

# Der aktuelle Stand der Forschung zur Homöopathie

- Versorgungsforschung
- Randomisierte kontrollierte klinische Studien
- Meta-Analysen
- Grundlagenforschung



Mit Beiträgen von  
Klaus von Ammon  
Stephan Baumgartner  
Jens Behnke  
Martin Frei-Erb  
Curt Kösters  
Michael Teut  
Loredana Torchetti

Mai 2016

## **Dank**

Wir danken der Homöopathie-Stiftung des Deutschen Zentralvereins homöopathischer Ärzte (DZVhÄ) für ihre Hilfe in finanzieller und organisatorischer Hinsicht. Ohne diese freundliche Unterstützung wäre dieser Bericht zum aktuellen Stand der Forschung zur Homöopathie nicht zustande gekommen – zumindest nicht zum gegenwärtigen Zeitpunkt.

[www.homoeopathie-stiftung.de](http://www.homoeopathie-stiftung.de)

Weder die Homöopathie-Stiftung des Deutschen Zentralvereins homöopathischer Ärzte (DZVhÄ) noch der Deutsche Zentralverein homöopathischer Ärzte (DZVhÄ) haben inhaltlich auf diesen Bericht Einfluss genommen.

## **Impressum**

Herausgeberin:  
Wissenschaftliche Gesellschaft für Homöopathie e. V. (WissHom)  
Wallstraße 48  
06366 Köthen (Anhalt)  
[www.wisshom.de](http://www.wisshom.de)

Lektorat, Gestaltung und Satz:  
Mag. phil. Christine Doppler  
[lektorat@wisshom.de](mailto:lektorat@wisshom.de)  
[www.christine-doppler.net](http://www.christine-doppler.net)

© WissHom. Köthen (Anhalt). 2016

# Inhalt

2 Impressum

3 Inhaltsverzeichnis

5 Zusammenfassung

7 *Michael Teut*

Versorgungsforschung zur Homöopathie

13 *Klaus von Ammon, Loredana Torchetti, Martin Frei-Erb*

Ergebnisse von Original-RCTs mit individueller Homöopathie und Hochpotenzen im Vergleich zu Placebo und Standard-Therapien

25 *Klaus von Ammon, Curt Kösters*

Methodische Probleme von Doppelblindstudien in der Homöopathie-Forschung

33 *Jens Behnke*

Meta-Analysen in der klinischen Forschung zur Homöopathie

43 *Stephan Baumgartner*

Stand der Grundlagenforschung in der Homöopathie

51 Autoren



# Der aktuelle Stand der Forschung zur Homöopathie

In diesem Bericht zum Stand der Homöopathie-Forschung werden die Forschungsbereiche Versorgungsforschung, randomisierte kontrollierte klinische Studien, Meta-Analysen und Grundlagenforschung zusammenfassend dargestellt.

Dies soll einen Beitrag leisten zur Diskussion innerhalb der Homöopathie, über die Notwendigkeit von Forschung, über die Bedeutung einzelner Forschungsfelder und -methoden und deren Rolle für die künftige Forschungsstrategie.

Aber auch für die Diskussion innerhalb der gesamten Medizin und für die Öffentlichkeit stellen wir diesen aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung.

Während die konventionelle Entwicklung von Medikamenten auf Forschung beruht, die sich dann der medizinischen Praxis stellen muss, ist die Homöopathie in erster Linie eine erfolgreiche medizinische Praxis, die sich der wissenschaftlichen Forschung stellen muss.

Studien aus der **Versorgungsforschung** zur Homöopathie unter Praxis-Bedingungen zeigen klinisch relevante Verbesserungen von Symptomen und Lebensqualität, häufig vergleichbar mit denen konventioneller Therapien; jedoch werden weniger Nebenwirkungen berichtet. In der Hälfte aller gesundheitsökonomischen Evaluationen geht die Homöopathie mit geringeren Kosten einher. Eine Kausalbeziehung zwischen Arzneitherapie und Therapieergebnis lässt sich aus methodischen Gründen allerdings aus diesen Studien nicht ableiten.

Die hier untersuchten **randomisierten kontrollierten klinischen Studien** (ausschließlich methodisch hochwertige Studien zur individualisierten Homöopathie mit Hochpotenzen) ergeben, in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen, Hinweise für eine Überlegenheit der klassischen Homöopathie im Vergleich zu Placebo, mithin für einen spezifischen Effekt von Hochpotenzen. Eine endgültige wissenschaftliche Aussage ist aufgrund der heterogenen Studienlage und der geringen Anzahl qualitativ hochstehender Studien aber derzeit nicht möglich.

Eine Betrachtung der **Meta-Analysen** zur Homöopathie zeigt überwiegend statistisch signifikante Ergebnisse gegenüber Placebo, die auf eine spezifische Wirksamkeit potenziertter Arzneien hinweisen. Je nach den verwendeten Selektionskriterien werden hierbei unterschiedliche Studien in die Auswertung eingeschlossen. Die Mehrzahl der Studien, auch der methodisch hochwertigen, weist in allen untersuchten Übersichtsarbeiten (inkl. Shang et al.) auf die Überlegenheit der homöopathischen Therapie gegenüber Placebo hin. Diese Befunde werden von den Autoren der jeweiligen Meta-Analysen zum Teil stark relativiert. Die angeführten Vorbehalte, z. B. hinsichtlich der Studienqualität, entsprechen hierbei nicht immer den üblichen wissenschaftlichen Standards, oder sie berufen sich sogar ausdrücklich auf eine postulierte Implausibilität der Wirksamkeit hochpotenzierter Arzneimittel.

In der **Grundlagenforschung** finden sich viele qualitativ hochwertige Studien, die spezifische Wirkungen auch für Hochpotenzen beobachteten, darunter mittlerweile auch unabhängig replizierte experimentelle Modelle. Zum physikochemisch-pharmazeutischen sowie zum biologischen Wirkprinzip gibt es erste empirische Hinweise, aber noch keine ausgereifte Theorie.

Eine **zusammenfassende Betrachtung** klinischer Forschungsdaten belegt hinreichend einen therapeutischen Nutzen (effectiveness) der homöopathischen Behandlung.

Die Ergebnisse zahlreicher placebokontrollierter Studien sowie Experimente aus der Grundlagenforschung sprechen darüber hinaus für eine spezifische Wirkung (efficacy) potenziertes Arzneimittel.

**Perspektivisch** gibt es viele wichtige offene Forschungsgebiete – insbesondere:

- Grundlagenforschung zur Optimierung der Labormodelle und zum Verständnis des Wirkprinzips
- Unabhängige Replikationen von Studien in klinischer und Grundlagenforschung
- Erforschung der Versorgungsrealität in der homöopathischen Praxis, auch in Kombination mit konventioneller Medizin
- Gesundheitsökonomische Analysen, die Kosten und Nutzen evaluieren (Kosteneffektivität)

Präsidium der Wissenschaftlichen Gesellschaft für Homöopathie (WissHom)

Köthen (Anhalt), im Mai 2016

# Versorgungsforschung zur Homöopathie

Michael Teut

---

## Hintergrund

Obwohl randomisierte Studien (RCT) als der „Goldstandard“ in der klinischen Forschung gelten, haben sie Nachteile: Sie werden in der Regel an ausgewählten Forschungszentren durch ausgewählte Ärzte und mit ausgewählten, meist angeworbenen Patienten durchgeführt.

In vielen Fällen stellt sich Jahre später unter Alltagsbedingungen heraus, dass die Medikamente anderen Patienten in anderem Kontext und mit anderen Begleiterkrankungen und -medikamenten verabreicht werden, als dies in den Zulassungsstudien erfolgte, mit anderen Outcomes und manchmal auch unerwünschten Wirkungen. Forschungsergebnisse aus RCTs sind deswegen nur eingeschränkt auf den klinischen Alltag übertragbar.

Aus diesem Grund sind ergänzende Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten unter Alltagsbedingungen und mit Alltagspatienten untersuchen, wichtig und werden zunehmend eingefordert. Bei diesen klinischen Studien, die unter Alltagsbedingungen stattfinden, spricht man von „Versorgungsforschung“.

In der Versorgungsforschung wird die Homöopathie meist als komplettes Therapieverfahren (Gespräch, Untersuchung und Arzneimittel) untersucht. Prospektive Beobachtungs- oder Kohortenstudien (ohne Kontrollgruppe) beschreiben die medizinische Versorgung wie sie in der Realität stattfindet. Sie erlauben aber keine kausalen Schlüsse zur Wirksamkeit der Therapie, da die Ergebnisse von anderen Faktoren (z. B. sozialer Status, Einkommen, Lebensstil oder anderen Begleittherapien) beeinflusst werden können.

Prospektive Beobachtungs- oder Kohortenstudien mit Kontrollgruppe (z. B. Homöopathie versus konventionelle Behandlung) ermöglichen einen Vergleich von Therapiealternativen unter Alltagsbedingungen. Allerdings können behandlungsrelevante Merkmale oder Eigenschaften in den Patientengruppen unterschiedlich häufig vorkommen bzw. ausgeprägt sein (z. B. ein besseres Gesundheitsverhalten in der Gruppe, die Homöopathie in Anspruch nimmt). Das kann das Ergebnis beeinflussen. Unterschiede in Patientengruppen lassen sich zu einem gewissen Maß statistisch ausgleichen (adjustieren). Wenn man eine optimale Vergleichbarkeit haben möchte, sollte man aber auch hier lieber auf eine Randomisierung zurück greifen: Wenn die Patienten nach dem Zufallsprinzip den alltagsrelevanten Behandlungsgruppen zugeteilt werden (randomisierte pragmatische Studie) kann man am sichersten einen Zusammenhang zwischen Therapien und Outcomes beurteilen.

In der Versorgungsforschung lassen sich auch gesundheitsökonomische Fragen beantworten. Kosten-Analysen erfassen nur die Kosten der Behandlung, beziehen diese jedoch nicht auf das Ergebnis der Behandlung. Kosten-Kosten-Analysen vergleichen die Kosten zweier Behandlungsalternativen, der Nutzen wird ebenfalls nicht untersucht. Bei Kosten-Nutzen-Analysen wird der Nutzen in Geldeinheiten dargestellt, bei Kosten-Wirksamkeits-Analysen werden die Kosten in Bezug auf natürliche Messparameter (z. B. gewonnene Lebensjahre) gesetzt. Die Kosten-Nutzwert-Analyse setzt die Kosten in Bezug auf den Nutzen, der durch einen Nutzwert beschrieben wird, meist die „Qualitätsadjustierten Lebensjahre (QUALYs)“.

## Ergebnisse

Die bisherige Versorgungsforschung zur Homöopathie konzentriert sich weitestgehend auf die von Ärzten durchgeführte Therapie. Es liegen vorwiegend Studien aus Europa und Indien vor.

Die bislang größte Beobachtungsstudie zur ambulanten homöopathischen Versorgung im deutschsprachigen Raum ist eine prospektive Beobachtungsstudie mit 3.981 Patienten über einen Zeitraum von 8 Jahren. Diese Studie wurde an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Praxen von über 100 klassisch homöopathisch arbeitenden Ärzten in Deutschland und der Schweiz durchgeführt (1, 2). Die häufigsten Behandlungsdiagnosen der Patienten waren langjährige chronische Krankheiten, bei Frauen Kopfschmerzen und Migräne, bei Männern allergischer Schnupfen und Bluthochdruck, bei Kindern Neurodermitis und Infektanfälligkeit. Im Vorher-/Nachher-Vergleich zeigte sich eine Reduktion der Beschwerdeintensität der Symptome im Mittel um fast die Hälfte und eine deutliche Besserung der Lebensqualität. Die Beschwerdeintensität wurden von Ärzten und Patienten in Form von Symptomenscores (Numerische Rating Skala) bewertet, außerdem wurde die Lebensqualität mit einem Standardfragebogen erhoben (SF-36). Der größte Symptomenrückgang erfolgte innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung. Die beobachtete Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität waren nachhaltig. In Folgebefragungen gaben die Patienten auch 8 Jahre nach Beginn der Behandlung noch eine nachhaltige Besserung an (2). Klinisch relevante Besserungen zeigten sich innerhalb dieser Studie für folgende Diagnose-Gruppen: Migräne und Kopfschmerzen (3, 4), chronischer Schnupfen (5), Rückenschmerzen (6), geriatrische Patienten (7), Regelschmerzen (8) und Schuppenflechte (9). Da es in dieser Studie keine Kontrollgruppe gab, stellt sich die Frage, ob die Verbesserungen den spontanen Krankheitsverlauf widerspiegeln. In diesem Zusammenhang spricht man von einer „Regression zur Mitte“, also dass sich Werte von Extrempositionen (z. B. bei Krankheit) im Verlauf der Zeit zum Mittelwert hin bewegen. Eine statistische Analyse der Daten zur Lebensqualität dieser großen Beobachtungsstudie in Bezug auf dieses Phänomen spricht gegen einen alleinigen „Regression zur Mitte-Effekt“ (10).

