schlussfolgerung: Der homöopathischen Therapie von Akne vulgaris konnte eine signifikante Wirksamkeit nachgewiesen werden. Die Placebobehandlung führte primär zu einer Verbesserung des subjektiven Empfindens, nicht jedoch zu einer signifikanten Veränderung des klinischen Befundes.

#### **Jacobs 2001 [47]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei **akuter Otitis media** im Kindesalter zu überprüfen.

Design: 75 Kinder zwischen 18 Monaten und sechs Jahren mit Paukenerguss und Ohrenschmerzen oder Fieber wurden in die Studie aufgenommen und bis zu sechs Wochen behandelt. Die Symptome durften nicht länger als 36 Stunden bestehen und nicht mit Antibiotika, aber mit Analgetika vorbehandelt sein.

Zielkriterien: Zielkriterium war die Schwere der klinischen Symptomatik. Sie wurde über ein standardisiertes Tagebuch (Symptomscore) regelmäßig kontrolliert. Eine deutliche Verschlechterung der Symptomatik wurde als Therapieversagen definiert.

Behandlung: Die Arzneimittel standen als Hochpotenz (C30) zur Verfügung und wurden dreimal täglich, bei Bedarf bis zu fünf Tage eingenommen.

Ergebnisse: Die Auswertung der gesammelten Daten geschah auf ITT-Basis, wobei 72 Kinder die Studie planmäßig beendeten. Unter homöopathischer Therapie kam es im Vergleich zu Placebo weniger häufig zu einem Therapieversagen und der Symptomscore war zeitweise signifikant geringer ( $p<0,05$ , t-Test). Er reduzierte sich unter Placebo (laut einer Abbildung) innerhalb von 72 Stunden um durchschnittlich 43,2%. Bis zum fünften Tag trat jedoch zu 30,8% ein Therapieversagen auf.

Schlussfolgerung: Die Studie bietet Anhaltspunkte dafür, dass eine homöopathische Behandlung der akuten Otitis media im Kindesalter eine Beschwerdereduktion bewirken kann, die über eine reine Placebowirkung hinausgeht.

Anmerkung: Die Studie war als eine Pilotstudie konzipiert und besaß daher eine geringe statistische Power. Zudem sind die verschiedenen Ergebnisse nicht multiple adjustiert, so dass die Fehlerwahrscheinlichkeit insgesamt über 5% liegt (siehe Kapitel 8.5).

### **Siebenwirth 2002 [48]**

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer homöopathischen Einzelmitteltherapie bei Patienten mit schwerer **atopischer Dermatitis** zu untersuchen.

Design: Es wurden 33 Patienten im Alter von 18 bis 35 Jahren aufgenommen, die mindestens 40 von 100 Punkten im Symptomscore nach Costa und Saurat [77] erreichten, sowie eine Beteiligung von mindestens 20% ihrer Körperoberfläche aufwiesen. Nach vierwöchiger Vorlaufphase wurde für 32 Wochen behandelt.

Zielkriterien: Primäres Zielkriterium war die Veränderung des Symptomscores von Costa und Saurat.

Behandlung: Betreffs der Arzneimittel-, Potenz- und Dosiswahl bestanden keinerlei Einschränkungen. Hauptsächlich kamen jedoch Hochpotenzen zum Einsatz. Systemische Therapien der Dermatitis von Seiten der konventionellen Medizin waren im Beobachtungszeitraum untersagt.

Ergebnisse: Daten von 31 Patienten gingen in die ITT-Auswertung ein, vollständig durchliefen die Studie jedoch nur 14 Personen, fünf aus der Verum- und neun aus der Placebogruppe. In der Placebogruppe reduzierte sich die durchschnittliche Punktzahl von 45,8 auf 36,5, in der Verumgruppe von 50,6 auf 44,3<sup>1</sup>. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen war nicht signifikant ( $p=0,6$ , Mann-Whitney-Test).

Schlussfolgerung: Eine signifikante Wirksamkeit der homöopathischen Therapie konnte nicht nachgewiesen werden. Die Symptome der atopischen Dermatitis reduzierten sich auch unter Placeboeinfluss deutlich.

Anmerkung: Beim vorliegenden Studiendesign kann von einer hohen internen Validität ausgegangen werden, aufgrund der geringen Teilnehmerzahl und hohen Abbrecherquote ist die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch sehr gering. Die Tatsache, dass nur 33 von 745 zur Auswahl stehenden Patienten den Einschlusskriterien genügten, lässt es fraglich erscheinen, ob das Ergebnis für die Mehrheit der Atopiker überhaupt von Bedeutung sein kann.

### **Frei 2005 [49]**

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer homöopathischen Therapie bei Kindern mit **ADHS** zu überprüfen.

Design: 62 Kinder im Alter von sechs bis 16 Jahren mit der Diagnose ADHS (entsprechend DSM-IV [78]) wurden in die Studie aufgenommen. Alle Kinder waren in einer mehrmonatigen Vorlaufphase erfolgreich (Symptomreduktion um mindestens 50%) homöopathisch behandelt worden. Nun erhielten sie in einem Cross-over-Design Placebo oder das bereits erprobte homöopathische Arzneimittel für je sechs Wochen.

---

<sup>1</sup> Das Manuskript spricht an dieser Stelle von den Werten nach dreiwöchiger Therapie. Dieses ist aber augenscheinlich ein Tippfehler, da aus dem biometrischen Bericht zur Studie eindeutig hervorgeht, dass hier die 32-wöchige Therapiedauer gemeint sein muss.

Zielkriterien: Die Symptomatik wurde primär mit Hilfe des Conner's Global Index-Parent [79] beurteilt. Dieser Index besteht aus zehn Merkmalen, die auf einer Skala von null (niemals aufgetreten) bis drei Punkten bewertet werden.

Behandlung: Der behandelnde Homöopath verwendete ausschließlich Hochpotenzen (Q3 und Q42) . Er sah die Patienten nur bei der Erstanamnese zu Beginn der Vorlaufphase. Der klinische Verlauf wurde von einem anderen Homöopathen einmal im Monat durch Befragung der Eltern kontrolliert.

Ergebnis: In die ITT-Auswertung gingen alle initial randomisierten Kinder ein, wobei 58 die Studie planmäßig beendeten. Die homöopathische Behandlung des ADHS zeigte sich im Hauptzielkriterium dem Placebo signifikant überlegen ( $p=0,0479$ ).

Schlussfolgerung: Die klassische Homöopathie erwies sich, bei der Behandlung homöopathisch vorbehandelter Kinder mit ADHS, im Placebovergleich als signifikant überlegen.

#### **Jacobs 2005 [50]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei Kindern mit ADHS zu untersuchen.

Design: 43 Kinder im Alter von sechs bis zwölf Jahren mit der Diagnose ADHS (entsprechend DSM-IV) wurden in die Studie aufgenommen und für 18 Wochen behandelt.

Zielkriterien: Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurde der Conner's Global Index-Parent und –Teacher, die Conner's Parent Rating Scale Revised-Brief [80], der Continuous Performance Test [81] und die Clinical Global Impression Scale [82] eingesetzt.

Behandlung: Der Homöopath beurteilte den Behandlungserfolg in sechswöchigen Abständen und konnte gegebenenfalls die Therapie umstellen. Hinsichtlich Arzneimittelwahl und Potenz bestanden keine Einschränkungen.

Ergebnis: In die ITT-Auswertung gingen alle initial randomisierten Kinder ein, wobei 37 die Studie planmäßig beendeten. Besonders deutliche Therapieeffekte konnten beim ADHD-Index, einer Subskala der Conner's Parent Rating Scale Revised-Brief ( $P<0,01$ ) beobachtet werden. Insgesamt unterschied sich der Therapieerfolg zwischen Verum- und Placebogruppe jedoch nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Es konnte kein Nachweis dafür erbracht werden, dass Homöopathie bei Kindern mit ADHS wirksamer ist als ein Placebo.

#### **Weatherley-Jones 2002 [51, 52]**

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei **chronischem Müdigkeitssyndrom** nachzuweisen.

Design: 103 Patienten, die sich weder in homöopathischer noch psychotherapeutischer Behandlung befanden und die Oxford Diagnosekriterien [83] erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen und für sechs Monate behandelt. Therapiekontrollen fanden nach drei und nach sieben Monaten statt.

Zielkriterien: Hauptzielkriterium war das Multidimensional Fatigue Inventory [84] über welches die Patienten ihre Erkrankung in fünf Kategorien: körperliche, mentale und allgemeine Schwäche sowie Aktivitäts- und Motivationsminderung beurteilen konnten. Als klinisch signifikant galt eine Veränderung der Punktzahl um drei der maximal 20 Punkte einer Kategorie.

Behandlung: Zur Therapie wurden Hochpotenzen (meist LM) verwendet. Der Therapieverlauf wurde einmal monatlich durch den Homöopathen kontrolliert.

Ergebnisse: Die Auswertung der gesammelten Daten geschah auf ITT-Basis, wobei 86 Patienten die Studie planmäßig beendeten. Eine signifikante Überlegenheit der homöopathischen Behandlung bestand am Studienende nur hinsichtlich der Kategorie „allgemeine Schwäche“ ( $p=0,04$ ,  $\chi^2$ -Test). Klinisch signifikante Besserungen wurden in der Placebogruppe bei 28% (allgemeine Schwäche), 27% (körperliche Schwäche), 37% (mentale Schwäche), 35% (Verminderung der Aktivität) und 42% (Verminderung der Motivation) beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Wirksamkeit einer homöopathischen Therapie bei chronischem Müdigkeitssyndrom konnte nur in einer der fünf Kategorien des Hauptzielparameters nachgewiesen werden. Dennoch scheint ein therapeutisches Vorgehen, wie es in der klassischen Homöopathie üblich ist, zu einer relevanten Reduktion der Symptome beizutragen.

#### **Jacobs 2000 [53, 54]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei akuter kindlicher **Diarrhö** zu untersuchen, dabei sollten 1994 gesammelte Studienergebnisse überprüft werden.

Design: In die fünftägige Studie wurden 126 Kinder, im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren, mit akuter Diarrhö aufgenommen. Diarrhö wurde dabei als drei und mehr ungeformte Stühle pro Tag definiert. Ausgeschlossen wurden Kinder, deren Diarrhö in den letzten 48 Stunden bereits medikamentös vorbehandelt worden war.

Zielkriterien: Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurde zum einen die durchschnittliche Stuhlfrequenz und zum anderen die Dauer der Diarrhö kontrolliert. Eine Diarrhö galt als beendet, sobald zwei Tage in Folge auftraten, an denen weniger als drei ungeformte Stühle pro Tag ausgeschieden wurde.

Behandlung: Die Therapie bestand aus einer Flüssigkeitssubstitution und einem von 19, als Hochpotenz (C30) zur Auswahl stehenden, homöopathischen Arzneimitteln. Eltern gaben ihren Kindern nach jedem ungeformten Stuhl ein Globuli. Ein Wechsel des homöopathischen Arzneimittels war während der Studie nicht erlaubt.

Ergebnisse: Die Auswertung der gesammelten Daten geschah auf ITT-Basis, wobei 116 Kinder die Studie planmäßig beendeten. Im Placebovergleich reduzierte sich die Dauer der Diarrhö unter homöopathischer Therapie signifikant ( $p=0,036$ ,  $\chi^2$ -Test). 60,5% der Placebopatienten litten nach fünf Tagen noch an Diarrhö. Die durchschnittliche Stuhlfrequenz unter Placebo lag während der fünf Behandlungstage bei 4,5 Stühlen pro Tag und damit signifikant über der Verumgruppe ( $p=0,023$ , t-Test).



Schlussfolgerung: Die Wirksamkeit einer homöopathischen Therapie bei akuter Diarrhö im Kindesalter konnte (nach 1994 [56]) erneut bestätigt werden.

#### **Solanki 1995 [55]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Therapie auf gastrointestinale Beschwerden am Beispiel der Amöbiasis und Giardiasis zu untersuchen.

Design: 34 weibliche Häftlinge im Alter von 18 bis 40 Jahren nahmen an der neunmonatigen Studie teil. Voraussetzung war ein Erregernachweis im Stuhl.

Zielkriterien: Der Behandlungserfolg wurde anhand des mikrobiologischen Stuhlbefundes sowie der subjektiven und objektiven Symptomatik (bspw. Tenesmen und Stuhlfrequenz) beurteilt.

Behandlung: Das homöopathische Arzneimittel wurde in Form von Hochpotenzen (C200-M50) eingesetzt. In 80% der Fälle wurde die Therapie im Behandlungsverlauf ein- oder mehrfach umgestellt. Die Arzneimittel kamen als Konstitutions- und Akutmittel zum Einsatz.

Ergebnisse: Alle Teilnehmerinnen beendeten die Studie planmäßig. Eine Heilung der Patientinnen wurde unter homöopathischer Therapie in 58%, unter Placebobehandlung in 13% der Fälle erreicht. Das Ergebnis war somit signifikant zugunsten der homöopathischen Behandlung ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ -Test).

Schlussfolgerung: Der homöopathischen Behandlung wurde eine signifikante Wirksamkeit bei Amöbiasis und Giardiasis nachgewiesen.

#### **Jacobs 1994 [54, 56]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei akuter kindlicher Diarrhö zu untersuchen.

Design: 92 Kinder im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren mit akuter Diarrhö wurden in die fünftägige Studie aufgenommen. Diarrhö war als drei und mehr ungeformte Stühle pro Tag definiert. Ausgeschlossen wurden Kinder u.a., wenn ihnen in den letzten 48 Stunden mehr als einmal ein Antibiotikum, ein Medikament gegen parasitären Befall oder ein Spasmolytikum verabreicht worden war.

Zielkriterien: Primäres Zielkriterium war die Dauer der Diarrhö. Eine Diarrhö galt als beendet, sobald zwei Tage in Folge weniger als drei ungeformte Stühle ausgeschieden wurden.

Behandlung: Jedes Kind erhielt ausreichend Flüssigkeit und eine ausführliche homöopathische Erstanamnese. Das homöopathische Arzneimittel wurde ausschließlich als Hochpotenz (C30) verwendet und von den Eltern nach jedem ungeformten Stuhl gegeben. Ein Wechsel des Arzneimittels war während der Studie nicht erlaubt.

Ergebnisse: Daten von 81 Kindern konnten am Studienende ausgewertet werden. Die Dauer der Diarrhö reduzierte sich unter homöopathischer Behandlung, im Vergleich zu Placebo signifikant ( $p = 0,048$ , Wilcoxon-Test), auf durchschnittlich 3,0 statt 3,8 Tage.

Schlussfolgerung: Es konnte im Placebovergleich nachgewiesen werden, dass die Dauer einer akuten Diarrhö im Kindesalter durch eine homöopathische Therapie signifikant reduziert werden

kann. Eine Diarrhö des betrachteten Typs beträgt unbehandelt durchschnittlich fünf bis sechs Tage ([57, 85] zitiert nach [56]), damit wurde auch unter Placebo ein deutlicher Therapieeffekt erzielt.

#### **Jacobs 1993 [54, 57]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei akuter kindlicher Diarrhö zu überprüfen.

Design: 34 Kinder im Alter von fünf Monaten bis sechs Jahren mit akuter Diarrhö wurden in die sechstägige Studie aufgenommen und randomisiert. Diarrhö wurde als mindestens drei ungeformte Stühle pro Tag definiert. Sie galt als beendet, sobald zwei diarrhöfreie Tage auftraten.

Zielkriterien: Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurde die Dauer der Diarrhö, die Stuhlfrequenz und das Körpergewicht der Kinder kontrolliert.

Behandlung: Die Studienmedikamente wurden zweimal täglich für maximal drei Tage verabreicht. Das homöopathische Arzneimittel wurde als Hochpotenz (C30) eingesetzt. Alle Kinder erhielten zusätzlich eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution.

Ergebnis: 33 Kinder beendeten die Studie planmäßig. Nach sechstägiger Therapie unterschieden sich die Behandlungsergebnisse zwischen Homöopathie- und Placebogruppe nicht signifikant. Die durchschnittliche Dauer der Diarrhö betrug 2,4 und 3,0 Tage ( $p=0,28$ ).

Schlussfolgerung: Eine signifikante Wirksamkeit konnte der homöopathischen Therapie bei Kindern mit akuter Diarrhö nicht nachgewiesen werden.

#### **Bonne 2003 [58]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Therapie an Patienten mit einer **generalisierten Angststörung** zu untersuchen.

Design: 44 Patienten mit generalisierter Angststörung (DSM-IV) wurden unter der Voraussetzung aufgenommen, dass ihr Score auf der Hamilton Rating Scale for Anxiety [86] mindestens 20 Punkte betrug, der Score der Hamilton Rating Scale for Depression [87] 18 Punkte nicht überschritt und keine anderen DSM-IV-Diagnosen der Achse I oder II vorlagen. Einen Monat vor Studienbeginn musste alle Psychopharmaka abgesetzt werden. Psychotherapien durften nur fortgesetzt werden, wenn sie seit mindestens sechs Monaten bestanden. Die Symptomatik wurde vor Therapiebeginn, nach fünf und nach zehn Wochen beurteilt.

Zielkriterien: Primäres Beurteilungskriterium war die Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A).

Behandlung: Nach einer ausführlichen homöopathischen Erstanamnese erhielten die Patienten eine einmalige Arzneimittelgabe, dabei wurden in der Verumgruppe homöopathische Hochpotenzen (C200 bzw. M1) verabreicht. Hielt der Homöopath nach fünf Wochen eine Therapieumstellung für indiziert so wurden erneut Globuli gegeben.

Ergebnisse: 39 Patienten beendeten die Studie planmäßig. Ein klinischer Erfolg, definiert als Reduktion des HAM-A Scores um mindestens 50%, wurde unter Verum und Placebo bei je acht Patienten (36%) erreicht. Unter Placebo reduzierte sich der HAM-A Score von durchschnittlich 30,4 +/-7,6, über 20,2 +/-11,0 nach fünf Wochen auf 20,9 +/-9,2 Punkte nach zehn Wochen.

Schlussfolgerung: Eine signifikante Überlegenheit der homöopathischen Behandlung konnte gegenüber Placebo nicht nachgewiesen werden. Die Placebobehandlung führte bei einem großen Teil der Probanden zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik.

Anmerkung: Ähnliche Ergebnisse sind laut Bonne auch aus konventionellen Studien zur generalisierten Angststörung bekannt [88, 89].

#### **Carlini 1987 [59]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei Patienten mit **Insomnie** nachzuweisen.

Design: 44 Patienten, die an schweren Schlafstörungen litten wurden in eine 90-tägige Cross-over-Studie aufgenommen und für je 45 Tage mit Verum bzw. Placebo behandelt.

Zielkriterien: Zur Bewertung des Behandlungserfolges wurden die Teilnehmer in 15-tägigen Abständen befragt, hierzu wurde ein selbst entwickelter Fragebogen eingesetzt, der u.a. das Einschlafverhalten und die Schlafdauer bewertete.

Behandlung: Zur Behandlung wurden hauptsächlich Hochpotenzen verwendet.

Ergebnis: Nach dem ersten Behandlungsabschnitt (45 Tage) konnten die Ergebnisse von 29 Patienten ausgewertet werden. 70% der Placebopatienten und 100% der Verumgruppe bewerteten ihren Schlaf zu diesem Zeitpunkt subjektiv als gut. Die mediane Einschlafdauer hatte sich unter Placebo von über 60 Minuten auf 15 bis 30 Minuten reduziert, unter Verum von 45 bis 60 auf unter 15 Minuten. Die Schlafdauer hatte sich in beiden Behandlungsgruppen von weniger als 5 Stunden auf sechs bis sieben Stunden pro Nacht erhöht.

Schlussfolgerung: In beiden Behandlungsgruppen führte die Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik.

Anmerkung: Trotz Randomisierung unterschieden sich die beobachteten Gruppen schon vor Behandlungsbeginn in einigen Zielkriterien deutlich. Insgesamt scheint der Schweregrad der Insomnie in der Verumgruppe deutlich geringer gewesen zu sein.

#### **Straumsheim 2000 [60]**

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob **Migräne**anfällen durch eine homöopathische Behandlung wirksam vorgebeugt und die Anfallsintensität vermindert werden kann.

Design: 73 Migränepatienten mit und ohne Aura wurden in die fünfmonatige Studie aufgenommen und getrennt randomisiert. Voraussetzung für eine Teilnahme war die Erfüllung der Migräne-Klassifikationskriterien der International Headache Society [90]. Regelmäßige Einnahme von Medikamenten zur Migräneprävention galt als Ausschlusskriterium. Die Therapie wurde nach vierwöchigem, behandlungsfreiem Vorlauf begonnen.

Zielkriterien: Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurde neben einer neurologische Eingangs- und Abschlussbefragung ein standardisiertes Tagebuch geführt. Primäre Zielkriterien waren die Häufigkeit der Anfälle, die auf einer visuellen Analogskala (VAS) angegebene Schmerzintensität und der Verbrauch an Medikamenten zur konventionellen Akuttherapie.

Behandlung: Therapiert wurde über vier Monate, dabei konnten die Arzneimittel, die Dosis und Potenz (D30, D200, 1M) jeder Zeit gewechselt werden.

Ergebnisse: 68 Patienten beendeten die Studie planmäßig. Aus ihren Tagebüchern ging hervor, dass sich die Häufigkeit der Migräneanfälle in beiden Gruppen, mit nicht signifikanten Vorteilen zu Gunsten der Placebogruppe, reduziert hatte: 3,2+/- statt ehemals 5,5+/- Anfälle pro Monat ( $p=0,54$ , t-Test). Ähnliches wurde über die Reduktion benötigter Akutmedikamente berichtet. Hinsichtlich der Schmerzintensität konnten keine Veränderungen beobachtet werden.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der Studie sprechen gegen eine Überlegenheit der Homöopathie bei der Behandlung und Prävention von Migräne.

Anmerkung: Der Neurologe kam in seiner Beurteilung der Therapiegruppen zu völlig anderen Ergebnissen als die Tagebuchaufzeichnungen. Die Validität der Erhebungsinstrumente ist daher fraglich.

### **Walach 1997 [61]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit der klassischen Homöopathie zur Behandlung von chronischen Kopfschmerzen zu überprüfen.

Design: 98 Patienten mit der Diagnose chronischer Kopfschmerz [91] nahmen an der Studie teil. Voraussetzung für eine Teilnahme war, dass die Symptomatik seit mindestens einem Jahr bestand und mindestens eine Kopfschmerzattacke pro Woche auftrat. Patienten mit posttraumatischen Kopfschmerzen wurden nicht aufgenommen. Die zwölfwöchige Behandlung begann nach einer sechswöchigen, behandlungsfreien Vorlaufphase. Die Einnahme von Medikamenten zur konventionellen Akuttherapie war gestattet.

Zielkriterien: Mit Hilfe eines standardisierten Tagebuches wurde primär die Reduktion der Häufigkeit, der Dauer und der Intensität (gemessen auf einer 100mmVAS) der Kopfschmerzen bestimmt.

Behandlung: Hinsichtlich der homöopathischen Arzneimittel bestanden keinerlei Einschränkungen u.a. wurden Hochpotenzen [92] verwendet. Nach sechswöchiger Behandlung bestand die Möglichkeit eines Arzneimittelwechsels.

Ergebnisse: Die Auswertung der gesammelten Daten geschah auf ITT-Basis, wobei 92 Patienten die Studie planmäßig beendeten. In beiden Behandlungsgruppen verbesserten sich die Patienten in allen Zielparametern leicht. Vorteile zu Gunsten der Verumgruppe konnten nicht nachgewiesen werden. Durch die Placebobehandlung verminderte sich die mediane Kopfschmerzhäufigkeit –1 Tag/4 Wochen, die Dauer um –1,44 Stunden/Tag und die Schmerzintensität um –4,68 mm.

Schlussfolgerung: Es konnten keine Hinweise für eine signifikante Wirksamkeit der homöopathischen Therapie bei chronischen Kopfschmerzen gefunden werden.

Anmerkung: Die Autoren berichteten, dass etwa 25% des Studienkollektivs sich unter Therapie so deutlich verbesserten, dass diese als Responder hätten bezeichnet werden können. Eine solche Effektstärke sei zwar im Rahmen einer Placebobehandlung bereits beschrieben worden,

entspreche jedoch in etwa auch den durch konventionelle Migränetherapie erzielten Ergebnissen [93].

#### **Whitmarsh 1997 [62]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit von homöopathischen Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe zu überprüfen.

Design: Voraussetzung für eine Teilnahme war die Erfüllung der Migräne-Klassifikationskriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft [90]. Zur Therapie standen elf homöopathische Arzneimittel zur Auswahl. Patienten deren Symptomatik keinem dieser Mittel zugeordnet werden konnte wurden ausgeschlossen. Die Studie gliederte sich in eine einmonatige Placebo-run-in-Phase und drei Behandlungsmonate. Insgesamt nahmen 69 Patienten an der Studie teil.

Zielkriterien: Mit Hilfe eines standardisierten Tagebuches wurden die Hauptzielparameter Häufigkeit und Schweregrad der Migräne festgehalten.

Behandlung: Als homöopathisches Arzneimittel wurde eine Hochpotenz (C30) verwendet, die zweimal wöchentlich in Tablettenform eingenommen wurde.

Ergebnisse: 60 Patienten gingen in die Endauswertung ein. Die Häufigkeit der Migräneanfälle reduzierte sich in keiner der Gruppen signifikant (Verum: -19,02%, Placebo: -16,46%), der Unterschied zwischen Verum und Placebo war dementsprechend gering ( $p=0.83$ , Zweistichproben-t-Test).

Schlussfolgerung: Eine signifikante Wirksamkeit konnte der homöopathischen Migränebehandlung nicht nachgewiesen werden.

Anmerkung: Es fiel auf, dass die Häufigkeit der Migräne im letzten Behandlungsmonat unter homöopathischer Therapie besonders deutlich abnahm, während sie in der Placebogruppe zu diesem Zeitpunkt wieder anstieg. Die Beurteilung des Placeboeffektes ist aufgrund der vorgeschalteten Placebo-run-in-Phase erschwert. Der Placeboeffekt lässt sich nicht in seiner ganzen Größe bestimmen.

#### **Brigo 1987 [63, 64]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei Migräne zu überprüfen.

Design: 60 Migränepatienten, im Alter von zwölf bis 70 Jahren wurden in die Studie aufgenommen. Voraussetzung für die Teilnahme war eine Anamnese, die zu einem der acht verfügbaren Arzneimittel passte. Die Studiendauer betrug vier Monate, wobei nur in den ersten zwei Monaten behandelt wurde. Zur Akuttherapie verwendete Analgetika waren erlaubt.

Zielkriterien: Primäre Zielparameter waren die Häufigkeit, die Dauer und Intensität (gemessen auf einer 100mmVAS) der Migräneanfälle.

Behandlung: Die homöopathischen Arzneimittel standen als Hochpotenz (C30) zur Verfügung und wurden in zweiwöchigen Abständen eingenommen. Ein Wechsel des Arzneimittels war bei Veränderung der Symptomatik gestattet.

Ergebnisse: Alle Patienten beendeten die Studie planmäßig. Die Behandlungserfolge waren unter homöopathischer Therapie für alle primären Zielparameter hochsignifikant ( $p < 0,00001$ , Friedman-Test). Unter Placebothherapie reduzierte sich nur die Anfallshäufigkeit signifikant ( $p = 0,04$ , Friedman-Test). Die durchschnittliche Zahl der Anfälle verminderte sich von initial  $9,9 \pm 9,5$  auf  $7,9 \pm 7,8$  pro Monat.

Schlussfolgerung: Der homöopathischen Behandlung wurde eine signifikante Wirkung nachgewiesen.

#### **Jacobs 2005 [65]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Therapie bei menopausalen Beschwerden (**Östrogenmangel**, Zustand nach Mamma-Ca) zu untersuchen.

Design: 83 Frauen mit mindestens drei Flushs pro Tag wurden ein Jahr lang in drei Behandlungsgruppen behandelt. Tamoxifen-Einnahme war gestattet.

Zielkriterien: Das Hauptzielkriterium war der Hot Flash Severity Score [94-96].

Behandlung: Die Patientinnen erhielten je nach Behandlungsgruppe eine klassische Einzelmitteltherapie, ein homöopathisches Komplexmittel oder ein Placebo. Für die homöopathische Einzelmitteltherapie bestanden keine Einschränkungen hinsichtlich des Einnahmeschemas und der verwendeten Arzneimittel auch Arzneiwechsel waren gestattet.

Ergebnisse: 55 Patientinnen beendeten die Studie planmäßig. Die größten Erfolge erzielte die klassische Einzelmitteltherapie, ihre Wirksamkeit war aber gegenüber Placebo statistisch nicht absicherbar (alle Patientinnen:  $p = 0,3$ , Patientinnen ohne Tamoxifenbehandlung  $p = 0,5$ , ANOVA). Die Wirkung des Komplexmittels unterschied sich im Gesamtergebnis nicht von Placebo ( $p = 1,0$ , ANOVA), in dem Teil der Behandlungsgruppe, der kein Tamoxifen einnahm, verstärkte sich die Flush-Symptomatik jedoch signifikant ( $p = 0,01$ , ANOVA). Unter Placebothherapie reduzierte sich der Hot Flash Severity Scores von  $61 \pm$  auf  $56 \pm$  Punkte [97].

Schlussfolgerung: Eine signifikante Wirkung konnte bei der Behandlung von Frauen mit menopausaler Flush-Symptomatik weder durch eine homöopathische Einzelmitteltherapie, noch durch die Gabe eines homöopathischen Komplexmittels erreicht werden. Außerdem wurde kein Hinweis dafür gefunden, dass Tamoxifen einen hemmenden Einfluss auf die homöopathische Arzneimittelwirkung besitzt.

Anmerkung: Bei der Ergebnisauswertung wurde berücksichtigt, welche Patientinnen Tamoxifen einnahmen, da dieses als Nebenwirkung eine rezidivierende Flush-Symptomatik auslösen kann [98] und nach Meinung vieler Homöopathen, hemmend auf die Entfaltung des homöopathischen Arzneieffektes wirkt. Die unter Einnahme des Komplexmittels beobachtete Zunahme der Symptomatik könnte mit dem hierfür vorgeschriebenen Einnahmeschema zusammenhängen. Das Präparat wurde dreimal täglich über ein Jahr eingenommen, dies kann bei Verwendung von Tiefpotenzen zu Vergiftungserscheinungen führen. Aufgrund des homöopathischen Behandlungsprinzips kommt es dabei zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

### **Thompson 2005 [33]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei Symptomen des Östrogenentzugs (Zustand nach Mamma-Ca) zu untersuchen.

Design: 53 Patientinnen mit mindestens drei Flushs pro Tag wurden nach zweiwöchiger Vorlaufzeit randomisiert einer 16-wöchigen Behandlung zugeteilt.

Zielkriterien: Hauptzielkriterium waren zwei Kategorien des Measure Yourself Medical Outcome Profile: der Activity Score (Behinderung einer Aktivität des täglichen Lebens bspw. des Schlafes) und der Profile Score (allgemeines Wohlbefinden) [99]. Außerdem wurde als ein Nebenzielkriterium die Subskala zu Depression der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) verwendet.

Behandlung: Es wurde hauptsächlich mit Hochpotenzen behandelt. Arzneiwechsel waren gestattet. Insgesamt kamen 71 verschiedene Arzneimittel zum Einsatz.

Ergebnisse: Die Ergebnisauswertung geschah auf ITT-Basis, wobei 45 Patientinnen die Studie planmäßig beendeten. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebobehandlung erkennen, weder im Activity Score ( $p=0,17$ ,  $\chi^2$ -Test) noch im Profile Score ( $p=0,13$ ,  $\chi^2$ -Test) oder der HADS-D ( $p=0,14$ ,  $\chi^2$ -Test). Unter Placebo reduzierte sich der Score der HADS-D von  $5,4 \pm 3,6$  auf durchschnittlich  $4,6 \pm 3,1$ .

Schlussfolgerung: Der homöopathischen Therapie konnte in dieser Studie keine Wirksamkeit hinsichtlich der behandelten Östrogenentzugssymptome nachgewiesen werden.

### **Chapman 1994 [66]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei **Prämenstruellem Syndrom** (PMS) zu überprüfen.

Design: 21 Patientinnen im Alter von 18 bis 45 Jahren mit PMS-spezifischer Symptomatik wurden in die Studie aufgenommen. Initial erhielten alle Patientinnen für ein bis zwei Zyklen Placebo. Frauen die in dieser Zeit keine deutliche Besserung zeigten, wurden in die Verum- oder Placebogruppe randomisiert und für vier Zyklen behandelt. Alle Patientinnen, die nach diesen vier Zyklen weiterhin ungebessert waren, erhielten (unter einfach verblindeten Bedingungen) ihr homöopathisches Konstitutionsmittel für zusätzliche vier Zyklen. Patientinnen, die auf die Behandlung reagierten wurden für mindestens sechs weitere Monate nachbeobachtet.

Zielkriterien: Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurde ein selbst entwickelter Menstruationskalender geführt. Mit ihm wurde täglich die Intensität von 18 typischen Symptomen des PMS auf einer fünfstufigen Likert-Skala (null bis vier Punkte) abgefragt und zu einem Summenscore aufaddiert.

Behandlung: Das homöopathische Arzneimittel wurde dreimal innerhalb der ersten 36 Stunden gegeben, danach verabreichte man täglich Placebo. Der Therapieverlauf wurde jeweils zum Zyklusbeginn kontrolliert und gegebenenfalls eine wiederholte Gabe oder ein Arzneiwechsel vorgenommen.

Ergebnisse: 19 Patientinnen beendeten die Studie planmäßig. Sieben Frauen erhielten eine homöopathische Therapie, fünf (71%) mit deutlicher Besserung der Symptomatik (Senkung des Symptomscores um mindestens 50%). 57% der Frauen reagierten in gleicher Weise auf eine Placebothherapie, 47% schon während den initialen ein bis zwei Zyklen.

Schlussfolgerung: Der homöopathischen Behandlung des PMS konnte keine signifikante Wirksamkeit nachgewiesen werden.

#### **Yakir 1994 [67, 68]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung an Patientinnen mit PMS nachzuweisen.

Design: An der siebenmonatigen Studie nahmen 23 Frauen teil. Einschlusskriterium war die Diagnose PMS, diese wurde während einer zweimonatigen Vorlaufphase mit Hilfe des anerkannten Moos-Fragebogens (Menstrual Distress Questionnaire, MDQ) [100, 101] gestellt. Nach einmaliger Einnahme des Verums bzw. Placebos beantworteten die Patientinnen drei Monate lang täglich diesen Fragebogen. Nach weiteren zwei Monaten erfolgte eine Abschlussevaluation.

Zielkriterien: Hauptzielkriterium war der Schweregrad der PMS, ermittelt über den Score des Moos-Fragebogens.

Behandlung: Zur Behandlung standen zehn homöopathische Arzneimittel zur Verfügung die als Hochpotenz (C200) verwendet wurden.

Ergebnisse: 19 Patientinnen beendeten die Studie planmäßig. Der durchschnittliche Symptomscore reduzierte sich nach dreimonatiger Placebothherapie von 0,38 auf 0,34 ( $p=0,35$ , t-Test) und nach homöopathischer Therapie von 0,44 auf 0,13 ( $p=0,03$ , t-Test). In der Placebogruppe verzeichneten 15% der Patientinnen eine Linderung der Beschwerden von über 50%, in der Verumgruppe waren es 75%.

Schlussfolgerung: Der homöopathischen Behandlung des PMS konnte eine signifikante Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Anmerkung: Aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl ist die statistische Power der Studie gering.

#### **Chapman 1999 [69]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei leichtgradigen **Hirnschäden nach Schädelhirntrauma** zu untersuchen.

Design: 61 Patienten mit einer entsprechenden Diagnose, gestellt nach den Kriterien des American Congress of Rehabilitation Medicine und der National Brain Injury Association [102], nahmen an der viermonatigen Studie teil, wobei die ursächliche Schädigung mindestens drei Monate zurückliegen musste. Bestehende rehabilitative und medikamentöse Therapien durften während der Studie fortgesetzt werden.

Zielkriterien: Primäres Zielkriterium war die Leistungsfähigkeit des Gehirns, die über einen selbst entwickelten Fragebogen subjektiv beurteilt wurde. Die Patienten gaben auf einer fünfstufigen Likert-Skala an, wie häufig sie verschiedene Symptome ihrer Erkrankung verspürten, wie häufig



sie Schwierigkeiten in verschiedenen Alltagssituationen erlebten und wie oft sie an bestimmten Aktivitäten des täglichen Lebens teilnahmen.

Behandlung: 18 Arzneimittel standen Hochpotenz (C200) zur Verfügung. Sie wurden für maximal eine Woche ein- bis dreimal täglich eingenommen, danach wurden sie durch Placebo ersetzt. Der Verlauf wurde monatlich kontrolliert und die Therapie wenn notwendig den veränderten Symptomen angepasst.

Ergebnisse: Die Daten von 50 Patienten gingen in die Endauswertung ein. Unter homöopathischer Therapie wurde seltener über Symptome des Hirnschadens geklagt als unter Placebo ( $p=0,058$ , t-Test) und wesentlich seltener über Schwierigkeiten in Alltagssituation berichtet ( $p=0,009$ , t-Test). Hinsichtlich der Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens konnte keine Differenz nachgewiesen werden ( $p=0,862$ , t-Test). Unter Placebo veränderte sich keiner dieser Zielparameter signifikant. Die Häufigkeit von Symptomen des Hirnschadens veränderte sich von durchschnittlich  $3,0\pm 0,66$  auf  $2,87\pm 0,71$ , die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens von  $2,16\pm 0,46$  auf  $2,44\pm 0,66$  und die Häufigkeit von Schwierigkeiten in Alltagssituationen von  $2,98\pm 0,79$  auf  $3,02\pm 0,97$  Punkte.

Schlussfolgerung: Eine homöopathische Therapie scheint, selbst bei längerfristig bestehender Symptomatik einen positiven Einfluss auf leichtgradige Hirnschäden nach Trauma zu haben.

Anmerkung: 70% der Patienten aus der Kontrollgruppe erhielten neben Placebo Formen von konventioneller Therapie, trotzdem konnten keine Veränderungen der Symptomatik nachgewiesen werden.

#### **de Lange de Klerk 1994 [70]**

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer homöopathischen Therapie bei Kindern mit chronisch **rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege** zu überprüfen.

Design: Man rekrutierte 175 Kinder im Alter von eineinhalb bis zehn Jahren, die im vorangegangenen Jahr mehrfach an Infektionen der oberen Luftwege erkrankt waren, und beobachtete sie für zwölf Monate.

Zielkriterien: Die Wirksamkeit der Therapie wurde anhand der Häufigkeit zusätzlich notwendiger Antibiotikatherapien beurteilt.

Behandlung: Jedem Kind wurde ein Konstitutionsmittel und ein Akutmittel ausgewählt. Der Homöopath führte Therapiekontrollen und Anpassungen dem Verlauf entsprechend, meist jedoch in zweimonatigen Abständen, durch. Konventionelle Medikamente konnten weiterhin vom Hausarzt verordnet werden.

Ergebnisse: 170 Kinder gingen in die Endauswertung ein, diese hatten mindestens 26 Wochen an der Studie teilgenommen. In beiden Therapiegruppen hatten - verglichen mit dem Vorjahr - weniger Kinder Antibiotika eingenommen. Der Gruppenvergleich ergab keinen signifikanten Vorteil zu Gunsten der homöopathischen Therapie ( $p=0,38$ ,  $\chi^2$ -Test). In der Verumgruppe viel die Gesamtzahl an Kindern, die Antibiotika bekommen hatten von 73 auf 33, in der Placebogruppe von

69 auf 43. Außerdem reduzierte sich die Zahl der Antibiotikatherapien von durchschnittlich zwei pro Jahr auf 0,69 unter Verum und auf 0,92 unter Placebo.

Schlussfolgerung: Der Placebovergleich lieferte keinen Hinweis für eine signifikante Wirksamkeit homöopathischer Arzneien bei Kindern mit rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege.

#### **Fisher 2001 [71]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei **rheumatoider Arthritis** zu untersuchen.

Design: 112 Patienten nahmen an der sechsmonatigen Cross-over-Studie teil. Einschlusskriterium war eine eindeutige oder klassische (gemäß ARA-Kriterien [97]), seropositive, rheumatoide Arthritis. Die Patienten mussten seit mehreren Monaten auf eine konventionelle Therapie (NSAR, DMARD) mit konstanter Dosis eingestellt sein, diese wurde während der Studie unverändert fortgesetzt. Patienten deren Erkrankung dem Stadium IV nach ACR-Klassifikation [103] entsprach wurden ausgeschlossen.

Zielkriterien: Als Zielkriterien wurden der Bewegungsschmerz (100mmVAS), die Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke (Ritchie Index [104]), die Dauer der Morgensteifigkeit und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) definiert.

Behandlung: Jedem Teilnehmer wurde eines von 42 häufig bei rheumatoider Arthritis eingesetzten Arzneimitteln ausgewählt und entweder in Form einer Tiefpotenz (C6) oder einer Hochpotenz (C30) verabreicht. Ein Wechsel von Arzneimittel oder Potenz war jederzeit möglich.

Ergebnisse: 58 Patienten beendeten die Studie planmäßig. Nach sechs Monaten Gesamtlaufzeit wurde bei allen Teilnehmern eine signifikante Reduktion der Zielparameter, mit Ausnahme der Morgensteifigkeit, festgestellt ( $p < 0,01$ , Wilcoxon-Test), signifikante Gruppenunterschiede gab es nur beim Bewegungsschmerz ( $p = 0,032$ , Wilcoxon-Test) – zu Gunsten der Placebotherapie. Unter Placebo reduzierte sich der Bewegungsschmerz von durchschnittlich 51,7 auf 39,6mm, der Ritchie-Index von 14,3 auf 11,4 Punkte und die BSG von 49,3 auf 46,1mm/h. Die Dauer der Morgensteifigkeit nahm in nicht signifikantem Maße zu, von 75 auf 86 Minuten.

Schlussfolgerung: In dieser Studie wurde kein Nachweis für die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei rheumatoider Arthritis gefunden. Placebo bewirkte eine signifikante Reduktion der BSG und der Schmerzsymptomatik.

#### **Andrade 1991 [72]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei rheumatoider Arthritis zu überprüfen.

Design: 44 Patienten mit eindeutiger oder klassischer, rheumatoider Arthritis [105] wurden sechs Monate behandelt. Eine bestehende Standardtherapie mit Analgetika, NSAR, niedrig dosierten Steroiden oder physikalischen Maßnahmen durfte fortgesetzt werden.

Zielkriterien: Als Zielparameter wurden die Dauer der Morgensteifigkeit, die benötigte Zeit zur Bewältigung einer 15 Meter langen Gehstrecke, die Kraft in den Händen, der Ritchie Index [104],

der Funktionsgrad nach Steinbrocker [106], die eingenommene Prednison-Dosis, die täglich benötigte Menge an NSAR (Dougados' NSAID equivalence scale [107]), die BSG und der Anteil an seromucoiden Substanzen in der Synovia definiert.

Behandlung: Alle Teilnehmer erhielten zwei verschiedene Arzneimittel (in den Potenzen C5 bis C30), die täglich alternierend eingenommen wurden. Mit ihnen sollte die psychische und körperliche Konstitution getrennt behandelt werden. Bei veränderter Symptomatik war ein Arzneiwechsel gestattet.

Ergebnisse: 33 Patienten beendeten die Studie planmäßig. In beiden Therapiegruppen wurden signifikante Behandlungserfolge festgestellt. Unter Placebo waren dies der Ritchie-Index (-25%) sowie die durchschnittliche Einnahme von Prednison (-55%) und NSAR (-37%). Insgesamt ergaben sich keine Hinweise für eine deutliche Überlegenheit des Verums.