Bereits in einer früheren prospektiven vergleichenden Beobachtungsstudie aus den 1990er Jahren (11) wurde untersucht, inwieweit sich die Outcomes homöopathisch behandelter Patienten von denen konventionell behandelter Patienten in der Alltagsbehandlung unterscheiden. Von 465 Patienten mit Erkrankungen der oberen oder unteren Atemwege und der Ohren (inklusive Allergien) wurden 281 homöopathisch und 175 konventionell behandelt. Nach 14 Tagen waren 82,6 % der homöopathisch behandelten Patienten beschwerdefrei oder sehr deutlich verbessert und 68 % in der konventionell behandelten Gruppe, innerhalb von 3 Tagen waren 67,3 % der Homöopathie-Patienten und 56,6 % der konventionell behandelten Patienten gebessert. Nebenwirkungen traten bei 22,3 % der konventionell behandelten, aber nur in 7,8 % der homöopathisch behandelten Patienten auf. Das Autorenteam publizierte dann 2007 die Daten aus einer größeren multinationalen prospektiven Beobachtungsstudie mit 1.577 Patienten mit akuten Atemwegs- und Ohrenerkrankungen: 857 Patienten erhielten eine homöopathische Therapie, 720 Patienten die konventionelle Therapie. Beide Gruppen zeigten nach 7 Tagen die gleichen Verbesserungen, allerdings erfolgte die Gesundung in der homöopathischen Gruppe rascher (12).

In einer weiteren vergleichenden prospektiven Beobachtungsstudie (13) wurden die Outcomes der Versicherten einer deutschen Krankenkasse mit und ohne homöopathische Behandlung verglichen. 459 Patienten nahmen teil, die Schwere der Symptome (erhoben von Patienten und Ärzten) ging in der Homöopathie-Gruppe deutlich stärker zurück als in der konventionell behandelten Gruppe, die Kosten waren bei der Homöopathie geringer.



In einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Norwegen (14) mit 1.097 Patienten, die homöopathisch behandelt wurden, dokumentierten 7 von 10 Patienten eine deutliche und klinisch relevante Linderung ihrer Symptome im Verlauf einer 6-monatigen homöopathischen Behandlung.

Eine prospektive Beobachtungsstudie aus einer britischen Krankenhausambulanz (15) mit einem Patientenkollektiv von 6.544 Patienten zeigte eine klinische Verbesserung unter der homöopathischen Therapie bei 70,7 % der Patienten, ein gutes oder sehr gutes Therapieergebnis in der Hälfte aller Fälle. Auch die Beobachtungsstudie einer italienischen Klinik zeigt eine zumindest moderate klinische Verbesserung bei 74 % der Patienten (16).

Eine Beobachtungsstudie mit 772 Kindern aus 6 europäischen Ländern und Brasilien (17) zeigte nach 2 Monaten homöopathischer Behandlung eine hohe Zufriedenheit und einen Zugewinn an Lebensqualität, Nebenwirkungen wurden nur bei 4,2 % der Kinder beobachtet.

Darüber hinaus existiert eine Reihe von Beobachtungsstudien zu unterschiedlichen Diagnosegruppen:

- Vergleichende prospektive Beobachtungsstudien wurden zur Routinebehandlung von Kindern mit Neurodermitis in Deutschland durchgeführt (18, 19, 20). Dabei zeigten sich zwischen Homöopathie und konventioneller Behandlung ähnlich gute Outcomes für Haut und Lebensqualität, allerdings war die homöopathische Behandlung teurer.
- Eine vergleichende prospektive Beobachtungsstudie an Patienten mit unterschiedlichen onkologischen Diagnosen in Deutschland verglich onkologische plus zusätzliche homöopathische Therapie (259 Patienten) versus konventionelle Therapie alleine (380 Patienten) (21). In der homöopathisch behandelten Gruppe zeigte sich eine bessere Lebensqualität. Weitere Studien aus dem Bereich der Onkologie zeigen, dass die Zufriedenheit bei einer begleitenden homöopathischen Behandlung groß ist (22) und dass sich unter der begleitenden homöopathischen Behandlung die Symptome eines Östrogen-Entzuges bei Patientinnen mit Brustkrebs vermindern (23). Eine aktuelle randomisierte pragmatische Studie aus Österreich teilte onkologische Patienten nach Zufallsprinzip entweder der konventionellen oder der konventionellen Therapie mit ergänzender homöopathischer Begleittherapie zu (24). Die zusätzliche homöopathische Therapie resultierte in signifikant besserer Lebensqualität und deutlich mehr Wohlbefinden der Patienten.
- Eine kleine vergleichende prospektive Beobachtungsstudie mit Patienten mit diabetischer Neuropathie zeigte bei den homöopathisch behandelten Patienten (n=45) im Vergleich zu den konventionell behandelten Patienten (n=32) eine Verbesserung der klinischen Beschwerden (25). Eine indische prospektive Beobachtungsstudie mit 336 Patienten zeigte ebenfalls eine klinische Verbesserung innerhalb von 12 Monaten unter homöopathischer Behandlung (26).
- In der französischen EPI3-MSD-Kohortenstudie zeigte sich, dass hausärztlich-homöopathisch betreute Patienten mit muskuloskeletalen Beschwerden ähnliche Outcomes wie die konventionell betreuten Patienten hatten, allerdings um die Hälfte weniger Nichtsteroidale Antiphlogistika einnahmen (27).
- Klinisch relevante Verbesserungen wurden in weiteren prospektiven Beobachtungsstudien unter der homöopathischen Behandlung unter anderem für Kopfschmerzen (28, 29, 4), Otitis media (30), männliche Infertilität (31), Akne (32), chronische Sinusitis (33,5), Chickungunya-Erkrankung (34), klimakterischen Beschwerden (35), Asthma (36), Allergien (37) und bei Verletzungen (38) dokumentiert.

Studien zur Gesundheitsökonomie der Homöopathie stellen naturgemäß die Kosten innerhalb des jeweiligen Gesundheitssystems dar. Ein systematisches Review aus dem Jahr 2014 (39) fasst die

Ergebnisse aus 14 gesundheitsökonomischen Analysen zur Homöopathie mit über 3.500 Patienten zusammen, in 10 Studien wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen. In 8 von 14 Studien wurden Verbesserungen der gesundheitlichen Situation und Kostenersparnisse dokumentiert, in 4 Studien entsprachen die Outcomes der konventionellen Kontrolle und die Kosten waren gleichwertig. In zwei Studien wurden vergleichbare Outcomes, aber höhere Kosten im Vergleich zur konventionellen Therapie gefunden. Eine erste Studie zu den Kosten der ärztlichen Homöopathie innerhalb der Integrierten Versorgungsverträge der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland zeigte höhere Kosten für die Homöopathie im Vergleich zur konventionellen Therapie, allerdings wurden hier keine Outcomes erhoben, so dass bislang noch unklar ist, in welchem Verhältnis Kosten zu Outcomes stehen (40).

## Diskussion

Die Studien aus der Versorgungsforschung zeigen in der Summe ein relativ einheitliches Bild: Bei Patienten, die sich homöopathisch behandeln, treten im klinischen Alltag relevante Verbesserungen auf, ähnlich stark ausgeprägt, wie in der konventionellen Therapie, allerdings mit weniger Nebenwirkungen und in der Hälfte aller ökonomischen Studien mit geringeren Kosten.

Wichtig zu verstehen ist, dass in Beobachtungsstudien nicht untersucht werden kann, ob homöopathische Hochpotenzen wirksamer sind als Placebos. Es werden Outcomes unter Alltagsbedingungen beschrieben. Solche Outcomes können praktisch durch vielfältige Ursachen bedingt sein, unter anderen Arzneiwirkungen, Suggestiveffekte, Erwartungshaltungen, therapeutische Gespräche, Regression zur Mitte oder auch begleitende (nichthomöopathische) Therapiemaßnahmen.

Stärken der Versorgungsforschungsstudien sind jedoch die Alltagsnähe, sie geben ein gutes Bild darüber ab, welche Erfahrungen homöopathische Patienten und Therapeuten im Alltag machen.

## Schlussfolgerung

Unter alltäglichen Bedingungen wird in der Mehrzahl der Studien eine klinisch relevante Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität unter der homöopathischen Therapie beschrieben. Aus pragmatischer Perspektive ist von einem klinischen Nutzen für die Patienten auszugehen. Eine Kausalbeziehung zwischen Arzneitherapie und Outcomes lässt sich methodisch in diesen Studien jedoch nicht untersuchen.

## Referenzen

1. Witt CM, Lüdtker R, Baur R, Willich S: Homeopathic medical practice: Long-Term Results of a cohort study with 3981 patients. BMC Public Health 2005, 5:115 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/5/115>
2. Witt CM, Lüdtker R, Mengler N, Willich SN. How healthy are chronically ill patients after eight years of homeopathic treatment? – Results from a long term observational study. BMC Public Health 2008;8:413 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/413>
3. Witt CM, Lüdtker R, Willich SN. Homeopathic treatment of patients with migraine – a prospective observational study with a two years follow-up. J Alt Complement Med 2010; 16(4): 347-355 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20423206>
4. Witt CM, Lüdtker R, Willich SN. Homeopathic treatment of patients with chronic headache – a prospective observational study with a follow-up over two years. Forsch Komplementmed 2009;16:227-235 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19729933>

5. Witt CM, Lüdtkke R, Willich SN. Homeopathic treatment of patients with chronic sinusitis: a prospective observational study with 8 years follow-up. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2009;9:7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635154>
6. Witt CM, Lüdtkke R, Baur R, Willich SN. Homeopathic treatment of patients with chronic low back pain – a prospective observational study with 2 years follow-up. *Clin J Pain* 2009;25:334-339 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19590483>
7. Teut M, Lüdtkke R, Schnabel K, Willich SN, Witt CM: Homeopathic treatment of elderly patients – a prospective observational study with follow-up over a two year period. *BMC Geriatrics* 2010; 10:10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841176/>
8. Witt CM, Lüdtkke R, Willich SN. Homeopathic treatment of patients with dysmenorrhea – a prospective observational study with 2 years follow-up. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:603-611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229544>
9. Witt CM, Lüdtkke R, Willich SN. Homeopathic treatment of patients with psoriasis – a prospective observational study with 2 years follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:538-543 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19192019>
10. Lüdtkke R, Willich SN, Ostermann T. Are the effects of homeopathy attributable to a statistical artefact? A reanalysis of an observational study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:612890. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24396390>
11. Riley D, Fischer M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Altern Complement Med*. 2001 Apr;7(2):149-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327521>
12. Haidvogel M, Riley DS, Heger M, Brien S, Jong M, Fischer M, Lewith GT, Jansen G, Thurneysen AE. 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 Mar 2;7:7. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/7/7>
13. Witt C, Keil T, Selim D, Roll S, Vance W, Wegscheider K, Willich SN. Outcome and costs of homeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders. *Complement Ther Med*. 2005 Jun;13(2):79-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036164>
14. Steinsbekk A, Lüdtkke R. Patients' assessments of the effectiveness of homeopathic care in Norway: a prospective observational multicentre outcome study. *Homeopathy*. 2005 Jan;94(1):10-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15751329>
15. Spence DS, Thompson EA, Barron SJ. Homeopathic treatment for chronic disease: a 6-year, university-hospital outpatient observational study. *J Altern Complement Med*. 2005 Oct;11(5):793-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16296912>
16. Rossi E, Endrizzi C, Panozzo MA, Bianchi A, Da Frè M. Homeopathy in the public health system: a seven-year observational study at Lucca Hospital (Italy). *Homeopathy*. 2009 Jul;98(3):142-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647207>
17. Van Wassenhoven M, Goossens M, Anelli M, Sermeus G, Kupers P, Morgado C, Martin E, Bezerra M. Pediatric homeopathy: a prospective observational survey based on parent proxy-reports of their children's health-related Quality of Life in six European countries and Brazil. *Homeopathy*. 2014 Oct;103(4):257-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439042>
18. Keil T, Witt CM, Roll S, Vance W, Weber K, Wegscheider K, Willich SN. Homeopathic versus conventional treatment of children with eczema: a comparative cohort study. *Complement Ther Med*. 2008 Feb;16(1):15-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18346624>
19. Witt CM, Brinkhaus B, Pach D, Reinhold T, Wruck K, Roll S, Jäckel T, Staab D, Wegscheider K, Willich SN. Homeopathic versus conventional therapy for atopic eczema in children: medical and economic results. *Dermatology*. 2009;219(4):329-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828937>
20. Roll S, Reinhold T, Pach D, Brinkhaus B, Icke K, Staab D, Jäckel T, Wegscheider K, Willich SN, Witt CM. Comparative effectiveness of homeopathic vs. conventional therapy in usual care of atopic eczema in children: long-term medical and economic outcomes. *PLoS One*. 2013;8(1):e54973. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054973>
21. Rostock M, Naumann J, Guethlin C, Guenther L, Bartsch HH, Walach H. Classical homeopathy in the treatment of cancer patients--a prospective observational study of two independent cohorts. *BMC Cancer*. 2011 Jan 17;11:19. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/19>
22. Thompson EA, Reilly D. The homeopathic approach to symptom control in the cancer patient: a prospective observational study. *Palliat Med*. 2002 May;16(3):227-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12046999>
23. Thompson EA, Reilly D. The homeopathic approach to the treatment of symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer patients. A prospective observational study. *Homeopathy*. 2003 Jul;92(3):131-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12884894>

24. Frass M, Friehs H, Thallinger C, Sohal NK, Marosi C, Muchitsch I, Gaertner K, Gleiss A, Schuster E, Oberbaum M. Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients - A pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2015 Jun;23(3):309-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051564>
25. Pomposelli R, Piasere V, Andreoni C, Costini G, Tonini E, Spalluzzi A, Rossi D, Quarenghi C, Zanolin ME, Bellavite P. Observational study of homeopathic and conventional therapies in patients with diabetic polyneuropathy. *Homeopathy*. 2009 Jan;98(1):17-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135955>
26. Nayak C, Oberai P, Varanasi R, Baig H, Ch R, Reddy GR, Devi P, S B, Singh V, Singh VP, Singh H, Shitanshu SS. A prospective multi-centric open clinical trial of homeopathy in diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Homeopathy*. 2013 Apr;102(2):130-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622263>
27. Rossignol M, Begaud B, Engel P, Avouac B, Lert F, Rouillon F, Bénichou J, Massol J, Duru G, Magnier AM, Guillemot D, Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L; EPI3-LA-SER group. Impact of physician preferences for homeopathic or conventional medicines on patients with musculoskeletal disorders: results from the EPI3-MSD cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Oct;21(10):1093-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782803>
28. Walach H, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, Haag G. The long-term effects of homeopathic treatment of chronic headaches: one year follow-up and single case time series analysis. *Br Homeopath J*. 2001 Apr;90(2):63-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11341459>
29. Danno K, Colas A, Masson JL, Bordet MF. Homeopathic treatment of migraine in children: results of a prospective, multicenter, observational study. *J Altern Complement Med*. 2013 Feb;19(2):119-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22978244>
30. Otitis media - Friese KH, Kruse S, Lüdtker R, Moeller H. The homeopathic treatment of otitis media in children--comparisons with conventional therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997 Jul;35(7):296-301. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9247843>
31. Gerhard I, Wallis E. Individualized homeopathic therapy for male infertility. *Homeopathy*. 2002 Jul;91(3):133-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12322866>
32. Miglani A, Manchanda RK. Observational study of *Arctium lappa* in the treatment of acne vulgaris. *Homeopathy*. 2014 Jul;103(3):203-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931753>
33. Nayak C, Singh V, Singh VP, Oberai P, Roja V, Shitanshu SS, Sinha MN, Deewan D, Lakhera BC, Ramteke S, Kaushik S, Sarkar S, Mandal NR, Mohanan PG, Singh JR, Biswas S, Mathew G. Homeopathy in chronic sinusitis: a prospective multi-centric observational study. *Homeopathy*. 2012 Apr;101(2):84-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487367>
34. Wadhvani GG. Homeopathic drug therapy. Homeopathy in Chikungunya Fever and Post-Chikungunya Chronic Arthritis: an observational study. *Homeopathy*. 2013 Jul;102(3):193-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870379>
35. Nayak C, Singh V, Singh K, Singh H, Gupta J, Lamba CD, Sharma A, Sharma B, Indira B, Bhuvaneshwari S, Bindra SK, Luxmi KS. Management of distress during climacteric years by homeopathic therapy. *J Altern Complement Med*. 2011 Nov;17(11):1037-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22087613>
36. Shafei HF, AbdelDayem SM, Mohamed NH. Individualized homeopathy in a group of Egyptian asthmatic children. *Homeopathy*. 2012 Oct;101(4):224-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089218>
37. Gründling C, Schimetta W, Frass M. Real-life effect of classical homeopathy in the treatment of allergies: A multicenter prospective observational study. *Wien Klin Wochenschr*. 2012 Jan;124(1-2):11-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138796>
38. Schneider C, Schneider B, Hanisch J, van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med*. 2008 Feb;16(1):22-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18346625>
39. Viksveen P, Dymitr Z, Simoens S. Economic evaluations of homeopathy: a review. *Eur J Health Econ*. 2014 Mar;15(2):157-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397477>
40. Ostermann JK, Reinhold T, Witt CM. Can Additional Homeopathic Treatment Save Costs? A Retrospective Cost-Analysis Based on 44500 Insured Persons. *PLoS One*. 2015 Jul 31;10(7) <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0134657>

# Ergebnisse von Original-RCTs mit individueller Homöopathie und Hochpotenzen im Vergleich zu Placebo und Standard-Therapien

Klaus von Ammon, Loredana Torchetti, Martin Frei-Erb

---

## Ziel

Spezifische Effekte von individuell verordneten ultramolekularen Medikamenten (Klassische Homöopathie mit Hochpotenzen  $\geq C12$ ) sollen in einer Übersicht im Vergleich zu Placebo oder Standard-Therapie in der Anwendung bei behandlungsbedürftigen Patienten untersucht werden.

## Methode

Durch Literaturrecherche in publizierten Meta-Analysen und in der Datenbank „Medline“ (Suchkriterien: „homeopath\*“ AND „RCT“ AND Publikationsdatum 01.01.2012–31.12.2014) wurden qualitativ hochstehende (Minimal Kriterium: Jadad<sup>1</sup>-Score  $\geq 3$ ), im Peer-Review beurteilte Originalarbeiten zu randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zur Wirkung von individuell verordneten ultramolekularen Medikamenten (Potenz  $\geq C12$ ) identifiziert und für eine deskriptive Beurteilung zusammengestellt. Bücher oder Buchbeiträge, Dissertationen oder Konferenzbeiträge sind von dieser Auswertung ausgeschlossen worden, ebenfalls Pilotstudien, Studien ohne Doppelverblindung, Studien mit einer Drop-Out Rate  $>20\%$ , Studien mit Labor- oder Surrogat-Parametern und Studien zur Prävention. Wenn möglich wurden die Originalstudien verwendet, ansonsten wurden die Angaben aus den Meta-Analysen extrahiert.

## Ergebnis

Es wurden ausgehend von den Veröffentlichungen von Linde 1997<sup>2</sup>, Linde und Melchart 1998<sup>3</sup>, Clausius 1998<sup>4</sup> und Shang 2005<sup>5</sup> methodisch hochwertige RCTs mit dem Minimal Kriterium Jadad-Score  $\geq 3$  identifiziert. Zudem waren alle peer-reviewten RCTs zu Klassischer Homöopathie aus Mathie 2013<sup>6</sup> und 2014<sup>7</sup> wählbar, und eine aktualisierte Medline-Suche (Zeitraum 2012–2014) wurde durchgeführt. Insgesamt wurden 71 RCTs (ohne Doppelnennungen) aus den Jahren 1982 bis 2014 gefunden. Von diesen wurden insgesamt 62 ausgeschlossen (für Details siehe Tabelle 1, Seite 20): 26 wegen Verwendung von molekularen Substanzen (Potenz  $< C12$ ), 14 Pilotstudien, 11 wegen einfacher Verblindung, 5 wegen Labor-/Surrogat-Parametern und 6 aus anderen Gründen (2 wegen fehlendem Peer-Review, 2 wegen präventivem Einsatz von Homöopathie und 2 wegen hoher Drop-Out-Rate).

An den verbleibenden 9 Studien (Tabelle 2, Seite 21) nahmen 24 bis 126 Patienten teil, im Mittel 64 (SD=31, Median 64). Das klinische Spektrum umfasst 3 Arbeiten zu Durchfall und je eine Arbeit zu verschiedenen anderen Diagnosen. In 4 Arbeiten wird Homöopathie zusätzlich zur Standard-Therapie als Add-on eingesetzt (Frass 2005<sup>13</sup>, Jacobs 1993<sup>15</sup>, Jacobs 1994<sup>16</sup>, Jacobs 2000<sup>17</sup>). In allen 9 Studien

wird Homöopathie im Vergleich zu Placebo evaluiert. Der klinische Endpunkt der Untersuchungen variiert von 5 Tagen bis zu 1,5 Jahren. Die Intention-to-treat (ITT)-Analyse ist Standard.

Zur Beurteilung der Studienqualität (Risk of Bias) wird in Meta-Analysen von RCTs üblicherweise die interne Validität evaluiert. In den verschiedenen Meta-Analysen wurden dafür unterschiedliche Instrumente verwendet: Linde 1997<sup>2</sup>, Linde und Melchart 1998<sup>3</sup> und Clausius 1998<sup>4</sup> haben den – mittlerweile veralteten – Jadad-Score<sup>1</sup> (maximal 5 Punkte, Cutoff für tiefen Bias  $\geq 3$ ) sowie eine eigene Skala zur Beurteilung der internen Validität angewendet (maximal 6 bzw. 7 Punkte, Cutoff  $\geq 4$  bzw.  $\geq 5$  Punkte; für Details siehe Tabelle 3, Seite 23). Bei Shang 2005<sup>5</sup> wird die Studienqualität mit ähnlichen Kriterien wie Jadad beurteilt (höhere Qualität = Doppelverblindung und adäquate Randomisierung) und Mathie 2014<sup>7</sup> verwendet das heute gebräuchliche Cochrane-Instrument<sup>8</sup>, ergänzt mit einer differenzierten Klassifikation der Bias-Kategorien. Die Studienqualität von Frei 2005<sup>14</sup> und Lökken 1995<sup>18</sup> haben wir zu Vergleichszwecken anhand der Cochrane-Kriterien und gemäß Mathies Klassifikation beurteilt. Einige Studien wurden demnach durch unterschiedliche Instrumente beurteilt. Die methodologische Qualität der Mehrheit der Studien wurden bei den verschiedenen Meta-Analysen übereinstimmend beurteilt, mit Ausnahme von Jacobs 2000<sup>17</sup> (Shang tiefer, Mathie hoher Bias), und von Whitmarsh 1997<sup>19</sup> (Mathie und Shang hoher Bias, Linde und Melchart gute Qualität). Mathie beurteilt nur die Arbeit von Jacobs 1994<sup>16</sup> als reliable Evidenz. Gemäß unserer Einschätzung kann die Studie von Frei 2005<sup>14</sup> ebenfalls als reliabel betrachtet werden.