Schlussfolgerung: Es konnte der homöopathischen Behandlung einer, auf konventionelle Standardtherapie eingestellten, rheumatoiden Arthritis im Placebovergleich keine signifikante Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Anmerkung: Die Studie verwendete ein für die klassische Homöopathie untypisches Therapieschema. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich vor Studienbeginn betreffs sämtlicher Zielkriterien - stets zu Gunsten der Placebogruppe. Außerdem könnten Behandlungserfolge dadurch verschleiert wurden, dass eine Dosisreduktion der konventionellen Basistherapie bei Besserung war ausdrücklich erlaubt war.

#### **Gibson 1980 [73]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Therapie bei rheumatoider Arthritis zu untersuchen.

Design: 46 Patienten mit anhand der ARA-Kriterien [105] verifizierter rheumatoider Arthritis nahmen an der dreimonatigen Studie teil. Alle Patienten waren mindestens seit zwei Monaten mit einem NSAR vorbehandelt, diese Medikation wurde während der Studie unverändert beibehalten.

Zielkriterien: Zur Erfolgsbeurteilung wurden der Bewegungsschmerz (100mmVAS), die Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke (Ritchie Index [104]), die Dauer der Morgensteifigkeit, die Kraft und der Gelenkumfang gemessen. Zusätzlich wurden folgende Laborparameter bestimmt: Leukozytenzahl, Rheumafaktor, antinukleäre Antikörper (ANA), Hämoglobinwert (Hb) und BSG.

Behandlung: Der Homöopath sah die Patienten zunächst in zweiwöchigen, nach einem Monat in vierwöchigen Abständen. Zu diesen Zeitpunkten konnte er bei veränderten Symptomen einen Arzneiwechsel vornehmen.

Ergebnisse: 43 Patienten beendeten die Studie planmäßig. Die homöopathisch behandelten Patienten zeigten nach der Therapie deutlich verbesserte Zielparameter ( $p=0,001$ ,  $\chi^2$ -Test). Der Umfang der Fingergelenke und die gemessenen Laborparameter wurden allerdings nicht beeinflusst. Unter Placebo verbesserte sich keiner der Parameter signifikant.

Schlussfolgerung: Der homöopathischen Behandlung einer, auf ein NSAR eingestellten, rheumatoiden Arthritis wurde in dieser Studie eine, der Placebothherapie statistisch signifikant überlegene, Wirksamkeit nachgewiesen.

Anmerkung: Die Therapievorteile der homöopathischen Behandlung spiegelten sich mehr in den subjektiven (bspw. Schmerzempfinden) und weniger in objektiven Parametern (wie Laborwerten oder Gelenkumfang) wider.

#### **Kainz 1996 [74]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung an Kindern mit **Verrucae vulgaris** zu untersuchen.

Design: Es wurden 60 Kinder im Alter von sechs bis zwölf Jahren mit Verrucae vulgares auf dem Handrücken für acht Wochen behandelt.

Zielkriterien: Die von Warzen bedeckte Hautoberfläche wurde vor Therapiebeginn durch computergestützte Planimetrie bestimmt und mit der Ausdehnung nach Therapieende verglichen. Eine Reduktion der Fläche um mindestens 50% wurde als Behandlungserfolg bewertet.

Behandlung: Das homöopathische Arzneimittel wurde aus einer Vorauswahl von zehn Arzneimitteln ausgesucht. Patienten, denen keines dieser Arzneimittel sicher zugeordnet werden konnte, wurden von der Studie ausgeschlossen. Globuli wurden entweder einmal täglich in Form einer Tiefpotenz (D12) oder jeden zweiten Tag in Form einer Hochpotenz (D30) eingenommen.

Ergebnisse: Insgesamt reagierten 16 der 60 Kinder deutlich auf die Behandlung, wobei neun aus der Verumgruppe stammten und sieben aus der Placebogruppe ( $p=0,56$ ,  $\chi^2$ -Test). Vollständig geheilt wurden fünf Kinder unter homöopathischer Therapie und ein Kind unter Placebobehandlung ( $p=0,22$ ,  $\chi^2$ -Test).

Schlussfolgerung: Ein Wirksamkeitsnachweis der homöopathischen Behandlung von Kindern mit „gemeinen Warzen“ auf dem Handrücken wurde nicht erbracht.

#### **Lökken1995 [75]**

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei postoperativen Beschwerden nach **Weisheitszahnextraktion** zu überprüfen.

Design: Die Studie wurde an 24 Patienten mit beidseitig in ähnlicher Weise verkeilten mandibulären, dritten Molaren durchgeführt. Dieser Befund erlaubte es an jedem Patienten die gleiche Operation zweimal durchzuführen. Die Nachbehandlung erfolgte randomisiert einmal mit einem homöopathischen Arzneimittel und einmal mit Placebo. Die Operationen führte stets derselbe Chirurg unter standardisierten Bedingungen durch.

Zielkriterien: Der Behandlungserfolg wurde anhand der Schmerzen (100mmVAS) und der Nachblutungen beurteilt. Außerdem wurde das Ausmaß der Schwellung und die Unfähigkeit den Mund zu öffnen (Trismus) quantitativ bestimmt.

Behandlung: Es standen sechs verschiedene Hochpotenzen (D30) zur Verfügung. Die Behandlung begann drei Stunden nach Operationsende und dauerte sieben Tage. Zuerst wurde das

Arzneimittel mehrmals stündlich, dann mehrmals täglich eingenommen. Außer einer zusätzlichen Schmerzlinderung mit Codein waren keine weiteren Medikamente gestattet.

Ergebnisse: Alle Teilnehmer beendeten die Studie planmäßig. Carry-over-Effekte konnten ausgeschlossen werden. Die Rückbildung der mandibulären Schwellung, das Ausmaß an postoperativen Blutungen und die Reduktion der Schmerzen verlief unter Verum- und Placebothherapie ähnlich. Unter Placebothherapie reduzierte sich jedoch der Trismus verglichen mit der homöopathischen Behandlung um zusätzliche 33% ( $p=0,05$ , ANACOVA).

Schlussfolgerung: Der homöopathischen Behandlung konnte in diesem Setting keine Wirksamkeit bei der Behandlung posttraumatischer Beschwerden nach Weisheitszahnextraktion nachgewiesen werden.

Anmerkung: Die Einnahmefrequenz der homöopathischen Arzneimittel erscheint ungewöhnlich, insbesondere für die verwendete Potenz (D30). Die Lehrmeinung der klassischen Homöopathie besagt, dass vor einer erneuten Arzneimittelgabe die Wirkung des ersten Mittels abgewartet werden sollte [6, 108].

#### **Kuzeff 1998 [76]**

Ziel der Studie war es zu prüfen, ob mit Hilfe einer homöopathischen Behandlung das subjektive **Wohlbefinden** eines Patienten verbessert und auf das Immunsystem stimulierend eingewirkt werden kann.

Design: 36 Patienten wurden in einem Cross-over-Design zwei Wochen behandelt. Patienten, bei denen der Homöopath kein passendes Konstitutionsmittel fand, wurden ausgeschlossen.

Zielkriterien: Als Zielparameter galt zum einen die Zahl der CD4-positiven Lymphozyten (Durchflusszytometrie), zum anderen das subjektive Wohlbefinden (angegeben auf einer VAS mit -10 bis +10 Punkten). Psychisches und physisches Wohlbefinden wurden getrennt erfasst.

Behandlung: Nach ein bis vier ausführlichen Anamnesegesprächen erhielt jeder Patient sein Konstitutionsmittel. Das homöopathische Arzneimittel wurde täglich in Form einer Hochpotenz eingenommen.

Ergebnisse: Die Auswertung der Daten geschah auf ITT-Basis. Nach einwöchiger Therapie war das körperliche ( $p=0,014$ , t-Test) und psychische ( $p=0,009$ , t-Test) Wohlbefinden der homöopathisch behandelten Gruppe signifikant größer als das der Kontrollgruppe. Die Placebobehandlung führte zu keiner signifikanten Veränderung des körperliches ( $-0,57\pm 3,5$  Punkte) oder psychischen ( $+0,24\pm 3,9$  Punkte) Wohlbefindens. Keine Therapie führte zu einer deutlichen Veränderung des CD4-Spiegels.

Schlussfolgerung: Der homöopathischen Behandlung wurde in dieser Studie eine signifikante Wirkung auf das subjektive Wohlbefinden von Patienten nachgewiesen.

Anmerkung: Die Studiendauer war sehr kurz und es bestand keine Wash-out-Phase zwischen den Behandlungsabschnitten, daher wurden hier nur Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt. Weiterhin berichten die Autoren, dass die Ergebnisse der Blutproben aufgrund ungünstiger Transportbedingungen in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sein könnten. Trotzdem wird darauf

hingewiesen, dass die CD4-Spiegel bei Patienten, die in der ersten Woche die homöopathische Behandlung erhalten hatten, am Studienende wesentlich höher ( $p=0,03$ , t-Test) waren, als bei Patienten, die aufgrund der Randomisierung erst zu Beginn der zweiten Woche homöopathische Arzneimittel eingenommen hatten. Es wird vermutet, dass die Zahl der CD4-positiven Lymphozyten durch eine homöopathische Therapie mit einer gewissen Latenz gesteigert werden kann.

#### 4.1.2 Ausgeschlossene Homöopathiestudien

Die folgenden Studien wurden zwar als randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien der klassischen Homöopathie identifiziert, mussten jedoch ausgeschlossen werden, da nicht genügend Daten publiziert waren, um den Placeboeffekt extrahieren zu können (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ausgeschlossene Homöopathiestudien

| Indikation                     | Studie                      | Ausschlussgründe   |
|--------------------------------|-----------------------------|--|
| akute Diarrhö                  | Villatoro Cadena 1991 [109] | Die Studie war nur teilweise verfügbar (zweiter Teil), der erste Teil [110] war nicht erhältlich.  |
| allergisches Asthma bronchiale | Lara-Marquez 1997 [111]     | Die Studie lag nur als Abstract vor - die relevanten Informationen konnten nicht extrahiert werden.  |
| Broca Aphasie                  | Master 1987 [112]           | Die Zielkriterien und Ergebnisse wurden nicht nachvollziehbar definiert.   |
| Cholera                        | Gaucher 1994 [113]          | Das Studiendesign zeigt gravierende Mängel hinsichtlich Behandlung und Datenerhebung, außerdem sind die publizierten Daten nicht vollständig.  |
| chronisches Müdigkeitssyndrom  | Awdry 1996 [114, 115]       | Die Zielkriterien und Ergebnisse wurden nicht ausreichend beschrieben.   |
| primäre Fibromyalgie           | Fisher 1989 [116]           | Es handelte sich um eine Cross-over-Studie ohne Wash-out-Phase. Die Ergebnisse aus der ersten Behandlungsphase vor dem Crossing-over wurden nicht publiziert. Die Zielkriterien und Ergebnisse wurden nicht ausreichend beschrieben und der Autor wurde ohne Erfolg angeschrieben. |
| Proktokolitis                  | Jansen 1992 [117]           | Nur ein Patient der Placebogruppe wurde ausgewertet.   |

#### 4.1.3 Beschreibung der Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin

Die im Folgenden dargestellten Matching-Kriterien und Suchvorgänge beschreiben exakt die Vorgehensweise bei der Auswahl der konventionellen Therapiestudien (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin

| Matching-Kriterien zu <b>McDavid 1994</b> [46] |  |
|--|--|
| Erkrankung                                     | leichte bis mäßig stark ausgeprägte <b>Akne vulgaris</b>   |
| Klientel                                       | Jugendliche und/oder Erwachsene                            |
| Studiendauer                                   | 2 – 6 Monate   |
| Behandlung                                     | keine speziellen Vorgaben                                  |
| Zielkriterium                                  | Anzahl der Patienten die subjektiv eine Besserung erlebten |
| Anzahl der randomisierten Personen             | mindestens 124 Personen in der Placebogruppe               |
| Studiensuche                                   |  |
| Datenbank                                      | The Cochrane Library                                       |
| Zeitpunkt der Suche                            | 11.04.06   |
| Suchvorgang                                    | „Advanced Search“  |
| Einschränkung der Suche                        | „Search All Text“, „Systematic Reviews“                    |

|                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Einschränkung der Ergebnisse     | „Restricted to Reviews“     |
| Suchterm                         | “acne vulgaris“ AND placeb* |
| Ergebnis der Suche               | 7 Reviews                   |
| Ergebnisse mit passendem Titel   | 3 Reviews                   |
| Ergebnisse mit passenden Studien | 1 Review [118]              |
| Passende Studien                 | 3 Studien [119-121]         |

|   |   |
|---|---|
| <b>Matching-Kriterien zu Jacobs 2001 [47]</b> |   |
| Erkrankung                                    | <b>akute Otitis media</b>   |
| Klientel                                      | Patienten im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren, wobei jeweils der größte Teil der Kinder zwischen 1 und 5 Jahren sein musste)   |
| Studiendauer                                  | mindestens 3 und höchstens 6 volle Behandlungstage, wobei davon ausgegangen wird, dass einer Untersuchung am 7. Behandlungstag erst 6 volle Behandlungstage vorausgegangen sind |
| Behandlung                                    | Analgetika als Zusatzmedikation waren gestattet   |
| Zielkriterium                                 | Therapieversagen (Otalgie, Fieber, Reizbarkeit oder Antibiotikaeinnahme) nach drei bis 6 vollen Behandlungstagen  |
| Anzahl der randomisierten Personen            | mindestens 56 Personen in der Placebogruppe   |
| Studiensuche                                  |   |
| Datenbank                                     | The Cochrane Library  |
| Zeitpunkt der Suche                           | 06.02.06  |
| Suchvorgang                                   | „Advanced Search“   |
| Einschränkung der Suche                       | „Search All Text“, „Systematic Reviews“   |
| Einschränkung der Ergebnisse                  | „Restricted to Reviews“   |
| Suchterm                                      | “acute otitis media“ AND placeb*  |
| Ergebnis der Suche                            | 40 Reviews  |
| Ergebnisse mit passendem Titel                | 3 Reviews   |
| Ergebnisse mit passenden Studien              | 1 Review [122]  |
| Passende Studien                              | 3 Studien [123-125]   |

|  |  |
|--|--|
| <b>Matching-Kriterien zu Siebenwirth 2002 [48]</b> |  |
| Erkrankung   | <b>atopische Dermatitis</b>  |
| Klientel   | Kinder und Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis  |
| Studiendauer                                       | 8 bis 16 Wochen  |
| Behandlung   | keine systemischen Begleittherapien gestattet, Studien in denen Probiotika als Verum zur Anwendung kamen wurden berücksichtigt |
| Zielkriterium                                      | Verbesserung der Symptomatik von der Baseline (Reduktion des SCORAD-Index)   |
| Anzahl der randomisierten Personen                 | mindestens 28 Personen in der Placebogruppe  |
| Studiensuche                                       |  |
| Datenbank  | PubMed   |
| Zeitpunkt der Suche                                | 16.01.06   |
| Einschränkung der Suche                            | Medline, „Humans“  |
| Suchterm   | “atopic dermatitis“ OR “atopic eczema“ and placeb* AND “SCORAD“  |
| Ergebnis der Suche                                 | 31 Studien   |
| Ergebnisse mit passendem Titel                     | 15 Studien   |
| Passende Studien                                   | 3 Studien [126-128]  |

|   |  |
|---|--|
| <b>Matching-Kriterien zu Jacobs 2005 [50]</b> |  |
| Erkrankung                                    | <b>ADHS</b> (klassifiziert nach DSM-IV [78]), zusätzliche schwere Erkrankungen waren nicht gestattet |

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Klientel                           | Kinder und Jugendliche im Alter von 7 - 13 Jahren   |
| Studiendauer                       | 7 - 29 Wochen   |
| Behandlung                         | orale Medikamenteneinnahme (keine zusätzlichen psychotropen Medikamente gestattet, kein aktueller Drogenabusus) |
| Zielkriterium                      | Conner's Parent Rating Scale-Revised Shortform bzw. Brief   |
| Anzahl der randomisierten Personen | mindestens 52 Personen in der Placebogruppe   |
| Studiensuche 1                     |   |
| Datenbank                          | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                | 20.03.06  |
| Einschränkung der Suche            | Medline, „Humans“ „Default Tag: Title/Abstract“   |
| Suchterm                           | “ADHD” AND placeb* AND “CGI”  |
| Ergebnis der Suche                 | 12 Studien  |
| Ergebnisse mit passendem Titel     | 8 Studien   |
| Passende Studien                   | 2 Studien (zwei Studien in einem Artikel) [129]   |
| Studiensuche 2                     |   |
| Datenbank                          | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                | 20.03.06  |
| Einschränkung der Suche            | Medline, „Humans“ „Default Tag: Title/Abstract“   |
| Suchterm                           | “ADHD” AND placeb* AND “conners global index”   |
| Ergebnis der Suche                 | 9 Studien   |
| Ergebnisse mit passendem Titel     | 6 Studien   |
| Passende Studien                   | 1 Studie [130]  |

|   |   |
|---|---|
| Matching-Kriterien zu <b>Weatherley-Jones 2002</b> [51, 52] |   |
| Erkrankung  | <b>chronisches Müdigkeitssyndrom</b>  |
| Klientel  | Erwachsene ohne weitere psychiatrische Erkrankungen, psychotherapeutische Behandlung parallel zur Studie nicht gestattet                          |
| Studiendauer  | mindestens 3 Monate   |
| Behandlung  | keine speziellen Vorgaben   |
| Zielkriterium   | Veränderung der physischen Verfassung (Funktionsfähigkeit gemessen mit Hilfe eines anerkannten oder in der Veröffentlichung beschriebenen Scores) |
| Anzahl der randomisierten Personen                          | mindestens 15 Personen in der Placebogruppe   |
| Studiensuche  |   |
| Datenbank   | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche   | 15.01.06  |
| Einschränkung der Suche                                     | Medline, „Humans“   |
| Suchterm  | “chronic fatigue syndrome“ AND placeb*  |
| Ergebnis der Suche  | 72 Studien  |
| Ergebnisse mit passendem Titel                              | 44 Studien  |
| passende Studien  | 3 Studien [131-133]   |

### Diarrhö

|   |  |
|---|--|
| Matching-Kriterien zu <b>Jacobs 2000</b> [53, 54] |  |
| Erkrankung  | <b>akute Diarrhö</b>   |
| Klientel  | Kinder im Alter von 0 bis 6 Jahren   |
| Studiendauer                                      | keine Vorgaben   |
| Behandlung  | Da nicht genügend Medikamentenstudien verfügbar waren, wurden auch solche Studien berücksichtigt, in denen mit probiotischen Kulturen behandelt wurde. |
| Zielkriterium                                     | Therapieresistenz: Zahl der Patienten, die nach fünf Tagen weiterhin an Diarrhö litten (nähere Angaben zur Definition von Diarrhö siehe Anhang)        |
| Anzahl der randomisierten Personen                | mindestens 43 Personen in der Placebogruppe  |



|  |  |
|--|--|
| Studiensuche   |  |
| Datenbank  | The Cochrane Library   |
| Zeitpunkt der Suche  | 05.01.06   |
| Suchvorgang  | „Advanced Search“  |
| Einschränkung der Suche  | „Search All Text“, „Systematic Reviews“, „Date Range: 1960- 2006“  |
| Einschränkung der Ergebnisse   | „Restricted to Reviews“  |
| Suchterm   | acut* NEAR/5 Diarrhö* AND placeb*  |
| Ergebnis der Suche   | 13 Reviews   |
| Ergebnisse mit passendem Titel   | 4 Reviews  |
| Ergebnisse mit passenden Studien   | 3 Reviews [134-136]  |
| Passende Studien   | 3 Studien [137-139]  |
| Matching-Kriterien zu <b>Jacobs 1994</b> [54, 56] und <b>1993</b> [54, 57] |  |
| Erkrankung   | akute Diarrhö  |
| Klientel   | Kinder im Alter von 0 bis 6 Jahren   |
| Studiendauer   | keine Vorgaben   |
| Behandlung   | Da nicht genügend Medikamentenstudien verfügbar waren, wurden auch solche Studien berücksichtigt, in denen mit probiotischen Kulturen behandelt wurde. |
| Zielkriterium  | durchschnittliche Dauer der Diarrhö (nähere Angaben zur Definition von Diarrhö siehe Anhang)   |
| Anzahl der randomisierten Personen   | mindestens 22 Personen in der Placebogruppe  |
| Studiensuche   |  |
| Datenbank  | The Cochrane Library   |
| Zeitpunkt der Suche  | 05.01.06   |
| Suchvorgang  | „Advanced Search“  |
| Einschränkung der Suche  | „Search All Text“, „Systematic Reviews“, „Date Range: 1960- 2006“  |
| Einschränkung der Ergebnisse   | „Restricted to Reviews“  |
| Suchterm   | acut* NEAR/5 Diarrhö* AND placeb*  |
| Ergebnis der Suche   | 13 Reviews   |
| Ergebnisse mit passendem Titel   | 4 Reviews  |
| Ergebnisse mit passenden Studien   | 1 Review [136]   |
| Passende Studien   | 3 Studien [140-142]  |

|  |  |
|--|--|
| Matching-Kriterien zu <b>Bonne 2003</b> [58] |  |
| Erkrankung                                   | <b>generalisierte Angststörung</b> (klassifiziert nach DSM-IV)             |
| Klientel                                     | Erwachsene ohne weitere DSM-IV-Diagnosen der Achse 1                       |
| Studiendauer                                 | 4 bis 6 Wochen   |
| Behandlung                                   | keine speziellen Vorgaben  |
| Zielkriterium                                | Reduktion der Punkte auf der „Hamilton Rating Scale for Anxiety“ (HAM-A)   |
| Anzahl der randomisierten Personen           | mindestens 55 Personen in der Placebogruppe                                |
| Studiensuche                                 |  |
| Datenbank                                    | The Cochrane Library   |
| Zeitpunkt der Suche                          | 16.01.06   |
| Suchvorgang                                  | „Advanced Search“  |
| Einschränkung der Suche                      | „Search All Text“, „Record Title“, „Systematic Reviews“                    |
| Einschränkung der Ergebnisse                 | „Restricted to Reviews“  |
| Suchterm                                     | HAM-A („Search All Text“), „generalized anxiety disorder“ („Record Title“) |
| Ergebnis der Suche                           | 1 Review   |
| Ergebnisse mit passendem Titel               | 1 Review   |
| Ergebnisse mit passenden Studien             | 1 Review [143]   |
| Passende Studien                             | 3 Studien [89, 144, 145]   |

|  |   |
|--|---|
| Matching-Kriterien zu <b>Carlini 1987</b> [59] |   |
| Erkrankung                                     | primäre <b>Insomnie</b> (klassifiziert nach DSM-IV) |
| Klientel                                       | Erwachsene  |
| Studiendauer                                   | 1 Woche bis 2 Monate                                |
| Behandlung                                     | keine speziellen Vorgaben                           |
| Zielkriterium                                  | subjektive Einschlafdauer                           |
| Anzahl der randomisierten Personen             | mindestens 81 Personen in der Placebogruppe         |
| Studiensuche                                   |   |
| Datenbank                                      | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                            | 06.03.06  |
| Einschränkung der Suche                        | Medline, „Humans“ „Default Tag: Title/Abstract“     |
| Suchterm                                       | „primary insomnia“ AND placeb* AND quality          |
| Ergebnis der Suche                             | 10 Studien  |
| Ergebnisse mit passendem Titel                 | 6 Studien   |
| Passende Studien                               | 3 Studien [146-148]                                 |

|   |  |
|---|--|
| Matching-Kriterien zu <b>Straumsheim 2000</b> [60], <b>Walach 1997</b> [61], <b>Whitmarsh 1997</b> [62], <b>Brigo 1987</b> [63, 64] |  |
| Erkrankung  | <b>Migräne</b> (Klassifikationskriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft [149])              |
| Klientel  | Jugendliche und Erwachsene mit einfacher oder klassischer Migräne  |
| Studiendauer  | Brigo: 8 bis 18 Wochen, Walach: 8 bis 16 Wochen, Whitmarsch: 2 bis 4 Monate, Straumsheim: 2 bis 5 Monate |
| Behandlung  | Migräneprophylaxe, Medikamente zur Akuttherapie gestattet  |
| Zielkriterium   | durchschnittliche Reduktion der Anfallshäufigkeit  |
| Anzahl der randomisierten Personen  | mindestens 115 Personen in der Placebogruppe   |
| Studiensuche  |  |
| Datenbank   | The Cochrane Library   |
| Zeitpunkt der Suche   | 14.12.05   |
| Suchvorgang   | „Advanced Search“  |
| Einschränkung der Suche   | „Search All Text“, „Systematic Reviews“, „Date Range: 1990-2005“   |
| Einschränkung der Ergebnisse  | „Restricted to Reviews“  |
| Suchterm  | migrain* AND placeb*   |
| Ergebnis der Suche  | 44 Reviews   |
| Ergebnisse mit passendem Titel  | 3 Reviews  |
| Ergebnisse mit passenden Studien  | 1 Review [150]   |
| Passende Studien  | 3 Studien [151-153]  |

|   |   |
|---|---|
| Matching-Kriterien zu <b>Jacobs 2005</b> [65] |   |
| Erkrankung                                    | Beschwerden aufgrund von <b>Östrogenmangel</b>  |
| Klientel                                      | Frauen mit Östrogenmangel (Ursache physiologischer, medikamentöser oder operativer Natur) |
| Studiendauer                                  | 6 bis 18 Monate   |
| Behandlung                                    | keine speziellen Vorgaben   |
| Zielkriterium                                 | Schweregrad der Flush-Symptomatik   |
| Anzahl der randomisierten Personen            | mindestens 25 Personen in der Placebogruppe   |
| Studiensuche                                  |   |
| Datenbank                                     | The Cochrane Library  |
| Zeitpunkt der Suche                           | 28.01.06  |
| Suchvorgang                                   | „Advanced Search“   |
| Einschränkung der Suche                       | „Search in Abstract“, „Systematic Reviews“  |
| Einschränkung der Ergebnisse                  | „Restrict to Reviews“   |

|   |  |
|---|--|
| Suchterm  | cancer AND placeb* AND estroge*  |
| Ergebnis der Suche                              | 37 Reviews   |
| Ergebnisse mit passendem Titel                  | 1 Review   |
| Ergebnisse mit passenden Studien                | 1 Review [154]   |
| Passende Studien                                | 3 Studien [155-157]  |
| <b>Matching-Kriterien zu Thompson 2005 [33]</b> |  |
| Erkrankung                                      | Beschwerden aufgrund von Östrogenmangel  |
| Klientel  | postmenopausale Frauen (Ursache physiologischer, medikamentöser oder operativer Natur) |
| Studiendauer                                    | 8 Wochen - 6 Monate  |
| Behandlung                                      | Medikamenteneinnahme oral  |
| Zielkriterium                                   | Depression   |
| Anzahl der randomisierten Personen              | mindestens 18 Personen in der Placebogruppe  |
| <b>Studiensuche 1</b>                           |  |
| Datenbank                                       | PubMed   |
| Zeitpunkt der Suche                             | 06.02.06   |
| Einschränkung der Suche                         | Medline, „Humans“ „Default Tag: Title/Abstract“  |
| Suchterm  | postmenopaus* AND depressio* AND placeb* AND Beck                                      |
| Ergebnis der Suche                              | 7 Studien  |
| Ergebnisse mit passendem Titel                  | 3 Studien  |
| Passende Studien                                | 2 Studien [158, 159]   |
| <b>Studiensuche 2</b>                           |  |
| Datenbank                                       | PubMed   |
| Zeitpunkt der Suche                             | 06.02.06   |
| Einschränkung der Suche                         | Medline, „Humans“ „Default Tag: Title/Abstract“  |
| Suchterm  | postmenopaus* AND depressio* AND placeb*   |
| Ergebnis der Suche                              | 46 Studien   |
| Ergebnisse mit passendem Titel und Abstract     | 9 Studien  |
| Passende Studien                                | 1 Studie [160]   |

|  |   |
|--|---|
| <b>Matching-Kriterien zu Chapman 1994 [66]</b> |   |
| Erkrankung                                     | <b>Prämenstruelles Syndrom (PMS)</b>  |
| Klientel                                       | Frauen mit der Diagnose PMS oder PMDD (premenstrual dysphoric disorder)   |
| Studiendauer                                   | 1-3 Zyklen  |
| Behandlung                                     | keine speziellen Vorgaben   |
| Zielkriterium                                  | Prozentzahl der Patientinnen mit einer Reduktion des jeweiligen Symptomenscores um mindestens 50%   |
| Anzahl der randomisierten Personen             | mindestens 55 Personen in der Placebogruppe   |
| <b>Studiensuche 1</b>                          |   |
| Datenbank                                      | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                            | 11.01.06  |
| Einschränkung der Suche                        | Medline, „Humans“   |
| Suchterm                                       | “PMS” AND placeb* AND “50%”   |
| Ergebnis der Suche                             | 19 Studien  |
| Ergebnisse mit passendem Titel                 | 6 Studien, wobei eine dieser Studien [161] auf 4 weitere Studien verwies, von denen eine [162] hier verwendet wurde und eine weitere [163] im folgenden Studienbündel (Yakir 1994 [67, 68]) |
| passende Studien                               | 2 Studien [161, 162]  |
| <b>Studiensuche 2</b>                          |   |
| Datenbank                                      | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                            | 21.01.06  |
| Einschränkung der Suche                        | Medline, „Search by Author“ (Da Frau Freeman die einzige Autorin zu sein schien, die ein vergleichbares Zielkriterium verwendete, wurde gezielt nach Studien von ihr gesucht.)              |

|  |  |
|--|--|
| Suchterm   | “Freeman EW”   |
| Ergebnis der Suche                               | 84 Studien   |
| passende Studien                                 | 1 Studie [164] (Die Suchergebnisse wurden nach Erscheinungsjahr sortiert und mit den jüngsten Studien beginnend auf die Matching-Kriterien überprüft. Die erste passende und damit die aktuellste passende Studie wurde extrahiert.) |
| Matching-Kriterien zu <b>Yakir 1994</b> [67, 68] |  |
| Erkrankung                                       | Prämenstruelles Syndrom (PMS)  |
| Klientel   | Frauen im Alter von 18 bis 50 Jahren, psychiatrische Begleiterkrankungen ausgeschlossen  |
| Studiendauer                                     | 2 - 3 Zyklen   |
| Behandlung                                       | keine speziellen Vorgaben  |
| Zielkriterium                                    | Reduktion der Punktzahl im Menstrual Distress Questionnaire (in Prozent)   |
| Anzahl der randomisierten Personen               | mindestens 16 Personen in der Placebogruppe  |
| Studiensuche 1                                   |  |
| Datenbank  | The Cochrane Library   |
| Zeitpunkt der Suche                              | 11.01.06   |
| Suchvorgang                                      | „Advanced Search“  |
| Einschränkung der Suche                          | „Search All Text“, „Systematic Reviews“, „Date Range: 1800 - 2006“   |
| Einschränkung der Ergebnisse                     | „Restricted to Reviews“  |
| Suchterm   | “PMS” AND placeb*  |
| Ergebnis der Suche                               | 9 Reviews  |
| Ergebnisse mit passendem Titel                   | 1 Review   |
| Ergebnisse mit passenden Studien                 | 1 Review [165, 166]  |
| Passende Studien                                 | 1 Studie [166]   |
| Studiensuche 2                                   |  |
| Datenbank  | PubMed   |
| Zeitpunkt der Suche                              | 11.01.06   |
| Einschränkung der Suche                          | Medline, „Humans“  |
| Suchterm   | “PMS” AND placeb* AND Moos*  |
| Ergebnis der Suche                               | 3 Studien  |
| Ergebnisse mit passendem Titel                   | 2 Studien  |
| passende Studien                                 | 1 Studie [167]   |
| Studiensuche 3                                   |  |
| Details zur Suche                                | siehe Chapman 1994 (Studiensuche 1)  |
| Passende Studien                                 | 1 Studie [163]   |

|  |  |
|--|--|
| Matching-Kriterien zu <b>de Lange de Klerk 1994</b> [70] |  |
| Erkrankung   | <b>rezidivierende Infektionen der oberen Luftwege</b> (in der Homöopathiestudie wurde auch eine Otitis hierzu gezählt, daher wurde es für akzeptable erachtet, dass eine der konventionellen Studien sich mit Otitis media-Patienten befasste) |
| Klientel   | Kinder im Alter von 7 Monaten bis 12 Jahren, wobei der Mittelwert bzw. Median in den aufgenommenen Studien jeweils zwischen 2 und 6 Jahren lag.  |
| Studiendauer   | 4 - 12 Monate (nähere Informationen hierzu befinden sich im Anhang)  |
| Behandlung   | keine Zusatzmedikation gestattet   |
| Zielkriterium  | Prozentzahl an Kindern, die von der Behandlung profitierten (eine Reduktion der Zahl an Infekten bzw. Antibiotikakuren verzeichnen konnten)  |
| Anzahl der randomisierten Personen                       | mindestens 14 Personen in der Placebogruppe  |

|   |   |
|---|---|
| <b>Studiensuche 1</b>                       |   |
| Datenbank                                   | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                         | 10.02.06  |
| Einschränkung der Suche                     | Medline, „Humans“, „Default Tag: Title/Abstract“  |
| Suchterm                                    | child* AND recurrent AND (cold OR colds OR “respiratory tract infections”) AND placeb* AND antibiot*  |
| Ergebnis der Suche                          | 8 Studien   |
| Ergebnisse mit passendem Titel              | 7 Studien   |
| Passende Studien                            | 2 Studien [168, 169]  |
| <b>Studiensuche 2</b>                       |   |
| Datenbank                                   | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                         | 10.02.06  |
| Einschränkung der Suche                     | Medline, „Humans“, “Default Tag: Title/Abstract“  |
| Suchterm                                    | child* AND recurrent AND (cold OR colds OR “respiratory tract infections” OR pharyngitis OR tonsillitis OR sinusitis OR otitis) AND placeb* AND antibiot* |
| Ergebnis der Suche                          | 17 Studien  |
| Ergebnisse mit passendem Titel und Abstract | 8 Studien   |
| Passende Studien                            | 1 Studie [170]  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Matching-Kriterien zu Fisher 2001 [71] und Gibson 1980 [73]</b> |   |
| Erkrankung   | <b>rheumatoide Arthritis</b> verifiziert nach den ARA-Kriterien [105]                     |
| Klientel   | Erwachsene mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer zwischen 7 und 15 Jahren         |
| Studiendauer   | 12-16 Wochen  |
| Behandlung   | Eine bestehende antiinflammatorische Medikation wurde beibehalten (konstante Dosis).      |
| Zielkriterium  | durchschnittliche Schmerzreduktion (VAS)  |
| Anzahl der randomisierten Personen                                 | mindestens 26 Personen in der Placebogruppe   |
| <b>Studiensuche</b>  |   |
| Datenbank  | The Cochrane Library  |
| Zeitpunkt der Suche  | 6.-9.12.05  |
| Suchvorgang  | „Advanced Search“   |
| Einschränkung der Suche  | „Search All Text“, „Systematic Reviews“, „Date Range: 1998-2005“                          |
| Einschränkung der Ergebnisse                                       | „Restricted to Reviews“   |
| Suchterm   | (rheumatoi* AND arthritis) AND placeb* NOT acupunctu*                                     |
| Ergebnis der Suche   | 119 Reviews   |
| Ergebnisse mit passendem Titel                                     | 17 Reviews  |
| Ergebnisse mit passenden Studien                                   | 3 Reviews [171-173]   |
| Passende Studien   | 3 Studien [174-176]   |
| <b>Matching-Kriterien zu Andrade 1991 [72]</b>                     |   |
| Erkrankung   | rheumatoide Arthritis verifiziert nach den ARA-[105] oder ACR-Kriterien [177]             |
| Klientel   | Erwachsene mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer zwischen 5 und 12 Jahren         |
| Studiendauer   | 24 Wochen   |
| Behandlung   | Eine bestehende antiinflammatorische Medikation wurde beibehalten (konstante Dosis).      |
| Zielkriterium  | durchschnittliche Reduktion des „Ritchie Index“ [104] bzw. des „Tender Joint Count“ [178] |
| Anzahl der randomisierten Personen                                 | mindestens 62 Personen in der Placebogruppe   |
| <b>Studiensuche</b>  |   |
| Datenbank  | The Cochrane Library  |
| Zeitpunkt der Suche  | 6.-9.12.05  |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Suchvorgang                      | „Advanced Search“  |
| Einschränkung der Suche          | „Search All Text“, „Systematic Reviews“, „Date Range: 2002-2005“ |
| Einschränkung der Ergebnisse     | „Restricted to Reviews“  |
| Suchterm                         | (rheumatoi* AND arthritis) AND placeb* NOT acupunctu*            |
| Ergebnis der Suche               | 76 Reviews   |
| Ergebnisse mit passendem Titel   | 8 Reviews  |
| Ergebnisse mit passenden Studien | 2 Reviews [179, 180]   |
| Passende Studien                 | 3 Studien [181-183]  |

|  |  |
|--|--|
| Matching-Kriterien zu <b>Kainz 1996</b> [74] |  |
| Erkrankung                                   | Warzen auf Händen und/oder Füßen ( <b>Verrucae vulgaris/plantaris</b> )  |
| Klientel                                     | Kinder und Erwachsene  |
| Studiendauer                                 | 6 – 10 Wochen  |
| Behandlung                                   | topische oder orale Therapie, keine Rechts-Links-Studien (simultane Behandlung mit Verum und Placebo bei Befall von mehr als einer Region) |
| Zielkriterium                                | Anzahl der Patienten, bei denen am Ende der Laufzeit, kein Anzeichen von Warzen mehr bestand (Remission)                                   |
| Anzahl der randomisierten Personen           | mindestens 20 Personen in der Placebogruppe  |
| Studiensuche                                 |  |
| Datenbank                                    | The Cochrane Library   |
| Zeitpunkt der Suche                          | 16.02.06   |
| Suchvorgang                                  | „Advanced Search“  |
| Einschränkung der Suche                      | „Search All Text“, „Systematic Reviews“  |
| Einschränkung der Ergebnisse                 | „Restricted to Reviews“  |
| Suchterm                                     | warts AND (child OR children OR kids) AND placeb* AND (hand OR hands)  |
| Ergebnis der Suche                           | 2 Reviews  |
| Ergebnisse mit passendem Titel               | 1 Review   |
| Ergebnisse mit passenden Studien             | 1 Review [184]   |
| Passende Studien                             | 3 Studien [185-187]  |

|   |   |
|---|---|
| Matching-Kriterien zu <b>Lökken 1995</b> [75] |   |
| Erkrankung                                    | postoperative Beschwerden nach <b>Weisheitszahnextraktion</b>                                   |
| Klientel                                      | Jugendliche und Erwachsene  |
| Studiendauer                                  | 2 - 4 Tage  |
| Behandlung                                    | orale Medikamenteneinnahme  |
| Zielkriterium                                 | Trismus (definiert als Verminderung der Öffnungsfähigkeit des Mundes, angegeben in Millimetern) |
| Anzahl der randomisierten Personen            | initial mindestens 20 Patienten in der Placebogruppe  |
| Studiensuche                                  |   |
| Datenbank                                     | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                           | 16.02.06  |
| Einschränkung der Suche                       | Medline, „Humans“, „Default Tag: Title/Abstract“  |
| Suchterm                                      | ("impacted wisdom teeth" OR "impacted third molars") AND trismus AND placeb*                    |
| Ergebnis der Suche                            | 8 Studien   |
| Ergebnisse mit passendem Titel                | 7 Studien   |
| Passende Studien                              | 3 Studien [188, 189] (zwei Studien in einem Artikel)  |

|   |  |
|---|--|
| Matching-Kriterien zu <b>Kuzeff 1998</b> [76] |  |
|---|--|

|   |  |
|---|--|
| Erkrankung                                  | keine Vorgaben   |
| Klientel                                    | Kinder und Erwachsene im Alter von 9 bis 70 Jahren, Patienten mit malignen Erkrankungen, psychotropen Medikamenten oder Notfällen ausgeschlossen |
| Studiendauer                                | 3 Tage - 4 Wochen mit Vorzug gegenüber Studien kürzerer Studiendauer   |
| Behandlung                                  | keine speziellen Vorgaben  |
| Zielkriterium                               | psychisches bzw. emotionales <b>Wohlbefinden</b>   |
| Anzahl der randomisierten Personen          | mindestens 10 Personen in der Placebogruppe  |
| Studiensuche 1                              |  |
| Datenbank                                   | PubMed   |
| Zeitpunkt der Suche                         | 22.02.06   |
| Einschränkung der Suche                     | Medline, „Humans“, „Default Tag: Title/Abstract“   |
| Suchterm                                    | placeb* AND "VAS" AND "well-being"   |
| Ergebnis der Suche                          | 23 Studien   |
| Ergebnisse mit passendem Titel              | 12 Studien   |
| Passende Studien                            | 1 Studie [190]   |
| Studiensuche 2                              |  |
| Datenbank                                   | PubMed   |
| Zeitpunkt der Suche                         | 14.03.06   |
| Einschränkung der Suche                     | Medline, „Humans“, „Default Tag: Title/Abstract“   |
| Suchterm                                    | placeb* AND "psychological well-being"   |
| Ergebnis der Suche                          | 49 Studien   |
| Ergebnisse mit passendem Titel und Abstract | 10 Studien   |
| Passende Studien                            | 2 Studien [191, 192]   |

#### 4.1.4 Ausgeschlossene Studienbündel

Für drei Homöopathiestudien konnten keine in ihrer Matching-Qualität ausreichenden Studienbündel erstellt werden (Matching-Qualität C). Die Studien wurden daher von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Die einzelnen Gründe für den Ausschluss sind im Folgenden beschrieben:

- Frei 2005 [49]: Bei dieser Studie zum Thema ADHS handelt es sich um eine Relaps-Prevention-Studie (siehe Kapitel 8.5) in der nur (Homöopathie-) Responder mit Placebo behandelt wurden. Diese Tatsache wurde für die Suche nach konventionellen Studien als relevant erachtet [2, 45], hierdurch wurde die Auswahl jedoch stark eingeschränkt. Drei Studien [193-195] wurden extrahiert, aufgrund von Differenzen hinsichtlich der Studiendauer schien das Matching jedoch unzureichend. Weitere Informationen befinden sich im Anhang (siehe Kapitel 8.2.4).
- Chapman 1999 [69]: Dem Design dieser Homöopathiestudie zur Behandlung von leichten Schädelhirntraumata konnte nicht ausreichend entsprochen werden. Die drei ähnlichsten Studien der konventionellen Medizin [196-198] unterschieden sich in ihrer Studiendauer (Tage statt Monate) und ihrem Patienten Klientel (nicht nur Personen mit leichtgradigen Schädelhirntraumata) stark, hinzu kam, dass das Ergebnis im Zielkriterium Gedächtnisleistung, dem einzigen Parameter zu dem vergleichbare Studien verfügbar waren, von Chapman in seiner Reliabilität angezweifelt wurde, da es nur eine geringe Korrelation zu den Ergebnissen der anderen Zielparameter aufwies.

- Solanki 1995 [55]: Für diese Studie zum Thema Diarrhö (bei Amöbiasis und Giardiasis) konnten keine konventionellen Studien mit ähnlicher Studiendauer identifiziert werden. In den extrahierten Studien [199-201] wurde statt mehrere Monate nur einige Tage behandelt.



## 4.2 Ausgewertete Studien

### 4.2.1 Übersicht der gesammelten Daten

85 Studien (25 Homöopathiestudien und 60 Studien der konventionellen Medizin) wurden für die statistische Analyse ausgewählt. Ihre Daten wurden standardisiert erfasst, dabei wurden die Größen der Placeboeffekte exakt aus den Originalpublikationen übernommen. Aus Gründen der verbesserten Übersichtlichkeit werden sie in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 4) einheitlich auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt.