Insgesamt ist die Studienqualität zwar nicht durchgängig optimal, aber zufriedenstellend. Von den 9 Studien weist nur Frei 2005<sup>14</sup> nach den Cochrane-Kriterien ein tiefes Biasrisiko auf, bei 5 Studien wird das Biasrisiko als unsicher beurteilt, bei 3 Arbeiten wird das Biaspotenzial als hoch eingeschätzt. Somit sind die Ergebnisse dieser Studien mit einigen Vorbehalten zu interpretieren.

Um die Studien vergleichen und meta-analytisch evaluieren zu können, werden in Meta-Analysen die Ergebnisse der Originalstudien in Effektstärkemasse umgewandelt, wie z. B. in Odds Ratios (OR). Wenn das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (KI) die 1 nicht einschließt, wird davon ausgegangen, dass eine Gruppe der anderen überlegen ist.

Von den 8 RCTs mit berechnetem OR zeichnet sich bei 6 eine Überlegenheit der klassischen Homöopathie gegenüber Placebo ab, bei 2 verhält es sich umgekehrt (Tabelle 4, Seite 23). Allerdings sind bei allen Einzelstudien die Konfidenzintervalle aufgrund der kleinen Stichprobengrößen zu breit, um eine deutliche Überlegenheit des Effektes der klassischen Homöopathie bzw. des Placebos zu konstatieren. Die einzige Ausnahme bildet die Studie von Frass 2005<sup>13</sup>, dessen Ergebnis eindeutig zugunsten der Homöopathie ausfällt.

Bei Frei 2005<sup>14</sup> ist zwar kein OR vorhanden, der Signifikanztest zur Aufdeckung von Gruppenunterschieden weist allerdings auf eine Überlegenheit der klassischen Homöopathie gegenüber Placebo hin, auch wenn solche Signifikanztests keine Effektstärkemasse darstellen und sich somit schlecht für eine zusammenfassende Evaluation eignen.

Beschränkt man sich auf die gemäß Mathies Kriterien (reliable Evidenz) qualitativ besten Studien, so begünstigt das OR bei Jacobs 1994<sup>16</sup> die klassische Homöopathie, während das KI genau bei 1 beginnt. Auch bei Frei 2005<sup>14</sup> scheint die Homöopathie dem Placebo überlegen zu sein, auch wenn kein OR mit KI zum direkten Vergleich vorhanden ist.

## Diskussion

In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der bisherigen systematischen Reviews und Meta-Analysen ergeben sich Hinweise für eine Überlegenheit der Klassischen Homöopathie im Vergleich zu Placebo. Ebenfalls im Einklang mit früheren Meta-Analysen ist die nicht durchgängig zufriedenstellende Studienqualität anzumerken. Bei Anlegen sehr strenger Parameter (Bias niedrig oder unsicher, nach Mathie 2014<sup>7</sup>) reduziert sich die Zahl der verwendbaren Arbeiten auf 6, die restlichen 3 Arbeiten weisen nach Mathie 2014<sup>7</sup> ein hohes Bias-Risiko auf. Mit diesen Ergebnissen aufgrund relativ weniger Studien und geringer Probandenzahlen sind die folgenden Schlussfolgerungen nur mit Zurückhaltung zu interpretieren (cf. Mathie 2014<sup>7</sup>).

Das Kriterium des vorliegenden Reviews ist die individuelle Verwendung von Hochpotenzen, die bei verschiedenen Diagnosen mit unterschiedlichen Ergebnis-Kriterien (outcome measures) und -Zeitpunkten angewendet wurden. Insofern ist die Datenlage inhomogen und erlaubt nur eine deskriptive Darstellung.

Es ist überraschend, dass alle Arbeiten placebo-kontrolliert sind und Vergleichsarbeiten nur mit Standardtherapie in der klinischen Alltagssituation fehlen, und dass in einer hohen Zahl (4/9) von Studien die Homöopathie als Zusatztherapie verwendet wurde. Das spiegelt den experimentellen Ansatz der meisten Arbeiten und evoziert die Frage der Übertragbarkeit und Anwendbarkeit in die tägliche Praxis. Es überrascht ebenso die Breite des Diagnosen-Spektrums von akuten und chronischen, leichten (Lökken 1995<sup>18</sup>) bis schwersten (Frass 2005<sup>13</sup>) Erkrankungen. Außer den drei Arbeiten von Jacobs<sup>15-17</sup> zu Durchfall bei Kindern wurde keine dieser Arbeiten bisher repliziert.

Um eindeutigere Ergebnisse erzielen zu können, sollten zukünftige klinische Studien prospektiv, mit größeren Stichproben und praxisnahen Methoden durchgeführt werden.

Unberücksichtigt blieben in dieser Übersicht Non-Peer-Review-Arbeiten mit Klassischer Homöopathie, und alle Arbeiten mit sämtlichen nicht-individuellen Homöopathie-Methoden – klinische, Komplexmittel-Homöopathie, komplexe (integrative) Anwendungen und Isopathie –, die zum Erfahrungsschatz angewandter Homöopathie gehören.

## Zusammenfassung

In den letzten 25 Jahren erschienen einige qualitativ gute Arbeiten mit individueller Homöopathie und ultramolekularen Medikamenten nach einem Peer-Review in hochrangigen, Medline-indexierten Zeitschriften. In ihrer Mehrzahl (7/9) weisen sie auf eine spezifische Wirkung dieser Arzneien hin, auch wenn die Stichprobengröße der einzelnen Studie im Allgemeinen zu klein sind, um für sich allein stehend eine deutliche Überlegenheit darzustellen.

Für Nicht-Peer-Review-Arbeiten (n=15 bei Mathie 2013<sup>6</sup>) und nicht-individuell verordnete Homöopathie (n= 279 bei Mathie 2013<sup>6</sup>) wäre ein ähnlicher Überblick noch zu leisten.

## Referenzen

- 1) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
- 2) Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 1997 Sep;350(9081):834–43.
- 3) Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med*. 1998 Winter;4(4):371–88.
- 4) Clausius N. Kontrollierte klinische Studien zur Homöopathie. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse. Essen: Karl und Veronica Carstens-Stiftung; 1998.
- 5) Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005 Aug 27–Sep 2;366(9487):726–32.
- 6) Mathie RT, Hacke D, Clausen J, Nicolai T, Riley DS, Fisher P. Randomised controlled trials of homeopathy in humans: characterising the research journal literature for systematic review. *Homeopathy*. 2013 Jan;102(1):3–24. doi: 10.1016/j.homp.2012.10.002.
- 7) Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JR, Ford I. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014 Dec 6;3:142. doi: 10.1186/2046-4053-3-142.
- 8) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

## Referenzen Original–Arbeiten

### a) Eingeschlossene Originalarbeiten (I=Included)

- 11) Bonne O, Shemer Y, Gorali Y, Katz M, Shalev AY. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatr*. 2003; 64:282–287.
- 12) Chapman EH, Weintraub RJ, Milburn MA, Pirozzi TO, Woo E. Homeopathic treatment of mild traumatic brain injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Head Trauma Rehabil*. 1999;14:521–542.
- 13) Frass M, Linkesch M, Banyai S, Resch G, Dielacher C, Löbl T, Endler C, Haidvogel M, Muchitsch I, Schuster E. et al. Adjunctive homeopathic treatment in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in an intensive care unit. *Homeopathy*. 2005; Apr;94:75–80.
- 14) Frei H, Everts R, von Ammon K, et al. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr*. 2005;164:758–767.
- 15) Jacobs J, Jimenez LM, Gloyds SS, Casares FE, Gaitan MP, Crothers D. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhoea. A randomized clinical trial in Nicaragua. *Br Homoeopath J*. 1993;82:83–86.
- 16) Jacobs J, Jimenez LM, Gloyds SS, Gale JL, Crothers D. Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine; a randomized clinical trial in Nicaragua. *Pediatrics*. 1994;93:719–725.
- 17) Jacobs J, Jimenez LM, Malthouse S, et al. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhoea: results from a clinical trial in Nepal. *J Altern Complement Med*. 2000;6:131–139.
- 18) Lökken P, Straumsheim PA, Tveiten D, Skjelbred P, Borchgrevink CF. Effect of homeopathy on pain and other events after acute trauma: placebo controlled trial with bilateral oral surgery. *BMJ*. 1995;310:1439–42.
- 19) Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomized placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalgia*. 1997;17:600–604.

### b) Nicht eingeschlossene Originalarbeiten (E=Excluded)

- E1) Adler UC, Paiva NM, Cesar AT, Adler MS, Molina A, Padula AE, Calil HM. Homeopathic Individualized Q-Potencies versus Fluoxetine for Moderate to Severe Depression: Double-Blind, Randomized Non-Inferiority Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:520182. doi: 10.1093/ecam/nep114. Epub 2011 Jun 8.



- E2) Adler UC, Krüger S, Teut M, Lüdtke R, Schützler L, Martins F, Willich SN, Linde K, Witt CM. Homeopathy for depression: A randomized, partially double-blind, placebo-controlled, four-armed study (DEP-HOM). *PLoS One*. 2013 Sep 23;8(9):e74537. doi: 10.1371/journal.pone.0074537. eCollection 2013.
- E3) Andrade L, Ferraz MB, Atra E, Castro A, Silva MSM. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1991;20:204–208.
- E4) Awdry R. Homeopathy and chronic fatigue – The search for proof. *Int J Altern Complement Med*. 1996;14:19–22.
- E5) Bell IR, Lewis DA 2nd, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Caspi O, Cunningham V, Baldwin CM. Individual differences in response to randomly assigned active individualized homeopathic and placebo treatment in fibromyalgia: implications of a double-blinded optional crossover design. *J Altern Complement Med*. 2004;10:269–283.
- E6) Bell IR, Lewis DA 2nd, Schwartz GE, Lewis SE, Caspi O, Scott A, Brooks AJ, Baldwin CM. Electroencephalographic cordance patterns distinguish exceptional clinical responders with fibromyalgia to individualized homeopathic medicines. *J Altern Complement Med*. 2004;10:285–299.
- E7) Bell IR, Lewis DA 2nd, Lewis SE, Schwartz GE, Brooks AJ, Scott A, Baldwin CM. EEG alpha sensitization in individualized homeopathic treatment of fibromyalgia. *Int J Neurosci*. 2004;114:1195–1220.
- E8) Bell I, Lewis D, Brooks A, Schwartz G, Lewis S, Walsh B, Baldwin C. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology*. 2004;43:577–582.
- E9) Brien S, Lachance L, Prescott P, McDermott C, Lewith G. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1070–1082.
- E10) Brigo B. Homeopathic treatment of migraine: A sixty case, double-blind, controlled study (homeopathic remedy vs. placebo). Proceedings of the 42nd LMHI Congress. Arlington, VA, March 29–April 2, 1987, pp318–329. (see also Brigo B, Serpellini G. Homeopathic treatment of migraines: A randomized double-blind study of sixty cases (homeopathic remedy versus placebo). *Berl J Res Hom*. 1991;1:98–106.) → JADAD=2 bei Clausius.
- E11) Carlini EA, Braz S, Troncone LRP, Tufik S, Romanach AK, Pustiglione M, Sposati MC, Cudizio Filho O, Prado MIA. Efeito hipnótico de medicação homeopática e do placebo. Avaliação pela técnica de duplo-cego e cruzamento [Hypnotic effect of homeopathic medication and placebo. Evaluation by double-blind and crossover techniques]. *Rev Assoc Méd Bras*. 1987;33:83–88.
- E12) Cavalcanti AM, Rocha LM, Carillo R Jr, Lima LU, Lugon JR. Effects of homeopathic treatment on pruritus of haemodialysis patients: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Homeopathy*. 2003;92:177–181.
- E13) Chakraborty PS, Lamba CD, Nayak D, John MD, Sarkar DB, Poddar A, Arya JS, Raju K, Vivekanand K, Singh HBK, Baig H, Prusty AK, Singh V, Nayak C. Effect of individualized homeopathic treatment in influenza like illness: A multicenter, single blind, randomized, placebo controlled study. *Indian J Res Homoeopathy*. 2013;7:22–30.
- E14) Chakraborty PS, Varanasi R, Majumdar AK, Banoth K, Prasad S, Ghosh MS, Sinha MN, Reddy GRC, Singh V, Nayak, C. Effect of homeopathic LM potencies in acute attacks of haemorrhoidal disease: A multicentric randomized single-blind placebo-controlled trial. *Indian J Res Homoeopathy*. 2013;7:72–80.
- E15) Chand KS, Manchanda RK, Mittal R, Batra S, Banavaliker JN, De I. Homeopathic treatment in addition to standard care in multi drug resistant pulmonary tuberculosis: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2014 Apr;103(2):97–107. doi: 10.1016/j.homp.2013.12.003.
- E16) Chapman EH, Angelica J, Spitalny G, Strauss M. Results of a study of the homeopathic treatment of PMS. *J Am Inst Hom*. 1994;87:14–21.
- E17) Chauhan VK, Manchanda RK, Narang A, Marwaha RK, Arora S, Nagpal L, Verma SK, Sreenivas V. Efficacy of homeopathic intervention in subclinical hypothyroidism with or without autoimmune thyroiditis in children: an exploratory randomized control study. *Homeopathy*. 2014 Oct;103(4):224–31. doi: 10.1016/j.homp.2014.08.004. Epub 2014 Sep 27.
- E18) de Lange de Klerk ESM, Blommers J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effects of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Br Med J*. 1994;309:1329–1332.
- E19) Fisher P. An experimental double-blind trial method in homeopathy. Use of a limited range of remedies to treat fibrositis. *Br Homeopath J*. 1986;75:142–147.
- E20) Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, Turner P, Belon P. Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *Br Med J*. 1989;299:365–366.