Tabelle 4: Qualität, Patientenzahlen und Placeboeffekte in den eingeschlossenen Studien

| Studie                                | Qualität | Patientenzahl   | ITT  | Studiendauer        | Indikation und Zielkriterium                                  | Placeboeffekt |
|---------------------------------------|----------|-----------------|------|---------------------|---|---------------|
| <b>McDavid 1994</b> [46]              | 3, A     | 15 / 18 ?       | nein | 4 Monate            | <b>Akne vulgaris:</b> Patienten mit subjektiver Besserung     | <b>73,3%</b>  |
| Thiboutot 2001 [119]                  | 5        | 173 (117) / 176 | ja   | 6 Zyklen            |   | 73,0%         |
| Lucky 1997 [120]                      | 5        | 81 / 129        | nein | 6 Zyklen            |   | 71,0%         |
| Redmond 1997 [121]                    | 5        | 80 / 124        | nein | 6 Zyklen            |   | 47,5%         |
| <b>Jacobs 2001</b> [47]               | 5, A     | 39 / 39         | ja   | 5 Tage              | <b>Akute Otitis media:</b> Patienten ohne Therapieversagen    | <b>69,2%</b>  |
| Damoiseaux 2000 [124]                 | 5        | 123 / 123       | nein | 3-4 Tage            |   | 27,6%         |
| Appelman 1991 [122, 123]              | 5        | 54 / 56         | nein | 3 Tage              |   | 81,5%         |
| Burke 1991 [125, 202]                 | 5        | 114 / 118       | ja   | 4-7 Tage            |   | 74,6%         |
| <b>Siebenwirth 2002</b> [48]          | 3, A     | 14 / 14         | ja   | 12 Wochen           | <b>Atopische Dermatitis:</b> Grad der Besserung               | <b>14,5%</b>  |
| Stainer 2005 [126]                    | 5        | 56 / 56         | ja   | 12 Wochen           |   | 18,8%         |
| Weston 2005 [127]                     | 5        | 27 / 28         | nein | 8-16 Wochen         |   | 22,4%         |
| Lintu 2001 [128]                      | 3        | 34 ? / 40       | nein | 3 Monate            |   | 21,4%         |
| <b>Jacobs 2005</b> [50]               | 5, B     | 21 / 21         | ja   | 18 Wochen           | <b>ADHS:</b> Grad der Besserung                               | <b>12,4%</b>  |
| Weiss 2005 [130]                      | 4        | 51 (48) / 52    | ja   | 7 Wochen            |   | 5,5%          |
| Spencer 2002a [129]                   | 4        | 54 (47) / 62    | ja   | 9 Wochen            |   | 9,1%          |
| Spencer 2002b [129]                   | 4        | 60 (45) / 62    | ja   | 9 Wochen            |   | 8,0%          |
| <b>Weatherley-Jones 2002</b> [51, 52] | 3, 5, A  | 43 / 50         | ja   | 7 Monate            | <b>Chronisches Müdigkeitssyndrom:</b> physischer Kraftzuwachs | <b>7,3%</b>   |
| Blacker 2004 [131]                    | 4        | 79 / 82         | ja   | 16 Wochen           |   | 7,9%          |
| Blockmans 2003 [132]                  | 5        | 75 / 80         | nein | 3 Monate            |   | 16,7%         |
| Peterson 1990 [133]                   | 5        | 14 / 15         | nein | 150 Tage (5 Monate) |   | -21,6%        |
| <b>Jacobs 2000</b> [53, 54]           | 5, B     | 52 / 57         | nein | 5 Tage              | <b>Diarrhö:</b> Heilungszahl                                  | <b>39,5%</b>  |
| Rosenfeldt 2002a [137]                | 3        | 39 / 43 ?       | ?    | 5 Tage              |   | 66,7%         |
| Okhuysen 1989 [138]                   | 3        | 87 / 95         | ja   | 5 Tage              |   | 54,0%         |
| de Gracia Olarte 1974 [139]           | 3        | 66 / 140        | ?    | 5 Tage              |   | 80,3%         |
| <b>Jacobs 1994</b> [54, 56]           | 5, 5, B  | 41 / 44         | nein | 5 Tage              | Diarrhö: Verkürzung der Krankheitsdauer                       | <b>30,9%</b>  |
| <b>Jacobs 1993</b> [54, 57]           | 4, 5, B  | 17 / 17         | nein | 5 Tage              |   | <b>45,5%</b>  |
| Guandalini 2000 [140]                 | 4        | 140 / 140       | ?    | 7 Tage              |   | 45,5%         |
| Shornikova 1997b [141]                | 3        | 25 / 32 ?       | ?    | 5 Tage              |   | 54,5%         |

| Studie                             | Qualität | Patientenzahl    | ITT  | Studiendauer    | Indikation und Zielkriterium                                 | Placeboeffekt  |              |
|------------------------------------|----------|------------------|------|-----------------|--|--|--------------|
| Shornikova 1997c [142]             | 4        | 21 / 22          | ?    | 5 Tage          |  | 47,3%  |              |
| <b>Bonne 2003</b> [58]             | 4, A     | 20 / 22          | ja   | 5 Wochen        | <b>Generalisierte Angststörung:</b> Grad der Besserung       | <b>33,6%</b>   |              |
| Pollack 2001 [144]                 | 3        | 163 / 166 ?      | ja   | 5 Wochen        |  | 41,5%  |              |
| Davidson 1999a [89]                | 3        | 98 / 106 ?       | ja   | 4 - 6 Wochen    |  | 33,5%  |              |
| Rickels 1993 [145]                 | 5        | 47 / 55          | nein | 4 Wochen        |  | 30,8%  |              |
| <b>Carlini 1987</b> [59]           | 3, B     | 15 ? / 19        | nein | 45 Tage         | <b>Insomnie:</b> Reduktion der Einschlafdauer                | <b>66,7%</b> (M)   |              |
| Zammit 2004 [146]                  | 3        | 99 (94) / 99     | ja   | 43 bzw. 44 Tage |  | 25,0% (M)  |              |
| Krystal 2003 [147]                 | 3        | 195 (109) / 196  | ja   | 1 - 2 Monate    |  | 33,3% (M)  |              |
| Walsh 2000 [148]                   | 5        | 74 / 81          | nein | 5 - 6 Wochen    |  | 26,6%  |              |
| <b>Straumsheim 2000</b> [60]       | 4, A     | 33 / 36 ?        | nein | 3 Monate        |  | <b>Migräne:</b> Reduktion der Anfallshäufigkeit                              | <b>32,7%</b> |
| <b>Walach 1997</b> [61]            | 5, B     | 37 / 37          | ja   | 12 Wochen       | <b>8,3%</b> (M)  |  |              |
| <b>Whitmarsh 1997</b> [62]         | 4, A     | 30 / 31          | nein | 3 Monate        | <b>16,5%</b>   |  |              |
| <b>Brigo 1987</b> [63, 64]         | 5, 5, A  | 30 / 30          | nein | 8 - 16 Wochen   | <b>20,2%</b>   |  |              |
| Brandes 2004 [151]                 | 5        | 114 / 120        | ja   | 12 Wochen       | 14,3%  |  |              |
| Silberstein 2004 [152]             | 5        | 115 / 117        | ja   | 3 Monate        | 16,1%  |  |              |
| Freitag 2002 [153]                 | 5        | 115 / 115        | ja   | 12 Wochen       | 14,3%  |  |              |
| <b>Jacobs 2005</b> [65]            | 5, A     | 27 / 27          | ja   | 12 Monate       | <b>Östrogenmangel:</b> Reduktion der Flush-Intensität        |  | <b>9,2%</b>  |
| Bech 1998 [155]                    | 3        | 37 / 37          | nein | 12 Monate       |  |  | -14,3%       |
| Chung 1996 [154, 156]              | 5        | 40 / 40          | nein | 6 Monate        |  |  | 20,4%        |
| Blumel 1994 [157]                  | 3        | 23 / 25          | nein | 6 Monate        |  | 47,2%  |              |
| <b>Thompson 2005</b> [33]          | 5, A     | 25 (22) / 25     | ja   | 4-16 Wochen     | <b>Östrogenmangel:</b> Reduktion der depressiven Symptomatik | <b>14,8%</b>   |              |
| Nickelsen 1999 [160]               | 3        | 48 ? (44 ?) / 48 | ja   | 1- 6 Monate     |  | -1,2%  |              |
| Polo-Kantola 1998 [158]            | 5        | 63 / 71          | nein | 3 Monate        |  | 7,1%   |              |
| Ditkoff 1991 [159]                 | 4        | 18 ? / 18 ?      | ?    | 3 Monate        |  | -23,2%   |              |
| <b>Chapman 1994</b> [66]           | 5, A     | 19 / 21          | nein | 1-2 Zyklen      |  | <b>PMS:</b> Patienten mit Reduktion des PMS-Scores um mindestens 50%         | <b>47,4%</b> |
| Freeman 2004 [164]                 | 5        | 50 (43) / 55     | ja   | 3 Zyklen        | 36,0%  |  |              |
| Freeman 1999 [161]                 | 3        | 101 / 101        | ja   | 2 Zyklen        | 21,8%  |  |              |
| Freeman 1995 [162]                 | 3        | 44 / 55          | ?    | 3 Monate        | 30,0%  |  |              |
| <b>Yakir 1994</b> [67, 68]         | 3, 5, A  | 8 / 10           | nein | 3 Monate        | <b>PMS:</b> Grad der Besserung                               | <b>10,5%</b>   |              |
| Facchinetti 1991 [167]             | 3        | 14 / 16 ?        | nein | 2 Zyklen        |  | -2,3%  |              |
| Veeninga 1990 [166]                | 3        | 20 / 20          | nein | 2 Zyklen        |  | 57,1%  |              |
| Magos 1986 [163]                   | 5        | 28 ? / 35        | nein | 2 - 4 Monate    |  | 12,9%  |              |
| <b>de Lange de Klerk 1994</b> [70] | 5, A     | 84 / 84          | ja   | 12 Monate       |  | <b>Rezid. Infekte der oberen Luftwege:</b> Patienten mit reduz. Anfälligkeit | <b>25,0%</b> |
| Litzman 1999 [168]                 | 3        | 41 / 51          | nein | 6 Monate        |  |  | 61,0%        |
| Mandel 1996 [170]                  | 3        | 51 / 54          | ja   | 12 Monate       | 11,8%  |  |              |
| De Loore 1979 [169]                | 3        | 14 / 14          | nein | 4 Monate        | 50,0%  |  |              |
| <b>Fisher 2001</b> [71]            | 4, A     | 58 / 112         | nein | 3 Monate        | <b>Rheum. Arthritis:</b> Grad der Schmerzreduktion           | <b>23,4%</b>   |              |
| <b>Gibson 1980</b> [73]            | 3, A     | 21 / 23          | nein | 3 Monate        |  | <b>0,9%</b>  |              |
| Simon 1999 [174]                   | 5        | 231 / 231        | ja   | 12 Wochen       |  | 13,5%  |              |
| Dougados 1988 [175]                | 4        | 24 / 26          | ?    | 16 Wochen       |  | -8,9%  |              |
| Bombardier 1986 [176]              | 4        | 149 / ?          | ?    | 3 Monate        |  | 15,1%  |              |
| <b>Andrade 1991</b> [72]           | 4, A     | 16 / 21          | nein | 6 Monate        |  | <b>25,0%</b>   |              |
| Weinblatt 2003 [181]               | 4        | 62 / 62          | ja   | 24 Wochen       |  | 18,5%  |              |

| Studie                  | Qualität | Patientenzahl | ITT  | Studiendauer | Indikation und Zielkriterium   | Placeboeffekt                   |
|-------------------------|----------|---------------|------|--------------|--|---------------------------------|
| Smolen 1999 [182]       | 5        | 91 / 92       | ja   | 24 Wochen    |  | 26,4%                           |
| Mladenovic 1995 [183]   | 4        | 102 / 102     | ja   | 24 Wochen    |  | 26,2%                           |
| <b>Kainz 1996</b> [74]  | 5, A     | 30 / 33       | nein | 8 Wochen     | <b>Verrucae vulgaris:</b><br>Heilungszahl  | <b>3,3%</b>                     |
| Steele 1988 [185]       | 5        | 28 / 28       | nein | 6 Wochen     |  | 17,9%                           |
| Gibson 1984 [186]       | 3        | 18 / 20       | nein | 8 Wochen     |  | 27,8%                           |
| Schmidt 1981 [187]      | 3        | 26 / 30 ?     | nein | 6 Wochen     |  | 19,2%                           |
| <b>Lökken 1995</b> [75] | 5, B     | 24 / 24       | nein | 3 Tage       |  | <b>Weisheitszahnentfernung:</b> |
| Troullos 1990a [188]    | 3        | 20 ? / 21 ?   | nein | 72 Stunden   | postoperative Mundöffnungsweite  | 56,4%                           |
| Troullos 1990b [188]    | 3        | 14 / 20 ?     | nein | 48 Stunden   |  | 58,4%                           |
| Sisk 1985 [189]         | 4        | 19 / 21 ?     | nein | 72 Stunden   |  | 60,4%                           |
| <b>Kuzeff 1998</b> [76] | 4, B     | 18 ? / 18 ?   | ja   | 1 Woche      | <b>Wohlbefinden:</b> Grad der Besserung des psychischen/ emotionalen Wohlbefindens | <b>2,4%</b>                     |
| Cieza 2003 [190]        | 4        | 32 / 32       | nein | 4 Wochen     |  | -0,2%                           |
| Carroll 2000 [191]      | 3        | 38 / 40       | nein | 28 Tage      |  | -8,5%                           |
| Florkowski 1998 [192]   | 3        | 10 ? / 10 ?   | nein | 4 Wochen     |  | 18,9%                           |

### 4.3 Ergebnisse der statistischen Datenanalyse

#### 4.3.1 Primäranalyse

Die Primäranalyse basierte auf 25 Studienbündeln bestehend aus insgesamt 85 Einzelstudien. Bei 13 Studienbündeln (52%) war der Placeboeffekt in der Homöopathiestudie größer als der mittlere Placeboeffekt der konventionellen Studien, bei zwölf Bündeln war er kleiner. Bei sechs Bündeln (24%) betrug die Differenz der Placeboeffektgröße zwischen Homöopathie und konventioneller Medizin weniger als 5%. Bei zehn Bündeln war der Placeboeffekt in der Homöopathiestudie über 5% größer. Bei neun Bündeln war der mittlere Placeboeffekt der konventionellen Studien mehr als 5% größer.

Im Mittel war der Placeboeffekt von 1,6 (+/-1,3) konventionellen Studien pro Bündel kleiner als der Placeboeffekt der entsprechenden Homöopathiestudie und lag damit nur unwesentlich über dem unter der Nullhypothese zu erwartenden Wert von 1,5 (+/-1,1) Studien pro Bündel (Gauß-Test:  $p=0,5312$ , exakter Test:  $p=0,3934$ ).

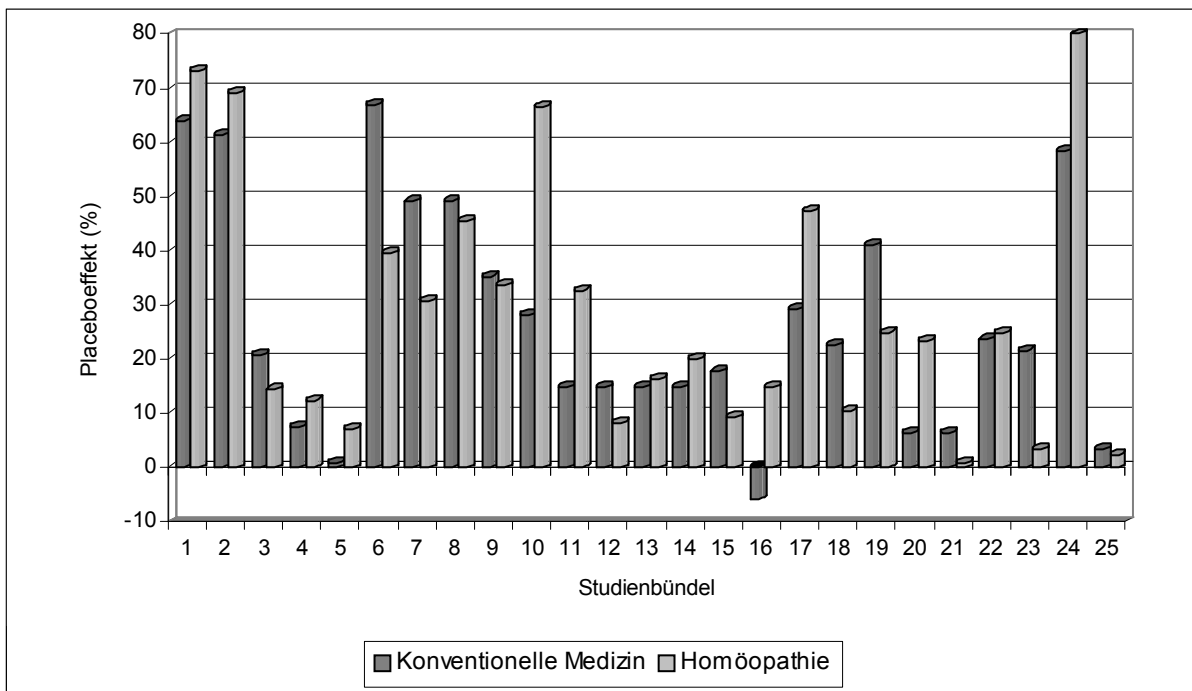


Abbildung 2: Placeboeffekte in den einzelnen Studienbündeln (Homöopathiestudie und Mittelwerte der gematchten konventionellen Studien)

Im Mittel war der Placeboeffekt in Studien der konventionellen Medizin um 1,9 (+/-15,2)% geringer als in den entsprechenden Studien der klassischen Homöopathie. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,5425$ , t-Test).

### 4.3.2 Subgruppenanalysen

Stratifizierung nach Patientenklientel: Eine Auswertung der Stratifizierung nach Geschlecht erwies sich als nicht praktikabel, da in der Regel beide Geschlechter behandelt wurden - nur vier Bündel erlaubten eine eindeutige Geschlechtszuordnung (siehe Kapitel 8.2.5). Hinsichtlich der behandelten Altersgruppen ließen sich jedoch drei Kategorien von Studienbündeln identifizieren:

- Behandlung von Kindern und Jugendlichen
- Behandlung von Erwachsenen
- Behandlung von Teilnehmern unterschiedlichen Alters

Bei Kindern und Jugendlichen fiel der Placeboeffekt insgesamt deutlich größer aus als bei Erwachsenen, besonders in den konventionellen Studien. In dieser Gruppe war der Placeboeffekt von nur 0,8 (+/-1,2) konventionellen Studien je Studienbündel kleiner als der Placeboeffekt in der entsprechenden Homöopathiestudie. Dieser Wert lag deutlich, aber statistisch nicht signifikant unter dem unter der Nullhypothese zu erwartenden Wert von 1,5 (+/-1,1) Studien pro Bündel (Gauß-Test:  $p=0,1439$ ; exakter Test  $p=0,2050$ ). Bei Erwachsenen und Klientel gemischten Alters lag die Zahl der konventionellen Studien mit geringerem Placeboeffekt als in der Homöopathiestudie etwas über dem rein zufällig zu erwartenden Wert, erreichte aber keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Stratifizierung nach Patientenklientel – ordinale Analyse

| Patientenklientel     | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-<br>abw. | asymptotischer p-<br>Wert | exakter p-Wert |
|-----------------------|------------|------------|---------------|---------------------------|----------------|
| Kinder u. Jugendliche | 6          | 0,8        | 1,2           | 0,1439                    | 0,2050         |
| Erwachsene            | 10         | 1,9        | 1,0           | 0,2579                    | 0,3264         |
| gemischt              | 9          | 1,9        | 1,5           | 0,2966                    | 0,2362         |

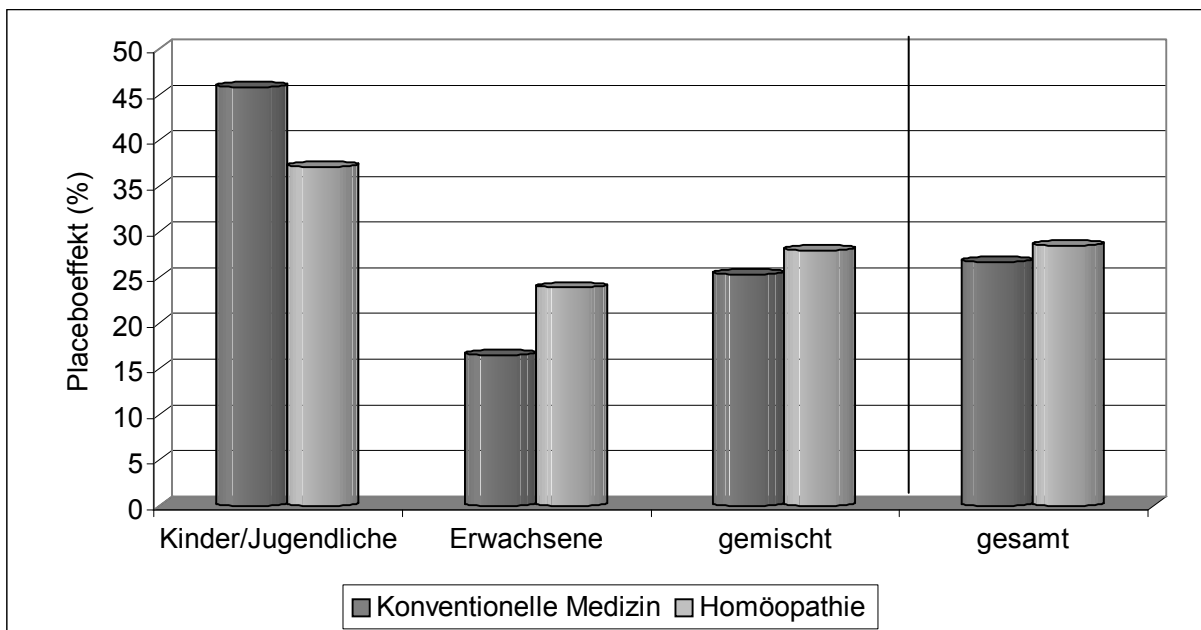


Abbildung 3: Stratifizierung nach Patientenklientel - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin

Der Placeboeffekt in konventionellen Studien betrug bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit durchschnittlich 45,8 (+/-14,0)% fast das Dreifache (siehe Abbildung 3). Die Effektgrößen in Homöopathie und konventioneller Medizin waren mit p-Werten (t-Test) von  $p=0,1878$  bei Kindern und Jugendlichen und  $p=0,1778$  bei den Erwachsenen nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Stratifizierung nach Patientenklientel – Abstandsanalyse

| Patientenklientel     | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | p-Wert (t-Test) |
|-----------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| Kinder u. Jugendliche | 6          | -8,7       | 14,0      | 0,1878          |
| Erwachsene            | 10         | 7,3        | 15,8      | 0,1778          |
| Gemischt              | 9          | 2,9        | 12,8      | 0,5149          |

Stratifizierung nach Erkrankungstyp: Ein Studienbündel wurde ausgeschlossen, da die Zuordnung in chronische oder akute Erkrankung nicht möglich war (siehe Kapitel 8.2.5).

Im Vergleich zu chronischen Erkrankungen fiel der Placeboeffekt bei der Behandlung akuter Erkrankungen insgesamt deutlich größer aus, besonders in den konventionellen Studien. In dieser Gruppe war der Placeboeffekt von nur 0,8 (+/-1,3) konventionellen Studien je Studienbündel kleiner als der Placeboeffekt in der entsprechenden Homöopathiestudie. Dieser Wert lag deutlich, aber statistisch nicht signifikant unter dem unter der Nullhypothese zu erwartenden Wert von 1,5 (+/-1,1) Studien pro Bündel (Gauß-Test:  $p=0,1615$ ; exakter Test  $p=0,2364$ ). Bei der Behandlung chronischer Erkrankungen lag die Zahl der konventionellen Studien mit geringerem Placeboeffekt als in der Homöopathiestudie etwas über dem rein zufällig zu erwartenden Wert, erreichte aber keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Stratifizierung nach Erkrankungstyp – ordinale Analyse

| Erkrankungstyp    | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-<br>abw. | asymptotischer p-<br>Wert | exakter p-Wert |
|-------------------|------------|------------|---------------|---------------------------|----------------|
| akut              | 5          | 0,8        | 1,3           | 0,1615                    | 0,2364         |
| chronisch         | 19         | 1,8        | 1,2           | 0,1824                    | 0,2196         |
| nicht definierbar | 1          | 2,0        | 0             | /                         | /              |

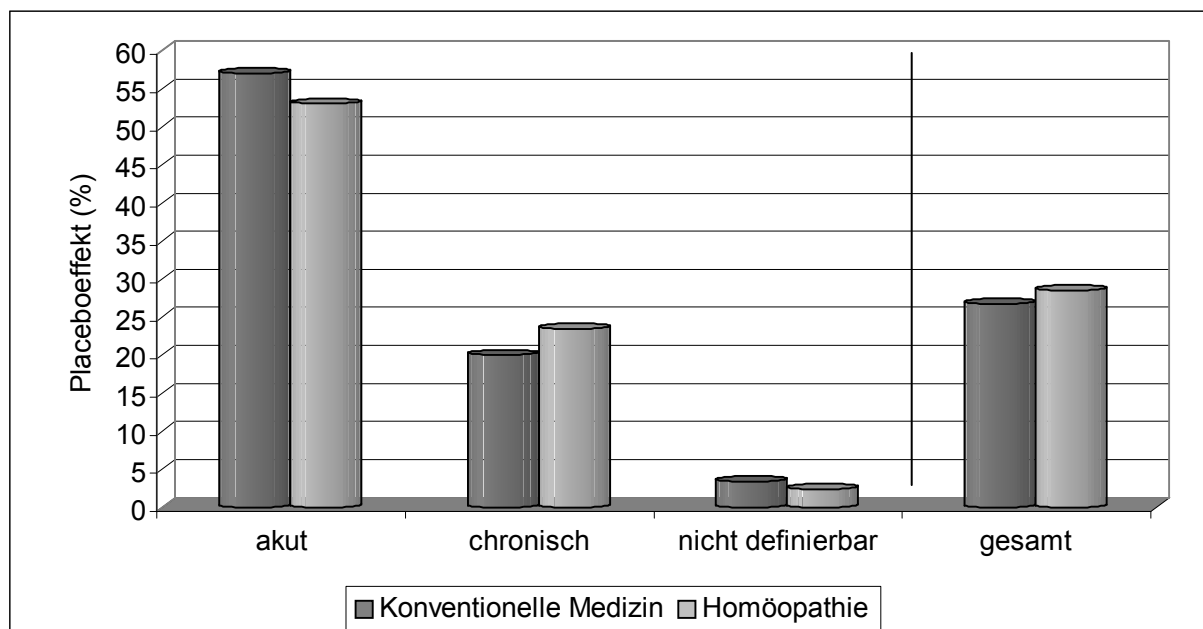


Abbildung 4: Stratifizierung nach Erkrankungstyp - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin

Der Placeboeffekt in konventionellen Studien betrug bei der Behandlung akuter Erkrankungen im Vergleich zu chronischen mit 57,0 (+/-19,7)% fast das Dreifache (siehe Abbildung 4). Die Effektgrößen in Homöopathie und konventioneller Medizin waren mit p-Werten (t-Test) von 0,6774 bei akuten Erkrankungen und 0,2962 bei chronischen nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Stratifizierung nach Erkrankungstyp – Abstandsanalyse

| Erkrankungstyp    | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | p-Wert (t-Test) |
|-------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| akut              | 5          | -3,9       | 19,7      | 0,6774          |
| chronisch         | 19         | 3,6        | 14,4      | 0,2962          |
| nicht definierbar | 1          | -1,0       | 0         | /               |

Stratifizierung nach dem Zielkriterium Schmerz: Im Vergleich zu Studienbündeln mit anderen Zielkriterien fiel der Placeboeffekt im Zielkriterium Schmerz insgesamt deutlich kleiner aus, besonders in den konventionellen Studien. In dieser Gruppe war der Placeboeffekt von 2,0 (+/-1,2) konventionellen Studien je Studienbündel kleiner als der Placeboeffekt in der entsprechenden Homöopathiestudie. Dieser Wert lag deutlich, aber statistisch nicht signifikant über dem unter der Nullhypothese zu erwartenden Wert von 1,5 (+/-1,1) Studien pro Bündel (Gauß-Test: p=0,2899; exakter Test p=0,1788). In Studienbündeln mit anderem Zielkriterium lag die Zahl der

konventionellen Studien mit geringerem Placeboeffekt als in der Homöopathiestudie ähnlich dem Erwartungswert bei 1,5 (+/-1,2) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Stratifizierung nach dem Zielkriterium Schmerz – ordinale Analyse

| Zielkriterium         | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | asymptotischer p-Wert | exakter p-Wert |
|-----------------------|------------|------------|-----------|-----------------------|----------------|
| Schmerz               | 7          | 2,0        | 1,2       | 0,2899                | 0,1788         |
| anderes Zielkriterium | 18         | 1,5        | 1,2       | 1,0000                | 1,0000         |

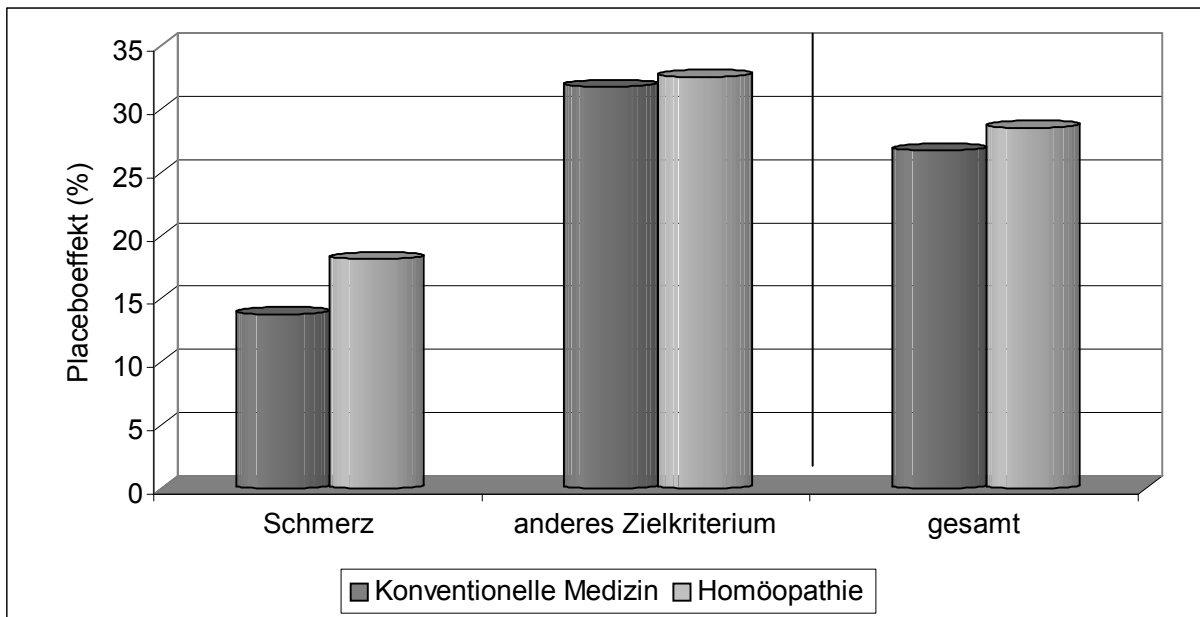


Abbildung 5: Stratifizierung nach dem Zielkriterium Schmerz - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin

Der Placeboeffekt in konventionellen Studien mit dem Zielkriterium Schmerz war im Vergleich zu Studien mit anderen Zielkriterien mit 13,8 (+/-5,4)% nicht einmal halb so groß (siehe Abbildung 5). Die Effektgrößen in Homöopathie und konventioneller Medizin waren mit p-Werten (t-Test) von 0,2832 im Zielkriterium Schmerz und 0,8469 in den anderen Zielkriterien nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Stratifizierung nach dem Zielkriterium Schmerz – Abstandsanalyse

| Zielkriterium         | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | p-Wert (t-Test) |
|-----------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| Schmerz               | 7          | 4,4        | 9,8       | 0,2832          |
| anderes Zielkriterium | 18         | 0,8        | 16,9      | 0,8469          |

Stratifizierung nach Studiendauer: Mit dieser Stratifizierung wurde versucht neben der Quantität (Größe und Häufigkeit) eine Aussage über die Qualität (zeitliche Entwicklung bzw. Haltbarkeit) der Placeboeffekte in Homöopathie und konventioneller Medizin zu treffen. In Studien mit Laufzeiten unter einer Woche fiel der Placeboeffekt insgesamt deutlich größer aus, besonders in den konventionellen Studien wurde dies deutlich. In dieser Gruppe war der Placeboeffekt von nur 0,8 (+/-1,3) konventionellen Studien je Studienbündel kleiner als der Placeboeffekt in der



entsprechenden Homöopathiestudie. Dieser Wert lag deutlich, aber statistisch nicht signifikant unter dem unter der Nullhypothese zu erwartenden Wert von 1,5 (+/-1,1) Studien pro Bündel (Gauß-Test:  $p=0,1615$ ; exakter Test  $p=0,2364$ ). Bei Studien längerer Laufzeiten lag die Zahl der konventionellen Studien mit geringerem Placeboeffekt als in der Homöopathiestudie etwas über dem rein zufällig zu erwartenden Wert, erreichte aber keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Stratifizierung nach Studiendauer – ordinale Analyse

| Studiendauer    | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | asymptotischer p-Wert | exakter p-Wert |
|-----------------|------------|------------|-----------|-----------------------|----------------|
| unter 1 Woche   | 5          | 0,8        | 1,3       | 0,1615                | 0,2364         |
| max. 8 Wochen   | 5          | 2,0        | 1,2       | 0,3173                | 0,4336         |
| max. 12 Wochen  | 3          | 2,3        | 1,2       | 0,1969                | 0,3126         |
| mind. 12 Wochen | 12         | 1,7        | 1,2       | 0,6049                | 0,7016         |

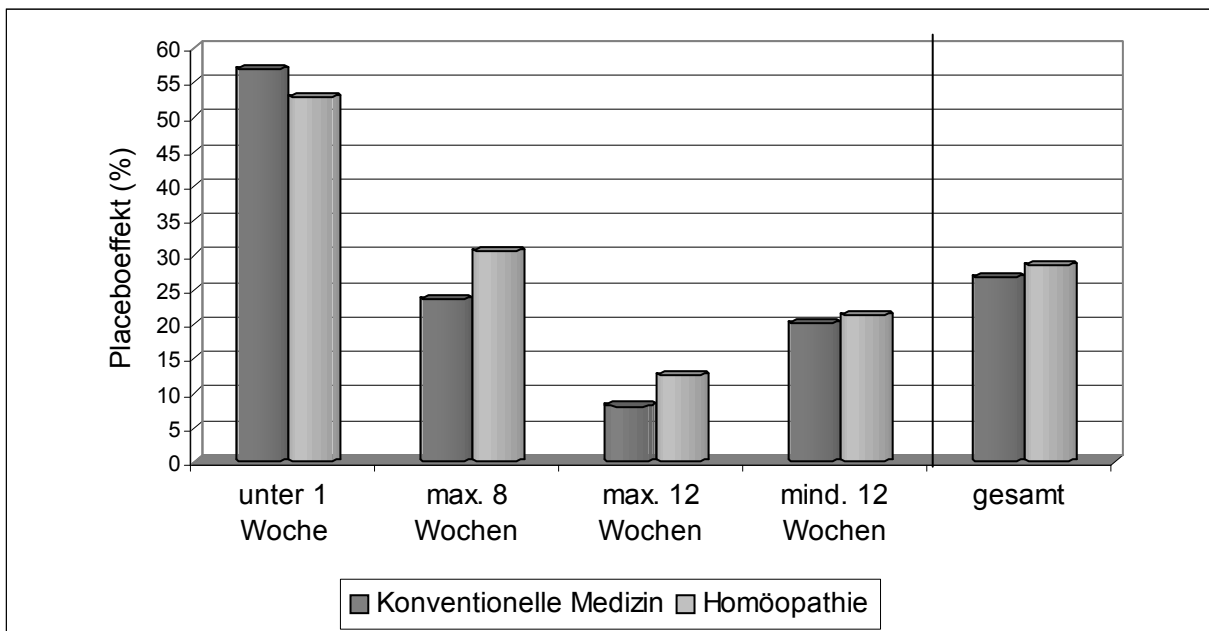


Abbildung 6: Stratifizierung nach Studiendauer - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin

Der Placeboeffekt betrug in konventionellen Studien mit Laufzeiten unter einer Woche im Vergleich zu solchen mit Laufzeiten über zwölf Wochen, mit durchschnittlich 57,0 (+/-19,7)% fast das Dreifache (siehe Abbildung 6). Die Effektgrößen in Homöopathie und konventioneller Medizin waren mit p-Werten (t-Test) von 0,6774 bei sehr kurzen Laufzeiten und 0,6311 bei Laufzeiten über zwölf Wochen nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Stratifizierung nach Studiendauer – Abstandsanalyse

| Studiendauer    | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | p-Wert (t-Test) |
|-----------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| unter 1 Woche   | 5          | -3,9       | 19,7      | 0,6774          |
| max. 8 Wochen   | 5          | 7,0        | 21,7      | 0,5091          |
| max. 12 Wochen  | 3          | 4,5        | 16,3      | 0,6829          |
| mind. 12 Wochen | 12         | 1,5        | 10,6      | 0,6311          |

Stratifizierung nach Patientenzahl: In der ersten Analyse D30 wurden alle Studienbündel, in denen die Homöopathiestudie mindestens 30 Patienten und die konventionellen Studien im Mittel mindestens 30 Patienten auswerteten, getrennt von Studien geringerer Fallzahl betrachtet.

In beiden Subgruppen fielen die Placeboeffekte ähnlich groß aus. In der Subgruppe der Studien größerer Fallzahl bestand in den Homöopathiestudien im Vergleich zu den konventionellen Studien tendenziell ein kleinerer Placeboeffekt. In dieser Gruppe war der Placeboeffekt, entsprechend dem Erwartungswert der Nullhypothese, in 1,5 (+/-1,4) konventionellen Studien pro Studienbündel kleiner als der Placeboeffekt der entsprechenden Homöopathiestudie (Gauß-Test:  $p=1,0000$ , exakter Test  $p=1,0000$ ). Bei Studien geringer Patientenzahl lag die Zahl der konventionellen Studien mit kleinerem Placeboeffekt als in der Homöopathiestudie mit 1,7 (+/-1,2) etwas über dem rein zufällig zu erwartenden Wert, erreichte aber keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Stratifizierung nach Patientenzahl (D30) – ordinale Analyse

| Patientenzahl      | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-<br>abw. | asymptotischer p-<br>Wert | exakter p-Wert |
|--------------------|------------|------------|---------------|---------------------------|----------------|
| im Mittel unter 30 | 15         | 1,7        | 1,2           | 0,4196                    | 0,4916         |
| im Mittel mind. 30 | 10         | 1,5        | 1,4           | 1,0000                    | 1,0000         |

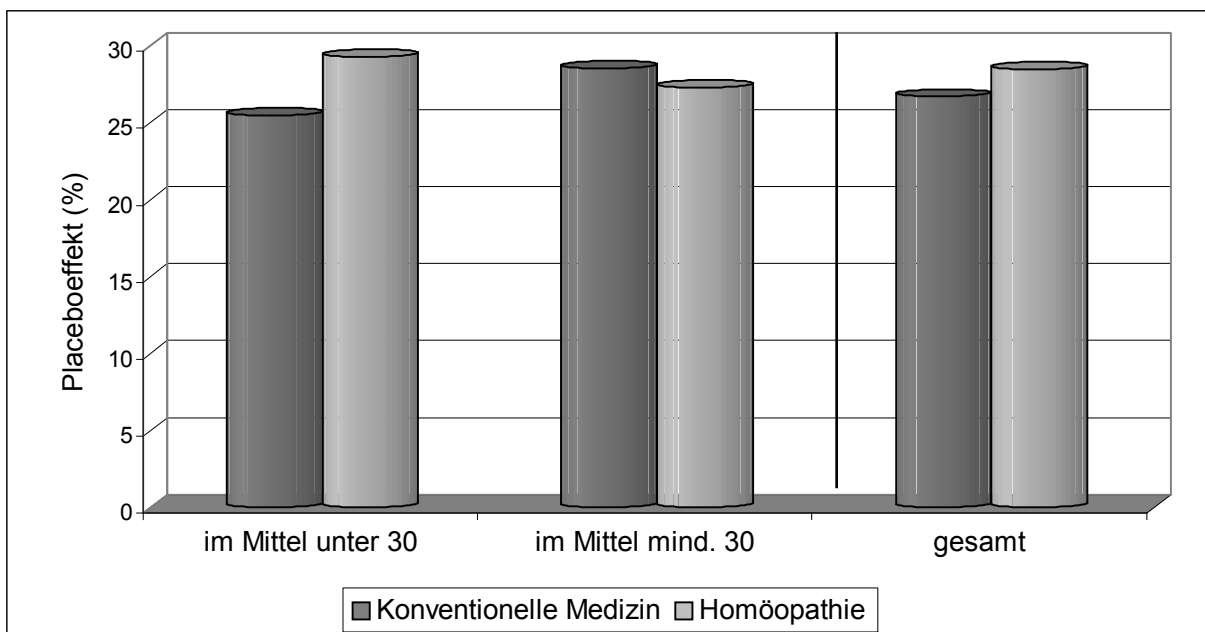


Abbildung 7: Stratifizierung nach Patientenzahl (D30) - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin

Der Placeboeffekt war in konventionellen Studien mit größeren Fallzahlen im Vergleich zu solchen niedrigerer Fallzahlen mit durchschnittlich 28,5 (+/-15,3)% statt 25,5 (+/-15,3)% nur geringfügig größer (siehe Abbildung 7). Die Effektgrößen in Homöopathie und konventioneller Medizin waren mit p-Werten (t-Test) von 0,8024 bei Studien größerer Teilnehmerzahl und 0,3323 bei Studien kleinerer Teilnehmerzahl nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Stratifizierung nach Patientenzahl (D30) – Abstandsanalyse

| Patientenzahl      | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | p-Wert (t-Test) |
|--------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| im Mittel unter 30 | 15         | 4,0        | 15,3      | 0,3323          |
| im Mittel mind. 30 | 10         | -1,2       | 15,3      | 0,8024          |

In der zweiten Analyse (A20) wurden alle Studienbündel, in denen die Homöopathiestudie und jede der konventionellen Studien mindestens 20 Patienten auswerteten, getrennt von Studien geringer Fallzahl betrachtet.

In der Subgruppe der Studien mit geringer Fallzahl fiel der Placeboeffekt tendenziell größer aus, besonders in den homöopathischen Studien wurde dies deutlich. In dieser Gruppe war der Placeboeffekt von 1,6 (+/-1,3) konventionellen Studien je Studienbündel kleiner als der Placeboeffekt in der entsprechenden Homöopathiestudie. Dieser Wert lag statistisch nicht signifikant über dem Erwartungswert der Nullhypothese von 1,5 (+/-1,1) Studien pro Bündel (Gauß-Test:  $p=0,7107$ ; exakter Test  $p=0,6232$ ). Bei Studien mit größerer Fallzahl lag die Zahl der konventionellen Studien mit geringerem Placeboeffekt als in der Homöopathiestudie mit 1,7 (+/-1,3) ebenfalls über dem rein zufällig zu erwartenden Wert, erreichte aber keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Stratifizierung nach Patientenzahl (A20) – ordinale Analyse

| Patientenzahl              | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | asymptotischer p-Wert | exakter p-Wert |
|----------------------------|------------|------------|-----------|-----------------------|----------------|
| in mind. 1 Studie unter 20 | 13         | 1,6        | 1,3       | 0,7107                | 0,6232         |
| in allen Studien mind. 20  | 12         | 1,7        | 1,3       | 0,6049                | 0,7016         |

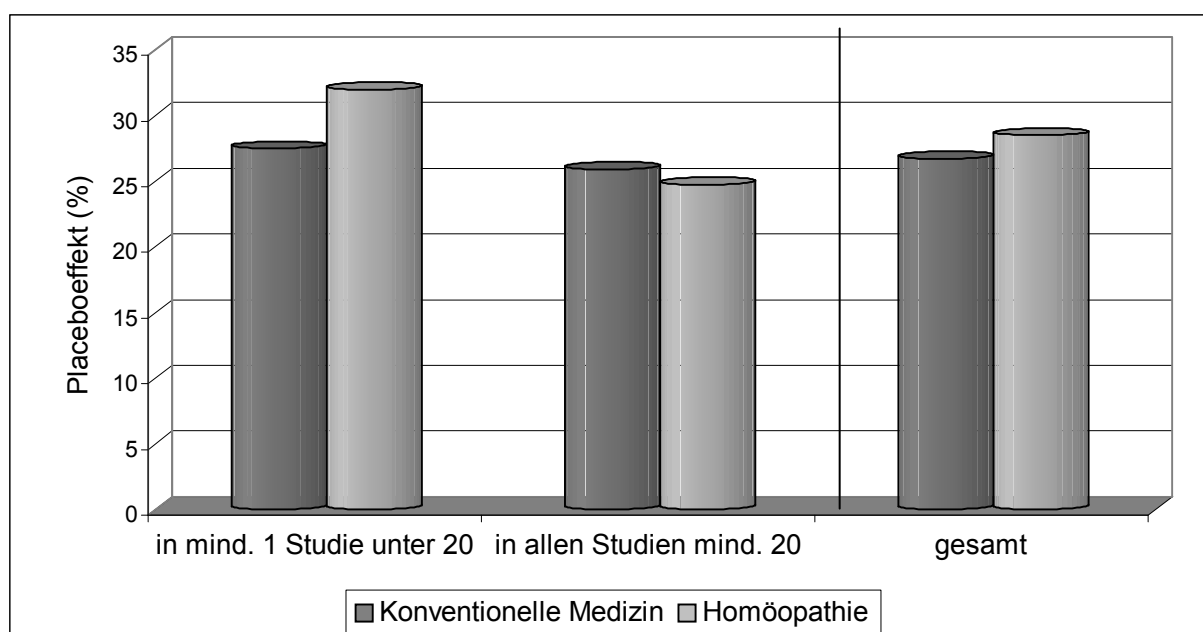


Abbildung 8: Stratifizierung nach Patientenzahl (A20) - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin

Der Placeboeffekt war in homöopathischen Studien mit größerer Fallzahl im Vergleich zu solchen niedriger Fallzahl mit durchschnittlich 24,7 (+/-13,3)% statt 32,0 (+/-16,8)% deutlich kleiner (siehe Abbildung 8). Die Effektgrößen in Homöopathie und konventioneller Medizin waren mit p-Werten (t-Test) von 0,7687 bei Studien größerer Teilnehmerzahl und 0,3347 bei Studien kleinerer Teilnehmerzahl nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Stratifizierung nach Patientenzahl (A20) – Abstandsanalyse

| Patientenzahl              | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | p-Wert (t-Test) |
|----------------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| in mind. 1 Studie unter 20 | 13         | 4,7        | 16,8      | 0,3347          |
| in allen Studien mind. 20  | 12         | -1,2       | 13,3      | 0,7687          |

Stratifizierung nach Studienqualität: In Studienbündeln in denen die Homöopathiestudie einen Jadad-Score von vier Punkten besaß, fiel der Placeboeffekt insgesamt am kleinsten aus, ein besonders großer Placeboeffekt zeigte sich in Homöopathiestudien mit einem Jadad-Score von drei Punkten. In diesen beiden Gruppe war der Placeboeffekt von 1,8 (+/-1,5) bzw. 2,3 (+/-0,8) konventionellen Studien je Studienbündel kleiner als der Placeboeffekt in der entsprechenden Homöopathiestudie. Dieser Wert lag deutlich, aber statistisch nicht signifikant über dem unter der Nullhypothese zu erwartenden Wert von 1,5 (+/-1,1) Studien pro Bündel (Gauß-Test: p=0,6547 bzw. p=0,0680; exakter Test p=0,8282 bzw. p=0,0996). Bei Bündeln mit Homöopathiestudien mit einem Jadad-Score von fünf Punkten lag die Zahl der konventionellen Studien mit geringerem Placeboeffekt als in der Homöopathiestudie unter dem rein zufällig zu erwartenden Wert, erreichte aber keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Stratifizierung nach Studienqualität – ordinale Analyse

| Jadad-Score der Homöop.-studie | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | asymptotischer p-Wert | exakter p-Wert |
|--------------------------------|------------|------------|-----------|-----------------------|----------------|
| 3                              | 4          | 1,8        | 1,5       | 0,6547                | 0,8282         |
| 4                              | 6          | 2,3        | 0,8       | 0,0680                | 0,0996         |
| 5                              | 15         | 1,3        | 1,3       | 0,5629                | 0,6470         |

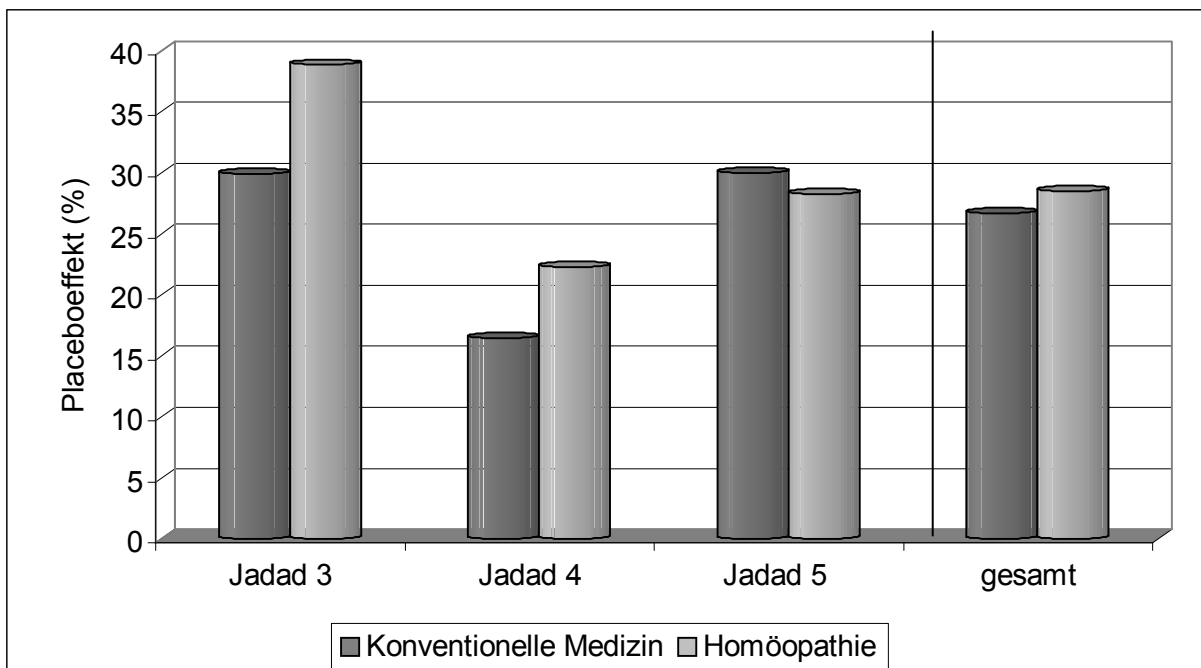


Abbildung 9: Stratifizierung nach Studienqualität - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin

Der Placeboeffekt war in homöopathischen Studien mit einem Jadad-Score von drei Punkten im Vergleich zu solchen mit einem Score von fünf Punkten mit durchschnittlich 38,8 (+/-21,0)% statt 28,2 (+/-15,3)% deutlich größer (siehe Abbildung 9). Die Effektgrößen in Homöopathie und konventioneller Medizin waren mit p-Werten (t-Test) von 0,1754 bis 0,6616 nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Stratifizierung nach Studienqualität – Abstandsanalyse

| Jadad-Score der Homöop.-studie | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | p-Wert (t-Test) |
|--------------------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| 3                              | 4          | 9,6        | 21,0      | 0,4267          |
| 4                              | 6          | 5,8        | 9,0       | 0,1754          |
| 5                              | 15         | -1,8       | 15,3      | 0,6616          |

Stratifizierung nach Matching-Qualität: Bei Studienbündeln mit gutem Matching fiel der Placeboeffekt insgesamt deutlich kleiner aus. In dieser Gruppe war der Placeboeffekt von 1,8 (+/-1,1) konventionellen Studien je Studienbündel kleiner als der Placeboeffekt in der entsprechenden Homöopathiestudie. Dieser Wert lag statistisch nicht signifikant über dem Erwartungswert der Nullhypothese von 1,5 (+/-1,1) Studien pro Bündel (Gauß-Test: p=0,3284; exakter Test p=0,2802). Bei Studien mittlerer Matching-Qualität lag die Zahl der konventionellen Studien mit geringerem Placeboeffekt als in der Homöopathiestudie mit 1,4 (+/-1,5) unter dem rein zufällig zu erwartenden Wert, erreichte aber keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Stratifizierung nach Matchingqualität – ordinale Analyse

| Qualität des Matchings | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | asymptotischer p-Wert | exakter p-Wert |
|------------------------|------------|------------|-----------|-----------------------|----------------|
| mittel                 | 8          | 1,4        | 1,5       | 0,7518                | 0,8766         |
| gut                    | 17         | 1,8        | 1,1       | 0,3284                | 0,2802         |

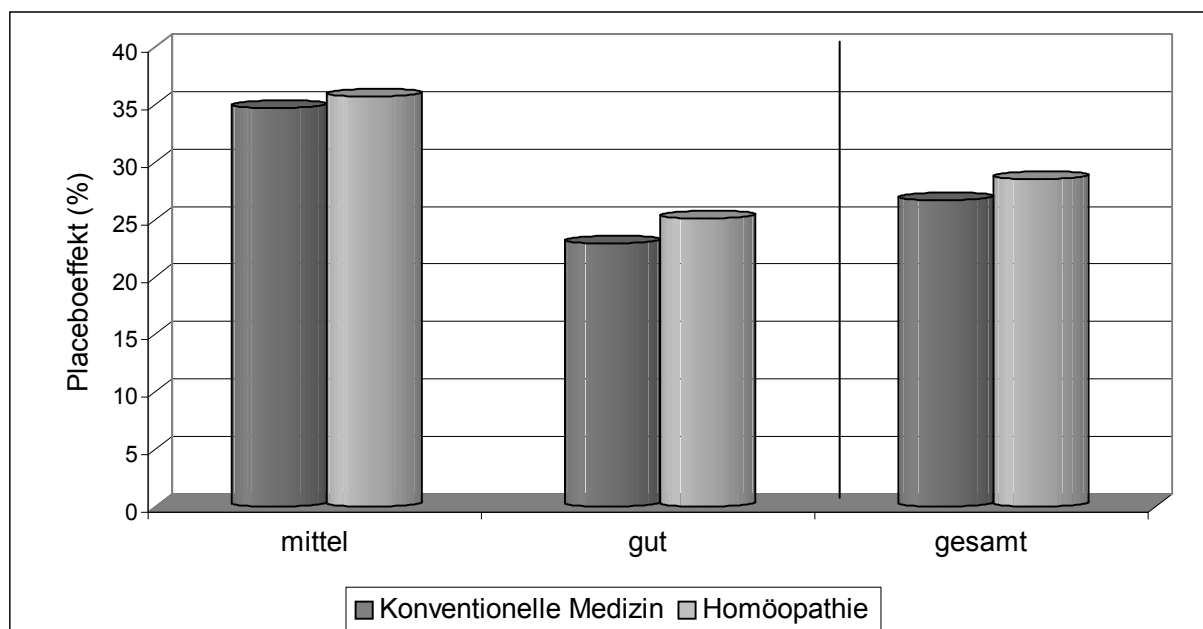


Abbildung 10: Stratifizierung nach Matching-Qualität - mittlere Größe der Placeboeffekte in Studien der Homöopathie und konventionellen Medizin

Der Placeboeffekt war in konventionellen Studien mittlerer Matching-Qualität im Vergleich zu solchen mit gutem Matching mit durchschnittlich 34,7 (+/-21,0)% statt 23,0 (+/-12,3)% deutlich größer (siehe Abbildung 10). Die Effektgrößen in Homöopathie und konventioneller Medizin waren mit p-Werten (t-Test) von 0,8978 bei Studien mittlerer Matching-Qualität und 0,4533 bei Studien guten Matchings nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Stratifizierung nach Matchingqualität – Abstandsanalyse

| Qualität des Matchings | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | p-Wert (t-Test) |
|------------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| mittel                 | 8          | 1,0        | 21,0      | 0,8978          |
| gut                    | 17         | 2,3        | 12,3      | 0,4533          |

Stratifizierung nach subjektiver Beurteilung: In der Abstandsanalyse zeigte sich ein tendenziell kleinerer Placeboeffekt in den geeigneten Studienbündeln als in den ungeeigneten. In der ordinalen Analyse war der Placeboeffekt in der Gruppe geeigneter Bündel von 1,9 (+/-1,2) konventionellen Studien je Studienbündel kleiner als der Placeboeffekt in der entsprechenden Homöopathiestudie. Dieser Wert lag deutlich, aber nicht statistisch signifikant über dem Erwartungswert der Nullhypothese von 1,5 (+/-1,1) Studien pro Bündel (Gauß-Test:  $p=0,0796$ ; exakter Test  $p=0,0601$ ). Bei Bündeln ungeeigneter Qualität lag die Zahl der konventionellen Studien mit geringerem Placeboeffekt als in der Homöopathiestudie mit 1,3 (+/-1,3) unter dem rein zufällig zu erwartenden Wert, erreichte aber keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Stratifizierung nach subjektiver Beurteilung – ordinale Analyse

| subjektive Beurteilung | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | asymptotischer p-Wert | exakter p-Wert |
|------------------------|------------|------------|-----------|-----------------------|----------------|
| ungeeignet             | 11         | 1,3        | 1,3       | 0,5007                | 0,5938         |
| geeignet               | 14         | 1,9        | 1,2       | 0,0796                | 0,0601         |

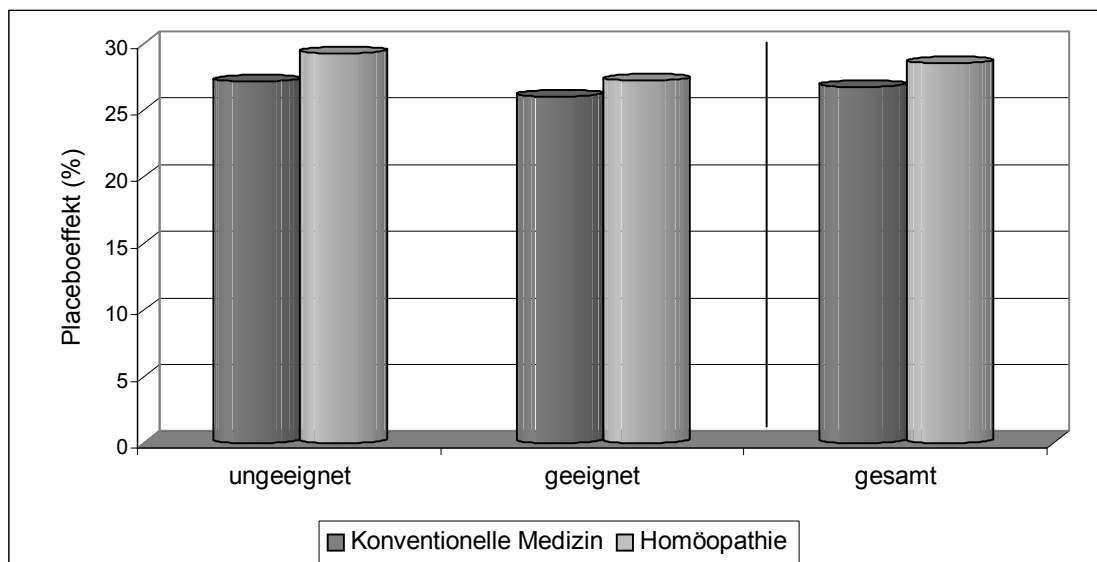


Abbildung 11: Stratifizierung nach subjektiver Beurteilung - mittlere Größe der Placeboeffekte in der Homöopathie und konventionellen Medizin

Der Placeboeffekt war in den für die Abstandsanalyse ungeeigneten Homöopathiestudien im Vergleich zu den geeigneten mit durchschnittlich 29,2 (+/-16,0)% statt 27,2 (+/-14,4)% tendenziell größer (siehe Abbildung 11). Die Effektgrößen in Homöopathie und konventioneller Medizin waren mit p-Werten (t-Test) von 0,5754 bei Studien ungeeigneter Qualität und 0,8201 bei Studien geeigneter Qualität nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Stratifizierung nach subjektiver Beurteilung – Abstandsanalyse

| subjektive Beurteilung | Bündelzahl | Mittelwert | Std.-abw. | p-Wert (t-Test) |
|------------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| ungeeignet             | 16         | 2,3        | 16,0      | 0,5754          |
| geeignet               | 9          | 1,1        | 14,4      | 0,8201          |

### 4.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ konnte am Beispiel der Homöopathie nicht bestätigt werden, weder in der Gesamtgruppe aller eingeschlossenen Studien noch in einer der zahlreichen Subgruppenanalysen. Im Mittel (siehe Primäranalyse) lagen die Placeboeffekte von 1,6 konventionellen Studien je Studienbündel unter dem Placeboeffekt der entsprechenden Homöopathiestudie. Dieses Ergebnis hebt sich nicht signifikant von der statistischen Erwartung von 1,5 Studien ab.

Im Folgenden sind die Subgruppen aufgeführt, welche die deutlichsten Tendenzen hin zu einem größeren Placeboeffekt in Studien der klassischen Homöopathie zeigten. Es sind alle Subgruppen mit p-Werten <0,3 (Gauß- oder t-Test) aufgeführt.

Tabelle 23: Subgruppen mit deutlichster Tendenz zur untersuchten Alternativhypothese

| Subgruppe                           | Bündelzahl | ordinale Analyse | p-Wert (Gauß-Test) | Abstandsanalyse | p-Wert (t-Test) |
|-------------------------------------|------------|------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Erwachsene                          | 10         | 1,9 (+/-1,0 )    | 0,2579             | 7,3 (+/-15,8)%  | 0,1778          |
| gemischtes Klientel                 | 9          | 1,9 (+/-1,5)     | 0,2966             | 2,9 (+/-12,8)   | 0,5149          |
| chronische Erkrankungen             | 19         | 1,8 (+/-1,2)     | 0,1824             | 3,6 (+/-14,4)%  | 0,2962          |
| Zielkriterium Schmerz               | 7          | 2,0 (+/-1,2)     | 0,2899             | 4,4 (+/-9,8)%   | 0,2832          |
| Studiendauer von max. 12 Wochen     | 3          | 2,3 (+/-1,2)     | 0,1969             | 4,5 (+/-16,3)   | 0,6829          |
| Jadad-Score von 4 Punkten           | 6          | 2,3 (+/-0,8)     | 0,0680             | 5,8 (+/-9,0)%   | 0,1754          |
| subjektive Beurteilung als geeignet | 14 bzw. 9  | 1,9 (+/-1,2)     | 0,0796             | 1,1 (+/-14,4)   | 0,8201          |



## 5 Diskussion

In placebokontrollierten Studien zur klassischen Homöopathie konnte bislang keine eindeutige Überlegenheit des Verums (d.h. homöopathischer Arzneimittel) über ein Placebo nachgewiesen werden. Neben der nahe liegenden Erklärung, dass homöopathische Arzneimittel tatsächlich keinen Zusatzeffekt haben, existieren andere Erklärungsansätze. Walach [4] z.B. hat die Theorie vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ aufgestellt. Diese besagt, dass der fehlende Wirksamkeitsnachweis u.a. durch einen besonders großen Placeboeffekt in den Therapiestudien der klassischen Homöopathie begründet sein könnte. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diese Arbeitshypothese mit Hilfe einer vergleichenden Metaanalyse homöopathischer und konventioneller Therapiestudien zu überprüfen. Im Folgenden werden die Methoden und Ergebnisse diskutiert. Eine weitere Überprüfung der vorgefundenen Ergebnisse soll hierdurch angeregt werden.

### 5.1 Ergebnisse der Primäranalyse

In keiner der durchgeführten Analysen konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden, dass die Placeboeffekte in Studien der konventionellen Medizin und der klassischen Homöopathie unterschiedlich groß sind. Die tatsächlich gefundenen Unterschiede sind marginal, sowohl in der Gesamtanalyse aller Studien als auch in den verschiedenen Subgruppenanalysen (siehe Kapitel 5.2).

#### 5.1.1 Mögliche externe bzw. methodenunabhängige Erklärungen für das Ergebnis

Die nächstliegende und wahrscheinlichste Ursache für die vorliegenden Ergebnisse ist, dass tatsächlich kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Provokation von Placeboeffekten zwischen den untersuchten Behandlungssystemen besteht. Der in der Einleitung dargestellte Zusammenhang zwischen einer Vielzahl bekannter Stellgrößen des Placeboeffektes und den Behandlungsmodalitäten der klassischen Homöopathie wäre damit für die Beurteilung der Ergebnisse homöopathischer Therapiestudien ohne praktische Bedeutung und die Arbeitshypothese eine Folge fehlgedeuteter Indizien.

Auch in der konventionellen Medizin existieren zahlreiche Behandlungsmodalitäten, die im Vergleich zur Homöopathie einen ausgeprägteren Placeboeffekt hervorrufen könnten:

- das Einnahmeschema: In der Regel werden Medikamente der konventionellen Medizin häufiger eingenommen als klassisch homöopathische Arzneimittel. Der Patient wird auf diese Weise regelmäßig mit der Behandlung konfrontiert und sich der Tatsache behandelt zu werden öfter bewusst. Lasagna et al. ([203] zitiert nach [204]) zeigten, dass es bei Placebos (ähnlich wie bei pharmakologisch wirksamen Medikamenten) bei Mehrfachapplikation zu kumulativen Effekten im Sinne einer gesteigerten Wirksamkeit kommt.

- das Erscheinungsbild der Arzneimittel: Konventionelle Medikamente werden im Vergleich zu homöopathischen in deutlich mehr Zubereitungsformen (Kapseln, Dragees, Tabletten, Zäpfchen etc.) und Designs (Name, Verpackung, Größe, Farbe, Form, Geschmack etc.) angeboten. Diese Eigenschaften können bereits mehr oder weniger gezielt Reaktionen der Patienten hervorrufen [12, 205].
- ein hohes Vertrauen in synthetische Medikamente: Bei den Analysen wurde deutlich, dass nur sehr wenige der untersuchten Homöopathiestudien an einem Patientenkontext durchgeführt wurden, das eine homöopathische Behandlung ausdrücklich präferierte. Nur in zwei Studien wurde eine Rekrutierung aus homöopathischen Krankenhäusern beschrieben. Vorbehalte gegenüber der Behandlung mögen daher auf Seiten der Patienten und ihrer Angehörigen durchaus ausgeprägter gewesen sein, als dies in den gegenübergestellten Studien der konventionellen Medizin der Fall war - da deren Wirksamkeit wohl eher als allgemein anerkannt vorausgesetzt werden kann.
- die Logistik und der Betreuungsaufwand: Es liegen hierzu keine Daten vor, die einen exakten Vergleich von RCTs zu Homöopathie und konventioneller Medizin erlauben, dennoch ist klar, dass der um eine Behandlung bzw. einen Patienten betriebene Aufwand in klinischen Studien (Planung, Steuerung, Durchführung, Bereitstellung, Optimierung und Kontrolle) den in der konventionellen Praxis üblichen Aufwand bei weitem übersteigt. Es ist bekannt, dass der Kontext einer Therapie das Ergebnis unmittelbar beeinflusst und sich die Zuwendung von medizinischem Personal sowie die vermittelte Bedeutung einer Therapie sich positiv auf das Ergebnis auswirken [12, 205]. Die Theorie vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ berücksichtigt daher möglicherweise nicht ausreichend die Tatsache, dass Patienten in klinischen Studien der konventionellen Medizin wesentlich mehr kontextuelle Einflüsse genießen könnten, als in der konventionellen Praxis üblich und daher die Unterschiede hinsichtlich der Provokation unspezifischer Effekte in konventioneller und komplementärer Medizin kleiner werden. Es scheint außerdem so, als profitiere die homöopathische Therapie aufgrund ihrer spezifischen Vorgehensweisen von den Bedingungen in RCTs weitaus weniger. Es gibt einige Argumente die vielmehr eine Störung der Therapie vermuten lassen (s.u.).

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wird das vorliegende Ergebnis erklärbar. In den verglichenen Therapiestudien könnten sich die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Behandlungsmethoden hinsichtlich der Begünstigung von Placeboreaktionen durchaus ausgleichen.

In der Einleitung wurde die Arbeitshypothese aus dem Gedanken entwickelt, dass Patienten, die eine homöopathische Behandlung in Anspruch nehmen, oft Menschen seien, die an einem auf konventionellem Wege nicht heilbaren chronischen Leiden erkrankt sind. Aus diesem Grund hofften sie auf alternative Heilmethoden und suchten sich ein ihren persönlichen Vorstellungen

entsprechendes Therapiekonzept aus und seien daher besonders überzeugt von ihrer Therapie (siehe Kapitel 1.4). Retrospektiv kann bestätigt werden, dass die meisten der ausgewerteten Homöopathiestudien sich mit der Behandlung so genannter chronischer Erkrankungen beschäftigten (19 von 25 Studien).

Wie bereits angedeutet, stellte sich jedoch auch heraus, dass die meisten Studien in konventionellen Praxen bzw. Krankenhäusern durchgeführt wurden und die behandelten Patienten in den wenigsten Fällen ausdrücklich Erfahrungen mit Homöopathie besaßen. Wie viele Patienten tatsächlich Vorerfahrungen mit Homöopathie hatten und sich bewusst für diese Behandlungsmethode entschieden, kann nur spekuliert werden – für eine präzise Aussage hierüber sind die verfügbaren Informationen nicht ausreichend. Da die Teilnahme an klinischen Studien jedoch grundsätzlich auf freiwilliger Basis geschieht, kann von einem gewissen Interesse oder zumindest einer Offenheit der Patienten gegenüber der Homöopathie ausgegangen werden.

Für die erfolgreiche Therapie einer Erkrankung ist neben dem verwendeten Medikament und dem behandelnden Arzt auch die Mitarbeit des Patienten von Bedeutung [206]. In der konventionellen, pharmakotherapeutischen Medizin wird vor allem auf die Bedeutung der Patienten-Compliance im Sinne einer zuverlässigen Befolgung der ärztlichen Anordnungen hingewiesen [207-209]. In der klassischen Homöopathie geht die Mitarbeit des Patienten über das Befolgen ärztlicher Anweisungen deutlich hinaus [36, 210]. Da es sich um eine individuelle und ganzheitliche Therapie handelt, stehen für die Behandlung keine pathologiespezifischen Leitlinien entsprechend der konventionellen evidenzbasierten Medizin zur Verfügung. Die in der Anamnese erhebbaren Informationen, insbesondere das subjektive Beschwerdebild, erhalten daher eine zentrale Bedeutung. Die Fähigkeit des Patienten zur aktiven Mitarbeit (v.a. zur Selbstbeobachtung) ist damit vor Behandlungsbeginn und im weiteren Verlauf maßgeblich für den Erfolg der Therapie ([36, 210, 211] und [212] nach [210]).

Es stellt sich somit die Frage, inwieweit Vorerfahrung der Patienten auch für das Ergebnis einer placebo-kontrollierten Studie der klassischen Homöopathie bedeutsam ist. Ein geschultes Bewusstsein für das eigene Befinden und Übung im Umgang mit den spezifischen Fragen des Homöopathen („Essen sie lieber süß oder lieber sauer?“, „Fühlen sie sich eher in warmer oder in kühler Umgebung wohl?“, „Hat die Tageszeit einen Einfluss auf ihre Beschwerden?“ etc.) ist für die homöopathische Therapie und damit den Verumeffekt in RCTs von großer Bedeutung. Je präziser der Patient seine Symptome wiedergeben kann, desto leichter wird es für den homöopathischen Arzt, ein geeignetes Arzneimittel zu finden. Patienten in homöopathischen Praxen bewerten im Vergleich zu denen aus konventionellen die Kommunikation mit dem Therapeuten besonders positiv. Darüber hinaus wird von einer insgesamt größeren Patientenzufriedenheit berichtet [210]. Es ist bekannt, dass eine gute Kommunikation und ein möglichst hoher Konsens zwischen Arzt und Patient allgemein therapieförderlich wirken [34, 213]. In RCTs der klassischen Homöopathie hieße dies, dass mangelnde Kommunikationsfähigkeit (bei fehlender Vorerfahrung) sich sowohl auf den Verum- (über eine gestörte Arzneimittelfindung) als

auch auf den Placeboeffekt auswirkt. Beide Effekte wären damit in RCTs kleiner als in der homöopathischen Praxis.

Patienten, die über Vorerfahrungen mit klassischer Homöopathie verfügen, haben sich bereits, häufig unter Aufwendung ihres eigenen Geldes und mit entsprechend hohen Erwartungen an die Therapie, behandeln lassen. Entscheiden sie sich wiederholt für eine homöopathische Behandlung, sind ihre Erwartungen vermutlich nicht enttäuscht worden. Vorerfahrung kann demnach für ein ausgeprägtes Vertrauen sprechen und als Placeboreaktionen begünstigend betrachtet werden ([214] zitiert nach [205]). Neben therapieförderlichen Auswirkungen ist es aber auch wahrscheinlich, dass Patienten mit Vorerfahrung eine Reihe von Erwartungen an die Therapie und den Therapeuten mitbringen, welche in einer kontrollierten Studie nicht erfüllt werden. Dies könnte die gerade in der klassischen Homöopathie betont persönliche Arzt-Patient-Beziehung stören und ein vermindertes Ansprechen auf die Behandlung verursachen. Vielleicht irrt Walach mit seiner Theorie an dieser Stelle, indem er unter Umständen zu undifferenziert annimmt, dass sich ein Patient in einer Studie der klassischen Homöopathie (als Vertreterin der Komplementärmedizin) besonders gut behandelt fühlt. Es wird nicht berücksichtigt, dass auf der einen Seite ein Patient ohne Vorerfahrung mit den gestellten Fragen und dem Anspruch an Selbsteinschätzung nicht zurechtkommen könnte und auf der anderen Seite ein Patient mit Erfahrungen aus der homöopathischen Praxis an eine Studie der klassischen Homöopathie möglicherweise besonders hohe Erwartungen stellt. Die Anforderungen dieses Patienten mögen trotz gewährleisteter ausführlicher Erstanamnese zu einem geringeren Grad erfüllt werden als die Wünsche eines konventionellen Patienten, der an einer konventionellen Studie teilnimmt und wie gewohnt ein kurzes ärztliches Gespräch und Tabletten erhält.

Siebenwirth [48] spricht von einer für klinische Studien, v.a. randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudien, typischen Störung der Arzt-Patient-Beziehung. Er nennt zwei Gründe für diese Beziehungsstörung. Erstens suche im Falle einer klinischen Studie der Arzt den Patienten aus und nicht der Patient den Arzt seines Vertrauens und zweitens sei der über das placebokontrollierte Design aufgeklärte Patient stets im Zweifel, ob der Behandlung des Arztes zu trauen sei. Da in der klassischen Homöopathie die Verlaufsbeurteilung eine zentrale Rolle spielt, benötigt der Therapeut verlässliche Symptome für weitere Therapieentscheidungen. In einer doppelblinden Studie gibt es solche jedoch nicht, so dass auch der Arzt der Therapie nicht völlig trauen kann und sich viele Fragen stellt, die einer effektiven Behandlung grundsätzlich im Wege stehen könnten:

- Sollte ein Ansprechen des Patienten weiter abgewartet werden?
- Sollte eine andere Potenz des gleichen Arzneimittels gegeben werden?
- Stimmt das Arzneimittel nicht?
- Nimmt der Patient die Arznei nicht richtig ein?
- Wird eine Substanz eingenommen die sich als Antidot oder Heilungshindernis (bspw. ätherische Öle [35]) auswirkt?
- Muss eine miasmatische Behandlung (siehe Kapitel 8.5) angewendet werden?

- Bekommt der Patient vielleicht Placebo?

Ein verunsicherter Therapeut erzielt signifikant schlechtere Therapieergebnisse als ein Kollege der von seiner Methode überzeugt ist (siehe Kapitel 1.3). In Studien der konventionellen Medizin stellen sich die meisten dieser Fragen nicht oder sind zumindest unter Studienbedingungen nicht therapie-relevant - entsprechend unbeeinflusst sind die Therapieeffekte in Verum- und Placebogruppen.

In der klassischen Homöopathie besteht nur selten eine völlige Übereinstimmung zwischen dem Arzneimittelbild einer Substanz und dem Symptomenbild eines Patienten. Es ist daher stets Raum für Fehlverschreibungen, welche nur in der Verlaufsbeobachtung und bei genauer Arzneikennntnis richtig erkannt und korrigiert werden können [61]. Aufgrund dieser mit der individuellen Behandlung verbundenen Wahrscheinlichkeit einer Fehlbehandlung im doppelblinden Studiendesign kann davon ausgegangen werden, dass auch in der Verumgruppe nicht alle Patienten eine korrekte Verumbehandlung erhalten. Der Therapieeffekt ist damit auf die Gesamtgruppe bezogen tendenziell vermindert. Studien der klassischen Homöopathie sind demnach durch das placebokontrollierte Doppelblinddesign besonders benachteiligt.

RCTs gehen prinzipiell davon aus, dass sich die so genannten spezifischen und unspezifischen Effekte additiv verhalten und daher der Größenunterschied zwischen Placebo- und Verumeffekten zur Bestimmung der spezifischen Wirksamkeit einer Therapie genutzt werden kann [4, 215]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Annahme nicht zutreffend ist [216] und die RCT bei der Erforschung so genannter komplexer Interventionen, zu denen neben Homöopathie auch Akupunktur und Psychotherapie gezählt werden, wenig hilfreich ist [217]. Es gibt Gedankenexperimente, dass sich spezifische und unspezifische Effekte nicht trennen lassen, sondern einer Verschränkung im Sinne der Verschränkungstheorie (Entanglement Theory) der Quantenphysik unterliegen. Verschränkung wird nach Milgrom [217] in der Quantenphysik definiert als „*the mysterious ability of nature to enforce correlations between separated but entangled parts of a quantum system*“ [218]. Verschränkte Objekte stehen der Theorie nach der Art in Verbindung, dass eine Veränderung des Einen auch eine Veränderung des Anderen zur Folge hat. Diese gegenseitige Beeinflussung geschieht ohne messbaren Signalaustausch und unabhängig von Raum und Zeit. Die grundsätzliche Existenz dieses Verschränkungsprinzips wurde von Aspect et al. [219] bewiesen und findet bereits seit vielen Jahren in der Quantenphysik bei Experimenten konkrete Anwendung. Im Falle komplexer Interventionen wie der Homöopathie wird angenommen, dass bestehende Verschränkungen von Bestandteilen der Therapie bei der linearen Herangehensweise der RCT aufgelöst oder zumindest gestört werden und daher komplexe Therapien in diesem Studiendesign ihre Effekte nicht voll entfalten können [217]. Die Aussage, dass RCTs höherer Qualität tendenziell zu weniger signifikanten Ergebnissen bei der Untersuchung homöopathischer Interventionen kommen, als Studien weniger hochwertigen Designs [220], passt zu diesem Verständnis und bietet eine alternative Erklärung zur

konventionellen Sicht, die dieses Phänomen stets als Beweis für die Placebohaftigkeit der Homöopathie interpretiert.

### **5.1.2 Mögliche interne Erklärungen für das Ergebnis**

Andere Gründe für das Ergebnis dieser Arbeit könnten im Studiendesign dieser Untersuchung selbst liegen. Möglicherweise ist das Matching die Ursache für den fehlenden Nachweis eines Unterschiedes in der Placeboeffektgröße von Homöopathie und konventioneller Medizin. Zum einen könnten die verwendeten Matching-Kriterien zu ungenau sein, um wirklich passende Studien identifizieren und vergleichen zu können, zum anderen könnte es sein, dass mit den zur Verfügung stehenden konventionellen Studien kein ausreichend gutes Matching möglich war. Im letzteren Fall wäre diese Art des Studienvergleichs auch bei möglicher Verbesserung der Matching-Kriterien aussichtslos. Für diese Erklärungsvariante spräche der Umstand, dass die Suche nach passenden Studien oft sehr lange dauerte und die Ergebnisse selten zufriedenstellend waren (siehe Kapitel 4.2.1 und Kapitel 8.2.3). Selbst wenn Studiendauer und Patientenkontext nahezu identisch waren, so fehlte meist die direkte Vergleichbarkeit der beschriebenen Zielkriterien bzw. der unterschiedlichen Skalierungen eines Outcome-Parameters. Die Ergebnisse aller verwendeten Studien wurden daher einheitlich umgerechnet und als prozentuale Verbesserung von der Baseline dargestellt. Dieses Vorgehen an sich birgt weitere Schwierigkeiten, deren Relevanz in Kapitel 5.3 erörtert wird.

## **5.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen**

Ziel der verschiedenen Subgruppenanalysen war es, einzelne Stellgrößen des Placeboeffektes genauer zu untersuchen und zum anderen die Ergebnisse der Primäranalyse an Subgruppen besonders guter Qualität (Qualität der einzelnen Studien und Qualität des Matchings) zu überprüfen. Da aber die Zahl, der in der Subgruppe analysierten Studien, in der Regel sehr klein war, haben diese Analysen eine geringe statistische Power, d.h. selbst wenn es einen tatsächlichen Unterschied in den Placeboeffekten zwischen homöopathischen und konventionellen Studien geben sollte, konnten die Subgruppenanalysen diesen nur mit geringer Wahrscheinlichkeit aufdecken. Die im Folgenden dargestellten Interpretationen der Ergebnisse sind daher als Anregungen zu verstehen, die weiterer Überprüfung bedürfen.

Zusammengefasst bestätigten die Subgruppenanalyse vor allem das Ergebnis der Primäranalyse, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Placeboeffekten in Homöopathie und konventioneller Medizin gibt.

### **Patientenkontext**

Hier zeigte sich ein besonderes Ansprechen in den Placebogruppen von Studien, die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Diese Ergebnisse erinnern an die von Winnicott [26] beschriebenen Phänomene, welche allerdings an Kleinkindern (siehe Kapitel 1.3) beobachtet wurden. Es kann vermutet werden, dass Kinder auch über das Kleinkindalter hinaus insgesamt

vertrauensvoller auf therapeutische Interventionen reagieren als Erwachsene. Kinder scheinen zudem von anderen Aspekten einer Behandlung zu profitieren. Im Gegensatz zu Erwachsenen reagierten Kinder in den Studien der konventionellen Medizin stärker als in denen der Homöopathie. Die individuelle Behandlungsweise der Homöopathie scheint vor allem bei Erwachsenen auf eine besondere Wertschätzung zu stoßen. Bei Kindern könnte das differenzierte Erscheinungsbild der konventionellen Medikamente und die höhere Einnahmefrequenz den ausschlaggebenden Einfluss haben.

### **Erkrankungstyp**

Patienten mit akuten Erkrankungen sprachen wesentlich besser auf eine Placebobehandlung an als Patienten mit chronischen Erkrankungen. Ein weniger schwerwiegendes Krankheitsgeschehen und ein selbstlimitierender Verlauf könnten die Ursache sein. Nahe liegend scheint jedoch auch die Vermutung, dass Patienten mit einer chronischen Erkrankung insgesamt weniger Hoffnung auf einen Therapieerfolg oder gar Heilung hegen und daher einer weiteren therapeutischen Intervention weniger Bedeutung schenken – ein solcher Trend wäre entgegen den eingangs postulierten therapieförderlichen Effekten der Regression durch „erlebte Hilflosigkeit“ (siehe Kapitel 1.3), würde diesen jedoch nicht grundsätzlich ausschließen. Der individuelle Umgang mit einer Erkrankung und v.a. der Schweregrad eines Leidens lassen beide Reaktionsweisen plausibel erscheinen. In homöopathischen Studien waren die Placeboeffekte unter den chronisch Kranken tendenziell größer als in der konventionellen Medizin. Wie bereits erwähnt, wurden die wenigsten Studien an Einrichtungen durchgeführt, die auf ein Patientenkollektiv mit homöopathischer Vorbehandlung schließen ließen. Es kann daher vermutet werden, dass chronisch kranke Patienten dieser „ganz anderen“ Behandlungsmethode insgesamt erwartungsvoller begegneten als einer „schlicht weiteren“ konventionellen Therapie. Diese These würde zu dem in homöopathischen Praxen primär beobachteten Patienten Klientel (siehe Kapitel 1.4) passen.

### **Zielkriterium Schmerz**

Vor dem Hintergrund eines besonders signifikanten Placeboeffektes in Schmerzstudien (siehe Kapitel 3.3.4) verwundert, dass in dieser Subgruppe ein besonders kleiner Placeboeffekt vorgefunden wurde. Denkbare Ursachen hierfür sind:

- dass der Placeboeffekt in den zitierten Metaanalysen [29, 31] aufgrund eines besonders ungünstigen Spontanverlaufs in den Nicht-Behandlungsgruppen signifikant war. Dies wäre näher zu untersuchen.
- Wie bei allen Subgruppenanalysen war auch bei dieser die statistische Power aufgrund der niedrigen Studienzahl gering. Ob das beobachtete Ergebnis repräsentativ ist bleibt somit fraglich. Besonders ungünstig in dieser Subgruppe war die Tatsache, dass aufgrund des, teilweise vorliegenden, N-zu-drei-Matchings in dieser Subgruppe sieben Homöopathiestudien nur neun konventionelle Studien gegenüber standen und damit die statistische Power hinsichtlich der Ergebnisse der konventionellen Studien in dieser Analyse

geringer war, als die Anzahl von sieben ausgewerteten Studienbündeln auf den ersten Blick vermuten lässt.

In Anbetracht der geringen statistischen Power scheint die sich in ordinaler und Abstandsanalyse abzeichnende Tendenz zu einem größeren Placeboeffekt in der Homöopathie nicht interpretationswürdig.

### **Studiendauer**

Diese Stratifizierung war von besonderem Interesse, da die in der Literatur vorgefundenen Angaben zur zeitlichen Entwicklung und Haltbarkeit von Placeboeffekten nicht eindeutig waren. *„Leider liegen zur Zeitkonstanz der Placeboreaktion nur einige wenige Untersuchungen vor, die immer wieder zitiert werden, obwohl sie entweder schlecht oder zu begrenzt sind.“* [216]. Walach spricht von der Tendenz zu einem, mit der Behandlungsdauer zunehmenden Placeboeffekt, wobei dieser Trend vor allem in Präventivstudien beobachtet worden sei ([221] zitiert nach [45]).

Entgegen diesen Beobachtungen zeigte sich in den Subgruppen mit zunehmender Studiendauer eine deutliche Abnahme des Placeboeffektes. Besonders ausgeprägte Effekte traten in Studien mit sehr kurzen Laufzeiten auf, so dass der Eindruck eines schnellen Wirkeintrittes und einer kurzen „Halbwertszeit“ entstand. Unterschiede zwischen Homöopathie und konventioneller Medizin waren dabei marginal. Es ist jedoch bemerkenswert, dass auch in Studien längerer Laufzeit (mindestens zwölf Wochen) ein mittlerer Effekt von über 20% erzielt wurde. Lang anhaltende Wirkungen einer Placebobehandlung sollten demnach nicht, aufgrund zahlreicher kurzlebiger Effekte, unterschätzt werden. Nach Moerman ist eine dauerhafte Heilung durch Placebo keineswegs ungewöhnlich [12].