- E21) Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:1052–1055.
- E22) Fisher P, McCarney R, Hasford C, Vickers A. Evaluation of specific and non-specific effects in homeopathy: Feasibility study for a randomised trial. *Homeopathy*. 2006;95:215–222.
- E23) Gaucher C, Jeulin D, Peycru P, Amengual C. A double blind randomized placebo controlled study of cholera treatment with highly diluted and succussed solutions. *Br Homoeopath J*. 1994;83:132–134.
- E24) Gerhard I, Monga B, Roebuck P, Runnebaum B. Homeopathy versus conventional therapy in female infertility: interim analysis of a randomized study. *Forsch Komplementarmed*. 1997;5:262–269.
- E25) Gmünder R, Kissling R. The efficacy of homeopathy in the treatment of chronic low back pain compared to standardized physiotherapy. *Z Orthop Grenzgeb*. 2002;140:503–508.
- E26) Haila S, Koskinen A, Tenovuo J. Effects of homeopathic treatment on salivary flow rate and subjective symptoms in patients with oral dryness: a randomized trial. *Homeopathy*. 2005;94:175–181.
- E27) Harrison H, Fixsen A, Vickers A. A randomized comparison of homeopathic and standard care for the treatment of glue ear in children. *Complement Ther Med*. 1999;7:132–135.
- E28) Hitzenberger G, Korn A, Dorcsi M, Bauer P, Wohlzogen FX. Kontrollierte randomisierte doppelblinde Studie zum Vergleich einer Behandlung von Patienten mit essentieller Hypertonie mit homöopathischen und pharmakologisch wirksamen Medikamenten. *Wien Klin Wochenschr*. 1982;94:665–670.
- E29) Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:177–183.
- E30) Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2005b;11:21–27.
- E31) Jacobs J, Williams A–L, Girard C, Njike VY, Katz D. Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2005a;11:799–806.
- E32) Jansen GRHJ, van der Veer ALJ, Hagens J, van der Juy A. Lessons learnt from an unsuccessful clinical trial of homeopathy. Results of a small-scale, double-blind trial in proctocolitis. *Br Homoeopath J*. 1992;81:132–138.
- E33) Kainz JT, Kozel G, Haidvogel M, Smolle J. Homeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands: a randomized, double-blind clinical trial. *Dermatology*. 1996;193:318–320.
- E34) Katz T, Fisher P, Katz A, Davidson J, Feder G. The feasibility of a randomised, placebo-controlled clinical trial of homeopathic treatment of depression in general practice. *Homeopathy*. 2005;94:145–52.
- E35) Kuzeff RM. Homeopathy, sensation of well-being and CD4-levels – A placebo-controlled, randomized trial. *Complement Ther Med*. 1998;6:4–9.
- E36) Mourão LC, Moutinho H, Canabarro A. Additional benefits of homeopathy in the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2013 Nov;19(4):246–50. doi: 10.1016/j.ctcp.2013.05.002. Epub 2013 Jul 27.
- E37) Mourão LC, Cataldo DM, Moutinho H, Fischer RG, Canabarro A. Additional effects of homeopathy on chronic periodontitis: a 1-year follow-up randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2014 Aug;20(3):141–6. doi: 10.1016/j.ctcp.2014.03.003. Epub 2014 Apr 8.
- E38) Mousavi F, Mojaver YN, Asadzadeh M, Mirzazadeh M. Homeopathic treatment of minor aphthous ulcer: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2009;98:137–141.
- E39) Naudé DF, Couchman IMS, Maharaj A. Chronic primary insomnia: efficacy of homeopathic simillimum. *Homeopathy*. 2010;99:63–68. [Published erratum: *Homeopathy*. 2010;99:151]
- E40) Oberai P, Gopinadhan S, Varanasi R, Mishra A, Singh V, Nayak C. Homeopathic management of attention deficit hyperactivity disorder: A randomised placebo-controlled pilot trial. *Indian J Res Homoeopathy*. 2013;7:158–167.
- E41) Paterson C, Ewings P, Brazier JE, Britten N. Treating dyspepsia with acupuncture and homeopathy: reflections on a pilot study by researchers, practitioners and participants. *Complement Ther Med*. 2003;11:78–84.
- E42) Peckham EJ, Relton C, Raw J, Walters C, Thomas K, Smith C, Kapur K, Said E. Interim results of a randomised controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome. *Homeopathy*. 2014 Jul;103(3):172–7. doi: 10.1016/j.homp.2014.05.001. Epub 2014 May 29.
- E43) Rastogi DP, Singh VP, Singh V, Dey SK, Rao K. Homeopathy in HIV infection: a trial report of double-blind placebo controlled study. *Br Homoeopath J*. 1999;88:49–57.
- E44) Relton C, Smith C, Raw J, et al. Healthcare provided by a homeopath as an adjunct to usual care for fibromyalgia (FMS): results of a pilot randomised controlled trial. *Homeopathy*. 2009;98:77–82.

- E45) Relton C, O’Cathain A, Nicholl J. A pilot 'cohort multiple randomised controlled trial' of treatment by a homeopath for women with menopausal hot flushes. *Contemp Clin Trials*. 2012 Sep;33(5):853–9. doi: 10.1016/j.cct.2012.04.003. Epub 2012 Apr 20.
- E46) Saha S, Koley M, Hossain SI, Mundle M, Ghosh S, Nag G, Datta AK, Rath P. Individualized homeopathy versus placebo in essential hypertension: A double-blind randomized controlled trial. *Indian J Res Homoeopathy*. 2013;7:62–71.
- E47) Sajedi F, Alizad V, Alaeddini F, Fatemi R, Mazaherinezhad A. The effect of adding homeopathic treatment to rehabilitation on muscle tone of children with spastic cerebral palsy. *Complement Ther Clin Pract*. 2008;14:33–37.
- E48) Schreier T, Hartmann M, Petzoldt D, et al. Homöopathie versus konventionelle Therapie bei männlicher Unfruchtbarkeit: Zwischenbericht einer randomisierten Studie. *Forsch Komplementarmed*. 1997;4:325–331.
- E49) Schwab G. Lässt sich eine Wirkung homöopathischer Hochpotenzen nachweisen? Karlsruhe: Deutsche Homöopathische Union; 1990.
- E50) Siebenwirth J, Lüdtke R, Remy W, Rakoski J, Borelli S, Ring J. Wirksamkeit einer klassisch-homöopathischen Therapie bei atopischem Ekzem. Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie [Effectiveness of classical homeopathic treatment in atopic eczema. A randomised placebo-controlled double-blind clinical trial]. *Forsch Komplementarmed*. 2009;16:315–323.
- E51) Sinha MN, Siddiqui VA, Nayak C, Singh V, Dixit R, Dewan D, Mishra A. Randomized controlled pilot study to compare Homeopathy and Conventional therapy in Acute Otitis Media. *Homeopathy*. 2012 Jan;101(1):5–12. doi: 10.1016/j.homp.2011.08.003.
- E52) Steinsbekk A, Bentzen N, Fønnebø V, Lewith G. Self treatment with one of three self selected, ultramolecular homeopathic medicines for the prevention of upper respiratory tract infections in children. A double-blind randomized placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:447–455.
- E53) Steinsbekk A, Fønnebø V, Lewith G, Bentzen N. Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: a pragmatic, randomized, controlled trial comparing randomized homeopathic care and waiting-list controls. *Complement Ther Med*. 2005;13:231–238.
- E54) Straumsheim P, Borchgrevink C, Mowinkel P, Kierulf H, Hafslund O. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *Br Homeopath J*. 2000;89:4–7.
- E55) Thompson EA, 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. *J Altern Complement Med*. 2005;11:13–20.
- E56) Thompson EA, Shaw A, Nichol J, et al. The feasibility of a pragmatic randomised controlled trial to compare usual care with usual care plus individualised homeopathy, in children requiring secondary care for asthma. *Homeopathy*. 2011;100:122–130.
- E57) van Erp VMA, Brands M. Homeopathic treatment of malaria in Ghana: open study and clinical trial. *Br Homeopath J*. 1996;85:66–70.
- E58) Walach H, Häusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, Haag G. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia*. 1997;17:119–126.
- E59) Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ, Parry GJ, McKendrick MW, Green ST, Stanley PJ, Lynch SP. A randomized, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 2004;56:189–197.
- E60) White A, Slade P, Hunt C, Hart A, Ernst E. Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial. *Thorax*. 2003;58:317–321.
- E61) Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, et al. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2009;116:1499–1505.
- E62) Yakir M, Kreitler S, Brzezinski A, Vithoukas G, Oberbaum M, Bentwich Z. Effects of homeopathic treatment in women with premenstrual syndrome: a pilot study. *Br Homeopath J*. 2001;90:148–153.

**Tabelle 1** Quellen und primäres Ausschlusskriterium der RCTs, die nicht in den Überblick eingeschlossen wurden

Nr.	Autoren	Jahr	Quellen						primärer Ausschlussgrund					
			Linde 1997	Clausius 1998	Linde & Melchart 1998	Shang 2005	Mathie 2013	Mathie 2014	Medline-Suche (2012-2014)	Potenz <C12	Pilot-studie	single-blind	Labor-/ Surrogat-Parameter	anderes
E1	Adler	2011					x			x				
E2	Adler	2013							x		x			
E3	Andrade	1991	x	x	x				x					
E4	Awdry	1996			x									x <sup>1</sup>
E5	Bell	2004							x			x		
E6	Bell	2004							x			x		
E7	Bell	2004							x			x		
E8	Bell	2004							x					
E9	Brien	2011							x					
E10	Brigo	1991			x									x <sup>1</sup>
E11	Carlini	1987			x				x					
E12	Cavalcanti	2003							x					
E13	Chakraborty	2013							x		x			
E14	Chakraborty	2013							x		x			
E15	Chand	2014										x		
E16	Chapman	1994	x	x	x	x								
E17	Chauhan	2014									x			
E18	de Lange	1994	x	x	x				x					
E19	Fisher	1986		x										
E20	Fisher	1989		x	x									
E21	Fisher	2001							x					
E22	Fisher	2006								x				
E23	Gaucher	1994							x					
E24	Gerhard	1997						x						
E25	Gmünder	2002						x						
E26	Haila	2005							x					
E27	Harrison	1999						x			x			
E28	Hitzenberger	1982		x				x						
E29	Jacobs	2001					x		x		x			
E30	Jacobs	2005							x					
E31	Jacobs	2005							x					
E32	Jansen	1992							x		x			
E33	Kainz	1996			x				x					
E34	Katz	2005							x					
E35	Kuzeff	1998			x				x			x		
E36	Mourão	2013										x		
E37	Mourão	2014										x		
E38	Mousavi	2009							x			x		
E39	Naudé	2010							x					