### **Fallzahlen**

Die Placeboeffekte kleiner und großer Studien zeigten im Vergleich keine eindeutigen Unterschiede. Tendenzen zu einem kleineren Placeboeffekt in Studien größerer Teilnehmerzahl deuteten sich jedoch an. Studien mit kleinen Fallzahlen tendieren bekanntlich zu extremen Ergebnissen, durch die Bündelung und gemeinsame Auswertung mehrerer Studien wurde dieses Phänomen in der vorliegenden Arbeit weitgehend kontrolliert. Ein Größenunterschied zwischen Placeboeffekten kleiner und großer Studien zeigte sich am deutlichsten unter den Homöopathiestudien. Bezogen auf das Gesamtergebnis wurden ihre Ergebnisse im Eins-zu-drei-Matching am wenigsten kontrolliert. Da die so genannte „Tendenz zur Mitte“ mit der Anzahl der Messwerte positiv korreliert [222], schlagen sich extreme Ergebnisse einzelner Homöopathiestudien stärker im Gesamtergebnis nieder als dies bei den konventionellen Studien der Fall ist. Da der wiederholt diskutierte „publication bias“ in kleinen Studien (gerade der Homöopathie) [3, 40] in keinem direkten Zusammenhang mit der erzielten Placeboeffektgröße steht, scheint dieser für die vorliegende Arbeit irrelevant - eine einseitige Verzerrung des Gesamtergebnisses ist demnach trotz des Eins-zu-drei-Matchings nicht zu erwarten.



## **Studienqualität**

Der Placeboeffekt in homöopathischen Studien zeigte keine eindeutige Korrelation zum Jadad-Score. Es fiel aber auf, dass sich die Placeboeffekte der homöopathischen und konventionellen Studien in den Subgruppen gleich verhielten. Da die Gruppenzuteilung jedoch nur in Abhängigkeit vom Jadad-Score der Homöopathiestudie eines Bündels geschah, schien das Resultat von weiteren Faktoren beeinflusst zu sein. Auffällig war, dass alle Homöopathiestudien zu akuten Erkrankungen mit einem Jadad-Score von fünf Punkten bewertet worden waren und dementsprechend in den anderen Subgruppen nur Studien zu chronischen Erkrankungen (inklusive der nicht zu klassifizierenden Studie von Kuzeff 1998 [76]) enthalten waren.

Wie bereits beschrieben fielen die Placeboeffekte in Studien, in denen akute Erkrankungen behandelt wurden, größer aus als in Studien zu chronischen Erkrankungen. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass sich die Wirksamkeit mancher therapeutischer Intervention in Studien niedrigerer Qualität deutlicher zeigt, diese Tatsache kann auch für eine Placebobehandlung angenommen werden (siehe Kapitel 5.1.1). Es bestehen demnach in der vorliegenden Subgruppenanalyse zwei gegenläufige Grundtendenzen (Jadad-Score und Erkrankungstyp) die sich im Resultat der Subgruppenanalyse überlagern und damit keine eindeutige Aussage zum isolierten Einfluss der Studienqualität auf das Studienergebnis zulassen.

## **Matching-Qualität und subjektive Auswahl**

Beide Stratifizierungen bestätigten das Ergebnis der Primäranalyse, eine nicht signifikante Differenz zwischen Placeboeffekten in Studien der klassischen Homöopathie und konventionellen Medizin. Die Übereinstimmung der Ergebnisse dieser beiden Subgruppenanalysen (besonders hochwertiger Daten) und dem Ergebnis der Primäranalyse, in der die Daten aller Studien berücksichtigt wurden, spricht für die Reliabilität der drei Analysen.

## **5.3 Stärken dieser Arbeit**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste Übersichtsarbeit dieser Art: Placeboeffekte aus klassisch homöopathischen und konventionellen Therapiestudien wurden bisher nicht in diesem Umfang einander systematisch gegenüber gestellt und statistisch ausgewertet.

- Es wurden alle bis Ende 2005 publizierten, doppelblinden, randomisierten Therapiestudien der klassischen Homöopathie gesammelt.
- Bei der Literatursuche wurden hinsichtlich zu prüfenden Studien der klassischen Homöopathie nicht nur Publikationen in deutscher und englischer Sprache untersucht, sondern auch solche auf Französisch, Italienisch, Portugiesisch, Spanisch, Niederländisch und Norwegisch.
- Voraussetzung für die Aufnahme war die Erfüllung prädefinierter Qualitätskriterien (siehe Kapitel 3.2.1).

- Die Auswertung geschah streng standardisiert entsprechend eines prädefinierten Studienprotokolls, wobei erstmals ein Matching zwischen Studien der klassischen Homöopathie und konventionellen Medizin durchgeführt wurde.
- Statt eines einfachen Eins-zu-eins-Matchings wurde in einem aufwendigen Eins-zu-drei-Matching dem Ergebnis jeder Studie zur Homöopathie der Mittelwert der drei passendsten konventionellen Studien gegenüber gestellt.
- Durch zahlreiche Subgruppenanalysen wurden die Ergebnisse der Primäranalyse ergänzt und damit eine differenzierte Darstellung des Placeboeffktes und seiner Stellgrößen erzielt.
- Alle Arbeitsschritte wurden nachvollziehbar beschrieben und werden im Rahmen des ausführlichen Anhangs (siehe Kapitel 7) meist durch zusätzliche Informationen hinsichtlich der zugrunde liegenden Erwägungen ergänzt.

#### **5.4 Grenzen dieser Arbeit**

Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen kritisch im Kontext ihrer Entstehung gesehen werden. Neben den verwendeten Matching-Kriterien und der vorgefundenen Auswahl an konventionellen Studien stellt sich die Frage, ob die Durchführung eines Eins-zu-drei-Matchings nicht prinzipiell problematisch ist.

##### **Eins-zu-drei-Matching**

Bei den parametrischen Analysen wurden die Ergebnisse von drei gematchten, konventionellen Studien gemittelt und dem Ergebnis einer Homöopathiestudie gegenübergestellt. Wie bereits erwähnt (siehe Kapitel 5.2), zeigt ein Wert, bei wiederholter Messung (so auch der Mittelwert dreier Studien) die so genannte „Tendenz zur Mitte“. Dieses Phänomen lässt sich auf das durchgeführte Matching übertragen. Auch wenn das Ergebnis jeder Homöopathiestudie bereits den Mittelwerte der untersuchten Probanden darstellt, kann bei diesem Vorgehen davon ausgegangen werden, dass die konventionelle Medizin durch weniger extreme Werte repräsentiert wird als die Homöopathie und damit Unterschiede zwischen Homöopathie und konventioneller Medizin in den Studienbündeln provoziert wurden. Für eine ausgewogenere Zusammensetzung der Bündel waren jedoch nicht genügend vergleichbare Homöopathiestudien verfügbar, so dass die Placeboeffekte der Homöopathiestudien im Vergleich zu denen der konventionellen Medizin durch weniger reliable Daten repräsentiert werden mussten.

Für die hier bestimmten Ergebnisse von Primär- und Subgruppenanalyse ist das Ungleichgewicht an Daten aus konventionellen und homöopathischen Studien innerhalb der Bündel jedoch insgesamt von untergeordneter Bedeutung, da die Bündel stets gruppiert in die Berechnungen eingingen und damit auch immer eine Mittelung der Daten aus homöopathischen Studien vollzogen wurde. Extreme Einzelergebnisse kamen in keiner Analyse isoliert zum Tragen. Es wird deshalb, davon ausgegangen, dass das Eins-zu-drei-Matching den Wert der Ergebnisse dieser Arbeit nicht in relevanter Weise beeinträchtigt.

## Matching-Kriterien

Einige Eigenschaften der Studien blieben in den Matching-Kriterien unberücksichtigt:

- **Der Zeitpunkt der Veröffentlichung:** Die Placeboresponsibilität der Patienten mag sich in den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten verändert haben. Auch wenn Moermann als Anthropologe auf evolutionstheoretische Überlegungen verweist, die viele tausend Jahre überblicken [12], ist es nicht auszuschließen, dass auch kurzfristige und weniger tief greifende Änderungen der äußeren Bedingungen die Ansprache auf spezifische Interventionen beeinflussen. Diverse gesellschaftliche Einflüsse wie die öffentliche Meinung zu konventionellen und komplementärmedizinischen Therapien bspw. könnten hier Auswirkungen auf die Reaktionen eines Individuums haben. In der gesichteten Literatur wurden jedoch keine Hinweise auf einen solchen Trend gefunden, auch weitere Recherchen im Internet erbrachten keine Hinweise auf Forschungsergebnisse zu diesem Thema.  
Der Zeitpunkt der Veröffentlichung schien für die Literatursuche ohnehin ein zu restriktives Kriterium zu sein. Unter Berücksichtigung der in Kapitel 3.2.4 beschriebenen Matching-Kriterien war die Auswahl an passenden konventionellen Studien bereits so gering, dass die vorgesehenen Zufallszahlentabellen nicht zum Einsatz kamen (siehe Kapitel 8.1.2) – ein Überangebot gleich guter Matching-Partner bestand zu keinem Zeitpunkt. Die Auswahl der konventionellen Studien konnte stets über die prädefinierten Matching-Kriterien erfolgen. Mit de Gracia Olarte 1974 [139] und De Loore 1979 [169] fanden auf diese Weise auch Studien aus den siebziger Jahren Platz in den Analysen.
- **Die Patientenzahl:** Bei der Auswahl konventioneller Studien wurden aus Gründen der Reliabilität solche mit großen Patientenzahlen bevorzugt. Es wurde nicht versucht, im Sinne eines Matchings, Studien zu verwenden, deren Patientenzahlen der Homöopathiestudie möglichst ähnlich waren. Die Teilnehmerzahlen der homöopathischen Studien sind daher im Mittel deutlich geringer und damit per se weniger reliabel. Darüber hinaus wird die Teilnehmerzahl einer Studie mit „publication bias“ in Verbindung gebracht. Shang [3] berichtet von einer positiven Korrelation zwischen Studien niedriger Teilnehmerzahl und ausgeprägten Behandlungserfolgen. Wie bereits erwähnt, scheint diese Beobachtung jedoch für die vorliegende Arbeit irrelevant, da die für einen „publication bias“ relevanten Verumeffekte nicht untersucht wurden.
- **Das Behandlungsschema:** Dieses unterscheidet sich, wie bereits erwähnt, zwischen Studien der klassischen Homöopathie und der konventionellen Medizin grundsätzlich. Ursache hierfür ist die Tatsache, dass in der klassischen Homöopathie vielfach von einem vergleichsweise langsamen Wirkungseintritt (Anregung des Körpers zur Selbstheilung) und Arzneien (je nach Potenz) mit sehr langer Wirkdauer ausgegangen wird, deren Wirkung nach einmaliger Gabe abgewartet werden sollte [6, 108]. Die konventionelle Medizin hingegen erwartet oft nahezu direkte Wirkungseintritte (z.B. durch Blockade eines Rezeptors

im Falle des  $\beta$ -Blockers) und arbeitet mit Medikamentenspiegeln die durch eine regelmäßige Substanzeinnahme aufrecht erhalten werden müssen.

### **Transformation der Originaldaten**

Da in den einzelnen Studien unterschiedliche Zielparameter verwendet wurden, war ein direkter Vergleich der Ergebnisse ohne eine Vereinheitlichung nicht möglich. Alle Originaldaten wurden daher so transformiert, dass sie den Behandlungserfolg als prozentuale Verbesserung von der Baseline wiedergeben. Diese Vorgehensweise birgt jedoch einen Nachteil: Ist als Baseline eine kleine Punktzahl angegeben (unabhängig ihrer Bedeutung hinsichtlich des repräsentierten Schweregrades der Symptomatik) so kann eine geringe Veränderung im Ausprägungsgrad der Erkrankung bereits zu einer enormen prozentualen Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores führen. Das Gegenteil ist der Fall bei einer hohen Punktzahl. Auf einer Skala von null bis zehn Punkten bspw. kann eine Reduktion um zwei Punkte abhängig vom Ausgangswert zwischen 20% und 100% betragen.

Dieser Nachteil der Ergebnisdarstellung kann jedoch aus einigen Gründen relativiert werden: Aus allen Studien wurde der Mittelwert (bzw. Median) eines für die betrachtete Erkrankung in ihrer Gesamtheit möglichst charakteristischen Zielkriteriums betrachtet. Es ist nicht wahrscheinlich, dass sich im beurteilten Patientenkollektiv Personen befanden, die zum einen den Einschlusskriterien genügt hatten und zum anderen bei der Baseline-Bestimmung bereits einen für die Erkrankung untypischen Score zeigten. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Scores sinnvoll gewählt wurden und dass zumindest der Durchschnittspatient einen Ausgangs-Score lieferte, der mit dem Messinstrument sowohl bei Verbesserung als auch Verschlechterung verfolgt werden konnte und folglich weder am oberen noch am unteren Ende der Punkteskala lag.

Aufgrund der Tatsache, dass nur Mittelwerte (bzw. Mediane) in die durchgeführten Berechnungen eingingen, kann weiter davon ausgegangen werden, dass einzelne von der Norm abweichende Patienten keine bedeutenden Auswirkungen auf das Ergebnis einer Studie, eines Bündels, einer Subgruppe oder gar der Gesamtgruppe gehabt haben.

Außerdem wurde das Patientenkollektiv beim Matching stets berücksichtigt, so dass möglichst ähnliche Patientengruppen mit einander verglichen wurden. Details zu den im Einzelnen verwendeten Scores, wie Minima und Maxima können in Kapitel 8.2.3 nachgelesen werden.

### **Verwendete Studien**

Hinsichtlich einiger Fragestellungen war die Auswahl an konventionellen Studien sehr limitiert, so dass ein Matching nur mit Kompromissen möglich war (siehe Kapitel 8.2.3), außerdem war die Teilnehmerzahl in einigen Studien sehr niedrig (siehe Kapitel 4.2.1). Diese beiden Aspekte schienen die schwerwiegendsten Kritikpunkte der Analyse zu sein. Um mögliche Verzerrungen zu kontrollieren wurden daher zum einen die nach Matching-Qualität und Teilnehmerzahl stratifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt, zum anderen wurden Studien, die neben einer geringen Teilnehmerzahl auffällige Ergebnisse zeigten, als Ausreißer registriert und bei der subjektiven Auswahl durch den Autor ausgeschlossen.

## 5.5 Mögliche Konsequenzen für die zukünftige Beurteilung der Ergebnisse placebokontrollierter Studien zur klassischen Homöopathie

In der hier vorgelegten Studie variierte die Größe des Placeboeffekts zwar deutlich zwischen einzelnen Studien (abhängig vom betrachteten Erkrankungstyp, der Studiendauer etc.), jedoch nicht im Sinne eines grundsätzlich größeren Placeboeffektes in Studien der klassischen Homöopathie. Die Untersuchungsergebnisse sprechen daher für die herkömmliche Auffassung und Nullhypothese dieser Arbeit, dass der Placeboeffekt bei vergleichbarem Design in homöopathischen und konventionellen Studien ähnlich groß ausfällt. Der fehlende Wirksamkeitsnachweis der klassischen Homöopathie kann demnach nicht über die Größe der auftretenden Placeboeffekte erklärt werden, sondern vielmehr durch einen nicht ausreichend großen Verumeffekt.

Hinsichtlich ungenügender Verumeffekte in klinischen Studien der klassischen Homöopathie wurden bereits Erklärungsansätze (siehe Kapitel 5.1.1) diskutiert, die als Ursache das randomisierte, kontrollierte Studiendesign nennen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Praxis und damit die Gleichsetzung der homöopathischen Therapie mit einer reinen Placebobehandlung bleibt vor diesem Hintergrund strittig. Ein Trend weg von placebokontrollierten Studien hin zu anderen Studiendesigns in der Therapieforschung wird daher mancherseits als sinnvoll erachtet [223]. Eine Loslösung von den RCTs als primäres Untersuchungsinstrument und eine gezielte Weiterentwicklung anderer Studiendesigns wird langfristig über die Relevanz der RCT-basierten Erklärungsansätze Aufschluss geben. Die so genannte Waiting-list-Kontrollstudie könnte eine zukunftsweisende Weiterentwicklung darstellen. Da statt Placebopatienten unbehandelte Wartelistenpatienten zum Vergleich herangezogen werden, kann auf die umstrittene, doppelte Verblindung verzichtet werden. Ein Beispiel für dieses Studiendesign stellt die folgende Studie dar:

Tabelle 24: Wartelistenkontrollstudie

| Indikation  | Studie                | Design   |
|---|-----------------------|--|
| Prävention von Infektionen des oberen Respirationstraktes bei Kindern | Steinsbekk 2005 [224] | Statt Placebogruppe wurde eine Patientengruppe betrachtet, die zwölf Wochen auf ihre Behandlung warten musste und während dieser Zeit, entsprechend der Verumgruppe ein Tagebuch zur Verlaufsbeurteilung führte. |

Auch wenn Moerman [12] behauptet, es könne keine gänzlich unbehandelten Kontrollgruppen geben, da die wirksamen Mechanismen zu subtil seien, so scheinen die unspezifischen Einflüsse in einer Wartelistenkontrollgruppe zumindest auf ein Minimum reduziert zu sein. Im Gegensatz zur Placebobehandlung, die in Abhängigkeit von der jeweiligen Verumbehandlung von Studie zu Studie variiert, ist ein standardisierter Umgang mit Wartelistenkontrollgruppen unabhängig vom Schema der Verumbehandlung vorstellbar. Es ist anzunehmen, dass somit die Ergebnisse von Studien, auch verschiedener Therapieformen vergleichbarer würden. Die umstrittene Unterteilung

(siehe Kapitel 1.3) in spezifische und unspezifische Effekte würde ebenfalls an Bedeutung verlieren. Im Vordergrund stünde allein der therapeutische Nutzen. Weitere Alternativen zu RCTs werden u.a. von Mathie [43] und Righetti [225] vorgeschlagen. Neben Einzelfallstudien an genügend großen Patientenzahlen über einen ausreichenden Zeitraum werden große Outcome-Studien mit Langzeitbeobachtung und echten Praxisbedingungen genannt, diese [226-230] so Righetti zeigten bereits eine substantielle und praktische Effektivität der Homöopathie. Sinnvoll seien auch konkurrierende Therapieprüfungen, bspw. der direkte Vergleich homöopathischer und konventioneller Hausarztpraxen unter Mitbeachtung der Behandlungskosten und -sicherheit. Beispiele für konkurrierende Therapieprüfungen stellen die IIPCOS-1 und -2 („international integrative primary care outcome study“) [230, 231] dar. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Homöopathie hinsichtlich der untersuchten Indikationen (akuter Infekte der Ohren und Atemwege) eine der konventionellen Therapie mindestens gleichwertige Wirksamkeit besitzen.

## **5.6 Mögliche Konsequenzen für die Bedeutung der Homöopathie im Gesundheitswesen und therapeutischen Alltag**

Die vorliegende Arbeit war mit der Untersuchung von Placebo- statt Verumeffekten per se nicht darauf ausgelegt Auskunft über den therapeutischen Nutzen der klassischen Homöopathie zu geben. Ziel war die Klärung einer rein akademischen Frage, welche bei positiver Beantwortung erhebliche Schlüsse auf die aktuelle Forschungsmethodik zugelassen und damit auch indirekte Bedeutung für die Praxis bekommen hätte. Aufgrund der negativen Beantwortung dieser Frage liegen mit den Untersuchungsergebnissen jedoch keine neuen Gründe für ein verändertes Ansehen (siehe Kapitel 1.1) der klassischen Homöopathie im Gesundheitswesen und therapeutischen Alltag vor.

## 6 Schlussfolgerung

Wenn der Homöopathie in RCTs keine signifikanten Verumeffekte nachgewiesen werden können (siehe Kapitel 1.1), noch überdimensionale assoziierte, so genannte Placeboeffekte, wie in dieser Arbeit gezeigt wurde (siehe Kapitel 4.3), so spricht dies weder für die postulierten theoretischen Grundlagen noch für die praktische Effektivität einer homöopathischen Behandlung.

Angesichts der bereits diskutierten Hinweise (siehe Kapitel 5.1.1) auf eine eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse von RCTs, insbesondere bei der Beurteilung komplexer Interventionen, und zahlreicher Erfahrungsberichte (bspw. [43, 225], siehe auch Kapitel 5.5), nach denen die Wirksamkeit der klassischen Homöopathie unter Praxisbedingungen deutlich größer ist, als in RCTs beschrieben, lässt sich daraus jedoch nicht endgültig ableiten, dass eine homöopathische Arznei gleich einem Placebo sei.

Die Ergebnisse der hier durchgeführten statistischen Analysen sprechen gegen das von Walach postulierte Konzept vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ [4] – zumindest für die klassische Homöopathie ergaben sich im direkten Vergleich zur konventionellen Medizin keine signifikanten Größenunterschiede hinsichtlich der Behandlungserfolge in Placebogruppen von RCTs. Das „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ scheint demnach zwar eine einleuchtend vorgetragene, aber in der Praxis nicht zu belegende Hypothese zu sein, die den fehlenden Wirksamkeitsnachweis der klassischen Homöopathie in RCTs nicht erklären kann - hierfür müssen andere Erklärungen gefunden werden.

Viel versprechend scheinen diesbezüglich die erwähnten Kritiken am Design der RCTs (siehe Kapitel 5.1.1). Komplexe Therapieverfahren in weniger kontrollierten Designs zu prüfen bzw. verschiedene Therapien unter einander oder mit Nichtbehandlung statt Placebo zu vergleichen (siehe Kapitel 5.5) könnte wesentliche Erkenntnisse über Nutzen und Risiken der noch strittigen komplementärmedizinischen Therapien ermöglichen und unser Gesundheitssystem dem von der WHO längst geforderten „rationalen Pluralismus“ [223] ein Stück näher bringen. Eine rationale Synthese aus konventioneller und komplementärer Medizin könnte eine Schlüsselfunktion auf dem Weg zu einer effektiveren, menschlicheren und wirtschaftlicheren Medizin besitzen. Eine rein politische Umstrukturierung der medizinischen Versorgung vermag die aktuellen und zukünftigen Probleme im Gesundheitssystem möglicherweise nicht zu lösen. Auch auf medizinisch-wissenschaftlicher Seite muss über neue Wege nachgedacht werden und ein Umdenken stattfinden. Ein veränderter Umgang mit und eine Neubewertung von so genannten Placeboeffekten könnte Teil dessen sein, denn entgegen der momentanen wissenschaftlichen Sichtweise (RCTs als Goldstandard der Therapieforschung) sprechen ausgeprägte assoziierte Effekte eher für als gegen ein therapeutisches Verfahren. Diese Effekte sind es nämlich, die den Menschen in seiner Gesamtheit als biologisches und kulturelles Wesen berücksichtigen, ihn

entsprechend auf beiden Ebenen ansprechen und somit grundsätzlich das Potential besitzen, die Effektivität jeder Therapie in entscheidender Weise zu verbessern [12].



## 7 Zusammenfassung

Ausgangspunkt des durchgeführten systematischen Reviews war die Überprüfung des von Walach postulierten „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ am Beispiel der klassischen Homöopathie. Diese Hypothese geht davon aus, dass in RCTs komplementärmedizinischer Verfahren besonders große Placeboeffekte auftreten und daher in diesen Studien eine signifikante Überlegenheit des geprüften Verums per se unwahrscheinlicher ist als in vergleichbaren Studien der konventionellen Medizin. So könnte bspw. ein klassisch homöopathisch verschriebenes Arzneimittel einem konventionellen Medikament klinisch überlegen sein, im Gegensatz zu diesem aber in RCTs unwirksam erscheinen.

Unter Berücksichtigung des aufwendigen individuellen Behandlungskonzeptes der klassischen Homöopathie scheint es plausibel, dass neben rein arzneilichen Wirkungen eine Vielzahl von Effekten auf den Behandelten wirken könnten. Welche Effekte wirken und was diese im Einzelnen bedingt, so zeigte eine im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Literaturrecherche, ist bislang wissenschaftlich unzureichend erforscht und wird im Allgemeinen allzu vereinfachend unter dem Begriff des Placeboeffekts subsumiert. Es kommt hinzu, dass die gängigen Definitionen dieses sogenannten Placeboeffekts keinen erklärenden Charakter besitzen und sogar in sich unstimmig erscheinen.

Zur Überprüfung der oben angesprochenen Hypothese vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ wurde ein systematischer Vergleich der Placeboeffekte in RCTs der klassischen Homöopathie und konventionellen Medizin durchgeführt. Dies geschah in Form eines Eins-zu-drei-Matchings. Zunächst wurden alle publizierten RCTs zur klassischen Homöopathie (N=35) gesammelt und in ihrem Design analysiert. Anschließend wurden zu jeder Studie drei möglichst ähnliche konventionelle Studien gesucht und dieser gegenübergestellt. Es entstanden hierbei insgesamt 25 Matching-Bündel - zehn Homöopathiestudien mussten aufgrund ihrer Studien-/Publikationsqualität oder einer unzureichenden Zahl passender konventioneller Studien ausgeschlossen werden.

Zur Beantwortung der Frage, ob in Studien der klassischen Homöopathie tatsächlich größere Placeboeffekte auftreten als in Studien der konventionellen Medizin, wurde in der Primäranalyse erstens die Häufigkeit eines kleineren Placeboeffektes in der konventionellen Medizin (ordinale Analyse) und zweitens die tatsächlichen Größenunterschiede zwischen den erzielten Placeboeffekten aus Studien der klassischen Homöopathie und konventionellen Medizin (Abstandsanalyse) bestimmt und ihre Signifikanz (einseitiger Gauß- bzw. t-Test, Signifikanzniveau:  $\alpha < 0,025$ ) statistisch verifiziert.

Zusätzlich wurde eine Sekundäranalyse durchgeführt, um einerseits eine Überprüfung der Ergebnisse der Primäranalyse an Subgruppen besonders guter Qualität (Qualität der einzelnen

Studien und Qualität des Matchings) zu ermöglichen und andererseits um zur weiteren Identifizierung von Stellgrößen des noch unzureichend definierten Placeboeffektes zu dienen.

Entgegen der von Walach plausibel vorgetragenen Hypothese vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ konnte kein statistisch signifikanter Beleg für ihre Richtigkeit gefunden werden. Weder in der Primäranalyse (Gauß-Test:  $p=0,5312$ ; t-Test:  $p=0,5425$ ) noch in einer der Subgruppenanalysen (Gauß-Test:  $p>0,0680$ ; t-Test:  $p>0,1754$ ) erreichten die Unterschiede zwischen den Placeboeffekten von Therapiestudien der klassischen Homöopathie und konventionellen Medizin statistische Signifikanz. Die noch deutlichsten Unterschiede im Sinne eines größeren Placeboeffektes in Studien der klassischen Homöopathie wurden in folgenden Subgruppen vorgefunden:

Studien an Erwachsenen (Gauß-Test:  $p=0,2579$ ; t-Test:  $p=0,1778$ ), an Patienten mit chronischen Erkrankungen (Gauß-Test:  $p=0,1824$ ; t-Test:  $p=0,2962$ ), im Zielkriterium Schmerz (Gauß-Test:  $p=0,2899$ ; t-Test:  $p=0,2832$ ), in Studien niedrigerer Publikations- bzw. Studienqualität (drei Punkte im Jadad-Score: Gauß-Test:  $p=0,6547$ ; t-Test:  $p=0,4267$  bzw. vier Punkte im Jadad-Score: Gauß-Test:  $p=0,0680$ ; t-Test:  $p=0,1754$ ) und in Studienbündeln besonders guter Matching-Qualität (Gauß-Test:  $p=0,3284$ ; t-Test:  $p=0,4533$ ).

Die obengenannten Subgruppen könnten sich durch spezifische Eigenschaften (Stellgrößen) auszeichnen, welche einen besonders großen Placeboeffekt in der klassischen Homöopathie bedingen. Aufgrund der geringen Studienzahlen und nicht signifikanten Ergebnissen bleiben dies allerdings Vermutungen.

Insgesamt ist damit festzuhalten, dass die erhaltenen Untersuchungsergebnisse des hier vorgelegten systematischen Reviews gute Hinweise dafür liefern, dass die von Walach vorgetragene Hypothese vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ zumindest am Beispiel der klassischen Homöopathie nicht zu belegen ist. Die Untersuchungsergebnisse können den Umstand eines unzureichenden Wirksamkeitsnachweises der klassischen Homöopathie in placebokontrollierten RCTs nicht klären.

Da die klassische Homöopathie ein, in ihrer Nachfrage und Bedeutung seit vielen Jahren in der ärztlichen Praxis national und international zunehmendes komplementäres Therapieverfahren darstellt, ist eine Klärung der Wirksamkeitsfrage weiterhin dringend erforderlich. Ähnlicher Klärungsbedarf scheint jedoch auch betreffs des offensichtlich noch zu unkritisch verwendeten Placebokonzepts zu bestehen. Neben einer differenzierteren Nomenklatur bezüglich nicht-pharmakologischer Therapieeffekte wäre auch mehr Klarheit über deren praktischen Nutzen in Forschung (RCTs) und Praxis wünschenswert.

## 8 Anhang

Die folgenden Seiten beinhalten weitere Informationen zu den einzelnen Unterpunkten der durchgeführten Analyse. Bei diesen Angaben handelt es sich um Zusatzinformationen, die für sich genommen keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, sondern stets im Zusammenhang mit den bereits genannten Informationen entsprechender Kapitel gesehen werden sollten.

### 8.1 Methoden

#### 8.1.1 Zur Entwicklung eines Identifikations- und Vergleichsinstrumentes

Matching:

- Matching-Kriterien: Je nach Studienangebot konnten mehr oder weniger strenge Matching-Kriterien bei der Suche nach Studien der konventionellen Medizin angewendet werden. Aufgrund eines, hinsichtlich vieler Fragestellungen, recht limitierten Studienangebotes, wäre ein valider Vergleich mit starren, von vorneherein festgelegten Matching-Kriterien unmöglich gewesen.
- Design: Wenn sich der Einschluss einer Cross-over-Studie nicht vermeiden ließ, wurden nur Daten aus dem Behandlungszeitraum vor dem Crossing-over berücksichtigt, es sei denn, es konnte sichergestellt werden, dass das Ergebnis der zweiten Behandlungsphase nicht durch Carry-over-Effekte beeinflusst war. Davon wurde nur ausgegangen, wenn eine - in Abhängigkeit vom verabreichten Medikament - ausreichende Wash-out-Phase zwischen den Behandlungsabschnitten und eine erneute Baseline-Bestimmung beschrieben war. Die einzige Ausnahme diesbezüglich bildet die von Blockmans veröffentlichte Studie [132] zum chronischen Müdigkeitssyndrom. Hier fehlte eine Wash-out-Phase im eigentlichen Sinne, jedoch wurden auch erst mehrere Monate nach dem Crossing-over die ersten Daten erhoben, so dass ein erhaltener Medikamentenspiegel zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Placebogruppe ausgeschlossen werden kann. Es fand nach dem Crossing-over jedoch keine erneute Baseline-Bestimmung statt, so dass Carry-over-Effekte im Sinne einer stabilen, spiegelunabhängigen Verbesserung der betrachteten Symptomatik unter Verumtherapie eine Überschätzung der Placebowirkung in diesem Behandlungsabschnitt verursacht hätten. Ein signifikanter Verumeffekt dieser Art trat jedoch nachweislich nicht auf.
- Patientenzahl: Um Ergebnisse mit einer möglichst hohen Retest-Reliabilität zu erzielen, wurden Studien mit großen Patientenzahlen vergleichbaren Studien mit weniger Teilnehmern vorgezogen. Hierfür wurde die Anzahl der initial in die Placebogruppe randomisierten Patienten herangezogen, da die endgültig ausgewertete Patientenzahl, in den zum Screening bevorzugt verwendeten Cochrane Reviews, oft nicht eindeutig angegeben war.

### 8.1.2 Zur Selektion geeigneter Studien der konventionellen Medizin

Suchmaschinen:

- Cochrane Library: Aus den Reviews wurden alle den Matching-Kriterien entsprechenden Studien extrahiert. Wenn bei der Suche mehr als drei passende Studien gefunden wurden, so wurden die Matching-Kriterien enger gefasst, so dass nur die drei für den Vergleich hochwertigsten Studien - bspw. die mit der größten Patientenzahl oder im Design der Homöopathiestudie ähnlichsten - berücksichtigt wurden. Für den Fall, dass mehr als drei gleichwertige Studien vorlagen, waren Zufallszahlentabellen vorgesehen. Dieser Fall trat jedoch nicht ein, da sich die Studien stets in ihrer Qualität ausreichend unterschieden, um eine sinnvolle Selektion zu erlauben. Wenn in einem Cochrane Review bereits alle für die Analyse notwendigen Informationen zu einer Studie enthalten waren, wurde auf die Beschaffung der Originalveröffentlichung verzichtet.
- Medline: Bei der anschließenden Medline-Recherche wurde statt nach Reviews primär nach Publikationen von Einzelstudien gesucht. Online verfügbare Daten wurden bei Unklarheiten, bspw. aufgrund fehlender Verfügbarkeit von Volltexten, durch die im Magazin der Universität Düsseldorf oder über Fernleihe bei Subito erhältlichen Originalpublikationen ergänzt. Eine kostenpflichtige Fernleihe wurde nur durchgeführt, wenn offensichtlich anderweitig keine gleichwertige Studie verfügbar war.

## 8.2 Ergebnisse

### 8.2.1 Zur Beschreibung der Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin

Matching:

- Einige Homöopathiestudien waren sich in ihrem Design sehr ähnlich und stellten daher gleiche Anforderungen an ihre Matching-Partner. Ein striktes Durchsetzen des Eins-zu-drei-Matchings wäre in diesen Fällen mit deutlichen Einbußen hinsichtlich der Matching-Qualität verbunden gewesen. Aufgrund des häufig limitierten Angebotes passender Studien der konventionellen Medizin, hätten einige Homöopathiestudien wesentlich schlechtere Matching-Partner erhalten als andere. In diesen Fällen (Diarrhö, Migräne und rheumatoide Arthritis) wurde daher ein N-zu-drei-Matching durchgeführt, wobei mehreren Homöopathiestudien die gleichen konventionellen Studien gegenüber gestellt wurden. Es stellte sich dabei jedoch die Frage, ob die Ergebnisse der Homöopathiestudien entsprechend denen der konventionellen Studien gemittelt und als ein Studienbündel ausgewertet werden sollten oder ob jede Homöopathiestudie einzeln mit den drei konventionellen Studien verglichen werden konnte. Im ersten Fall hätten die Ergebnisse der Homöopathiestudien in der Gesamtanalyse ein Untergewicht gegenüber den anderen Homöopathiestudien erhalten, im zweiten Fall wären die Ergebnisse der konventionellen Studien mehrfach in Berechnungen berücksichtigt und damit im Gesamtergebnis überrepräsentiert.

Die hinter dem Eins-zu-drei-Matching stehende Grundannahme besagt, dass es möglich ist, aus einem Gesamt-Pool von vergleichbaren Studien drei herauszugreifen, diese zu mitteln und damit (mit hoher Wahrscheinlichkeit) ein für alle Studien repräsentatives Ergebnis zu erhalten. Hiermit wird ausgedrückt, dass das gemittelte Ergebnis der drei Studien der konventionellen Medizin ausreichend reliabel sein soll, um es stellvertretend für die Ergebnisse anderer Studien der gleichen Art einzusetzen. Eine Überrepräsentation dieses so erhaltenen Ergebnisses birgt demnach wenig Gefahr einer Verzerrung des Gesamtergebnisses. Aus diesem Grund wurde wie in Fall zwei beschrieben, das Ergebnis jeder vom N-zu-drei-Matching betroffenen Homöopathiestudie mit den drei ausgewählten Studien der konventionellen Medizin einzeln verglichen und als separates Studienbündel in der Gesamtanalyse berücksichtigt.

### **8.2.2 Zur Übersicht der gesammelten Daten**

Die publizierten Originaldaten der einzelnen Studien wurden in der Datentabelle des Ergebnisteils aus Übersichtsgründen nicht aufgeführt. Stattdessen wurden sie einheitlich in bereits umgerechneter Form (prozentuale Verbesserung der Symptomatik) wiedergegeben. Um die Transparenz der durchgeführten Analysen zu maximieren sind die publizierten Originaldaten aller Studien im Folgenden aufgeführt:

- Die Zahlen geben, wenn nicht anders kenntlich gemacht, den publizierten Mittelwert und die Standardabweichung vor und nach Therapie wieder. Ausnahmefälle in denen der Median angegeben wurde sind entsprechend bezeichnet.
- Aus Abbildungen entnommene Daten sind als solche gekennzeichnet.
- Abweichungen im Zielkriterium (bspw. Verwendung unterschiedlicher Scores) werden, wenn vorhanden beschrieben.

### **8.2.3 Zu den ausgewerteten Studienbündeln**

#### **McDavid 1994 [46], Akne vulgaris**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde mit Hilfe selbst entwickelter Fragebögen die Anzahl der Patienten bestimmt, die eine subjektive Besserung ihrer Akne erlebten.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A bewertet. In zwei der drei Studien bestanden jedoch hohe Drop-out-Raten und eine ITT-Analyse wurde nicht durchgeführt. In der Homöopathiestudie wurden nur 15 Patienten ausgewertet.

Patientenklientel:

- In der Homöopathiestudie wurden Männer und Frauen untersucht, in den konventionellen Studien waren es ausschließlich Frauen. Es ist bekannt, dass Akne geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist. Während bei Männern die Akne eher dazu neigt einen konstanten Ausprägungsgrad zu zeigen, wird sie von Frauen häufig als intermittierend beschrieben

und von Experten in Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus gesehen [<http://www.skincarephysicians.com/acnenet/acne.html>]. Dieser Tatsache wurde jedoch wenig Bedeutung hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienergebnisse beigemessen, da die Ergebnisse auf Untersuchungen an großen Gruppen von Frauen mit zeitlich voneinander unabhängigen Menstruationszyklen beruhen. Es besteht daher für den Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung die gleiche Wahrscheinlichkeit Patientinnen mit ausgeprägter Akne vorzufinden, wie für jede der Folgeuntersuchungen.

- Der Ausprägungsgrad der Akne wurde in der Homöopathiestudie als leicht bis mittelschwer, bei der Mehrheit als mittelschwer beschrieben. In den konventionellen Studien wurde von mittelschwerer Akne berichtet. Bei Thiboutot [119] betraf die Akne nur das Gesicht.
- In den konventionellen Studien wurden nur Nichtraucher behandelt.

Ergebnis:

Tabelle 25: Publierte Daten des Studienbündels zu McDavid 1994

| Studie               | Publizierte Daten |
|----------------------|-------------------|
| McDavid 1994 [46]    | 73% (11/15)       |
| Thiboutot 2001 [119] | 73%               |
| Lucky 1997 [120]     | 71% (Abbildung)   |
| Redmond 1997 [121]   | 47,5%             |

#### **Jacobs 2001 [47], Akute Otitis Media**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde der Anteil der Teilnehmer bestimmt, der kein Therapieversagen entwickelte. Dieses war als deutliche Verschlechterung der Symptomatik definiert (s.u.).

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A (siehe Kapitel 3.3.2) bewertet. Es bestanden allerdings zwischen der Homöopathiestudie und den konventionellen Studien kleinere Differenzen hinsichtlich der Studiendauer und der Definition von Therapieversagen. Die Unterschiede schienen jedoch weder einen größeren Placeboeffekt in der Homöopathiestudie noch in den konventionellen Studien zu begünstigen.

Definition von Therapieversagen:

- Jacobs [47]: Otagie oder Fieber (über 38,0°C oral gemessen) nach 48 Stunden Therapie bzw. schwere Ohrenscherzen (weinendes Kind) oder schweres Fieber (über 39,0°C oral gemessen) nach 24 Stunden Therapie.
- Appelman [123]: Otagie oder Fieber (über 38,0°C).
- Burke [125]: Otagie.
- Damoiseaux [124]: Otagie, Fieber, Gereiztheit oder Einnahme von Antibiotika.

Patientenklientel:

- Jacobs [47]: Kinder im Alter von 18 Monaten bis sechs Jahren.

- Appelman [123]: Kinder im Alter von sechs Monaten bis zwölf Jahren, die Mehrheit der Kinder waren zwischen ein und fünf Jahren.
- Burke [125]: Kinder im Alter von drei bis zehn Jahren, die Mehrheit der Kinder waren zwischen drei und fünf Jahren.
- Damoiseaux [124]: Kinder im Alter von sechs Monaten bis zwei Jahren.

Ergebnis:

Tabelle 26: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 2001

| Studie                   | Publizierte Daten                              |
|--------------------------|--|
| Jacobs 2001 [47]         | Therapieversagen nach 5 Tagen:<br>30,8%        |
| Damoiseaux 2000 [124]    | Therapieversagen an Tag 4:<br>72% (89/123)     |
| Appelman 1991 [122, 123] | Therapieversagen nach Tag 3:<br>18,5% (10/54)  |
| Burke 1991 [125, 202]    | Therapieversagen an Tag 5-7:<br>25,4% (29/114) |

### Siebenwirth 2002 [48], Atopische Dermatitis

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde der durchschnittlich erzielte Grad der Besserung mit Hilfe validierter Scores (s.u.) bestimmt.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A bewertet. Zwischen der Homöopathiestudie und den konventionellen Studien bestanden jedoch Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Scores. Außerdem führten Stainer und Weston ihre Studien an Kindern (im Alter von zwei bis zwölf Jahren bzw. sechs bis 18 Monaten) durch. Hinzu kam, dass in der Homöopathiestudie nur 14 Patienten ausgewertet wurden.
- Die Publikation der Homöopathiestudie enthielt fehlerhafte Angaben, so dass auf die biometrischen Daten der Carstens-Stiftung, die diese Studien gefördert hatte, zurückgegriffen wurde.
- Weston setzte in der Verumgruppe Probiotika ein, was dem Einschlusskriterium einer klassisch pharmakologischen Therapiestudie widersprach. Weston veröffentlichte darüber hinaus lediglich Mediane und Perzentilen, so dass der verwendete Mittelwert mit einer entsprechenden Formel (siehe Kapitel 8.4) berechnet werden musste.

Verwendete Scores:

- Siebenwirth verwendete als Maßstab den Atopic Dermatitis Score (ADS) von Costa und Saurat [77]. Der Score umfasst eine mögliche Punktzahl von null bis 100 Punkten, wobei null Punkte einer gesunden Haut entsprechen.
- Lintu, Stainer und Weston verwendeten den Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD) [<http://adserver.sante.univ-nantes.fr/Compute.html>]. Der Score umfasst eine mögliche

Punktzahl von null bis 103 Punkten, wobei null Punkte ebenfalls einer gesunden Haut entsprechen.

Ergebnis:

Tabelle 27: Publierte Daten des Studienbündels zu Siebenwirth 2002

| Studie                | Publizierte Daten  |
|-----------------------|--|
| Siebenwirth 2002 [48] | ADS:<br>Baseline: 46,9 (+/-8,7)<br>Ende: 40,1 (+/-13,3)  |
| Stainer 2005 [126]    | SCORAD:<br>Baseline: 40,4 (+/-8,73)<br>Ende: Veränderung um -7,6 Punkte  |
| Weston 2005 [127]     | SCORAD:<br>Baseline: 44,0 (+/-10,4)<br>Ende: Veränderung nach 8 Wochen (Median):<br>-10,2 (25.P: -23,0, 75.P: 3,6)<br>Ende: Veränderung nach 16 Wochen (Median):<br>-12,0 (25.P: -20,0, 75.P: 5,0) |
| Lintu 2001 [128]      | SCORAD:<br>Baseline: 42,6 (+/-14,0)<br>Ende: 33,5 (+/-13,3)  |

#### Jacobs 2005 [50], Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittlich erzielte Linderung der Symptomatik, als Reduktion des ADHD-Index, einer Subskala der Conner's Parent Rating Scale-Revised Short Form bzw. Brief, bestimmt.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit B bewertet. Der Grund hierfür waren die Studiendauern der konventionellen Studien, welche nur halb so lang waren wie die der Homöopathiestudie (sieben bis neun Wochen statt 18 Wochen).

Patientenklientel:

- Jacobs [50]: Kinder im Alter von sechs bis zwölf Jahren.
- Spencer (beide Studien) [129]: Kinder im Alter von sieben bis 13 Jahren.
- Weiss [130]: Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren.

Indikation:

- Alle Kinder entsprachen den ADHS-Diagnosekriterien des DSM-IV.



Ergebnis:

Tabelle 28: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 2005

| Studie              | Publizierte Daten  |
|---------------------|--|
| Jacobs 2005 [50]    | Baseline: 70,41 (+/-7,36)<br>Ende: 61,65 (+/-8,82), Veränderung: -8,76 |
| Weiss 2005 [130]    | Baseline: 75,2 (+/-8,5)<br>Ende: Veränderung: -4,1 (+/-7,6)            |
| Spencer 2002a [129] | Baseline: 28,7 (+/-5,8)<br>Ende: Veränderung: -2,6 (+/-8,4)            |
| Spencer 2002b [129] | Baseline: 26,3 (+/-5,7)<br>Ende: Veränderung: -2,1 (+/-9,6)            |

### **Weatherley-Jones 2002 [51, 52], Chronisches Müdigkeitssyndrom**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde der durchschnittlich erzielte physische Kraftzuwachs, sprich die Linderung der körperlichen Schwäche mit Hilfe validierter Scores (s.u.) bestimmt.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A bewertet. Die Studiendauer der konventionellen Studien war jedoch deutlich kürzer als die der Homöopathiestudie, außerdem wurde in jeder Studie des Bündels ein anderer Score verwendet.
- Die Studie von Peterson [133] wurde über dies als Ausreißer gewertet, da sich ihr Ergebnis auf eine geringe Patientenzahl stützt und zugleich stark von den Ergebnissen der anderen konventionellen Studien abweicht (siehe Kapitel 8.2.5).
- In der Studie von Blacker [131] wurde die Baseline nur als Range angegeben, daher musste der Mittelwert dieser Range als mittlere Baseline antizipiert werden.
- Die Studie von Blockmans [132] war eine Cross-over-Studie. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der verwendeten Medikamente (Hydrocortison und 9 $\alpha$ -Fludrocortison) wurden jedoch, trotz fehlender Wash-out-Phase sowohl die Daten aus dem Zeitraum vor, als auch nach dem Crossing-over in die Auswertung aufgenommen (siehe Kapitel 8.1.1).

Einnahmeschema:

- Weatherley-Jones [51, 52]: oral, monatlich.
- Blacker [131]: oral, dreimal täglich.
- Blockmans [132]: oral, Einnahmefrequenz unbekannt.
- Peterson [133]: i.v. Infusionen, monatlich.

Verwendete Scores:

- Weatherley-Jones [51, 52]: Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) [84]: Subkategorie „*Physical Fatigue*“. Dieser Teil des Inventars setzt sich aus vier Fragen zusammen, die jeweils mit ein bis fünf Punkten bewertet werden, somit ist ein Score zwischen vier und 20 Punkten erreichbar. Die kleinstmögliche Punktzahl entspricht dabei größtmöglicher Schwäche.

- Blacker [131]: Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [232], [\[http://www.clinexprheumatol.org/pdf/vol23/s39/s39\\_pdf/23bennett.pdf\]](http://www.clinexprheumatol.org/pdf/vol23/s39/s39_pdf/23bennett.pdf): Subkategorie „Physical Impairment“. Dieser Teil des Fragebogens besteht aus elf Fragen, deren Beantwortung je mit null bis drei Punkten bewertet wird, somit ist ein Score zwischen null und 33 Punkten erreichbar. Die größtmögliche Punktzahl entspricht dabei größtmöglicher Behinderung bzw. Schwäche.
- Blockmans [132]: Abbreviated Fatigue Questionnaire (AFQ) [132]: Der Fragebogen besteht aus vier Fragen, deren Beantwortung jeweils mit ein bis sieben Punkten bewertet wird, somit ist ein Score zwischen vier und 28 Punkten erreichbar. Die kleinstmögliche Punktzahl entspricht dabei größtmöglicher körperlicher Schwäche.
- Peterson [133]: Medical Outcome Study Short Form (MOSSF) [233], [\[http://www.measurementexperts.org/instrument/instrument\\_reviews.asp?detail=54\]](http://www.measurementexperts.org/instrument/instrument_reviews.asp?detail=54): Subkategorie „Physical Functioning“. Der Score umfasst eine mögliche Punktzahl von null bis 100, wobei die kleinstmögliche Punktzahl größtmögliche Behinderung bzw. Schwäche bedeutet.

Ergebnis:

Tabelle 29: Publierte Daten des Studienbündels zu Weatherley-Jones 2002

| Studie                         | Publizierte Daten   |
|--------------------------------|---|
| Weatherley-Jones 2002 [51, 52] | MFI:<br>Baseline: 17,5 (+/-3,1)<br>Ende: Veränderung: 1,28 (+/-2,74)              |
| Blacker 2004 [131]             | FIQ:<br>Baseline: Range: 12,57-14,36<br>Ende: Veränderung: -1,06                  |
| Blockmans 2003 [132]           | AFQ:<br>Baseline: 6 (+/- 3)<br>Ende: 7 (+/- 5)                                    |
| Peterson 1990 [133]            | MOSSF (physical functioning):<br>Baseline: 66,1 (+/-21,0)<br>Ende: 51,8 (+/-22,2) |

### Jacobs (1993, 1994, 2000) [53, 54, 56, 57], Diarrhö

Jacobs (1993, 1994, 2000) definierte eine Diarrhö als drei und mehr ungeformte Stühle pro Tag. Eine solche Definition konnte bei der Suche nach vergleichbaren konventionellen Studien nicht gefunden werden. Die ähnlichste Definition bestand darin, dass eine Diarrhö nur solange bestehe wie flüssige Stühle oder zumindest weiche Stühle ausgeschieden werden. Studien, die eine Diarrhö erst beim Auftreten des ersten festen Stuhls als beendet betrachteten wurden nicht aufgenommen, da dies der Definition von Jacobs noch fernere erschien.

### Jacobs 2000 [53, 54]

Beschreibung des Zielkriterium:

- Es wurde der Anteil der Kinder bestimmt, der nach fünf Tagen Therapie von seiner Diarrhö geheilt war.

#### Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit B bewertet. Es bestanden Unterschiede hinsichtlich der Definition von Diarrhö, welche sich insgesamt zugunsten eines scheinbar größeren Placeboeffektes in der Homöopathiestudie auszuwirken schienen. Bei de Gracia Olarte [139] blieb die Definition von Diarrhö unklar, außerdem bestand eine Drop-out-Rate von über 50% - ohne Hinweise auf eine ITT-Analyse.

#### Definition von Diarrhö:

- Jacobs [53, 54]: s.o..
- Rosenfeldt [137]: Diarrhö wurde als weicher Stuhl definiert.
- Okhuysen [138]: Diarrhö wurde als flüssiger Stuhl oder mehr als drei weiche Stühle pro Tag definiert.
- De Gracia Olarte [139]: unklar.

#### Ergebnis:

Tabelle 30: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 2000

| Studie                      | Publizierte Daten                    |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Jacobs 2000 [53, 54]        | Kinder mit Diarrhö:<br>60,5%         |
| Rosenfeldt 2002a [137]      | Kinder mit Diarrhö:<br>33,3% (13/39) |
| Okhuysen 1989 [138]         | Kinder mit Diarrhö:<br>46%           |
| de Gracia Olarte 1974 [139] | Kinder mit Diarrhö:<br>19,7% (13/66) |

#### Jacobs 1993 und 1994 [54, 56, 57]

#### Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittlich erzielte Verkürzung der Diarrhödauer bestimmt. Die Angaben in Prozent basieren auf Berechnungen unter der Annahme, dass eine unbehandelte Diarrhö des betrachteten Typs (akute, kindliche Diarrhö) durchschnittlich 5,5 Tage (132 Stunden) [56] dauert (s.u.).

#### Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität beider Studienbündel wurde mit B bewertet. Negativ wirkte sich auf die Matching-Qualität der bestehende Unterschied hinsichtlich der Definition von Diarrhö aus. Er schien zugunsten eines größeren Placeboeffektes in der Homöopathiestudie zu bestehen. Darüber hinaus wurde die Annahme eines einheitlichen Erwartungswertes bezüglich der Diarrhödauer als Qualitätseinschränkung gewertet.
- In den konventionellen Studien wurden Probiotika eingesetzt, vergleichbare Medikamentenstudien waren nicht verfügbar.

#### Definition von Diarrhö:

- In den konventionellen Studien galt eine Diarrhö mit dem Ausscheiden des letzten flüssigen Stuhls als beendet.

#### Schätzung der Baseline:

- Jacobs spricht bei Nichtbehandlung von einer durchschnittlichen Diarrhödauer von fünf bis sechs Tagen [56] und verweist auf Ergebnisse einer Studie von McAuliffe [234]. Eine 2006 veröffentlichte Studie von Mitchell et al. [235] kam mit 5,6 Tagen, als durchschnittliche Dauer einer akuten Diarrhö bei Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren, zu einem sehr ähnlichen Ergebnis.
- Jacobs folgend wurde daher bei der Umrechnung aller Studienergebnisse (in eine prozentuale Krankheitsverkürzung) die durchschnittliche Dauer einer unbehandelten Diarrhö mit 5,5 Tagen (132 Stunden) angenommen.

#### Ergebnis:

Tabelle 31: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 1994 und Jacobs 1993

| Studie                 | Publizierte Daten                               |
|------------------------|---|
| Jacobs 1994 [54, 56]   | Dauer der Diarrhö:<br>3,8 (+/-1,7) Tage, 91,2 h |
| Jacobs 1993 [54, 57]   | Dauer der Diarrhö:<br>3,0 (+/-1,6) Tage, 72,0 h |
| Guandalini 2000 [140]  | Dauer der Diarrhö:<br>71,9 (+/-35,8) h          |
| Shornikova 1997b [141] | Dauer der Diarrhö:<br>60,0 (+/-36,0) h          |
| Shornikova 1997c [142] | Dauer der Diarrhö:<br>69,6 (+/-55,2) h          |

#### **Bonne 2003 [58], Generalisierte Angststörung**

##### Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittlich erzielte Linderung der Symptomatik mit Hilfe der Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) [86] bestimmt.

##### Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A bewertet. Die von Rickels [145] in einer Abbildung publizierten und hier verwendeten Daten schienen jedoch in einem Widerspruch zu anderen Daten im gleichen Artikel zu stehen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Abbildung besonders ungenau und der Placeboeffekt möglicherweise um bis zu 4,1% größer gewesen sein könnte.

Ergebnis:

Tabelle 32: Publierte Daten des Studienbündels zu Bonne 2003

| Studie              | Publierte Daten   |
|---------------------|---|
| Bonne 2003 [58]     | Baseline: 30,4 (+/-7,6)<br>Ende: 20,2 (+/- 11,0)  |
| Pollack 2001 [144]  | Baseline: 24,1 (SE 0,30, 1,2%)<br>Ende: 14,1  |
| Davidson 1999a [89] | Baseline: 23,7 (+/-4,2)<br>Ende, nach 4 Wochen: 15,8 (95%-KI: 14,6 bis 17,1, +/-0,99)<br>Ende, nach 6 Wochen: 15,7 (95%-KI: 14,4 bis 17,1, +/-1,07) |
| Rickels 1993 [145]  | Baseline: 26 (Abbildung)<br>Ende: 18 (Abbildung)  |

### **Carlini 1987 [59], Insomnie**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittlich erzielte Verkürzung der subjektiv empfundenen Einschlafdauer gemessen.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit B bewertet.
- Die Homöopathiestudie gab die Ergebnisse nur in Form von klassierten Daten an. Als Median wurde die jeweilige Klassenmitte angenommen. Die Baseline wurde geschätzt, da das Baseline-Intervall nur über die Untergrenze definiert war (Einschlafdauer über 60 Minuten). Dies geschah indem für das Intervall die Klassengröße der beschriebenen Ergebnisse angenommen wurde und eine halbe Klasse zur angegebenen Intervalluntergrenze hinzuaddiert wurde (Baseline: 67,5 min; Ende: 22,5 min, 66,67%).
- In der Studie von Walsh [148] wurde im Gegensatz zu den anderen Studien dieses Bündels kein Median angegeben. Aufgrund fehlender Angaben zu Extrema bzw. Perzentilen, konnte der Median auch nicht berechnet werden, so dass der gelieferte Mittelwert verwendet wurde. Bei Annahme einer Normalverteilung und unter Berücksichtigung der hohen Teilnehmerzahl in dieser Studie scheint diese Tatsache jedoch wenig bedeutsam, da sich bei einem Satz normalverteilter Daten Mittelwert und Median mit zunehmender Zahl von Messwerten annähern. Ein Merkmal einer Normalverteilung mit gegen Unendlich tendierenden Einzelwerten ist, dass Mittelwert und Median gleich sind [222].

Ergebnis:

Tabelle 33: Publierte Daten des Studienbündels zu Carlini 1987

| Studie             | Publierte Daten  |
|--------------------|--|
| Carlini 1987 [59]  | Baseline (Median): >60 min<br>Ende (Median): 15-30 min                                 |
| Zammit 2004 [146]  | Baseline (Median): 60 min (Abbildung)<br>Ende (Median): 45 min (Abbildung)             |
| Krystal 2003 [147] | Baseline: 96,1 (+/-94,7, Median 75,0) min<br>Ende: 65,4 (+/-56,9, Median 50,0) min     |
| Walsh 2000 [148]   | Baseline (n=80): 67,29 (SE 5,08) min<br>Ende (n=74), Veränderung: -17,90 (SE 3,46) min |

**Straumsheim 2000 [60], Walach 1997 [61], Whitmarsh 1997 [62] und Brigo 1987 [63, 64], Migräne**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde, wenn nicht ausnahmsweise als Median angegeben, die durchschnittliche Reduktion der Anfallshäufigkeit bestimmt.

Matching-Kriterien:

- Die Matching-Kriterien der vier Homöopathiestudien unterschieden sich nur hinsichtlich der Studiendauer. Aus diesem Grund lieferten die Suchmaschinen bei den einzelnen Suchvorgängen stets dieselben konventionellen Studien und ein Vier-zu-drei-Matching schien aus Gründen der Vergleichbarkeit sinnvoll (siehe Kapitel 8.2.1).

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität der Studienbündel wurden wie folgt bewertet:
  - Die Studienbündel von Brigo [63, 64] und Whitmarsh [62] wurden mit A beurteilt. Beide Autoren machten allerdings keine Angaben hinsichtlich einer Wash-out-Phase vor der Baseline-Bestimmung. Das Fehlen eines behandlungsfreien Intervalls schmälert den sichtbaren Therapieeffekt, weil die Baseline-Daten unter Medikamenteneinfluss zustande kommen und damit bereits einen Therapieeffekt beinhalten. Dieser Therapieeffekt muss vom Studienmedikament aufgebracht werden (in diesem Fall dem Placebo), ohne dass eine positive Veränderung der Symptomatik im Baseline-Vergleich ersichtlich wird. Wie sich zeigte war der Placeboeffekt in diesen beiden Studien trotzdem größer als der in den Studien der konventionellen Medizin.
  - Das Studienbündel von Walach [61] wurde mit B beurteilt. Ursache hierfür war die Tatsache, dass Walach nicht ausschließlich (allerdings zu 76%) Migränepatienten behandelte, sondern auch Personen mit chronischem Spannungskopfschmerz. Walach veröffentlichte darüber hinaus lediglich Mediane, so dass der Mittelwert unter der Annahme einer Normalverteilung mit Hilfe einer entsprechenden Formel (siehe Kapitel 8.4) berechnet werden musste.
  - Das Studienbündel von Straumsheim [60] wurde mit A beurteilt. Die Homöopathiestudie besaß eine viermonatige Studiendauer an deren Ende der Therapieerfolg der Placebogruppe sein Maximum erreichte (Reduktion der Anfallshäufigkeit um 41,8%). Da

die zur Verfügung stehenden konventionellen Studien jedoch Studiendauern im Bereich von 3 Monaten besaßen, wurden auch von der Homöopathiestudie die nach drei Monaten gemessenen Ergebnisse zum Vergleich herangezogen (Reduktion der Anfallshäufigkeit um 32,7%). Das Matching konnte auf diese Weise verbessert werden, der erzielte maximale Placeboeffekt der Homöopathiestudie fand somit jedoch keine Berücksichtigung.

Definition eines Migräne- bzw. Kopfschmerzanfalles:

- Brigo [63, 64] und Straumsheim [60] definierten einen Anfall nicht näher.
- Walach [61] zählte jeden Tag, an dem ein Patient unter Kopfschmerzen litt, als einen Anfall. Die Anfallshäufigkeit wurde in Anfälle (bzw. Tage) pro Woche angegeben.
- Whitmarsh [62] und Freitag [153] definierten aufeinander folgende Schmerzereignisse, die durch ein Intervall von weniger als 24 Stunden unterbrochen waren, als einen Anfall.
- Brandes [151] und Silberstein [152] definierten einen Anfall als ein oder mehr Schmerzereignisse innerhalb von 24 Stunden. Ein Schmerzereignis, das länger als 24 Stunden andauerte wurde als zwei oder mehr Anfälle gezählt.

Patientenklientel:

- Wie bereits erwähnt stellte die Studie von Walach [61] hinsichtlich des behandelten Patientenkollektivs eine Ausnahme dar, weil hier nicht nur Patienten mit Migräne behandelt wurden, sondern auch Patienten, die unter anderen oder zusätzlich unter anderen Formen von chronischen Kopfschmerzen litten. Zum Vergleich wurden konventionelle Migränestudien herangezogen, da Literaturrecherchen keine Studien mit besser passendem Patientenklientel identifizierten. Im folgenden wird einer der durchgeführten Suchvorgänge beschrieben:

Tabelle 34: Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin zu Walach 1997

| Matching-Kriterien zu <b>Walach 1997 [61]</b> |  |
|---|--|
| Erkrankung                                    | Chronische Kopfschmerzen (Spannungskopfschmerzen evtl. mit zusätzlicher Migräne) diagnostiziert anhand der Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft [149] |
| Klientel                                      | Patienten mit chronischen Kopfschmerzen (reine Migränestudien oder Studien mit an posttraumatischen Kopfschmerzen leidenden Patienten wurden ausgeschlossen)           |
| Studiendauer                                  | zwei bis vier Monate   |
| Behandlung                                    | Langzeittherapie chronischer Kopfschmerzen, zusätzliche Medikamente zur Akuttherapie gestattet   |
| Zielkriterium                                 | Anfallshäufigkeit (Tage/vier Wochen), Dauer (Stunden/Tag) oder Intensität (100mmVAS)   |
| Anzahl der randomisierten Personen            | mindestens 35 Personen in der Placebogruppe  |
| Studiensuche                                  |  |
| Datenbank                                     | The Cochrane Library   |
| Zeitpunkt der Suche                           | 16.12.05   |
| Suchvorgang                                   | “advanced search”  |
| Einschränkung der Suche                       | “search all text”, “systematic reviews“, 2004-2005   |
| Einschränkung der Ergebnisse                  | “restricted to reviews”  |
| Suchterm                                      | (chron* AND headach* OR cephalgi* OR cephalalgi*) AND placeb* NOT acupunctu* NOT asthm*  |

|                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| Ergebnis der Suche               | 90 Reviews     |
| Ergebnisse mit passendem Titel   | 1 Review [236] |
| Ergebnisse mit passenden Studien | Keine          |
| Passende Studien                 | Keine          |

Weitere Anmerkungen:

- Die bei Whitmarsh angegebene Standardabweichung (Baseline: +/-1,84) wurde aus anderen publizierten Daten (Tabelle 5 des Artikels) berechnet (siehe Kapitel 8.4).

Ergebnis:

Tabelle 35: Publierte Daten des Studienbündels zu Straumsheim 2000, Walach 1997, Whitmarsh 1997 und Brigo 1987

| Studie                 | Publizierte Daten   |
|------------------------|---|
| Straumsheim 2000 [60]  | Anfälle/ Monat:<br>Baseline: 5,5 (+/-2,2)<br>Ende: 3,7 (Abbildung)  |
| Walach 1997 [61]       | Tage/ Woche (Median):<br>Baseline: 3 (Min: 1, Max: 7)<br>Ende, Veränderung (Tage/28 Tage): -1 (95%-KI: -3...-1) |
| Whitmarsh 1997 [62]    | Anfälle/ Monat:<br>Baseline: 4,32 (+/-1,84)<br>Ende: 3,35 (Abbildung)   |
| Brigo 1987 [63, 64]    | Anfälle/ Monat:<br>Baseline: 9,9 (+/-9,5)<br>Ende: nach 8 Wochen: 7,9 (+/-7,6); nach 16 Wochen: 7,9 (+/-7,8)    |
| Brandes 2004 [151]     | Anfälle/ 28 Tage:<br>Baseline: 5,6 (+/-2,22)<br>Ende: 4,8 (Abbildung)   |
| Silberstein 2004 [152] | Anfälle/ Monat:<br>Baseline: 5,6 (+/-2,3)<br>Ende: 4,7 (Abbildung)  |
| Freitag 2002 [153]     | Anfälle/ 28 Tage:<br>Baseline: 4,2 (+/-1,94)<br>Ende, Veränderung: -0,6 (+/-0,37)                               |

### Jacobs 2005 [65] und Thompson 2005 [33], Östrogenmangel

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität beider Studienbündel wurde mit A bewertet. Es bestanden jedoch Unterschiede zwischen Homöopathie und konventioneller Medizin hinsichtlich der Studiendauer und der verwendeten Scores. Die Studie von Jacobs [65] besaß mit zwölf Monaten eine deutlich längere Laufzeit als die konventionellen Studien des Bündels mit durchschnittlich acht Monaten. Die Studie von Thompson [33] dagegen war mit einer Ergebnisauswertung nach durchschnittlich zwei Monaten kürzer als die konventionellen Studien ihres Bündels mit durchschnittlich drei Monaten Laufzeit. In diesem Bündel bestanden darüber hinaus kleinere Differenzen hinsichtlich des Patientenklientels (s.u.).

### Jacobs 2005 [65]

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittlich erzielte Linderung der Flush-Intensität mit Hilfe validierter Erfassungsinstrumente (s.u.) bestimmt.



#### Verwendete Scores:

- Jacobs [65]: Hot Flash Severity Score (HFSS) [97]: Bei diesem Score wird jeder Flush in seiner Intensität beurteilt (ein bis vier Punkte) und die Punktzahlen der einzelnen Flushs eines Tages summiert. Ein niedriger Score spricht für eine weniger intensive bzw. weniger häufig auftretende Flush-Symptomatik.
- Bech [155], Blumel [157], Chung [156]: Kupperman Menopausal Index (KMI) [237]: Subskala Hot Flash Severity: Bei diesem Score wird die Intensität der Flush-Symptomatik für den zu bewertenden Zeitraum rückblickend mit null bis drei Punkten beurteilt, wobei null Punkte einer fehlenden Flush-Symptomatik entsprechen.

#### Ergebnis:

Tabelle 36: Publierte Daten des Studienbündels zu Jacobs 2005

| Studie                | Publierte Daten  |
|-----------------------|--|
| Jacobs 2005 [65]      | HFSS (Abbildung):<br>Baseline: 61,2 (+/-9,6)<br>Ende: 55,6 (+/-11,2) |
| Bech 1998 [155]       | KMI:<br>Baseline: 0,70 (+/-0,78)<br>Ende: 0,80 (+/-0,90)             |
| Chung 1996 [154, 156] | KMI:<br>Baseline: 0,98 (+/-0,95)<br>Ende: 0,78 (+/-0,89)             |
| Blumel 1994 [157]     | KMI:<br>Baseline: 1,08 (+/-0,95)<br>Ende: 0,57 (+/-0,79)             |

#### Thompson 2005 [33]

##### Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittlich erzielte Verbesserung der depressiven Symptomatik mit Hilfe validierter Erfassungsinstrumente (s.u.) bestimmt.

##### Verwendete Scores:

- Thompson [33]: Subkategorie „Depression“ der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D): Bei diesem Score handelt es sich um einen Summenscore der aus sieben Items besteht, die jeweils mit null bis drei Punkten bewertet werden, so dass insgesamt eine Punktzahl von null bis 21 Punkten erreicht werden kann [238]. Ein niedriger Score entspricht einer geringen Ausprägung der Symptomatik.
- Polo-Kantola [158] und Dittkoff [159]: Beck's Depression Inventory (BDI): Bei diesem Score handelt es sich um einen Summenscore bestehend aus 21 Items. Der Gesamtscore kann mit null (keine Zeichen von Depression) bis 63 Punkten angegeben werden [[http://www.measurementexperts.org/instrument/instrument\\_reviews.asp?detail=5](http://www.measurementexperts.org/instrument/instrument_reviews.asp?detail=5)].
- Nickelsen [160]: Geriatric Depression Scale (GDS): Bei diesem Score handelt es sich um einen Summenscore dessen Gesamtpunktzahl null (nicht vorhanden) bis 30 betragen kann [[http://www.measurementexperts.org/instrument/overviews/is\\_depression.asp#GDS](http://www.measurementexperts.org/instrument/overviews/is_depression.asp#GDS)].

Patienten Klientel:

- Thompson [33]: Zustand nach Mamma-Ca.
- Polo-Kantola [158]: Zustand nach Hysterektomie.
- Ditkoff [159]: Zustand nach Hysterektomie ohne physische Symptome.
- Nickelsen [160]: Patientinnen mit einer mindestens fünf Jahre bestehenden Monopause.

Ergebnis:

Tabelle 37: Publierte Daten des Studienbündels zu Thompson 2005

| Studie                  | Publierte Daten   |
|-------------------------|---|
| Thompson 2005 [33]      | HADS-D:<br>Baseline: 5,4 (+/-3,6)<br>Ende: Ergebnisse nach 4, 8, 12 und 16 Wochen gemittelt: 4,6 (+/-3,1) |
| Nickelsen 1999 [160]    | GDS:<br>Baseline: 4,2 (+/-3,3)<br>Ende: 4,25  |
| Polo-Kantola 1998 [158] | BDI:<br>Baseline: 4,2 (+/-3,3)<br>Ende: 3,9 (+/-3,5)  |
| Ditkoff 1991 [159]      | BDI (Abbildung):<br>Baseline: 6,9 (SE 1,4)<br>Ende: 8,5 (SE 2,1)  |

### **Chapman 1994 [66] und Yakir 1994 [67, 68], Prämenstruelles Syndrom (PMS)**

In Studien der konventionellen Medizin wurde zwischen leichtgradigem und schwerem PMS unterschieden, dies war in den Homöopathiestudien nicht der Fall. Es blieb daher unklar, in wie weit der Schweregrad zwischen den Studien übereinstimmte.

### **Chapman 1994 [66]**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde der Anteil der Patienten bestimmt, der eine deutliche Besserung der Symptomatik (Reduktion des jeweiligen Symptomscores um mindestens 50%) erfuhr.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A bewertet. Die verwendeten Scores waren in Homöopathie und konventioneller Medizin fast identisch (s.u.). Die Studiendauern der konventionellen Medizin waren allerdings länger als in der Homöopathie. Da Frau Freeman scheinbar als einzige, die Reduktion um mindestens 50% eines mit dem Menstrual Symptom Calendar (MSC) [66] vergleichbaren Instruments als Zielkriterium verwendete, ließ es sich nicht vermeiden, dass alle konventionellen Studien dieses Bündels von ihr stammen.

Verwendete Scores:

- Chapman: Menstrual Symptom Calendar (MSC) [66].
- Freeman: Daily Symptom Report (DSR) [239, 240].

- Beide Scores sind bis auf die Tatsache identisch, dass der MSC [66] eine zusätzliche Frage zum Thema „sexuelles Verlangen“ enthält und damit 18 statt 17 Symptome mit null (nicht vorhanden) bis vier Punkten bewertet werden.

Weitere Anmerkungen:

- Bei Chapman erhielten alle Teilnehmerinnen initial eine Placebobehandlung. Nur Patientinnen ohne Therapieerfolg (Score-Reduktion um mindestens 50%) wurden in einem zweiten Schritt randomisiert. Aufgrund dieses Designs wurde in der Datentabelle des Ergebnisteils (siehe Kapitel 4.2.1) nicht die Zahl der randomisierten, sondern der initial aufgenommenen Teilnehmerinnen angegeben.

Ergebnis:

Tabelle 38: Publierte Daten des Studienbündels zu Chapman 1994

| Studie             | Publizierte Daten |
|--------------------|-------------------|
| Chapman 1994 [66]  | MSC:<br>47%, 9/19 |
| Freeman 2004 [164] | DSR:<br>18/50     |
| Freeman 1999 [161] | DSR:<br>22/101    |
| Freeman 1995 [162] | DSR:<br>30%       |

#### **Yakir 1994 [67, 68]**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittlich erzielte Besserung der Symptomatik mit Hilfe des Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) nach Moos [100] bestimmt, einem validierten Erfassungsinstrument.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A bewertet. Der MDQ wurde jedoch in den verschiedenen Studien in unterschiedlichem Umfang genutzt, so dass die Zahl der erfassten Aspekte des PMS zwischen den Studien variierte. Die statistische Power der Homöopathiestudie war zudem mit acht ausgewerteten Patienten sehr gering. Ähnliches traf für eine der konventionellen Studien zu, deren Ergebnis auf den Daten von nur 14 Patienten beruhte.

Verwendete Scores:

- Der ursprüngliche MDQ nach Moos [100] umfasst 47 Symptome in acht Kategorien („*pain, concentration, behavioral change, autonomic reactions, water retention, negative affect, arousal, and control*“) die auf einer Skala von eins bis sechs beurteilt werden. Der Gesamt-Score entsteht durch Addition der pro Symptom vergebenen ein bis sechs Punkte. Eine Erhöhung der Punktzahl entspricht einer Verschlechterung der Symptomatik. Jede Studie dieses Bündels verwandte den MDQ in einer anders modifizierten Form. Yakir [67, 68] und Facchinetti [167] beriefen sich auf den 1968 publizierten ursprünglichen MDQ [100], Magos [163] auf eine modifizierte Form aus dem Jahre 1969 [241] und Veeninga [166] auf eine

Publikation aus dem Jahre 1985 [242]. Des Weiteren gaben Yakir, Veeninga und Magos Auskunft über die durchschnittliche Reduktion der einzelnen Symptome, während Facchinetti sich nur auf den Gesamt-Scores (Summe aller Symptomscores) bezog.

- Yakir [67, 68] ließ 38 Symptome aus sechs Kategorien (welche Kategorien wird nicht mitgeteilt) mit null bis vier Punkten beurteilen.
- Facchinetti [167] verwendete einen aus sieben Kategorien („control“ ausgenommen) bestehenden MDQ, ob die Symptome entsprechend dem ursprünglichen MDQ, auf einer Skala von ein bis sechs Punkten bewertet wurden, wird nicht berichtet.
- Veeninga [166] gab das Ergebnis, dem Anschein nach als durchschnittliche Bewertung aller Symptome, auf einer Skala von null bis vier Punkten wieder. Über die Zahl der verwendeten Kategorien wurden keine Angaben gemacht.
- Magos [163] ließ 34 Symptome aus sechs Kategorien („arousal“ und „control“ ausgenommen) mit jeweils null bis drei Punkten beurteilen.

Weitere Anmerkungen:

- Da Magos [163] kein Ergebnis nach drei Monaten Studiendauer entsprechend der Homöopathiestudie publizierte, wurden die nach zwei und vier Monaten erzielten Ergebnisse gemittelt.

Ergebnis:

Tabelle 39: Publizierte Daten des Studienbündels zu Yakir 1994

| Studie                 | Publizierte Daten   |
|------------------------|---|
| Yakir 1994 [67, 68]    | Baseline: 0,38 (+/-0,25)<br>Ende: 0,34 (+/-0,30)  |
| Facchinetti 1991 [167] | Baseline: 77,8 (+/-32,2)<br>Ende: 79,6 (+/-43,9)  |
| Veeninga 1990 [166]    | Baseline (Abbildung): 2,8 (SEM 0,4)<br>Ende (Abbildung): 1,2 (SEM 0,2)  |
| Magos 1986 [163]       | Baseline: 0,58 (+/-0,3)<br>Ende: nach 2 Monaten: Veränderung: 0,115 (10.Q.: -0,26, 90.Q.: 0,44); nach 4 Monaten: 0,035 (10.Q.: 0,34, 90.Q.: 0,38) |

### de Lange de Klerk 1994, rezidivierende Infekte des oberen Respirationstraktes

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde der Anteil der Kinder bestimmt, deren bestehende Disposition (Neigung zu Infekten des oberen Respirationstraktes) sich unter Therapie besserte.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A bewertet. Hinsichtlich der Definition des Zielkriteriums, des Patientenklientels und der Behandlungsdauer bestanden jedoch Unterschiede. Der Tatsache, dass deutliche Differenzen hinsichtlich der Studiendauer zwischen konventioneller Medizin und Homöopathie bestanden, circa sieben statt zwölf Monate, wurde vergleichsweise wenig Bedeutung beigemessen, da beim betrachteten

Erkrankungstyp v.a. die in allen Studien berücksichtigten Wintermonate von Bedeutung zu sein schienen.

Patientenklientel:

- De Lange de Klerk [243] und De Loore [169] sprachen ausdrücklich von Kindern mit rezidivierenden Infektionen der oberen Luftwege, Litzman [168] sprach von Kindern mit rezidivierenden Infekten der Luftwege allgemein und Mandel [170] behandelte Kinder mit rezidivierenden Mittelohrentzündungen. Da in der Homöopathiestudie ausdrücklich auch Kinder mit Mittelohrentzündungen behandelt wurden und geeignetere Studien als die von Mandel [170] nicht zur Verfügung standen, wurde diese zum Vergleich herangezogen.
- De Lange de Klerk [243] beobachtete Kinder im Alter von 1,7 bis 7,9 (Median von 3,6) Jahren.
- Litzman [168] beobachtete Vier- bis Achtjährige.
- De Loore [169] betrachtete Ein- bis Zwölfjährige.
- Mandel [170] betrachtete Kinder im Alter von sieben Monaten bis zwölf Jahren.

Ergebnis:

Tabelle 40: Publierte Daten des Studienbündels zu de Lange de Klerk 1994

| Studie                      | Publierte Daten  |
|-----------------------------|--|
| de Lange de Klerk 1994 [70] | Kinder die Antibiotika erhielten:<br>Vorlaufphase von 12 Monaten: 64/84;<br>Behandlungsphase von 12 Monaten: 43/84                                 |
| Litzman 1999 [168]          | Kinder mit mindestens fünf Infekten:<br>Vorlaufphase von 6 Monaten: 100%;<br>Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase von insgesamt 6 Monaten: 16/41 |
| Mandel 1996 [170]           | Kinder mit Mittelohrentzündung und Paukenerguss:<br>Vorlaufphase von 12 Monaten: 100%<br>Behandlungsphase von 12 Monaten: 88,2%                    |
| De Loore 1979 [169]         | Kinder die Antibiotika erhielten:<br>Vorlaufphase von 4 Monaten: 14/17<br>Behandlungsphase von 4 Monaten: 7/17                                     |

### **Fisher 2001 [71] und Gibson 1980 [73], Rheumatoide Arthritis**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittlich erzielte Schmerzlinderung mit Hilfe einer visuellen Analogskala (100mmVAS) bestimmt.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität der Studienbündel wurden mit A bewertet. Zielkriterium war der Gelenkschmerz im Allgemeinen. Es wurde nicht zwischen Ruhe- und Bewegungsschmerz differenziert.

Studienwahl:

- Osteoarthritis wurde als eine andere Erkrankungsentität betrachtet und Studien zu dieser Thematik bei der Literatursuche nicht berücksichtigt.

Ergebnis:

Tabelle 41: Publierte Daten des Studienbündels zu Fisher 2001, Gibson 1980

| Studie                | Publierte Daten   |
|-----------------------|---|
| Fisher 2001 [71]      | Baseline: 51,7 (95%-KI: 45,1, 58,4)<br>Ende: 39,6 (+/-7,3, 95%-KI: 32,6, 46,7)  |
| Gibson 1980 [73]      | Baseline: 42,3<br>Ende: 41,9  |
| Simon 1999 [174]      | Baseline: 69 (+/-19)<br>Ende, Veränderung: -9,3 (+/-2,0)                        |
| Dougados 1988 [175]   | Baseline: 56,0 (95%-KI: 52,5, 71,2)<br>Ende: 61,0 (+/-16,3, 95%-KI: 48,5, 68,9) |
| Bombardier 1986 [176] | Baseline: 53 (SEM: 1)<br>Ende: 45 (Abbildung)                                   |

**Andrade 1991 [72]**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittlich erzielte Reduktion des Ritchie Index (RI) [104] bzw. des Tender Joint Counts (TJC) bestimmt.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A bewertet. Hinsichtlich des Zielkriteriums bestanden zwischen Homöopathie und konventioneller Medizin jedoch Differenzen (s.u.).

Verwendete Scores:

- Statt dem in der Homöopathiestudie verwendeten Ritchie Index [104] wurde in den konventionellen Studien der Tender Joint Count verwendet. Bei diesem Score wird nur die Zahl der schmerzhaften Gelenke bestimmt. Der Ritchie Index hingegen berücksichtigt neben der Anzahl auch den Schweregrad der Schmerzhaftigkeit, hierdurch können Gelenke statt mit einem Punkt je nach Ausmaß der Schmerzhaftigkeit mit ein bis drei Punkten in den Gesamt-Score eingehen.

Ergebnis:

Tabelle 42: Publierte Daten des Studienbündels zu Andrade 1991

| Studie                | Publierte Daten   |
|-----------------------|---|
| Andrade 1991 [72]     | RI:<br>Baseline: 18,7<br>Ende, Veränderung: -4,3 (25%)                |
| Weinblatt 2003 [181]  | TJC:<br>Baseline: 28,7 (+/-15,2)<br>Ende, Veränderung: -5,3 (+/-12,1) |
| Smolen 1999 [182]     | TJC:<br>Baseline: 16,3 (+/-6,3)<br>Ende, Veränderung: -4,3 (+/-7,5)   |
| Mladenovic 1995 [183] | TJC:<br>Baseline: 37 (+/-15)<br>Ende, Veränderung: -9,7 (+/-12,6)     |

**Kainz 1996, Verrucae vulgaris**

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die Anzahl der geheilten Patienten bestimmt.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität des Studienbündels wurde mit A bewertet. In allen Studien des Bündels wurden ausschließlich Patienten mit vereinzelt Warzen auf Händen oder Füßen vom Typ Verrucae vulgaris behandelt. Patienten mit schwerem HPV-Befall und multiplen Warzen waren nicht Bestandteil der Untersuchungen. Hinsichtlich der Lokalisation der Warzen und des Patientenalters bestanden jedoch Unterschiede zwischen den Studien, In den konventionellen Studien wurde im Gegensatz zur Homöopathie topisch behandelt.

Patientenkollektel:

- Kainz [74] behandelte Kinder im Alter von sechs bis zwölf Jahren mit Warzenbefall der Hände.
- Steele [185] behandelte Kinder und Erwachsene im Alter von acht bis 34 Jahren (das Durchschnittsalter betrug zwölf Jahre) mit plantar lokalisierten Warzen.
- Gibson [186] behandelte ebenfalls Kinder und Erwachsene mit Warzenbefall der Fußsohlen.
- Schmidt [187] behandelte Erwachsene im Alter von 19 bis 79 Jahren (das Durchschnittsalter betrug 25 Jahre) mit palmar und/oder plantar lokalisierten Warzen.
- Zur Relevanz der zwei unterschiedlichen Befallstypen (palmar versus plantar) ist anzumerken, dass beide Formen vorwiegend vom humanen Papilloma-Virus (HPV) Typ 2 verursacht werden. Die natürliche Remissionsrate hängt neben dem HPV-Stamm, allerdings auch von der Immunkompetenz und Lokalisation der Warzen ab [184]. Keine der Studien untersuchte ein explizit immunsupprimiertes Patientenkollektiv.

Ergebnis:

Tabelle 43: Publierte Daten des Studienbündels zu Kainz 1996

| Studie             | Publierte Daten |
|--------------------|-----------------|
| Kainz 1996 [74]    | 1/30            |
| Steele 1988 [185]  | 5/28            |
| Gibson 1984 [186]  | 5/18            |
| Schmidt 1981 [187] | 5/26            |

**Lökken 1995 [75], Weisheitszahnentfernung**

Bei der betrachteten postoperativen Symptomatik muss von einer hohen Selbstheilungstendenz ausgegangen werden, eine Überschätzung der Placebowirkung ist somit zu erwarten.

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die durchschnittliche postoperative Mundöffnungsweite (MÖW) bestimmt. Diese war definiert als maximaler Schneidezahnabstand 48 bzw. 72 Stunden nach Weisheitszahnentfernung. Die Studien selbst gaben nur den postoperativen Trismus in Millimetern an. Dieser allein ließ jedoch keine Umrechnung in einen vergleichbaren Placeboeffekt im Sinne einer prozentualen Verbesserung der Symptomatik zu, daher wurde die postoperative MÖW als Differenz von präoperativer MÖW und dem angegebenen

Trismus berechnet. Dies geschah unter Annahme einer allen Studien gemeinsamen präoperativen MÖW (s.u.).

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität dieses Studienbündels wurde mit B beurteilt. Nur Sisk [189] veröffentlichte eine präoperative Baseline hinsichtlich der durchschnittlichen Mundöffnungsweite (50,5 (+/- 5,8) mm). Da in allen Studien voraussichtlich gleichermaßen Kaukasier beider Geschlechter und ähnlichen Alters untersucht wurden, schien es vertretbar diese Angaben auf die anderen Studien des Bündels zu übertragen. Ein weitaus größerer Nachteil dieses Studienbündels bestand in dem unterschiedlichen Umfang der durchgeführten Operationen: In der Homöopathiestudie umfasste der Eingriff die Entfernung eines mandibulären dritten Molaren, während in den konventionellen Studien jeweils alle vier Weisheitszähne entfernt wurden.

Ergebnis:

Tabelle 44: Publierte Daten des Studienbündels zu Lökken 1995

| Studie               | Publizierte Daten            |
|----------------------|------------------------------|
| Lökken 1995 [75]     | Trismus:<br>10,1mm           |
| Troullos 1990a [188] | Trismus (Abbildung):<br>22mm |
| Troullos 1990b [188] | Trismus (Abbildung):<br>21mm |
| Sisk 1985 [189]      | Trismus:<br>20mm             |

### **Kuzeff 1998 [76], Wohlbefinden**

Bei der Suche nach geeigneten konventionellen Studien wurde von der herkömmlichen Vorgehensweise abgewichen und statt einer Cochrane Recherche direkt über PubMed gesucht. Der Grund hierfür bestand in dem Bestreben, der Homöopathiestudien entsprechend, konventionelle Studien möglichst heterogenen Klientels zu identifizieren. Hierfür schien eine Selektion über Cochrane Reviews weniger geeignet, als die direkte Suche von Einzelstudien über PubMed.

Beschreibung des Zielkriteriums:

- Es wurde die Verbesserung des psychischen bzw. emotionalen Wohlbefindens bestimmt.