E40	Oberai	2013						x											
E41	Paterson	2003						x											
E42	Peckham	2014																	x
E43	Rastogi	1999																	x
E44	Relton	2009						x											
E45	Relton	2012																	x
E46	Saha	2013																	x
E47	Sajedi	2008																	x
E48	Schreier	1997																	x
E49	Schwab	1990	x	x	x														x
E50	Siebenwirth	2009																	x
E51	Sinha	2012																	x
E52	Steinsbekk	2005																	x <sup>2</sup>
E53	Steinsbekk	2005																	x <sup>2</sup>
E54	Straumsheim	2000																	x
E55	Thompson	2005																	x
E56	Thompson	2011																	x
E57	van Erp	1996																	x
E58	Walach	1997																	x
E59	Weatherley-Jones	2004																	x
E60	White	2003																	x
E61	Witt	2009																	x
E62	Yakir	2001																	x

### Anmerkungen

<sup>1</sup> kein Peer-Review

<sup>2</sup> Prävention

<sup>3</sup> hohe Drop-out-Rate: E57 van Erp 1996: 26%, E61 Witt 2009: 53%

### Tabelle 2 Beschreibung der aufgenommenen Studien

Nr.	Autorenschaft	Jahr	Diagnose	n ITT	n PP	Dauer	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
11	Bonne	2003	Angststörung	44	39	10 Wochen	HOM	PLA
12	Chapman	1999	Traumat. Gehirnverletzung	61	50	4 Monate	HOM	PLA
13	Frass	2005	Sepsis	70	67	180 Tage	Standard + HOM	Standard + PLA
14	Frei	2005	ADHS	62	57	180 Tage	HOM	PLA
15	Jacobs	1993	akuter Durchfall Kindern	34	33	≤ 6 Tage	Standard + HOM	Standard + PLA
16	Jacobs	1994	akuter Durchfall Kindern	92	81	≤ 5 Tage	Standard + HOM	Standard + PLA
17	Jacobs	2000	akuter Durchfall Kindern	126	116	5 Tage	Standard + HOM	Standard + PLA
18	Lökken	1995	Entfernung Weisheitszähne	24	24	5 Tage	HOM	PLA
19	Whitmarsh	1997	Migräne	63	60	4 Monate	HOM	PLA

### Anmerkungen

ITT=intention-to-treat Analyse; PP=per protocol Analyse; ADHS=Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom; HOM=Homöopathie; PLA=Placebo; Standard=Standardtherapie.

**Tabelle 3 Risk of Bias der aufgenommenen Studien**

Nr.	Autorenschaft	Jahr	RoB Linde 1997: Jadad (5;≥3) <sup>1</sup>	RoB Linde 1997: IV (7;≥5) <sup>2</sup>	RoB Clausius 1998: MV (10;≥5) <sup>3</sup>	RoB Linde & Melchart 1998: Jadad (5;≥3) <sup>1</sup>	RoB Linde & Melchart 1998: IV (6;≥4) <sup>4</sup>	Studienqualität Linde & Melchart 1998 <sup>5</sup>	RoB Shang 2005 <sup>6</sup>	RoB Mathie 2014 <sup>7</sup>	RoB nach Mathie <sup>8</sup>
I1	Bonne	2003								unsicher (B3)	
I2	Chapman	1999							tief	unsicher (B1)	
I3	Frass	2005								unsicher (B2)	
I4	Frei	2005									tief (A)
I5	Jacobs	1993	3	3.5	7	3	3	B	hoch	hoch (C1.4)	
I6	Jacobs	1994	5	6	9	5	5	A	tief	unsicher (B1) <sup>9</sup>	
I7	Jacobs	2000							tief	hoch (C2.0)	
I8	Lökken	1995	5	6	5	5	5.5	A			unsicher (B1) <sup>10</sup>
I9	Whitmarsh	1997				4	4	A	hoch	hoch (C1.4)	

*Anmerkungen*

RoB=Risk of Bias; IV=Interne Validität; MV=Modell Validität; MA=Meta-Analyse.

<sup>1</sup> Jadad 1996: Maximal 5 Punkte (cutoff ≥3) für: 1) Randomisierung; 2) adäquate Randomisierung; 3) doppelblind; 4) adäquate Verblindung; 5) Berichterstattung von Drop-outs und Abbrüche.

<sup>2</sup> Interne Validität Linde 1997: maximal 7 Punkte (cutoff ≥5) für: 1) Randomisierung; 2) adäquate Randomisierung; 3) Vergleichbarkeit der Gruppen vor der Behandlung; 4) Verblindung der Patienten; 5) Verblindung der auswertenden Ärzte; 6) Selektionsfehler nach Behandlungsbeginn; 7) adäquate statistische Auswertung.

<sup>3</sup> Modell Validität Clausius 1998: maximal 10 Punkte (cutoff ≥5): 1) Einhaltung Simile-Prinzip (0-5 Punkte); 2) Validierte Arzneimittelverschreibung (0-1); 3) Grad Vertrauen in Verschreibung (0-1); 4) Arzneimittel in Homöopathie bekannt (0-1); 5) Unum remedium (0-1); 6) Homöopathisches Fachwissen Arzt (0-1).

<sup>4</sup> Interne Validität Linde & Melchart 1998: maximal 6 Punkte (cutoff ≥ 4), genaue Kriterien nicht eruiert.

<sup>5</sup> Studienqualität Linde & Melchart 1998: A) gute methodologische Qualität wahrscheinlich; B) grössere Mängel unwahrscheinlich; C) deutliche geringfügige oder moderate Probleme; D) nicht bewertbar/grössere Mängel.

<sup>6</sup> Shang 2005: tiefer Risk of Bias=doppelblind, adäquate Randomisierung (d.h. adäquate Bildung der Zuteilungsfolge und adäquate Verschleierung der Zuteilung).

<sup>7</sup> Risk of Bias Mathie 2014: 7 Cochrane-Bereiche 1) adäquate Bildung der zufälligen Zuteilungsfolge; 2) adäquate Verschleierung der Zuteilung; 3a) Verblindung der Teilnehmenden und des Studienpersonals; 3b) Verblindung der Auswertenden; 4) Vollständigkeit der Outcome-Daten; 5) Selektive Berichterstattung; 6) andere Biases. A=tiefer Risk of Bias in allen 7 Bereichen; Bx= unsicher Risk of Bias in x Bereichen, tiefer Risk of Bias in allen anderen Bereichen; Cy.x=hoher Risk of Bias in y Bereichen, unsicher Risk of Bias in x Bereichen, tiefer Risk of Bias in allen anderen Bereichen.

<sup>8</sup> Studien, deren Risk of Bias nicht bereits in der Meta-Analyse von Mathie 2014 evaluiert wurden, haben wir nach den Cochrane-Kriterien beurteilt und bezüglich Mathies Klassifikation evaluiert.

<sup>9</sup> reliabile Studie gemäss Mathie 2014, d.h. mindestens Biaskategorie B1 und frei von Bias in den Cochrane-Bereichen 1, 2, 3a und 3b.

<sup>10</sup> Risk of Bias für Lökken 1995 (gemäss Cochrane-Bereichen): unklar in Bereich 1 (d.h. unklar, ob Bildung der zufälligen Zuteilungsfolge adäquat ist), und tiefer Risk of Bias allen übrigen Bereichen.

**Tabelle 4 Ergebnisse der aufgenommenen Studien**

Nr.	Autorenschaft	Jahr	OR Linde 1997 & Clausius 1998 (>1 begünstigt HOM) <sup>1</sup>	KI Linde 1997 <sup>1</sup>	OR Shang 2005 (<1 begünstigt HOM) <sup>2</sup>	KI Shang 2005 <sup>2</sup>	OR Mathie 2014 (>1 begünstigt HOM) <sup>3</sup>	KI Mathie 2014	Ergebnis Test für Gruppenunterschiede <sup>4</sup> :
I1	Bonne	2003					0.87	0.28-2.73	
I2	Chapman	1999			ca. 1 <sup>5</sup>	inkl. 1	1.98 <sup>6</sup>	0.72-5.49	
I3	Frass	2005					3.13	1.10-8.86	
I4	Frei	2005							HOM>Placebo <sup>7</sup>
I5	Jacobs	1993	1.97	inkl. 1	<1	inkl. 1	n.e.	n.e.	
I6	Jacobs	1994	2.24	inkl. 1?	<1	inkl. 1?	2.22	1.00-4.94	
I7	Jacobs	2000			<1	inkl. 1?	n.e.	n.e.	
I8	Lökken	1995	0.72	inkl. 1					
I9	Whitmarsh	1997			ca. 1	inkl. 1	1.72	0.69-4.34	

*Anmerkungen*

OR=Odds Ratio; KI=95%-Konfidenzintervall; HOM=Homöopathie; MA=Meta-Analyse.

<sup>1</sup> OR und KI werden bei Linde 1997 nur grafisch dargestellt, bei Clausius 1998 werden diese OR (ohne KI) hingegen berichtet.

<sup>2</sup> Shang 2005: OR und KI werden nur grafisch dargestellt.

<sup>3</sup> n.e.= bei Mathie 2014 nicht in Meta-Analyse eingeschlossen, weil Daten nicht extrahierbar waren.

<sup>4</sup> Für die bisher in keiner Meta-Analyse eingeschlossenen Studie von Frei 2005 wird das Ergebnis des statistischen Tests für Gruppenunterschiede berichtet.

<sup>5</sup> Outcome: Aktivitätseinschränkung.

<sup>6</sup> Outcome: Symptome.

<sup>7</sup> Frei 2005: Crossover-Studie zum Vergleich von Homöopathie mit Placebo; das lineare gemischte Modell ergibt einen signifikanten within-person Unterschied zugunsten von Homöopathie (-1.67 Punkte auf dem Symptom-Outcome-Maß, mit 95%-KI von -3.316 bis -.016, p=0.0479).





# Methodische Probleme von randomisierten Doppelblindstudien in der Homöopathie-Forschung

Klaus von Ammon, Curt Kösters

---

RCTs (Randomisierte kontrollierte Studien) sind ausgerichtet auf die Überprüfung der Wirksamkeit von medizinischen Behandlungen. Sie sind Experimente mit (mindestens) zwei Gruppen von Patienten oder Probanden, die zufallsverteilt entweder der Experimentalgruppe (die zu untersuchende Therapie) oder der Kontrollgruppe zugeteilt werden. Als Kontrollbehandlung wird dabei entweder gegen Placebo oder gegen die bisher beste Therapie oder zusätzlich zur am besten bewährten Therapie („add-on“) geprüft. Somit sind mehrarmige Vergleiche möglich.

Dabei ist das Ziel, äußere Störfaktoren (wie z. B. Untersuchungsort, Verabreichungsmodalitäten) weitestgehend zu kontrollieren bzw. für alle Probanden konstant zu halten, um gleiche Bedingungen für die Versuchsgruppen zu schaffen. Um die „inneren“ – bekannten und unbekannt – Störfaktoren der Probanden (z. B. Erwartungen, Veranlagungen, Reagibilität) zu kontrollieren, wird die Zufallsverteilung (Randomisation) eingeführt: Diese erlaubt die Annahme, dass diese Faktoren zwischen den Gruppen ausgeglichen sind bzw. sich nur durch Zufall unterscheiden. Auf diese Weise soll der spezifische Netto-Effekt der zu prüfenden Therapie ermittelt werden.

Doppelt verblindet ist ein solcher Versuch dann, wenn weder Versuchspersonen noch Studienärzte wissen, welcher Versuchsgruppe ein Proband zugeteilt ist. Als dreifach verblindet wird eine solche Versuchsanordnung dann bezeichnet, wenn auch der Auswerter keine Kenntnis der Zuteilung und der Art der unterschiedlichen Behandlungen hat.

Im Allgemeinen werden solche Versuche für die Prüfung neuer Medikamente gewählt und gelten als „Gold-Standard“ insbesondere in mindestens doppelt verblindeter Form.

Der RCT wird an der Spitze der Evidenz-Pyramide (der Evidence-based Medicine, EBM) nur durch eine methodisch festgelegte Zusammenfassung solcher RCTs (Meta-Analyse) überragt.