Matching-Qualität:

- Die Matching-Qualität dieses Studienbündels wurde mit B beurteilt. Ausschlaggebend hierfür war die Tatsache, dass keine konventionellen Studien mit vergleichbar kurzer Studiendauer gefunden wurden. Es wurde außerdem keine Studie mit einem der Homöopathiestudie entsprechend heterogenem Patientenkollektiv identifiziert.
- Florkowski [192] wertete nur zehn Patienten aus und wich im Ergebnis stark von den beiden anderen konventionellen Studien ab, außerdem bestanden Unklarheiten hinsichtlich der doppelten Verblindung. Der Begriff „double blind“ trat in der Publikation nicht auf, aufgrund



der Worte „*dispensed via the hospital pharmacy*“ wurde jedoch von einer Verblindung sowohl der Ärzte als auch Patienten ausgegangen.

#### Patienten Klientel:

- Bei Kuzeff [76] bestanden keine spezifischen Einschlusskriterien, ausgeschlossen wurden Patienten nur, wenn eine maligne Erkrankung, eine Therapie mit psychotropen Medikamenten oder ein medizinischer Notfall vorlag.
- Carroll [191] behandelte junge Männer, hauptsächlich Studenten, im Alter von 18 bis 42 Jahren. Als Verum wurden Mineral- und Vitamintabletten eingesetzt.
- Cieza [190] behandelte Patienten im Alter von 50 bis 65 Jahren. Als Verum wurde ein Ginkopräparat verwendet.
- Florkowski [192] behandelte eine Gruppe von Personen mit Hypophyseninsuffizienz, wobei als Verum Wachstumshormon verabreicht wurde. Verum und Placebo wurden in Form einer subkutanen Injektion appliziert.

#### Verwendete Scores:

- Kuzeff [76] verwendete eine visuelle Analogskala, die von minus zehn bis plus zehn Punkte reichte. Eine hohe Punktzahl entsprach dabei einem entsprechend großen psychischen Wohlbefinden.
- Carroll [191] verwendete den General Health Questionnaire (GHQ-28) [244, 245] zur Erfassung des subjektiv empfundenen Distress. Die mögliche Punktzahl reichte von null bis maximal 84 Punkte, wobei eine niedrige Punktzahl einem geringen Distress und damit einem größeren Maß an Wohlbefinden entsprach.
- Cieza [190] verwendete eine visuelle Analogskala zur Beurteilung der emotionalen Gesundheit, die von null bis 100 Punkte reichte. 100 Punkte entsprachen einem als optimal empfundenen Gesundheitszustand.
- Florkowski [192] bediente sich der Symptom Checklist-90 (SCL-90) [[http://www.measurementexperts.org/instrument/instrument\\_reviews.asp?detail=43](http://www.measurementexperts.org/instrument/instrument_reviews.asp?detail=43)], [246] zur Erfassung des subjektiv empfundenen Distress. Bei diesem Score werden 90 psychische Symptome mit null bis vier Punkten beurteilt, wobei eine hohe Punktzahl einem hohen Maß an Distress entspricht. Das hier verwendete Ergebnis stammt aus einer Abbildung, in der es auf einer Skala von null bis sieben Punkten dargestellt und als „*SCL-90 Total-Score*“ bezeichnet wurde.

#### Studienwahl:

- Florkowski [192] wurde einer größeren Studien mit 200 initial randomisierten Patienten (Noonan 2003 [247]) vorgezogen, da diese keinerlei Angaben zur Baseline enthielt. Das Ergebnis wurde als Veränderung eines Scores angegeben. Aus dem Minimum und Maximum dieses Scores ließ sich schließen, dass die unter Placebo beobachtete Verbesserung der Symptomatik mindestens 15% betragen hatte. Diese Tatsache wurde als eine gewisse Bestätigung der, aufgrund ihrer geringen Patientenzahl und des stark von

Cieza und Carroll abweichenden Ergebnisses, kritisch betrachteten Studie von Florkowski betrachtet.

Ergebnis:

Tabelle 45: Publierte Daten des Studienbündels zu Kuzeff 1998

| Studie                | Publizierte Daten   |
|-----------------------|---|
| Kuzeff 1998 [76]      | psych. Wohlbefinden, VAS (Min.: -10, Max.: +10):<br>Baseline: 0<br>Ende: 0,24 (+/-3,90) |
| Cieza 2003 [190]      | VAS (0-100):<br>Baseline: 74,16 (+/-18,19)<br>Ende: 74,00 (+/-19,68)                    |
| Carroll 2000 [191]    | GHQ-28:<br>Baseline: 14,2 (+/-6,8)<br>Ende: 15,4 (+/-7,9)                               |
| Florkowski 1998 [192] | SCL-90:<br>Baseline (Abbildung): 3,7 (SE 1,2)<br>Ende (Abbildung): 3,0 (SE 0,9)         |

Patientenzahl:

- Florkowski gab an, alle Patienten seien in die Auswertung eingegangen. Wie viele der 20 Teilnehmer sich in der Placebogruppe befanden wurde nicht beschrieben. Es wurde von 10 Teilnehmern ausgegangen.

#### 8.2.4 Zu den ausgeschlossenen Studienbündeln

Studienbündel, deren Matching-Qualität mit C beurteilt wurde, sind im Folgenden kurz dargestellt. Neben den verwendeten Matching-Kriterien und der Studiensuche wurde die Beurteilung der Matching-Qualität unter Angabe einiger Detailinformationen begründet.

##### Frei 2005 [49], Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndroms (ADHS)

Bei der Suche nach passenden Studien der konventionellen Medizin wurde davon ausgegangen, dass bei dem Vergleich von Behandlungseffekten zwischen der reinen Erhaltung und der Erzeugung eines Gesundheitszustandes unterschieden werden muss [2]. Aus diesem Grund wurden nur Studien mit einem, der Homöopathiestudie von Frei [49] entsprechenden, Relapse-prevention-Design berücksichtigt.

Tabelle 46: Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin zu Frei 2005

| Matching-Kriterien zu <b>Frei 2005 [49]</b> |   |
|---|---|
| Erkrankung                                  | ADHS (entsprechend der DSM-IV Kriterien [78])   |
| Klientel                                    | Kinder und Jugendliche  |
| Studiendauer                                | keine Vorgaben  |
| Behandlung                                  | Discontinuation- bzw. Relapse-prevention-trial, orale Medikamenteneinnahme (keine zusätzlichen psychotropen Medikamente gestattet, kein aktueller Drogenabusus) |
| Zielkriterium                               | Conner's Parent Rating Scale-Revised Shortform bzw. Brief oder eine vergleichbare Beurteilung der Symptomatik   |
| Anzahl der randomisierten Personen          | mindestens 11 Personen in der Placebogruppe   |
| Studiensuche 1                              |   |
| Datenbank                                   | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                         | 20.03.06  |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Einschränkung der Suche        | Medline, „Humans“, „Default Tag: Title/Abstract“ |
| Suchterm                       | “ADHD” AND placeb* AND “relapse prevention”      |
| Ergebnis der Suche             | 3 Studien  |
| Ergebnisse mit passendem Titel | 2 Studien  |
| Passende Studien               | 1 Studie [194]                                   |
| Studiensuche 2                 |  |
| Datenbank                      | PubMed   |
| Zeitpunkt der Suche            | 20.03.06   |
| Einschränkung der Suche        | Medline, „Humans“, „Default Tag: Title/Abstract“ |
| Suchterm                       | ADHD AND placeb* AND CGI                         |
| Ergebnis der Suche             | 12 Studien                                       |
| Ergebnisse mit passendem Titel | 8 Studien  |
| Passende Studien               | 2 Studien [193, 195]                             |

Es wurden drei konventionelle Studien mit entsprechendem Design identifiziert, allerdings wich die Studiendauer von zwei der drei Studien stark von der Laufzeit der Homöopathiestudie ab. Statt einer sechswöchigen Studiendauer besaßen diese Studien Laufzeiten von zwei Wochen (Arnold [193]) und neun Monaten (Michelson [194]). Die dritte Studie (Prince [195]) besaß, neben einer dreiwöchigen Studiendauer, nur elf Patienten in der Placebogruppe. Unter diesen Umständen schien eine Auswertung des Studienbündels nicht sinnvoll.

#### Solanki 1995 [55], Diarrhö

Tabelle 47: Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin zu Solanki 1995

|  |  |
|--|--|
| Matching-Kriterien zu <b>Solanki 1995 [55]</b> |  |
| Erkrankung                                     | intestinale Infektion mit Giardia lamblia und/oder Amöben  |
| Klientel                                       | primär Erwachsene (aufgrund des geringen Studienangebotes wurden Studien in denen Kinder unter den Versuchspersonen waren ebenfalls berücksichtigt, Studien mit einem Durchschnittsalter der Teilnehmer von über 18 Jahren wurden jedoch bevorzugt) mit positivem Stuhlbefund  |
| Studiendauer                                   | keine Vorgaben. Es wurden keine konventionellen Studien gefunden bei denen eine intestinale Giardiasis oder Amöbiasis entsprechend der Studie von Solanki über Monate behandelt wurde. Die vorliegenden Studien besaßen Studiendauern von einigen Tagen.   |
| Behandlung                                     | keine Vorgaben   |
| Zielkriterium                                  | Heilung. Heilung wurde von Solanki als negativer Stuhlbefund und Verschwinden der subjektiven und objektiven Symptomatik definiert. Es wurden nur Vergleichstudien gefunden in denen entweder Angaben zum Verschwinden der Symptomatik oder zum Stuhlbefund gemacht wurden. Der negative Stuhlbefund wurde, da eindeutiger in seiner Definition und scheinbar später erreichter Zustand des Patienten, als Zielkriterium festgelegt. |
| Anzahl der randomisierten Personen             | initial mindestens 25 Patienten in der Placebogruppe   |
| Studiensuche 1                                 |  |
| Datenbank                                      | The Cochrane Library   |
| Zeitpunkt der Suche                            | 05.01.06   |
| Suchvorgang                                    | „Advanced Search“  |
| Einschränkung der Suche                        | „Systematic Reviews“, 1960- 2006   |
| Einschränkung der Ergebnisse                   | „Restrict to Reviews“  |
| Suchterm                                       | acut* NEAR/5 Diarrhö* AND placeb*  |

|                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Ergebnis der Suche               | 13 Reviews                       |
| Ergebnisse mit passendem Titel   | 1 Review                         |
| Ergebnisse mit passenden Studien | 1 Review                         |
| Passende Studien                 | 2 Studien [200, 201]             |
| Studiensuche 2                   |                                  |
| Datenbank                        | PubMed                           |
| Zeitpunkt der Suche              | 05.01.06                         |
| Einschränkung der Suche          | Medline, „Humans“                |
| Suchterm                         | protozo* AND diarrh* AND placeb* |
| Ergebnis der Suche               | 9 Studien                        |
| Ergebnisse mit passendem Titel   | 1 Studie                         |
| Passende Studien                 | 1 Studie [199]                   |

Alle identifizierten Studien der konventionellen Medizin unterschieden sich hinsichtlich der Studiendauer so stark von der Homöopathiestudie, dass ein Vergleich nicht sinnvoll erschien. An der Homöopathiestudie gemessen betragen die Laufzeiten weniger als ein Zehntel (Tage statt Monate). Leary [200] und Palomino [201] behandelten darüber hinaus hauptsächlich Kinder.

### Chapman 1999 [69], posttraumatische Hirnschäden

Tabelle 48: Suche nach geeigneten Studien der konventionellen Medizin zu Chapman 1999

|  |   |
|--|---|
| Matching-Kriterien zu <b>Chapman 1999</b> [69] |   |
| Erkrankung                                     | Trauma bedingte Hirnschädigung unterschiedlicher Schweregrade                                     |
| Klientel                                       | Patienten (Erwachsene und/oder Kinder) in postakutem Stadium (Trauma vor mindestens zwei Monaten) |
| Studiendauer                                   | 4 Tage - 4 Monate   |
| Behandlung                                     | medikamentös  |
| Zielkriterium                                  | Verbesserung der Gedächtnisleistung (Langzeit- oder Kurzzeitgedächtnis)                           |
| Anzahl der randomisierten Personen             | mindestens 10 Personen in der Placebogruppe   |
| Studiensuche 1                                 |   |
| Datenbank                                      | PubMed  |
| Zeitpunkt der Suche                            | 22.02.06  |
| Einschränkung der Suche                        | Medline, „Humans“   |
| Suchterm                                       | "brain injury" AND memory AND placeb*   |
| Ergebnis der Suche                             | 16 Studien  |
| Ergebnisse mit passendem Titel                 | 5 Studien   |
| Passende Studien                               | 3 Studien [196-198]   |

Für die Beurteilung der Matching-Qualität waren die Unterschiede hinsichtlich der Studiendauer und des beobachteten Patientenkollektivs maßgeblich:

- Die Studiendauer betrug in den konventionellen Studien im Mittel circa einen Monat (bei Williams [197] nur vier Tage), in der Homöopathiestudie wurde vier Monate behandelt.
- Das untersuchte Klientel unterschied sich hinsichtlich des Patientenalters (Erwachsene in der Homöopathiestudie und Kinder bei Williams) und des Alters und Schweregrades der Hirnschädigung. Während Chapman nur leichtgradige Hirnschäden behandelte, wurden bei Williams und Zhang [196] alle Schweregrade therapiert (Cardenas [198] machte zum Schweregrad keine Angaben).

- Das Zielkriterium „Gedächtnisleistung“ war der einzige Parameter der Homöopathiestudie für den eine ausreichende Anzahl konventioneller Studien identifiziert wurde. Chapman beschrieb jedoch, dass die Ergebnisse in diesem Zielkriterium nur eine geringe Korrelation zu den Ergebnissen der anderen Parameter aufwiesen und ihre Aussagekraft daher fraglich sei. Alle Studie des Bündels verwendeten darüber hinaus zur Erfassung der „Gedächtnisleistung“ sich deutlich unterscheidende Tests.

### 8.2.5 Subgruppenanalyse

#### Stratifizierung nach Patientenklientel

Eine geschlechterspezifische Stratifizierung der Studienbündel war nicht praktikabel. Grund hierfür war:

- die geringe Zahl an Bündeln in denen nur ein Geschlecht behandelt wurde.
- die Tatsache, dass sich die Bündel alle mit Erkrankungen ähnlicher Genese (Pathologien des weiblichen Hormonhaushaltes: PMS und Östrogenmangel) befassten. Somit war erstens eine verallgemeinerbare und zweitens eine isolierte Aussage über den Einfluss des Geschlechts auf die Placeboresponsibilität nicht möglich. Außerdem war der Frauenanteil auch in Studien gemischten Klientels insgesamt hoch, insbesondere in Homöopathiestudien, dort waren im Mittel etwa 70% der Teilnehmer Frauen.

#### Statifizierung nach Erkrankungstyp

Zur Definition von akuten und chronischen Erkrankungen:

- Erkrankungen werden entsprechend ihrem zeitlichen Verlauf in akut und chronisch unterschieden, indem zum einen die Geschwindigkeit mit der sich die Erkrankung entwickelt und zum anderen die Dauer der Erkrankung beurteilt wird. Während eine akute Erkrankung plötzlich einsetzt und/oder von kurzer Dauer ist, bezeichnet man eine Erkrankung als chronisch, wenn sie sich langsam, schleichend entwickelt und/oder längere Zeit, unter Umständen lebenslang bestehen bleibt [<http://www.gesundheit.de/roche>].
- Das Studienbündel zum Thema „Wohlbefinden“ wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen, da eine Einordnung in akut oder chronisch nicht möglich erschien. Der Grund hierfür war das Fehlen eines einheitlichen Krankheitsbildes. Das betrachtete Krankengut dieses Bündels war äußerst heterogen. In der Homöopathiestudie wurden zwar einige Ausschlusskriterien, aber kaum Einschlusskriterien beschrieben. Die konventionellen Studien wurden entsprechend unabhängig von den behandelten Pathologien ausgewählt (siehe Kapitel 8.2.3).

#### Stratifizierung nach dem Zielkriterium Schmerz

Hróbjartssons Aussage [31], dass allein die Behandlung von Schmerzzuständen eine verlässliche Placebowirkung zeige (siehe Kapitel 3.3.4), beruht auf einer vergleichenden Metaanalyse von insgesamt 156 Studien, davon waren 49 Schmerzstudien. Diese betrachteten Zielkriterien wie:

- Schmerzintensität (VAS),

- postoperative Schmerzdauer,
- Analgetikakonsum,
- unterschiedliche Schmerzindices.

In dieser Subgruppenanalyse wurden entsprechend der von Hróbjartsson analysierten Studien nur solche Studienbündel berücksichtigt, die ein Zielkriterium verwendeten, das eindeutig mit der bestehenden Schmerzsymptomatik korrelierte:

- Straumsheim 2000 [60], Walach 1997 [61], Whitmarsh 1997 [62] und Brigo 1987 [63, 64] zu Migräne: Zielkriterium war die Anfallshäufigkeit.
- Fisher 2001 [71], Gibson 1980 [73], Andrade 1991 [72] zu rheumatoider Arthritis: Zielkriterien war die Intensität bzw. das Ausmaß an Schmerzen (VAS, Ritchie Index und TJC).

Bei einigen Studienbündeln, die eine mit Schmerzen assoziierte Indikation (Schmerzsyndrome) betrachteten waren die genannten Bedingungen nicht erfüllt. Folgende Studienbündel wurden aus diesem Grund von den Analysen ausgeschlossen:

- Jacobs 2001 [47] zu akuter Otitis media: das betrachtete Zielkriterium „Therapieversagen“ wurde neben Schmerzen auch über Fieber und Antibiotikaeinnahme definiert.
- Chapmann 1994 [66] und Yakir 1994 [67, 68] zum Prämenstruellen Syndrom (PMS): das betrachtete Zielkriterium waren zwei verschiedene PMS-Scores, die mehr als nur die Schmerzsymptomatik berücksichtigten. PMS-assoziierte Unterleibsschmerzen standen nicht im Vordergrund.

### **Stratifizierung nach Studiendauer**

Bei dieser Stratifizierung sollte grundsätzlich geklärt werden, in wiefern Zusammenhänge zwischen der Studiendauer und dem erzielten Placeboeffekt bestehen. Weiter sollte überprüft werden, ob es (neben quantitativen) evtl. qualitative Unterschiede zwischen den Placeboeffekten in Homöopathie und konventioneller Medizin geben könnte.. Über die Studiendauer sollte die Haltbarkeit der Placeboeffekte und damit indirekt der langfristige Wert für den Patienten bestimmt werden.

- Entsprechend der eingangs formulierten Hypothese vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ schien (neben einem besonders großen) ein besonders lang anhaltender Placeboeffekt in Homöopathiestudien plausibel.
- Eine lange Studiendauer bedeutet in vielen Studien der klassischen Homöopathie jedoch auch eine (im Vergleich zur konventionellen Medizin) relativ seltenere Placeboeinnahme, da dieses oft nur initial verabreicht wird. Dies könnte sich wiederum nachteilig auf die Haltbarkeit des Placeboeffektes auswirken.

Einteilung der Studienbündel nach Studiendauer:

- Zur Definition der Subgruppen wurden die Laufzeiten der Studienbündel (Laufzeit der Homöopathiestudie und mittlere Laufzeit der konventionellen Studien) in einem Koordinatensystem aufgetragen. Es fiel auf, dass die Bündel sich relativ gleichmäßig im

Feld verteilten, sich zum Teil hinsichtlich der Studiendauer überlappten und somit nur wenige, kleine „Lücken“ bestanden, die eine Grenzziehung und Gruppeneinteilung erlaubten.

- Es ergab sich folgende Einteilung:

Tabelle 49: Einteilung der Studienbündel nach Studiendauer

| Studiendauer | 1 Woche | 8 Wochen | 12 Wochen |
|--------------|---------|----------|-----------|
| und größer   | 20      | 15       | 12        |
| und kleiner  | 5       | 10       | 13        |

In der statistischen Auswertung wurde auf dieser Einteilung basierend eine differenziertere Einteilung vorgenommen, die es ermöglichte jedes Studienbündel nur einer Subgruppe zu zu teilen (siehe Kapitel 4.3.2), damit wurde eine Mehrfachauswertung einzelner Bündel verhindert.

### Stratifizierung nach Patientenzahl

Der Stratifizierung nach Patientenzahl lagen folgende Erwägungen zur Definition von Subgruppen zu Grunde:

- Definition von „Patientenzahl“:
  - Anzahl randomisierter Patienten,
  - Anzahl ausgewerteter Patienten, wobei zwischen Studien mit und ohne „Intention to Treat“-Basis nicht unterschieden wird.
- Stratifizierung nach Patientenzahl:
  - mindestens 30 Patienten,
  - mindestens 25 Patienten,
  - mindestens 20 Patienten.
- Zuteilung der Studienbündel:
  - Alle Studien des Bündels müssen die Mindestzahl an Patienten enthalten. Bei einer Mindestzahl von bspw. 20 Patienten pro Studie wurde die Subgruppenbezeichnung „A20“ verwendet.
  - Die Homöopathiestudie muss die Mindestzahl an Patienten enthalten, die konventionellen Studien müssen im Mittel die Mindestzahl an Patienten enthalten. Bei einer Mindestzahl von durchschnittlich 30 Patienten in den konventionellen Studien wurde die Abkürzung „D30“ verwendet.

Aus den oben genannten Erwägungen ergaben sich folgende zwölf Stratifizierungsmöglichkeiten:

Tabelle 50: Einteilung der Studienbündel nach Patientenzahl - unter Angabe von Qualitätsmerkmalen

| Patientenzahl | randomisiert | ausgewertet | Qualität A | Ausreißer |
|---------------|--------------|-------------|------------|-----------|
| A30           | 6            | 6           | 4          | 0         |
| D30           | 10           | 10          | 7          | 1         |
| A25           | 9            | 6           | 4          | 0         |
| D25           | 13           | 12          | 9          | 2         |
| A20           | 16           | 12          | 8          | 0         |

|     |    |    |       |   |
|-----|----|----|-------|---|
| D20 | 18 | 12 | 13/11 | 2 |
|-----|----|----|-------|---|

#### Kriterien der Subgruppenselektion:

- Anzahl der Studienbündel: Es sollte aus Gründen der statistischen Power eine möglichst hohe Anzahl an Studienbündel in die Analyse eingehen, daher war die Bündelzahl der jeweiligen Subgruppen ein maßgebliches Selektionskriterium.
- Anzahl ausgewerteter Patienten: Die Anzahl der randomisierten Patienten bietet keine Information über die Zahl der tatsächlich ausgewerteten und damit bezüglich der Verlässlichkeit eines Analyseergebnisses. Aus diesem Grund wurde nur die Einteilung nach ausgewerteten Patienten berücksichtigt.
- Ausreißerstudien: Subgruppen in denen sich Studienbündel mit kleinen und im Ergebnis stark abweichenden Studien, so genannte Ausreißer befanden, wurden registriert und nach Möglichkeit vermieden. Als Ausreißer definiert wurden konventionelle Studien mit weniger als 20 ausgewerteten Patienten und einer Ergebnisabweichung von den übrigen konventionellen Studien des Bündels von jeweils mindestens 20%. Im Studienkollektiv aller 25 Bündel wurden nur zwei Ausreißer identifiziert (beide befanden sich in Studienbündeln der Qualität A):
  - Peterson 1990 [133], chronisches Müdigkeitssyndrom:
    - 14 ausgewertete Teilnehmer.
    - Ergebnisabweichung zur nächsten konventionellen Studie des Bündels betrug: -29,47%.
    - Betroffene Stratifizierungen waren D30, D25 und D20.
  - Ditkoff 1991 [159], Östrogenmangel:
    - 18 ausgewertete Teilnehmer.
    - Ergebnisabweichung zur nächsten konventionellen Studie des Bündels betrug: -22%.
    - Betroffene Stratifizierungen waren D25 und D20.

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass zwei weitere Studien der konventionellen Medizin unter 20 Patienten auswerteten und im Ergebnis um mindestens 10% abwichen. Diese Studien befanden sich jedoch beide in Studienbündeln in denen auch die Homöopathiestudie weniger als 20 Patienten auswertete und waren daher von den nach Patientenzahl stratifizierten Analysen ohnehin ausgeschlossen:

- Florkowski 1998 [192], Wohlbefinden:
  - Ergebnisabweichung zur nächsten konventionellen Studie des Bündels betrug: 19,1%.
  - Stammt aus einem Studienbündel der Qualität B.
- Facchinetti 1991 [167], Prämenstruelles Syndrom:



- Ergebnisabweichung zur nächsten konventionellen Studie des Bündels betrug: 15,2%.
- Stammt aus einem Studienbündel der Qualität A.

Unter den Homöopathiestudien konnten per definitionem keine Ausreißer identifiziert werden, da eine Ergebnisbeurteilung aufgrund fehlender Vergleichspartner unmöglich war. Darüber hinaus konnte eine Differenz zu den Ergebnissen der konventionellen Studien entsprechend der Alternativ-Hypothese ( $H_1$ ) nicht als Hinweis für mangelnde Qualität gewertet werden.

### **Stratifizierung nach Studienqualität**

Bei dieser Stratifizierung wurden die Studienbündel entsprechend dem Jadad-Score der Homöopathiestudien unterschiedlichen Subgruppen zugeteilt (siehe Kapitel 3.2.1 und 4.3.2).

### **Stratifizierung nach Matching-Qualität**

Bereits während der Datenerhebung wurde deutlich (wie oben bereits angedeutet), dass die einzelnen Studienbündel, sprich die Vergleiche von homöopathischen und konventionellen Studien, aufgrund unterschiedlich exaktem Matching in ihrer Aussagekraft verschieden sein würden. Um dem Rechnung zu tragen, wurden die Studienbündel in drei Qualitätsgrade unterteilt (A-C). Eine völlige Übereinstimmung in den Matching-Kriterien konnte zwischen der Homöopathiestudie und den entsprechenden konventionellen Studien in keinem Studienbündel erreicht werden. Es mussten daher stets Kompromisse eingegangen werden. Aus der Art der Kompromisse ließ sich jedoch häufig ableiten, in welcher Weise sich diese auf das Ergebnis des Vergleichs auswirken würden. Studienbündel in denen der Mangel an Übereinstimmung gering war oder auf das beobachtete Ergebnis offensichtlich keine Auswirkung hatte, erhielten den Qualitätsgrad A. Vergleiche in denen die Übereinstimmung weniger gut war und sich die Folgen dessen ungewiss oder eindeutig negativ auf die Qualität des Ergebnisses auswirkten, wurden, entsprechend des zu erwartenden Umfangs der Qualitätseinschränkungen mit B oder gar C beurteilt. Letztere mit C bewertete Studienbündel waren von zu geringer Qualität, als dass eine Auswertung der Ergebnisse sinnvoll erschien. Sie wurden daher von den Analysen ausgeschlossen.

Beispiele für Studienbündel mit unterschiedlicher Übereinstimmung bezüglich der Matching-Kriterien:

- Ein Studienbündel in dem Unterschiede zwischen der Homöopathiestudie und den konventionellen Studien offensichtlich negative Auswirkungen auf die Qualität des Vergleichs hatten, war das Bündel zum Thema „Weisheitszahnentfernung“. Hier unterschied sich die Größe des operativen Eingriffs zwischen Homöopathie und konventioneller Medizin deutlich. In der Homöopathiestudie wurde den Patienten ein Weisheitszahn entfernt, in den konventionellen Studien hingegen alle vier. Das beobachtete Zielkriterium „Trismus“ mag nicht-proportional mit der Anzahl der entfernten

Zähne zusammenhängen, trotzdem überrascht es kaum, dass sich die Patienten der Homöopathiestudie am schnellsten von ihrem Eingriff erholten. Die beim Studienvergleich beobachteten Unterschiede in der Placeboeffektstärke sind demnach in ihrer Validität durch die Matching-Qualität deutlich beeinträchtigt.

- Ein Studienbündel in dem Unterschiede zwischen der Homöopathiestudie und den konventionellen Studien weniger offensichtliche Konsequenzen für die Qualität des Vergleichs hatten, war das ausgewertete Bündel zur Indikation „ADHS“. Hier bestanden deutliche Unterschiede hinsichtlich des Behandlungszeitraumes. Die mittlere Behandlungsdauer der konventionellen Studien betrug verglichen mit der Homöopathiestudie weniger als die Hälfte. Die Bedeutung dieses Unterschiedes war zunächst unklar, da die vorliegenden Informationen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und erzieltm Placeboeffekt erkennen ließen (siehe Kapitel 5.2), trotzdem wurden alle Studienbündel mit derartig unterschiedlichen Behandlungszeiträumen (mittlere Studiendauer der konventionellen Studien halb bzw. doppelt so lang wie die der Homöopathiestudie) in ihrer Qualität abgewertet.
- Ein Studienbündel in dem nur geringe bzw. weniger bedeutsame Differenzen zwischen den konventionellen Studien und der Homöopathiestudie bestanden, war das Bündel zur Indikation „Verrucae vulgaris“. Während in der Homöopathiestudie nur Kinder (im Alter von sechs bis zwölf Jahren) mit Warzen auf den Händen behandelt wurden, therapierte man in allen konventionellen Studien Kinder und Erwachsene, außerdem waren die Warzen meistens an den Füßen lokalisiert. Diese recht auffälligen Unterschiede, zunächst unklarer Konsequenz, konnten bei genauerer Betrachtung des Studienbündels als wenig bedeutsam identifiziert werden. Der Placeboeffekt in der Homöopathiestudie betrug im Vergleich zu dem der konventionellen Studien nur einen Bruchteil. Bei isolierter Betrachtung der konventionellen Studien, die sich untereinander ebenfalls hinsichtlich der Alterstruktur und der Warzenlokalisierung ihres Klientels unterschieden, wurde deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen einem geringeren Durchschnittsalter, der Lokalisation der Warzen auf den Händen und einem kleineren Placeboeffekt wenig wahrscheinlich ist und mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die beobachteten Ergebnisse dieses Bündels in ihrem Ausmaß nicht erklären kann. Weitere Informationen hierzu befinden sich in Kapitel 8.2.3.

### **Stratifizierung nach subjektiver Beurteilung**

Es wurden alle Studienbündel zusammengestellt, die bei näherer Betrachtung hochwertige Daten versprachen. Die Auswahl der Bündel geschah nicht-standardisiert. Über Ein- und Ausschluss wurde bei jedem Bündel individuell entschieden. Neben dem Matching wurde in dieser Bewertung auf weitere Details wie die Drop-out-Raten, Baseline-Bestimmungen und Teilnehmerzahlen geachtet. Bündel mit Ausreißerstudien wurden ausgeschlossen. Da definitionsgemäß (siehe Kapitel 8.5) keine Möglichkeit bestand, Homöopathiestudien als

Ausreißer zu identifizieren, wurden Bündel mit Homöopathiestudien, in denen weniger als 20 Patienten ausgewertet wurden, nur unter Vorbehalt eingeschlossen. Voraussetzung war ein Ergebnis des Studienbündels, das hinsichtlich der ordinalen Analyse bzw. der Abstandsanalyse eine hohe Reliabilität versprach. Dies traf nur in zwei von fünf Fällen zu (s.u.). Wie bereits erwähnt (siehe Kapitel 3.3.4) variierte im Gegensatz zu den bisherigen Stratifizierungen die Zusammensetzung der Subgruppen zwischen den jeweiligen Analysen. Einige Bündel wurden für die ordinale Analyse akzeptiert, während ihre Ergebnisse für die Abstandsanalyse für zu ungenau erachtet wurden. Dies war der Fall, wenn trotz Qualitätseinschränkungen bspw. dem Fehlen einer Wash-out-Phase vor der Baseline-Bestimmung eine eindeutige Tendenz aus dem Ergebnis ablesbar war, der Placeboeffekt in der konventionellen Medizin also eindeutig kleiner oder eindeutig größer war als in der Homöopathie. Bei allen Berechnungen wurde das gesamte Studienbündel berücksichtigt und damit stets das Eins-zu-drei-Matching aufrechterhalten. Bündel, in denen eine Studie unzureichend für eine vorgesehene Analyse erschien, wurden in ihrer Gesamtheit ausgeschlossen - der damit verbundene Datenverlust (gemeint sind die geeigneten Studien des Bündels) erschien unvermeidbar.

Es wurde ein Studienbündel mit der Matching-Qualität B in die Analyse aufgenommen:

- Jacobs 2000 [53, 54], Diarrhö.

Vier Studienbündel mit der Matching-Qualität A wurden ausgeschlossen:

- Siebenwirth 2002 [48], atopische Dermatitis,
- Weatherley-Jones 2002 [51, 52], chronisches Müdigkeitssyndrom,
- Yakir 1994 [67, 68], Prämenstruelles Syndrom,
- Andrade 1991 [72], rheumatoide Arthritis).

Begründung des Dateneinschlusses bei Studienbündeln fraglicher Qualität:

- McDavid 1994 [46], Akne vulgaris:  
Bei diesem Studienbündel wurde nur das Ergebnis der ordinalen Analyse berücksichtigt. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl (15 Personen) in der Homöopathiestudie und hohen Drop-out-Raten (ohne Intention-to-treat-Basis) in zwei konventionellen Studien wurde davon ausgegangen, dass das Ergebnis der Abstandsanalyse wenig reliabel war. Aufgrund der hohen Drop-out-Raten und dem fehlenden ITT-Design in den konventionellen Studien wurde angenommen, dass der Placeboeffekt in diesen Studien übertrieben dargestellt wurde. Da der Placeboeffekt in der Homöopathiestudie trotz allem deutlich größer war, wurde das Ergebnis der ordinalen Analyse als verlässlich erachtet.
- Jacobs 2000 [53, 54], Diarrhö:  
Auch bei diesem Studienbündel wurde nur das Ergebnis der ordinalen Analyse berücksichtigt. Unterschiede in der Definition von Diarrhö begünstigten einen größeren

Placeboeffekt in der Homöopathiestudie, diese zeigte jedoch den kleinsten Placeboeffekt im Bündel. In einer der konventionellen Studien schien sich der Placeboeffekt aufgrund einer hohen Dropout-Rate übertrieben darzustellen, dies schien jedoch für das Ergebnis der ordinalen Analyse nicht ausschlaggebend.

- Whitmarsh 1997 [62] und Brigo 1987 [63, 64], Migräne:  
Die Homöopathiestudien dieser Bündel verzichteten im Gegensatz zu den konventionellen Studien auf eine Wash-out-Phase vor der Baseline-Bestimmung. Dieses Vorgehen führt tendenziell zu einer Unterschätzung des Therapieeffektes. Der gemessene Placeboeffekt war in diesen Studien trotz allem größer, als in den konventionellen Studien, so dass offensichtlich keine Auswirkungen auf die Ergebnisse der ordinalen Analyse bestanden und diese verwendet wurden.
- Thompson 2005 [33], Östrogenmangel:  
Dieses Studienbündel enthielt eine Ausreißerstudie und wurde daher von der Abstandsanalyse ausgeschlossen. In der ordinalen Analyse verhielt sich die Ausreißerstudie entsprechend den anderen konventionellen Studien - der mit Abstand größte Placeboeffekt wurde in der Homöopathiestudie erzielt.
- Chapman 1994 [66], Prämenstruelles Syndrom:  
Dieses Studienbündel wurde in beiden Analysen berücksichtigt, trotz gewisser Differenzen hinsichtlich der Studiendauer und einer geringen Teilnehmerzahl in der Homöopathiestudie. Es schien wenig sinnvoll im Sinne einer Standardisierung („weniger als 20 ausgewertete Patienten“ - siehe Stratifizierung nach Patientenzahl und Definitionskriterien für Ausreißerstudien) zwischen 19 und 20 Teilnehmern zu unterscheiden. In Anbetracht der erzielten Studienergebnisse hätte ein weiterer Patient in der Homöopathiestudie darüber hinaus, zumindest auf das Ergebnis der ordinalen Analyse, rechnerisch keine Auswirkungen haben können.
- Kainz 1996 [74], Verrucae vulgaris:  
Dieses Studienbündel wurde in beiden Analysen berücksichtigt, da die bestehenden Unterschiede hinsichtlich der behandelten Altersgruppen, der Lokalisation und der Behandlung der Warzen in Anbetracht der erzielten Ergebnisse wenig bedeutsam erschienen (s.o.).

Begründung des Ausschlusses bei Studienbündeln mangelhafter Qualität:

- Siebenwirth 2002 [48], atopische Dermatitis:  
In Anbetracht des Ergebnisses (ähnlicher Placeboeffekt in den Studien der konventionellen Medizin und Homöopathie) schien die ausgewertete Patientenzahl der Homöopathiestudie (14 Personen) sowohl für eine reliable Abstands- als auch Ordinalanalyse zu gering zu sein. Die Tatsache, dass in zwei konventionellen Studien Kinder statt Erwachsene behandelt wurden, schien weniger bedeutsam.

- Jacobs 2005 [50], ADHS:  
Dieses Studienbündel wurde ausgeschlossen, da die Studiendauer der Homöopathiestudie im Vergleich zur mittleren Studiendauer der konventionellen Studien mehr als doppelt so lang war.
- Weatherley-Jones 2002 [51, 52], chronisches Müdigkeitssyndrom:  
Dieses Studienbündel wurde ausgeschlossen, da es eine Ausreißerstudie (Peterson [133]) enthielt und eine Verfälschung der Ergebnisse von Abstands- und Ordinalanalyse wahrscheinlich erschien.
- Jacobs 1994 [54, 56] und Jacobs 1993 [54, 57]:  
Diese beiden Studienbündel wurden aufgrund der geschätzten Baseline und der nicht einheitlichen Definition von Diarrhö ausgeschlossen.
- Carlini 1987 [59], Insomnie:  
Dieses Studienbündel wurde ausgeschlossen, da das Ergebnis der Homöopathiestudie nur klassiert (in Klassen) vorlagen und daher nur Näherungswerte bestimmt werden konnten.
- Walach 1997 [61], Migräne:  
Dieses Studienbündel wurde aufgrund, des heterogenen Klientels in der Homöopathiestudie ausgeschlossen. Walach behandelte neben Migränepatienten auch solche mit anderen Formen von chronischen Kopfschmerzen, außerdem veröffentlichte er Mediane statt Mittelwerte.
- Yakir 1994 [67, 68], Prämenstruelles Syndrom:  
Die Ergebnisse dieses Studienbündels erschienen, aufgrund zu geringer Patientenzahlen in der Homöopathiestudie (acht ausgewertete Personen) und einer der konventionellen Studien (14 ausgewertete Personen), nicht ausreichend reliabel.
- Andrade 1991 [72], rheumatoide Arthritis:  
In Anbetracht des Ergebnisses (ähnlicher Placeboeffekt in den Studien der konventionellen Medizin und Homöopathie) schien die Patientenzahl der Homöopathiestudie (16 ausgewertete Patienten) sowohl für eine reliable Abstands- als auch Ordinalanalyse nicht ausreichend.
- Lökken 1995 [75], Weisheitszahnentfernung:  
Dieses Studienbündel wurde ausgeschlossen, da zum einen die Baseline für drei der vier Studien des Bündels geschätzt worden war und zum anderen deutliche Unterschiede zwischen den Studien der konventionellen Medizin und der Homöopathie hinsichtlich des operativen Eingriffs bestanden. In der Homöopathiestudie wurde ein deutlich kleinerer Eingriff durchgeführt, diese Tatsache schien ausschlaggebend für das beobachtete Ergebnis.
- Kuzeff 1998 [76], Wohlbefinden:  
Dieses Studienbündel wurde aufgrund deutlicher Differenzen hinsichtlich der Studiendauer ausgeschlossen. Die Laufzeiten der konventionellen Studien waren im Vergleich zur

Homöopathiestudie mehr als doppelt so lang. Außerdem beinhaltete dieses Bündel eine konventionelle Studie, die (ähnlich einer Ausreißerstudie) nur zehn Teilnehmer ausgewertete und im Ergebnis um mindestens 19,1% von den Ergebnissen der anderen konventionellen Studien abwich.

### 8.3 Kritik

#### 8.3.1 Zur statistischen Datenanalyse

Als Schwachstellen und damit verbundene Ungenauigkeiten der durchgeführten Datenanalysen werden die folgenden Tatsachen betrachtet:

- das in drei Fällen unumstößliche N-zu-drei-Matching mit der damit verbundenen geringeren Gesamtstudienzahl und einer Überbewertung der mehrfach berücksichtigten konventionellen Studien:
  - Diarrhö: Studienbündel zu Jacobs 1994 [54, 56] und Jacobs 1993 [54, 57],
  - Migräne: Studienbündel zu Straumsheim 2000 [60], Walach 1997 [61], Whitmarsh 1997 [62] und Brigo 1987 [63, 64],
  - Rheumatoide Arthritis: Studienbündel zu Fisher 2001 [71] und Gibson 1980 [73].
- die antizipierte Baseline in drei Studienbündeln:
  - Diarrhödauer bei Nichtbehandlung: Studienbündel zu Jacobs 1994 [54, 56] und Jacobs 1993 [54, 57],
  - präoperative Mundöffnungsweite: Studienbündel zu Lökken 1995 [75].
- die geschätzte Klassenmitte als Baseline einer Homöopathiestudie:
  - Einschlafdauer bei Insomnie: Carlini 1987 [59].
- die Auswertung von Medianen in vier Studien, die aufgrund fehlender Angaben nicht in Mittelwerte umgerechnet werden konnten:
  - Insomnie: Carlini 1987 [59], Zammit 2004 [146], Krystal 2003 [147],
  - Migräne: Walach 1997 [61].
- der Umstand, dass eine sehr kleine und im Ergebnis auffallend abweichende konventionelle Studie eingeschlossen wurde, da keine alternative Studie identifiziert werden konnte:
  - Wohlbefinden: Florkowski 1998 [192].

### 8.4 Verwendete Formeln

- Zur Umrechnung der Studienergebnisse, in eine prozentuale Verbesserung der beobachteten Symptomatik, wurde folgende Formel verwendet:

$$X\% = (B - A) : \frac{A}{100}$$

wobei

A – der Ausgangswert (Baseline),

B – das Therapieergebnis (am Ende des angegebenen Behandlungszeitraums),

$\bar{X}$  – die Veränderung (Placeboeffekt) ist.

Je nach betrachtetem Zielkriterium entsprach eine Reduktion des Ausgangswertes (Score) einer Verbesserung oder einer Verschlechterung der Symptomatik. Die Placeboeffekte in der Datentabelle (siehe Kapitel 4.2.1) wurden aus Übersichtsgründen jedoch so dargestellt, dass stets eine Verbesserung mit einem positiven und eine Verschlechterung mit einem negativen Vorzeichen einherging. Dementsprechend wurde gegebenenfalls das Vorzeichen, des mit Hilfe der oben genannten Formel bestimmten Ergebnisses, bei Aufnahme in die Datentabelle umgekehrt (siehe Kapitel 3.3.2).

- Zur Berechnung eines Mittelwertes aus Median und Perzentilen wurde folgende Formel nach Hozo et al. [248] verwendet:

$$\bar{x} = \frac{a + 2m + b}{4}$$

wobei

$\bar{x}$  – der Mittelwert,

m – der Median,

a – die Untergrenze der angegebenen Range (bspw. 25. Perzentile),

b – die Obergrenze der angegebenen Range (bspw. 75. Perzentile) ist.

- Liegen die Daten nur klassiert (in Klassen) vor, so kann man die Standardabweichung s folgendermaßen berechnen [249]:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^p h_j (m_j - \bar{x})^2}$$

wobei

n - die Patientenzahl,

p – die Zahl der Klassen,

$h_j$  – die Anzahl der Patienten in Klasse j,

$m_j$  – die Klassenmitte,

$\bar{x}$  – der Gesamtmittelwert ist.