Zum Verständnis der methodischen Probleme ist anzumerken, dass RCTs epistemologisch auf dem Paradigma des klassisch-naturwissenschaftlichen Experimentes beruhen. In einem solchen Experiment werden alle bekannten Einflussgrößen konstant gehalten und nur eine Eingangsvariable verändert. Die resultierende reproduzierbare Veränderung der Ausgangsvariablen lässt nicht nur auf eine kausale Beziehung zwischen Eingangs- und Ausgangsvariablen schließen, sondern erlaubt gleichzeitig, diese Beziehung exakt zu quantifizieren.

Wenn ein solches Experiment nicht vollständig und in jedem Einzelfall reproduzierbar ist, ist anzunehmen, dass bisher noch nicht identifizierte weitere Einflussgrößen vorhanden sind. Vor einer sinnvollen Wiederholung des Experiments müssen diese Einflussgrößen identifiziert und ausgeschaltet werden.

Die Adaptierung dieses experimentellen Ansatzes für die Therapieforschung (hier insbesondere medikamentöse Therapien) war allerdings mit methodischen Einschränkungen verbunden:

- Biologische Organismen reagieren individuell – eine vollständige Reproduzierbarkeit im Einzelfall kann in aller Regel nicht erzielt werden. Diese Forderung wurde aufgegeben zugunsten einer statistischen Aussage über Unterschiede in der jeweiligen Gruppengesamtheit.<sup>1</sup>
- Die Reproduzierbarkeit im Einzelfall wird insofern ersetzt durch die Replizierbarkeit der Studie als Ganzes.
- Die Konstanzhaltung der Einflussgrößen und ihre Kontrolle werden erweitert durch die Randomisierung – sie sollen die verschiedenen möglichen „inneren“ Störfaktoren ausgleichen.
- Aufgrund der zunehmenden Zahl, der uneinheitlichen Ergebnisse und der unvollständigen Replizierbarkeit der Studien werden diese in Meta-Analysen zusammengefasst.

Bestehen bleibt die Forderung nach einer möglichst hohen Homogenität innerhalb der untersuchten Gruppen. Insbesondere daraus resultierende, aber auch weitere methodische Probleme werden nach wie vor diskutiert, wie auch der Nutzen dieses Konzepts für die ärztliche Praxis.

Kritisiert werden RCTs hinsichtlich ärztlicher Praxis unter anderem:

1. RCTs stellen als Experimente eine grundsätzlich andere Situation als die in der ärztlichen Sprechstunde dar.
2. Das Verhalten des Versuchsleiters (Principal Investigator) könnte – schon beim Design der Studie – durch seine Erwartungen verändert sein (Rosenthal-Effekt).
3. Die beteiligten Personen wissen um diesen Unterschied und verhalten sich möglicherweise anders (Hawthorne-Effekt für Versuchspersonen).
4. Individuell unterschiedliche Reaktionen einzelner Patienten können mit der statistischen Aussage nicht erfasst werden.<sup>2</sup>
5. Statistisch signifikante Unterschiede im Ergebnis sind kein Garant für eine klinische Relevanz der erhobenen Befunde.
6. Die Übertragbarkeit in und die Bedeutung für die Alltagspraxis mit meist multimorbiden, alten, (sehr) jungen, weiblichen oder z. B. schwangeren Patienten ist schwierig, da die Studienteilnehmer meist junge Männer sind.
7. Neben- oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten können während der meist kurzen Studiendauer nicht beobachtet werden.
8. Langzeit-Effekte können so nur unzureichend erfasst werden und werden systematisch unterbewertet. Langzeiteffekte können deutlich anders aussehen, sich unter Umständen auch gegensätzlich zu Kurzzeiteffekten verhalten.

<sup>1</sup> Eine Irrtumswahrscheinlichkeit muss dabei in Kauf genommen werden. Eingebürgert hat sich dabei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (respektive 1 % bzw. 0.1 %).

<sup>2</sup> Von Georg Ivanovas stammt die schöne Frage – bezüglich einer Doppelblindstudie zum Einfluss der Matratzenhärte auf chronische Rückenschmerzen (Kovacs FM et al: Effect of firmness of mattress on chronic non-specific low-back pain: randomised, double-blind, controlled, multicentre trial. Lancet 2003, 362: 1599–604), ob nun alle Patienten auf einer mittelharten Matratze schlafen sollten – auch die 10 %, die vermehrt Schmerzen hatten auf dieser Matratze und mit einer anderen besser zurechtkamen. Ähnliche Probleme aufgrund individueller Reaktion sind aber auch für Arzneimittel bekannt.

9. Nichtarzneiliche Therapieverfahren können nur eingeschränkt mit Doppelblindstudien untersucht werden.<sup>3</sup>
10. Komplexe Therapiestrategien mit individualisierten Anteilen (wie heute z. B. in der Schmerztherapie gängige Praxis), lassen sich mit dem Instrument der RCT nicht angemessen untersuchen.<sup>4</sup>
11. Die Zulässigkeit der Übertragung dieses Versuchsansatzes auf ganze Therapiesysteme ist bisher nicht systematisch untersucht, geschweige denn validiert worden.

Die klassische Doppelblindstudie ist konzipiert für eine bestimmte, geradezu experimentell geschaffene Untersuchungs-Situation: Für **eine** Indikation wird **ein** Arzneimittel geprüft. Für die Untersuchung dieser fokussierten Fragestellung ist sie (mit den erwähnten Einschränkungen) gut geeignet.

Wird dieser für die konventionelle Pharma-Forschung einigermaßen erfolgreich verwendete experimentelle Ansatz für die Homöopathie-Forschung adaptiert, stellen sich einige weitere Probleme, die in der Natur des Untersuchungsgegenstandes liegen und möglicherweise wiederum zu einer Anpassung des Untersuchungsinstrumentes führen müssen – bzw. zu einer Einschränkung seiner Aussagekraft bzw. Anwendbarkeit. Einige dieser Probleme sind bereits bekannt<sup>5</sup>, möglicherweise aber noch unzureichend methodologisch untersucht.

Probleme ergeben sich bei der Anwendung des methodischen Instruments doppelt verblindeter RCT in der Homöopathie-Forschung aufgrund der Individualisierung, aufgrund des iterativen Vorgehens bei der Mittelfindung und Verlaufsbeurteilung und aufgrund der andersartigen Beurteilung des Therapieerfolges in der Homöopathie.

Veränderungen der Symptomatik können infolge des natürlichen Verlaufs der Erkrankung auftreten, aber insbesondere auch als Reaktion auf ein zuvor verabreichtes Mittel. Es handelt sich hier also um aufeinanderfolgende Näherungslösungen im Sinne eines iterativen Vorgehens.

Die Beurteilung des Verlaufs beruht neben der relevanten klinischen Symptomatik wesentlich auch auf der Veränderung des Allgemeinbefindens. Eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens zunächst auch ohne wesentliche Besserung der klinisch relevanten Symptome ist ein Grund abzuwarten – weil dem erfahrungsgemäß eine Besserung der klinisch relevanten Symptome folgt.

## Probleme aufgrund der Individualisierung

Selten wurden RCTs mit adäquater individueller Mittelfindung und Verordnung gemäß klassisch-homöopathischer Prinzipien durchgeführt (*siehe Beitrag Klaus von Ammon, Loredana Torchetti, Martin Frei-Erb: Ergebnisse von Original-RCTs mit individueller Homöopathie und Hochpotenzen im Vergleich zu Placebo und Standard-Therapien*, mit dort ausgeschlossenen Studien).

Bei einer Studie mit individueller Mittelwahl (entsprechend dem üblichen Vorgehen der klassischen Homöopathie) ist zwangsläufig das Gesamtergebnis schlechter als das Ergebnis des einzelnen Mittels

<sup>3</sup> Problematisch wird das, wenn bei der Erstellung einer Leitlinie Depression die Evidenz pharmakologischer Interventionen gegenüber der Evidenz psychotherapeutischer Interventionen abgewogen werden muss.

<sup>4</sup> Bei komplexen therapeutischen Strategien wird der therapeutische Effekt nicht von der einzelnen Intervention erwartet, sondern von einem Zusammenwirken unterschiedlicher Therapien (z. B. Pharmaka, Physiotherapie, Entspannungstechniken, Psychotherapie, Akupunktur), die für den einzelnen Patienten individuell adaptiert werden.

<sup>5</sup> Gaus W, Högel J. Studies on the efficacy of unconventional therapies. Problems and designs. Arzneimittelforschung. 1995 Jan;45(1):88–92.

mit höchster Trefferwahrscheinlichkeit, wenn die verschiedenen zur Wahl stehenden Arzneimittel keine gleiche – oder wenigstens annähernd gleiche – Trefferwahrscheinlichkeit haben.

Nun beruht die Trefferwahrscheinlichkeit – wenn man von den involvierten Therapeuten, und deren Kenntnisstand, zunächst absieht – wesentlich auf den verfügbaren Informationen zu dem einzelnen Mitteln und deren Zuverlässigkeit.

Die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Mitteln differieren deutlich, dies geht von Mitteln mit mehr als 1.000 bekannten Symptomen (die überwiegend aus Arzneimittelprüfungen stammen und außerdem aus klinischer Erfahrung bestätigt werden konnten – beides zusammen genommen ein Kriterium für hohe Validität in der Homöopathie) bis hin zu Mitteln mit weniger als 10 bekannten Symptomen, die zudem nur aus klinischer Erfahrung resultieren und mithin eine niedrige Validität haben.

Im klinischen Alltag ist dieser unterschiedliche Kenntnisstand über die Arzneien und die resultierende unterschiedliche Trefferwahrscheinlichkeit ein deutlich geringeres Problem (s. o.). Die Effektstärke einer Studie, die genau eine Intervention untersucht, ist demzufolge aber geringer, als der Effekt einer individuellen homöopathischen Behandlung unter klinischen Alltagsbedingungen. Unter dem Druck, in einer Studie auf Anhieb die "optimale" Verordnung zu finden (statt einer praktikablen Näherungslösung), könnte gar ein negativer Hawthorne-Effekt resultieren.

Ohnehin führen die Therapeuten, die eine individualisierte Arzneiwahl durchführen, zu einem weiteren grundsätzlichen methodischen Problem. Bereits die Doppelblindstudien in der konventionellen Medizin haben gegenüber den klassischen physikalischen Experimenten nur noch eine eingeschränkte Replizierbarkeit, weil hier neben den Medikamenten als eigentlichen Prüfvariablen noch die Patienten und deren individuelle Reaktionen involviert sind. Die Therapeuten als dritte unabhängige Variable beeinträchtigen zusätzlich die Replikation insbesondere auch die Replikation durch unabhängige Untersucher.

Lösungsansätze:

- Die Einschränkung der Mittelwahl und die Einführung eines standardisierten Behandlungsprotokolls ist tendenziell geeignet, die Einflussgröße Behandler zu minimieren. In einer offenen Pilotphase kann ggf. auch das Problem der unterschiedlichen Trefferwahrscheinlichkeit verringert werden. Eine Einschränkung der Behandlungseffektivität gegenüber Ergebnissen der Alltagspraxis muss wahrscheinlich in Kauf genommen werden. Bei einfachen akuten Erkrankungen scheint das nach den bisherigen Erfahrungen vertretbar, bei chronischen Erkrankungen allenfalls dann, wenn gleichzeitig ein Ausschluss-Kriterium eingeführt wird, für Patienten, die keine passende Symptomatik zu einem der zugelassenen Mittel haben – ein Ausschluss-Kriterium, das aber gleichzeitig die externe Validität (Aussagekraft der Studie für Durchschnitts-Patienten) deutlich einschränkt.
- Ein innovativer Lösungsansatz ist die Idee einer offenen Behandlungsphase, gefolgt von der eigentlichen Doppelblindstudie mit dem Einschlusskriterium Behandlungserfolg = „Responder“ (Bell: Fibromyalgie<sup>6</sup>; Frei: ADHS<sup>7</sup>). Allerdings geht hier ein wesentlicher Teil des Therapieeffektes, der in der offenen Behandlungsphase bereits ausgeschöpft wurde, nicht mehr in die Doppelblindstudie ein. Völlig ungeklärt und unerprobt ist auch noch, ob sich dieses

<sup>6</sup> Bell I, Lewis D, Brooks A, Schwartz G, Lewis S, Walsh B, Baldwin C. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology*. 2004;43:577–582.

<sup>7</sup> Frei H, Everts R, von Ammon K, et al. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr*. 2005;164:758–767.