## 8.5 Glossar

|                    |  |
|--------------------|--|
| Abstandsanalyse    | Sie untersucht und beschreibt die Größenunterschiede der erzielten Effekte, die Differenzen werden als Abstände bezeichnet.  |
| Ausreißer          | Als Ausreißer definiert wurden konventionelle Studien mit weniger als 20 ausgewerteten Patienten und einer Ergebnisabweichung im Vergleich zu den übrigen konventionellen Studien des Bündels von jeweils mindestens 20%.  |
| Baseline           | Sie bezeichnet den Zeitpunkt, zu dem die Ausgangswerte (vor Therapiebeginn) erhoben werden.  |
| Carry-over-Effekte | Therapieeffekte einer früheren Behandlungsphase, die in eine nachfolgende übertragen werden. Sie können von der Halbwertszeit des eingenommenen Medikamentes abhängen und werden in der Regel durch so genannte Wash-out-Phasen vermieden.   |
| Cross-over-Studie  | Eine kontrollierte Studien, in der jeder Patient zwei Behandlungsphasen durchläuft, eine Verum- und eine Kontrollphase (bspw. mit Placebo). Zwischen den Behandlungsabschnitten besteht üblicher Weise eine Wash-out-Phase.  |
| DSM-IV             | Das DSM-IV ist das derzeitig gängige Manual zur Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen veröffentlicht durch die American Psychiatric Association [ <a href="http://www.dsmivtr.org/index.cfm">http://www.dsmivtr.org/index.cfm</a> ].   |
| Drop-out           | Drop-out bedeutet Studienabbruch. Die so genannte Drop-out-Rate beschreibt die Häufigkeit von Studienabbrechern in Relation zur Ausgangspopulation.  |
| Flush              | Anfallsweise auftretendes, starkes Erröten mit Hitzegefühl wird als Flush oder Flush-Symptomatik bezeichnet.   |
| Globuli            | Globuli sind kleine Milchzuckerkügelchen auf die das potenzierte homöopathische Arzneimittel in alkoholischer Lösung aufgeträufelt wird.   |
| Hochpotenz         | Unter einer homöopathischen Hochpotenz wird ein Arzneimittel verstanden, welches so oft potenziert (verdünnt und verschüttelt/verrieben) wurde, dass Atome der Ausgangssubstanz nur noch zufällig im Arzneimittel gefunden werden können (Überschreitung der Avogadro-Konstante von $6,023 \times 10^{23}$ ). Dies ist bei einer wiederholten Verdünnung von 1/10 nach dem 24. Mal erreicht (D24-Potenz), bei einer Verdünnung von 1/100 nach dem zwölften Mal (C12-Potenz) [250]. |



|                          |  |
|--------------------------|--|
| Intention to Treat       | Bei einer Intention-to-Treat-Analyse werden alle erhebaren Daten erhoben und in die Auswertung aufgenommen, auch Daten von Patienten, die bspw. vom Behandlungsschema abwichen oder die Studie vorzeitig beendeten. Bei Studienabbruchern gehen die zuletzt erhobenen Daten in die Analyse ein. Dies wird als Last-observation-carry-forward (LOCF)-Prinzip bezeichnet.  |
| Komplexmittel            | Ein Komplexmittel besteht aus mehreren homöopathischen Einzelmitteln, ihr Einsatz widerspricht den Prinzipien der klassischen Homöopathie (Einzelmitteltherapie).  |
| Miasma                   | Als Miasmen bezeichnete Hahnemann besonders tief sitzende chronische und vererbare Erkrankungen (Psora, Sykosis und Syphilis), die seiner Meinung nach einer besonderen homöopathischen Behandlung bedürfen.   |
| Multiple Adjustierung    | Statistische Aussagen sind immer mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet (p-Wert). Diese Fehlerwahrscheinlichkeit nimmt zu, wenn mehrere statistischen Aussagen miteinander kombiniert werden. Um die globale Fehlerwahrscheinlichkeit einer Gesamtaussage einzuschränken, muss jede der zugrunde liegenden Einzelaussagen eine deutlich niedrigere Fehlerwahrscheinlichkeit besitzen. Um dies zu überprüfen wird eine multiple Adjustierung durchgeführt. Holm entwickelte hierzu eine vereinfachte Variante des Verfahrens nach Bonferoni [251]. |
| Ordinale Analyse         | In dieser Art von Analyse werden Effekte nach ihrer Größe in eine Rangfolge gebracht. Die exakten Größenunterschiede zwischen Effekten bleiben dabei jedoch unberücksichtigt.  |
| Range                    | Sie bedeutet im statistischen Sprachgebrauch Spannweite und gibt mit größtem und kleinstem Wert eines Datensatzes die Streuung wieder.   |
| Relaps-prevention-Studie | In diesem Design werden alle Patienten vor der Baseline-Bestimmung auf die gleiche Art und Weise vorbehandelt, später wird kontrolliert in wie weit der Gesundheitszustand unter Studienmedikation aufrechterhalten oder verbessert werden kann.   |
| Standardabweichung       | Die Standardabweichung ist ein Streuungsmaß, das als positive Quadratwurzel der Varianz definiert ist. Bei einer Normalverteilung liegen 68,3% der Messwerte innerhalb einer Standardabweichung um den Mittelwert.   |

|                |   |
|----------------|---|
| Standardfehler | Der Standardfehler ist ein Streuungsmaß, das sich aus dem Quotient der Standardabweichung und der Wurzel des Stichprobenumfangs (n) errechnet.  |
| Tamoxifen      | Tamoxifen ist ein zur adjuvanten Therapie bei Mamma-Ca eingesetztes Antiöstrogen.   |
| Trismus        | Spasmus masticatorius: tonischer Krampf der Kaumuskulatur mit Kieferklemme [ <a href="http://www.gesundheit.de/roche">http://www.gesundheit.de/roche</a> ].   |
| Varianz        | Die Varianz ist ein Maß für die Streuung einer Zufallsvariablen im Rahmen einer Messreihe. Sie berechnet sich, indem die Abstände der einzelnen Messwerte vom Mittelwert quadriert, addiert und anschließend durch die Anzahl (n) der Messwerte dividiert werden. |
| Wash-out-Phase | Placebo- oder behandlungsfreie Phase die zur Verhinderung von Carry-over-Effekten zwischen zwei Behandlungsabschnitte geschaltet wird.  |

## 9 Literaturverzeichnis

1. Marstedt G MS. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes - Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin. 2002;9.
2. Feinstein A. Current Problems and Future Challenges in Randomized Trials. *Circulation* 1984(70):767-74.
3. Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; 366(9487):726-32.
4. Walach H. Das Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin. *Forsch Komplementärmed und klass Naturheilkd* 2001;8:193-5.
5. Jütte R. Geschichte der Alternativen Medizin. München: C. H. Beck; 1996.
6. Bleul G. Weiterbildung Homöopathie, Band A: Grundlagen der Homöopathischen Medizin. Stuttgart: Johannes Sonntag Verlagsbuchhandlung; 1999.
7. de Craen AM, Kaptchuk T, Tijssen J, Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J R Soc Med* 1999;92:511-5.
8. Motherby G. *A New Medical Dictionary*. 1785;2nd ed.
9. Quincy J. *Quincy's Lexicon-Medicum. A New Medical Dictionary*. 1811.
10. Jefferson T. *The Writings of Thomas Jefferson*. 9 ed. New York: GP Putnam's; 1898.
11. Cabot R. The use of truth and falsehood in medicine: an experimental study. *Am Med* 1903;5:344-9.
12. Moerman D. *Meaning, Medicine and the 'Placebo Effect'*: Cambridge University Press; 2002.
13. Kienle G. *Der sogenannte Placeboeffekt*. Stuttgart: Schattauer; 1995.
14. Shapiro A. Etiological Factors in Placebo Effect. *JAMA* 1964;187(10):712-5.
15. Gøtzsche P. Is there logic in the placebo? *Lancet* 1994(344):925-6.
16. Linde K. Der spezifische Placeboeffekt. *Bundesgesundheitsblatt* 2006;49(8):729-35.
17. Straus B, Eisenberg J, Gennis J. Hypnotic Effects of an Antihistamine-Methapyrilene Hydrochloride. *Annals of Internal Medicine* 1955;42(574).
18. Fisher S. *The Placebo Reactor: Thesis, Antithesis, Synthesis, and Hypothesis*. *Diseases of the Nervous System* 1967;28(8):510-5.
19. Liberman R. *The Elusive Placebo Reactor*. In: Brill H, editor. *Fifth International Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psycho-Pharmacologicum*; 1967; Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1967. p. 557-66.
20. Thomas K. *General Practise Consultations: Is There Any Point in Being Positive?* *BMJ* 1987;294(6581):1200-2.
21. Gracely R, Dubner R, Deeter W, Wolskee P. Clinicians' Expectations Influence Placebo Analgesia. *Lancet* 1985;1(8419):43.
22. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999;19(1):484-94.
23. Ader R, Cohen N. Behaviorally Conditioned Immunosuppression. *Psychosomatic Medicine* 1975;37(4):333-40.
24. Goebel M, Trebst A, Steiner J, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 2002;16(14):1869-73.
25. Uexküll von T. *"Psychosomatische Medizin" Modelle ärztlichen Denkens und Handelns*. München, Jena: Urban&Fischer; 2003.
26. Winnicott D. *Die therapeutische Arbeit mit Kindern*. München: Kindler (Studienausgabe); 1973.
27. Beecher H. The powerful placebo. *JAMA* 1955(159):1602-6.
28. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. In: *Prevention & Treatment*; 1998.
29. Hróbjartsson A, Gøtzsche P. Is placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001(344):1594-602.
30. Spiegel D, Kraemer H, Carlson R, McDonald C, Miller F, Kaptchuk T. Is the placebo powerless? *N Engl J Med* 2001(345):1276-9.

31. Hróbjartsson A, Gøtzsche P. Placebo interventions for all clinical conditions (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
32. Witt C, Lüdtke R, Baur R, Willich S. Homeopathic medical practice: Long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health* 2005;5(115):1-8.
33. Thompson E, Oxon B, Montgomery A, Douglas D, Reilly D. A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Individualized Homeopathy for Symptoms of Estrogen Withdrawal in Breast-Cancer Survivors. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2005;11(1):13-20.
34. Stewart M. Effective physician-patient communication and health outcomes: A review. *CMAJ* 1995;152(9):1423-33.
35. Gawlik W. *Homöopathie und konventionelle Therapie: Anwendungsmöglichkeiten in der Allgemeinpraxis*. 3 ed. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1997.
36. Vithoulkas G. *Medizin der Zukunft*. 17 ed. Kassel: Georg Wenderoth Verlag; 1998.
37. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.
38. Dean ME. *The Trials of Homeopathy*. Essen: KVC-Verlag; 2004.
39. Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Annals of Internal Medicine* 2003;138:393-9.
40. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991;302:316-23.
41. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? - A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-43.
42. Linde K, Melchart D. Randomized Controlled Trials of Individualized Homeopathy - A State-of-the-Art Review. *J Alternat Complement Med* 1998;4(4):371-88.
43. Mathie RT. The research evidence base for homeopathy - A fresh assessment of the literature. *Homeopathy* 2003;92(2):84-91.
44. Vickers A. *Clinical Trails of Homeopathy and Placebo: Analysis of a Scientific Debate*. *The Journal of Alternativ and Complementary Medicine* 2000;6(1):49-56.
45. Walach H, Sadaghiani C, Dehm C, Bierman D. The therapeutic effect of clinical trials: understanding placebo response rates in clinical trials – A secondary analysis. *BMC Medical Research Methodology* 2005;5(26).
46. McDavid GM. *The homeopathic treatment of acne [dissertation]*. Durban: Technikon Natal; 1994.
47. Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo- controlled trial. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2001;177-83.
48. Siebenwirth J. A randomized, placebo controlled, double-blind study testing the effectiveness of classical homeopathic therapy of atopic dermatitis (AD). In: Walach H, ed. *Future directions and current issues of research in homeopathy*. Freiburg; 2002.
49. Frei H, Everts R, von Ammon K, et al. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr* 2005;164:758-67.
50. Jacobs J, Williams A, Girard C, Njike V, Katz D. Homeopathy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Pilot Randomised-Controlled Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2005;11(5):799-806.
51. Weatherley Jones E. A randomised, controlled trial of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *FACT* 2002;7(1):114-5.
52. Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ, et al. A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2004;56(2):189-97.
53. Jacobs J, Jiménez LM, Malthouse S, et al. Homeopathic Treatment of Acute Childhood Diarrhea - Results from a Clinical Trial in Nepal. *J Alternat Complement Med* 2000;6(2):131-9.
54. Jacobs J, Jonas WB, Jimenez-Perez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22(3):229-34.
55. Solanki M, Gandhi PM. Is homeopathy only a placebo therapy? *Hom Heritage* 1995;Oct:707-13.

56. Jacobs J, Jiménez LM, Gloyd SS, Gale JL, Crothers D. Treatment of Acute Childhood Diarrhea With Homoeopathic Medicine: A Randomized Clinical Trial in Nicaragua. *Pediatrics* 1994;93(5):719-25.
57. Jacobs J, Jiminez LM, Gloyd S, Carares FE, Gaitan MP, Crothers D. Homoeopathic treatment of acute childhood diarrhoea - A randomized clinical trial in Nicaragua. *Brit Hom J* 1993;82(2):83-6.
58. Bonne O, Shemer Y, Goral Y, Katz M, Shalev AY. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Classical Homeopathy in Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psych* 2003;64(3):282-7.
59. Carlini EA, Braz S, Landfranco RP. Efeito hipnótico de medicação homeopática e do placebo - Avaliação pela técnica de "duplo-cego" e "cruzamento". *Rev Ass Med Brasil* 1987;33:83-8.
60. Straumsheim P, Borchgevink C, Mowinckel P, Kierulf H, Hafslund O. Homeopathic treatment of migraine: A double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *Br Hom J* 2000;89:4-7.
61. Walach H, Haeusler W, Lowes T, et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997;17:119-26.
62. Whitmarsh T, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomised Placebo-controlled study of homoeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997;17:600-4.
63. Brigo B. Le traitement homéopathique de la migraine - Une étude de 60 cas contrôlée en double aveugle - Remède homéopathique vs Placebo. In: 42nd Congress of LMHI; 1987; 1987.
64. Brigo B, Serpelloni G. Homoeopathic Treatment of Migraines - A Double-blind Controlled Study of Sixty Cases (Homoeopathic Remedy versus Placebo). *Berlin J Res Hom* 1991;1(2):98-106.
65. Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for Menopausal Symptoms in Breast Cancer Survivors: A Preliminary Randomized Controlled Trial. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2005;11(1):21-7.
66. Chapman EH, Angelica J, Spitalny G, Strauss M. Results of a study of the homoeopathic treatment of PMS. *J Am Inst Hom* 1994;87:14-21.
67. Yakir M, Kreitler S, Oberbaum M, Bzizinsky A, Vithoukas G, Bentwich Z. Homoeopathic treatment of premenstrual syndrome - A pilot study. In: 8th GIRI Meeting; 1994; Jerusalem, Israel; 1994.
68. Yakir M, Kreitler S, Brzezinski A, Vithoukas G, Oberbaum M, Bentwich Z. Effects of homeopathic treatment in women with premenstrual syndrome - A pilot study. *Brit Hom J* 2001;90(3):148-53.
69. Chapman EH, Weintraub RJ, Milburn MA. Homeopathic Treatment of Mild Traumatic Brain Injury - A Randomised, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 1999;14:521-42.
70. de Lange-de-Klerk ESM, Blommers J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effects of homoeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ* 1994;309:1329-32.
71. Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2001;40:1052-5.
72. Andrade LEC, Ferraz MB, Atra E, Castro A, Silva MSM. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of Homeopathy in Rheumatoid Arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1991;20:204-8.
73. Gibson RG, Gibson SLM, MacNeill AD, Buchanan WW. Homoeopathic Therapy in Rheumatoid Arthritis - Evaluation by Double-Blind Clinical Therapeutic Trial. *Brit J Clin Pharmacol* 1980;9:453-9.
74. Kainz JT, Kozel G, Haidvogel M, Smolle J. Homoeopathic versus Placebo Therapy of Children with Warts on the Hands - A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Derm* 1996;193:318-20.
75. Lökken P, Straumsheim PA, Tveiten D, Skjelbred P, Borchgrevink CF. Effect of homoeopathy on pain and other events after acute trauma: Placebo controlled trial with bilateral oral surgery. *BMJ* 1995;310:1439-42.

76. Kuzeff RM. Homeopathy, sensation of well-being and CD4-levels - A placebo-controlled, randomized trial. *Complement Ther Med* 1998;6(1):4-9.
77. Costa C, Rilliet A, Nicolet M, Saurat J-H. Scoring atopic dermatitis: The simpler the better? *Acta Derm Venereol* 1989;69:41-5.
78. American-Psychiatric-Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington/DC: American Psychiatric Press; 1994.
79. Conners C. Conners rating scale (revised), technical manual. Toronto: MHS; 1997.
80. Goyette C, Conners C, Ulrich R. Normative data on revised Conners parent and teacher rating scales. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6:221-36.
81. Riccio C, Waldrop J, Reynolds C. Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): Implications for CPT use and interpretation. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2001;13:326-35.
82. NIMH. Clinical Global Impression (CGI) scale. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:839-43.
83. Sharpe M, Archard L, Banatvala J, et al. Chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991;84:118-21.
84. Smets E, Garrson B, Bonke B, de Haes J. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39:315-25.
85. Mc Auliffe J, Shields D, de Sousa M, Sakell J, Schorling J, Guerrant R. Prolonged and recurring diarrhea in the northeast of Brazil: examination of cases from a community based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:902-6.
86. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-5.
87. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
88. Schweizer E, Rickels K. Placebo response in generalized anxiety: its effects on the outcome of clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58:30-8.
89. Davidson J, DuPont R, Hedges D, Haskins J. Efficacy, safety and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:528-35.
90. Headache classification committee of the IHS. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
91. Headache Classification Committee. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl. 7).
92. Seiler H. Doppelblindstudien, Rationalität und Homöopathie. In: Walach H, ed.; 2005.
93. Scholz E, Gerber W, Diener H, Langohr H, Reinecke M. Dihydroergotamine vs flunarizine vs nifedipine vs metoprolol vs propranolol in migraine prophylaxis: a comparative study based on time series analysis. In: Rose F, ed. *Advances in headache research*; 1987:139-45.
94. Pandya KJ MG, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, Sweeney TJ, Banerjee TK, Flynn PJ. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 366(9488):818-24. 2005;366(9488):818-24.
95. Lindh-Astrand L NE, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas* 2004;48(2):97-105.
96. Stearns V BK, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(21):2827-34.
97. Sloan J, Loprinzi C, Novotny P, et al. Methodologic Lessons Learned From Hot Flash Studies. *J Clin Oncol* 2001;19:4280-90.
98. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomised clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Eng J Med* 1989;320:479-84.
99. Paterson C. Measuring outcome in primary care: A patient generated measure, MYMOP, compared with the SF-36 health survey. *BMJ* 1996;20(312):1016-20.
100. Moos R. The development of a menstrual distress questionnaire. *Psychosom Med* 1968;30(6):853-67.
101. Moos R, ed. *Menstrual Distress Questionnaire Manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1991.

102. Committee on Mild Traumatic Brain Injury, American Congress of Rehabilitation Medicine. Definition of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1993;8(3):86-7.
103. Bitsch T. *Klinikleitfaden Rheumatologie*. In: München Jena: Urban & Fischer Verlag; 2001:240.
104. Ritchie D, Boyle J, McInnes J, et al. Clinical studies with an articular index for assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Quart J Med* 1968;37(147):393-406.
105. Ropes M, Bennett E, Cobbs S, Jacox R, Jessar R. 1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958;9(4):175.
106. Steinbrocker O, Traeger C, Batterman R. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;140:659.
107. Dougados M, Boumier P, Amor S. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *British Medical Journal* 1986;293:911-4.
108. Hahnemann S. *Organon der Heilkunst*. Heidelberg: Haug Verlag; 1995.
109. Villatoro Cadena CR. Tratamiento del Síndrome Diarreico Agudo (SDA) con Homeopatía. *La Homeopatía de México* 1991;Agosto:6-11.
110. Villatoro Cadena CR, Cuevas LL. Tratamiento del Síndrome Diarreico Agudo (SDA) con Homeopatía. *La Homeopatía de México* 1991;550:16-25.
111. Lara-Marquez ML, Pocino M, Rodriguez F, Carvallo GE, Ortega CF, Rogriguez C. Homeopathic treatment for a topic asthma lung function and immunological outcomes in a randomized clinical trial in Venezuela. In: 52nd Congress of LMHI; 1997; Seattle, USA; 1997. p. 73.
112. Master FJ. Scope of Homeopathic drugs in treatment of Brocas aphasia (a double blind trial). In: 42nd Congress of LMHI; 1987; Arlington, USA; 1987. p. 330-4.
113. Gaucher C, Jeulin D, Peycru P, Amengual C. A double blind randomized placebo controlled study of cholera treatment with highly diluted and succussed solutions. *Brit Hom J* 1994;83:132-4.
114. Awdry R. Homoeopathy may help ME. *Int J Altern Compl Med* 1996;3:12-3.
115. Awdry R. Homoeopathy and chronic fatigue - the search for proof. *Int J Altern Compl Med* 1996;2:19-22.
116. Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, Turner B, Belon P. Effect of Homoeopathic Treatment on Fibrositis (Primary Fibromyalgia). *BMJ* 1989;299:365-6.
117. Jansen G, van der Veer A, Hagenaars J, van der Kuy A. Lessons learnt from an unsuccessful clinical trial of homeopathy - Results of a small-scale, double-blind trial in proctocolitis. *Brit Hom J* 1992;81:132-8.
118. Arowajolu A, Gallo M, Grimes D, Garner S. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
119. Thiboutot D, Archer D, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison D. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 ug of ethinyl estradiol and 100 ug of levonorgestrel for acne treatment. *Fertility and Sterility* 2001;76:461-8.
120. Lucky A, Henderson T, Olson W, Robisch D, Lebwohl M, Swinyer L. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997;37:746-54.
121. Redmond G, Olson W, Lippman J, Kafriksen M, Jones T, Jorizzo J. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 1997;89:615-22.
122. Glasziou P, Del Mar C, Sanders S, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
123. Appelman C, Claessen J, TouwOtten F, Hordijk G, de Melker R. Co-amoxiclav in recurrent acute otitis media: placebo controlled study. *BMJ* 1991;303:1450-2.
124. Damoiseaux R, van Balen F, Hoes A, Verheij T, de Melker R. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000;320:350-4.
125. Burke P, Bain J, Robinson D, et al. Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *BMJ* 1991;303:558-62.
126. Stainer R, Matthews S, Arshad S, et al. Efficacy and acceptability of a new topical skin lotion of sodium cromoglicate (Altoderm) in atopic dermatitis in children aged 2-12 years: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152(2):334-41.

127. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott S. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005;90(9):892-7.
128. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001;56(6):512-7.
129. Spencer T, Heiligenstein J, Biederman J, et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(12):1140-7.
130. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(7):647-55.
131. Blacker C, Greenwood D, Wesnes K, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(10):1195-204.
132. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med* 2003;114(9):736-41.
133. Peterson P, Shepard J, Macres M, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990;89(5):554-60.
134. Sirinavin S, Garner P. Antibiotics for treating salmonella gut infections (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 1999.
135. Zaat J, Mank T, Assendelft W. Drugs for treating giardiasis (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 1998.
136. Allen S, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans L. Probiotics for treating infectious diarrhoea (Review). In: Collaboration TC, ed. *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
137. Rosenfeldt V, Michaelsen K, Jakobsen M, Larsen C, Moller P, Pedersen P. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2002;21(5):411-6.
138. Okhuysen P, Dupont H, Flores Lopez J, Perez Castell J, Mathewson J. A comparative study of furazolidone and placebo in addition to oral rehydration in the treatment of acute infantile diarrhea. *Scan J Gastroenterol* 1989;168 (suppl):39-46.
139. de Garcia Olarte D, Trujillo S, Agudelo O, et al. Treatment of diarrhea in malnourished infants and children: a double-blind study comparing ampicillin and placebo. *Am J Dis Child* 1974;127:379-88.
140. Guandalini S, Pensabene L, Zikri M, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2000;30(1):54-60.
141. Shornikova A, Casas I, Mykkanen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1997;16(12):1103-7.
142. Shornikova A, Casas I, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1997;24(4):399-404.
143. Kapczinski F, Lima M, Souza J, Cunha A, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
144. Pollack M, Zaninelli R, Goddard A, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(5):350-7.
145. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Archives of Psychiatry* 1993;50(11):884-95.
146. Zammit G, McNabb L, Caron J, Amato D, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):1979-91.
147. Krystal A, Walsh J, Laska E, et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 2003;26(7):793-9.



148. Walsh J, Roth T, Randazzo A, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000;23(8):1087-96.
149. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 7:13-96.
150. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
151. Brandes J, Saper J, Diamond M, Couch J, Lewis D, Schmitt J. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(8):965-73.
152. Silberstein S, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Archives of Neurology* 2004;61(4):490-5.
153. Freitag F, Collins S, Carlson H, Goldstein J, Saper J, Silberstein S. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58(11):1652-9.
154. MacLennan A, Broadbent J, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
155. Bech P, Munk-Jensen N, Obel E, Ulrich L, Eiken P, Pors Nielsen S. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1998;67:259-65.
156. Chung T, Yip S, Lam P, Chang A, Haines C. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study on the effect of oral oestradiol on acute menopausal symptoms. *Maturitas* 1996;25:115-23.
157. Blumel J, Roncagliolo M, Gramegna G, Vasquez R, Estartus A. Double blind method of the effect of menopause symptoms, lipid profile, and endometrial thickness of continuous therapy with estradiol valerate and medroxyprogesterone acetate [Estudio doble ciego del efecto sobre la sintomatología menopáusica, et perfil lipídico y el grosor endometrial de una terapia continua de valerato de estradiol mas acetato de medroxiprogesterona]. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 1994;59(5):354-60.
158. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):1002-9.
159. Ditkoff E, Cray W, Cristo M, Lobo R. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78(6):991-5.
160. Nickelsen T, Lufkin E, Riggs B, Cox D, Crook T. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24(1):115-28.
161. Freeman E, Rickels K. Characteristics of Placebo Responses in Medical Treatment of Premenstrual Syndrome. *Am J Psychiatry* 1999;156:1403-8.
162. Freeman E, Rickels K, Sondheimer S, Polansky M. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995;274:51-7.
163. Magos A, Brincat M, Studd J. Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous oestradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study. *BMJ* 1986;292:1629-33.
164. Freeman E, Rickels K, Sondheimer S, Polansky M, Xiao S. Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):343-51.
165. Wyatt K, Dimmock P, O'Brien P. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
166. Veeninga A, Westenberg H, Weusten J. Fluvoxamine in the treatment of menstrually related disorders. *Psychopharmacology* 1990;102:414-6.
167. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi R, Genazzani A. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstetrics & Gynecology* 1991;78(2):177-81.
168. Litzman J, Lokaj J, Krejci M, Pesak S, Morgan G. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Pediatr* 1999;158(1):32-7.

169. De Loore F, Heck E, Van Eygen M, Casneuf J. Levamisole (R 12564) in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 1979;6(2):142-7.
170. Mandel E, Casselbrant M, Rockette H, Bluestone C, Kurs-Lasky M. Efficacy of antimicrobial prophylaxis for recurrent middle ear effusion. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(12):1074-82.
171. Wells G, Hagenauer D, Robinson V, Shea B, Suarez-Almazor M, Tugwell P. Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 1998.
172. Suarez-Almazor M, Spooner C, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2000.
173. Garner S, Fidan D, Frankish R, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis (Review). *The Cochrane Library* 2002(4).
174. Simon L, Weaver A, Graham D, Kivitz A, Lipsky P, Hubbard R. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(20):1921-8.
175. Dougados M, Awada H, Amor B. Cyclosporin in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study in 52 patients. *Ann Rheum Dis* 1988;47:127-33.
176. Bombardier C, Ware J, Russell I, Larson M, Chalmers A, Read J. Auranofin therapy and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1986;81:565-78.
177. Arnett F, Edworthy S, Bloch D, McShane D, Fries J, Cooper N. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1988;31:315-24.
178. Felson D, Anderson J, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1993;36:729-40.
179. Osiri M, Robinson V, Shea B, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis (Review). *The Cochrane Library* 2002.
180. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
181. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, Moreland L, Weisman M, Birbara C. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:33-45.
182. Smolen J, Kalden J, Scott D, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259-66.
183. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1995;38(11):1595-603.
184. Gibbs S, Harvey I, Sterling J, Stark R. Local treatments for cutaneous warts (Review). In: *The Cochrane Library*: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
185. Steele K, Shirodaria P, O'Hare M, et al. Monochloroacetic acid and 60% salicylic acid as a treatment for simple plantar warts: effectiveness and mode of action. *Br J Dermatol* 1988;118(4):537-43.
186. Gibson J, Harvey S, Barth J, Darley C, Reshad H, Burke C. A comparison of acyclovir cream versus placebo cream versus liquid nitrogen in the treatment of viral plantar warts. *Dermatologica* 1984;168(4):178-81.
187. Schmidt H, Jacobsen F. [Double-blind randomized clinical study on treatment of warts with a fluorouracil-containing topical preparation (author's transl)]. *Z Hautkr* 1981;56:41-3.
188. Troullos E, Hargreaves K, Butler D, Dionne R. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(9):945-52.
189. Sisk A, Bonnington G. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(2):137-45.
190. Cieza A, Maier P, Poppel E. [The effect of ginkgo biloba on healthy elderly subjects]. *Fortschr Med Orig* 2003;121(1):5-10.

191. Carroll D, Ring C, Suter M, Willemsen G. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: a double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150(2):220-5.
192. Florkowski C, Stevens I, Joyce P, Espiner E, Donald R. Growth hormone replacement does not improve psychological well-being in adult hypopituitarism: a randomized crossover trial. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23(1):57-63.
193. Arnold L, Lindsay R, Conners C, et al. A double-blind, placebo-controlled withdrawal trial of dexamethylphenidate hydrochloride in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(4):542-54.
194. Michelson D, Buitelaar J, Danckaerts M, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(7):896-904.
195. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, et al. A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 Fall;10(3):193-204.
196. Zhang L, Plotkin RC, Wang G, Sandel ME, Lee S. Cholinergic augmentation with donepezil enhances recovery in short-term memory and sustained attention after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(7):1050-5.
197. Williams SE, Ris MD, Ayyangar R, Schefft BK, Berch D. Recovery in pediatric brain injury: is psychostimulant medication beneficial? *J Head Trauma Rehabil* 1998;13(3):73-81.
198. Cardenas DD, McLean AJ, Farrell-Roberts L, Baker L, Brooke M, Haselkorn J. Oral physostigmine and impaired memory in adults with brain injury. *Brain Inj* 1994;8(7):579-87.
199. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001;184(3):381-4.
200. Leary P, Jones C, Douglas F. Metronidazole suspension in the outpatient treatment of giardiasis. *Journal of Tropical Pediatric Environ Child Health* 1974;20:198-200.
201. Palomino H, Prez C, Donchaster R, al e. Ensayo terapeutico con cinco medicamentos en lambliasis. *Boletin Chilense Parasitologia* 1970;25:52-6.
202. Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997;314(7093):1526-9.
203. Lasagna L, Laties V, Dohan L. Further studies on the "pharmacology" of placebo administration. *J clin Invest* 1958;37:533-41.
204. Netter P. Der Placebo-Effekt. *Münchener medizinische Wochenschrift* 1977;119(7):203-8.
205. Richter A. *Homöopathie und Placebo*. Heidelberg: Ruprecht-Karls-Universität; 1988.
206. Horwitz R, Horwitz S. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med* 1993;153(16):1863-8.
207. Aronson J, Hardman M. Patient Compliance. *BMJ* 1992;305:1009-11.
208. Lee P. Understanding and Improving Patient Compliance. *The Hong Kong Practitioner* 1983(May):553-7.
209. Kane S. Patient Compliance and Outcomes. *Inflammatory Bowel Diseases* 1999;5(2):134-7.
210. Marian F, Joost K, Saini K. Patient satisfaction and side effects in primary care: An observational study comparing homeopathy and conventional medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2008;8(52).
211. Lang P. Gesundheitsförderung der Beitrag der Homöopathie - Komplementäre Medizin im interdisziplinären Diskurs: Heusser, P.
212. Frank R. Homeopath & patient – a dyad of harmony? *Soc Sci Med* 2002;55(8):1285-96.
213. Starfield B, Wray C, Hess K. The influence of patient-practitioner agreement on outcome of care. *Am J Public Health* 1981;71(2):127-31.
214. Schindel L. Placebo und Placebo-Effekte in Klinik und Forschung. *Arzneimittel-Forschung* 1967;17(7):892-918.
215. Uhlenhuth E, Rickels K, Fisher S. Drug, Doctor's Verbal Attitude and Clinic Setting in the Symptomatic Response to Pharmacotherapy. *Psychopharmacologia (Berl)* 1966(9):392-418.

216. Hippius H, Überla L, Laakmann G, Hasford J. Das Placebo-Problem. Stuttgart; New York: Gustav Fischer Verlag; 1986.
217. Milgrom L. Are Randomized Controlled Trials (RCTs) Redundant for Testing the Efficacy of Homeopathy? A Critique of RCT Methodology Based on Entanglement Theory. *The Journal of Alternativ and Complementary Medicine* 2005;11(5):831-8.
218. Cramer J. The transactional interpretation of quantum mechanics. *Rev Mod Phys* 1986(58):647– 87.
219. Aspect A, Grangier P, Roger R. Experimental realisation of Einstein-Podolsky-Rosen-Bohm Gedankenexperiment: A new violation of Bell's inequalities. *Phys Rev Lett* 1982(49):91–4.
220. Weatherley-Jones E, Thompson E, Thomas K. The placebocontrolled trial as a test of complementary and alternative medicine: Observations from research experience of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy* 2004(93):186-9.
221. Walach H, Maidhof C. Is the placebo effect dependent on time? in Kirsch I (ed): *Expectancy, Experience, and Behaviour*. Washington, DC: American psychological Association; 1999.
222. Selvin S. *Biostatistics, How it works*. Berkeley: University of California; 2004.
223. Bodeker G, Ong C, Grundy C, Burnford G, Shein K. *WHO Global Atlas of Traditional, Complementary and Alternative Medicine*. Kobe, Japan: World Health Organisation, Centre for Health Development; 2005.
224. Steinsbekk A, Fonnebo V, Lewith G, Bentzen N. Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: A pragmatic, randomised, controlled trial comparing individualised homeopathic care and waiting-list controls. *Complementary Therapies in Medicine* 2005;13:231-8.
225. Righetti M. *Homöopathieforschung: Problematik und Ergebnisse zur Wirksamkeit – mit Resultaten aus dem Programm Evaluation Komplementärmedizin PEK*. *Schweiz Zschr Ganzheitsmedizin* 2007;19(2):104-8.
226. GÜthlin C LO, Walach H. Measuring the effects of acupuncture and homeopathy in general practice: an uncontrolled prospective documentation approach. *BMC Public Health* 2004;4(6).
227. Becker-Witt C LR, Weissshuhn TER, Willich SN. Diagnoses and treatment in homeopathic medical practice. *Forsch Komplementärmed* 2004(11):98-103.
228. Witt C LR, Baur R, Willich S N. Homeopathic medical practice: Long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health* 2005;5(115):1-8.
229. Witt C KT, Selim D. Outcome and costs of homoeopathic and conventional treatment strategies: A comparative cohort study in patients with chronic disorders. *Complementary therapies in medicine* 2005;13:79-86.
230. Riley D FM, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcome study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Alternative Complementary Med* 2001;7(2):149-59.
231. M Haidvogel DR, M Heger, S Brien, M Jong, M Fischer, GT Lewith, G Jansen, AE Thurneysen. Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: A comparative study on outcome in the primary care setting. *BMC Complement Altern Med* 2007;7(7).
232. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol* 2005(23 (Suppl. 39)):154-62.
233. Stewart A, Greenfield S, Hays R. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: Results from the Medical Outcome Study. *JAMA* 1989(262):907-13.
234. McAuliffe J, Shields D, de Sousa M, Sakell J, Schorling J, Guerrant R. Prolonged and recurring diarrhea in the northeast of Brazil: examination of cases from a community based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:902-6.
235. Mitchell J. The Long-Term Association of Early Childhood Diarrhea with School Success: A Case Study from Pakistan. *Journal of Education for International Development* 2006;2(2).
236. Moja P, Cusi C, Sterzi R, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches (Review). 2005.

237. Kupperman H, Blatt M, Wiesbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13:688-703.
238. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
239. Freeman E, DeRubeis R, Rickels K. Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatry Res* 1996;65:97-106.
240. Sulak P. Ovulation Suppression of Premenstrual Symptoms Using Oral Contraceptives. *Am J Manag Care* 2005;11:492-7.
241. Moos R. Typology of menstrual cycle symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:390-402.
242. Moos R. Premenstrual symptoms: a manual and overview of research with the Menstrual distress Questionnaire. Palo Alto, California: Department of Psychiatry and Behavioural Sciences; 1985.
243. de Lange de Klerk ESM, Blommers J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effects of homoeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ* 1994;309:1329-32.
244. Goldberg D, Hillier V. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* 1979;9:139-45.
245. Goldberg D, Williams P. A user's guide to the General Health Questionnaire. Berkshire: NFER-Nelson; 1988.
246. Derogatis L, Lipman R, Covi L. SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:13-28.
247. Noonan M, Raphael G, Nayak A, et al. The health-related quality of life effects of once-daily cetirizine HCl in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33(3):351-8.
248. Hozo S, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5(1):13.
249. Hartung J, Elpelt B, Klösener K. Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik: Gebundene Ausgabe - Oldenbourg R. Verlag GmbH; 1997.
250. Wischner M. Was ist Homöopathie? KVC Verlag; 2003.
251. Holm S. A simple sequentially multiple test procedure. *Scand J Statist* 1979;6:65-70.

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. san. Max Geraedts für seine unkomplizierte und verständnisvolle Betreuung. Weiterhin gilt mein Dank der Karl und Veronica Carstens-Stiftung, insbesondere Herrn Dipl.-Stat. Rainer Lüttke für seine wertvollen Ratschläge und unermüdliche Unterstützung.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken und bei meiner Schwester Anne für ihre ausgezeichnete Gesellschaft während der vielen gemeinsamen Stunden am geteilten Schreibtisch. Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Janet Dawn Hunt für ihren freundschaftlichen Beistand bedanken.

## **Lebenslauf**

### Persönliche Daten:

13.10.1978                      Geburt in Mettmann

### Schulausbildung:

1985-1989                      St. Nikolaus Grundschule in Gruiten

1989-1998                      Städt. Gymnasium in Haan (Abitur)

### Zivildienst und freiwilliger sozialer Dienst:

1998-1999                      Zivildienst am Benninghof in Mettmann

1999-2000                      Sozialer Dienst bei L'arche in Paraparaumu, Neuseeland

### Berufliche Ausbildung:

1999                              Ausbildung an der BSA-Akademie in Wuppertal zum staatlich geprüften  
Fitnesstrainer (Bundeslizenz B)

### Hochschulausbildung:

2000-2008                      Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,  
(Approbation zum Arzt)

seit 2004                        Teilnahme am Doktorandenförderungsprogramm der Karl und Veronica  
Carstens-Stiftung in Essen (einer Institution zur Wissenschaftsförderung im  
Bereich Komplementärmedizin)

### Berufliche Laufbahn:

2009-2010                      Stationsarzt der Klinik Roderbirken in Leichlingen, kardiologische  
Rehabilitation

-----  
(Ort, Datum)

-----  
(Tobias Nuhn)

## Abstract

**Einleitung:** Die Wirksamkeit der klassischen Homöopathie konnte bislang in RCTs nicht eindeutig belegt werden. Über die Ursachen dieser Tatsache wird seit längerem heftig diskutiert. Die von Walach veröffentlichte Hypothese vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ möchte einen Erklärungsansatz bieten – sie geht davon aus, dass in Therapiestudien der Komplementärmedizin im Vergleich zur konventionellen Medizin deutlich größere Placeboeffekte auftreten. Für placebokontrollierte RCTs der klassischen Homöopathie würde dies bedeuten, dass bei gleicher klinischer Effektivität deutlich weniger signifikante Ergebnisse erzielt würden. Die vorliegende Übersichtsarbeit wurde in der Absicht erstellt die Theorie vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ zu überprüfen.

**Methoden:** Es wurden alle publizierten randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Therapiestudien der klassischen Homöopathie erfasst (N=35). Jeder Studie wurden anschließend drei im Design möglichst ähnliche Therapiestudien der konventionellen Medizin in einem Eins-zu-drei-Matching gegenübergestellt und die Placeboeffekte hinsichtlich ihrer Größe verglichen. Neben der Primäranalyse wurden die gematchten Studienbündel (N=25) zur weiteren Identifikation von Stellgrößen des Placebophänomens in Subgruppen unterteilt und gezielt untersucht. Neben der Häufigkeit eines kleineren Placeboeffektes in Therapiestudien der konventionellen Medizin (ordinale Analyse) wurden die exakten Größenunterschiede (Abstandsanalyse) bestimmt und ihre Signifikanz (einseitiger Gauß- bzw. t-Test, Signifikanzniveau:  $\alpha < 0,025$ ) statistisch verifiziert.

**Ergebnis:** Entgegen der von Walach plausibel vorgetragenen Hypothese vom „Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin“ konnte kein statistisch signifikanter Beleg für ihre Richtigkeit gefunden werden. Weder in der Primäranalyse (Gauß-Test:  $p=0,5312$ ; t-Test:  $p=0,5425$ ) noch in einer der Subgruppenanalysen (Gauß-Test:  $p > 0,0680$ ; t-Test:  $p > 0,1754$ ) erreichten die Unterschiede zwischen den Placeboeffekten von Therapiestudien der klassischen Homöopathie und konventionellen Medizin statistische Signifikanz. Die deutlichsten Unterschiede im Sinne eines größeren Placeboeffektes in homöopathischen Studien wurden in folgenden Subgruppen vorgefunden: Studien an Erwachsenen (Gauß-Test:  $p=0,2579$ ; t-Test:  $p=0,1778$ ), an Patienten mit chronischen Erkrankungen (Gauß-Test:  $p=0,1824$ ; t-Test:  $p=0,2962$ ), im Zielkriterium Schmerz (Gauß-Test:  $p=0,2899$ ; t-Test:  $p=0,2832$ ), in Studien niedrigerer Publikations- bzw. Studienqualität (drei Punkte im Jadad-Score: Gauß-Test:  $p=0,6547$ ; t-Test:  $p=0,4267$  bzw. vier Punkte im Jadad-Score: Gauß-Test:  $p=0,0680$ ; t-Test:  $p=0,1754$ ) und in Studienbündeln besonders guter Matching-Qualität (Gauß-Test:  $p=0,3284$ ; t-Test:  $p=0,4533$ ).

**Diskussion:** Die Untersuchungsergebnisse können den brisanten Umstand eines fehlenden Wirksamkeitsnachweises der klassischen Homöopathie, einem in seiner Nachfrage und Bedeutung seit vielen Jahren in der ärztlichen Praxis national und international zunehmenden komplementären Therapieverfahren, nicht entschärfen. Ein viel versprechender Erklärungsansatz konnte bei genauerer statistischer Überprüfung nicht bestätigt werden.

Bei Literaturrecherchen zum „Placebo-Phänomen“ und zur „klassischen Homöopathie“ wurde insgesamt deutlich, dass auf beiden Gebieten weiterhin einiger Forschungsbedarf besteht. Neben einer differenzierteren Nomenklatur bezüglich nicht-pharmakologischer Therapieeffekte wäre mehr Klarheit über deren praktischen Nutzen in Forschung (RCTs) und Klinik wünschenswert. Betreffs der klinischen Homöopathieforschung und Wirksamkeitsdiskussion bestehen Hinweise darauf, dass alternative Studiendesigns zur RCT sinnvoll sein könnten.

---

(gez.: Prof. Dr. med. M. san. M. Geraedts)