Konzept erfolgreich auf andere Indikationen und auf andere Verschreibungsstrategien übertragen lässt. Auch hier ist die externe Validität durch das Einschlusskriterium eingeschränkt. Weiterhin sind in dem hier speziell angesprochenen Design unerwünschte Crossover-Effekte nicht völlig auszuschließen. Vorläufig muss dieses Konzept noch als experimentell charakterisiert werden.

- Ein interessanter, aber sicherlich auch noch experimenteller – und noch weniger erprobter – Ansatz, ist die „N=1-Studie“ mit der Möglichkeit zusammenfassender Meta-Analysen.<sup>8</sup> Die Individualisierung ist hier kein methodisches Problem. Etwas unklar ist hier die Erfassung wechselnder Verschreibungen (s. u. Iteration), unklar ist auch die externe Validität.
- Der scheinbar nächst liegende – und gleichzeitig älteste – Lösungsansatz: Mehrere aufeinanderfolgende Verschreibungen zuzulassen mit einheitlicher Verblindung (Walach, Kopfschmerzen<sup>9</sup>) ist methodisch wahrscheinlich eher problematisch (s. u. Probleme aufgrund der Iteration).

### Probleme aufgrund der Iteration

Es ist bisher methodisch nicht hinreichend belegt, dass die Doppelblindstudie ein geeignetes Untersuchungsinstrument ist zur Beurteilung mehrerer unterschiedlicher aufeinander folgender und (im Sinne einer Iteration) auf einander bezogener Verschreibungen. Werden im Rahmen der Doppelblindstudie aufeinanderfolgende Verschreibungen zugelassen, könnten die Unschärfen der einzelnen Verschreibungen kumulieren.

Es empfiehlt sich daher, die Doppelblindstudie zunächst nur auf einzelne Interventionen anzuwenden (inkl. Wiederholungen des gleichen Mittels). Dies schränkt die Anwendbarkeit der Doppelblindstudie in der homöopathischen Forschung allerdings tendenziell auf einfache akute Krankheiten ein.

### Probleme aufgrund des Outcome

Homöopathische Arzneimittel sind im Gegensatz zu konventionellen Pharmaka nicht geeignet, einen bestimmten Zustand des angesprochenen Organismus zu erzwingen – der postulierte Effekt ist eine Anregung der Eigenregulation. Die hervorgerufenen Reaktionen sind deutlich individueller in ihrer Natur und in ihrem Zeitverlauf als die Reaktion auf konventionelle Pharmaka. Die Verlaufsbeurteilung in der klinischen Praxis bezieht sich in der Homöopathie daher deutlich stärker auf die Gesamtheit der Symptome und insbesondere auch auf Veränderungen des Allgemeinbefindens.

Bei der Studienplanung ist diese andere Verlaufsbeurteilung mindestens zu bedenken – tendenziell kollidiert diese Anforderung allerdings wiederum mit methodisch üblichen, vorab festgelegten, Untersuchungszeitpunkten für den jeweiligen Hauptzielparameter einer Studie.<sup>10</sup>

<sup>8</sup> Teut M, Linde K. Scientific case research in complementary and alternative medicine-a review. *Complement Ther Med.* 2013 Aug;21(4):388–95

<sup>9</sup> Walach H, Häusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, Haag G. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia.* 1997;17:119–126.

<sup>10</sup> Wenn Kopfschmerz das Hauptzielkriterium ist, sich aber zunächst einmal Stimmung und Energie deutlich verbessern bei einem Patienten, dann gilt das in der Praxis (und auch aus Sicht des Patienten) als deutliche Verbesserung – in einer Studie nicht.

Zu bedenken sind aber auch andere klinische Verläufe und wie diese adäquat in einem Studiendesign berücksichtigt werden können.<sup>11</sup>

Auch diese Probleme sind überwiegend für chronische Indikationen relevant und für akute Erkrankungen weitgehend vernachlässigbar.

## Sonstige Probleme

Auch weitere Homöopathie-typische Phänomene wie Primär-Aggravation oder „symptom-shift“ (zentripetale Verlagerung der Symptome) sind bisher nicht beim Design von Studien bzw. der Auswertung berücksichtigt worden. Auch hier kollidiert das individuelle Auftreten solcher Phänomene mit dem rigiden Zeitplan der Nachuntersuchungstermine, wie sie für eine statistische Auswertung erforderlich sind. Aber auch das ist eher für chronische Erkrankungen relevant.

Verschrankeeffekte wurden von Walach postuliert; bei der Studienplanung sollten sie insoweit in Betracht gezogen werden. Bisher sind allerdings weder die Existenz noch die Stärke derartiger Effekte hinreichend untersucht und belegt.

Hilfreich wäre hier eine entsprechende Forschung im Bereich der konventionellen Pharmakologie. Die Frage, ob es hier substanz- oder arznei-spezifische Effekte in der Placebo-Gruppe (auch bei optimaler Lagerung der Präparate) gibt, ist bisher noch nicht untersucht worden. Die klinische Erfahrung spricht eher gegen eine hohe Relevanz dieses Phänomens.

Diagnoseübergreifende Meta-Analysen im strengen Sinn der Definition („homogene Grundgesamtheit“) sind aus grundsätzlichen methodologischen Erwägungen eher fragwürdig. Derartig umfassende Meta-Analysen könnten als Erweiterung eines Systematischen Reviews sinnvoll sein.

## Konsequenzen für die klinische Homöopathie-Forschung

Erforderlich sind zunächst weit bessere und weit umfangreichere Daten über die Alltagspraxis der Homöopathie. Aus solchen Daten lassen sich Aussagen generieren für die Planung von Studien: sinnvolle Indikationen, Effektstärken, sinnvolle Studiengröße und -dauer, aber auch Daten zur Trefferwahrscheinlichkeit einzelner Mittel. Am ehesten sind solche Daten aus einer umfangreichen und unselektierten Falldokumentation zu erwarten.

Bisher scheint die Studienplanung gelegentlich auf Schätzungen und einzelnen klinischen Ratgebern und deren persönlicher Erfahrung zu beruhen. Die Kommunikation zwischen Praxis und Forschung hat ein entsprechendes Optimierungspotential. Und mindestens bevor valide Daten über die Alltagspraxis vorliegen, sind ausführliche Pilotphasen in der Studienplanung empfehlenswert (s. o.).

Die durchaus defizitäre Theoriebildung der Homöopathie sollte vorangetrieben werden. Aber auch zu einzelnen Forschungsinstrumenten (entsprechend modifizierte RCT-Designs wie Ausschluss Non-Responder und N=1, s.o.) gibt es noch einigen Klärungsbedarf.

---

<sup>11</sup> Eine Studie zur Behandlung der Neurodermitis im direkten Vergleich mit einer laufenden Cortison-Behandlung ist in ihrem Ergebnis vorhersagbar: Cortison wirkt schneller und weit besser als eine homöopathische Behandlung. Patienten, die sich in homöopathische Behandlung begeben aufgrund einer Neurodermitis, wissen das auch. Das ist also nicht die Frage, die durch eine Studie beantwortet werden muss. Weit interessanter wäre insofern der Vergleich zwischen einer homöopathischen Behandlung und einer Cortison-Therapie, wenn er drei Wochen nach Absetzen des jeweils letzten Mittels (in beiden Untersuchungsgruppen) durchgeführt wird. Allerdings stellt sich hier wiederum die Frage, ob dieses Setting auch aus Sicht der konventionellen Medizin ein angemessenes und faires Design ist.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings ist nicht belegbar, dass eine Doppelblindstudie, zumal mit primärer Verblindung, ein geeignetes Untersuchungsinstrument ist für die Untersuchung der homöopathischen Therapie bei beliebigen Indikationen – insbesondere bei chronischen Indikationen.

Die berechtigte, nachvollziehbare und auch noch nicht abschließend geklärte Frage „Welchen Anteil haben Kontexteffekte an der klinischen Wirksamkeit der Homöopathie?“ wiederum kann nur und ausschließlich mit (adäquat ausgearbeiteten) Doppelblindstudien beantwortet werden.

Vor diesem Hintergrund, aber auch vor dem Hintergrund der mittlerweile doch langjährigen und nicht nur wissenschaftlichen Debatte um die Homöopathie<sup>12</sup> – eine Debatte, die längst auch eine vehemente gesellschaftliche Debatte geworden ist, weltweit – stellt sich die Frage, ob sich die Forschung nicht auf den zentralen Punkt dieser Debatte konzentrieren sollte.

Auch von Skeptikern und wissenschaftlichen Kritikern wird die klinische Wirksamkeit der Methode nicht bestritten. Es geht in dieser Debatte nicht (oder jedenfalls nicht vorrangig) darum, ob eine homöopathische Behandlung bei dieser oder jener Indikation wirksam ist, sondern darum, ob diese klinische Wirksamkeit auf einen spezifische Effekt der verwendeten Arzneimittel zurückzuführen und dadurch erklärbar ist (Plausibilitätsparadox, s. u. Fußnote 13). Im Fokus stehen hier naturgemäß insbesondere die Hochpotenzen.

Ganz offensichtlich führte auch die relevante Anzahl von klinischen Studien, die in den letzten Jahrzehnten durchgeführt wurden, nicht zu einer endgültigen Klärung<sup>13</sup>.

Möglicherweise sollten die beiden hier wesentlichen Fragen „Bei welchen Indikationen ist eine homöopathische Therapie effektiv?“ und „Worauf beruht die Wirkung einer homöopathischen Therapie?“ getrennt behandelt werden – und die zweite Frage eher durch die Entwicklung einiger Therapie-Modelle. Die Trennung unterschiedlicher Fragestellungen und die Entwicklung methodisch geeigneter Modelle sind auch aus wissenschaftstheoretischen Erwägungen sinnvoll. Bei RCTs im Bereich der konventionellen Pharmakologie geht es um die Frage, ob ein bestimmtes Arzneimittel bei einer bestimmten Indikation wirksam ist – bei RCTs im Bereich der Homöopathie-Forschung geht es um die Wirksamkeit der Methode, die spezifische Wirkung der Arznei und Wirkprinzip.

Diese Therapie-Modelle sollten dann – von verschiedenen Untersuchern – mehrfach repliziert werden, idealiter mit einer vorab definierten Anzahl von Replikationen.

Angesichts der methodischen Probleme aufgrund Individualisierung und Iteration, eignen sich hier am ehesten Therapie-Modelle, die auf einer limitierten Anzahl von Mitteln beruhen, die nach einem starren Schema verordnet werden. Ideal sind klinische Situationen, bei denen in der Regel homöopathisch stets dasselbe Mittel verordnet wird. Und schon aus diesem Grund sind akute Erkrankungen/Zustände deutlich vorzuziehen.

Sehr einfache Modelle (ein Zustand/ein Mittel) hätten ferner den Vorteil, dass sie ggf. auch durch Untersucher ohne homöopathische Vorkenntnisse untersucht und repliziert werden können. Eine vorab definierte Anzahl von Replikationen würde auch die Aufstellung eines Falsifikationskriteriums

<sup>12</sup> 2005 hat *Lancet*, eine wissenschaftlich sehr renommierte Zeitschrift, offiziell und in einem Editorial des Herausgebers „*Das Ende der Homöopathie*“ verkündet.

<sup>13</sup> „Alle relevanten publizierten Übersichtsarbeiten [...] zeigen, dass die Mehrheit der vorliegenden Studien positive Ergebnisse erbracht hat (dies gilt auch für die Arbeit von Shang et al.). Es ist gleichzeitig unstrittig, dass bei den methodisch guten Studien positive Ergebnisse nicht so häufig sind wie bei den weniger guten. Dies bedeutet aber natürlich, dass es auch unter den guten Studien durchaus positive gibt. Die Debatte unter den klinischen Forschern ist also nicht, ob es positive Evidenz aus Placebo-kontrollierten Studien gibt, sondern ob diese für einen Nachweis der Wirksamkeit der Homöopathie angesichts der aus naturwissenschaftlichen Sicht geringen Plausibilität ausreicht.“ (Prof. Klaus Linde, TU München, persönliche Mitteilung 2007)

erlauben. Wenn die Negativhypothese zutrifft, sollten die Ergebnisse von Replikationen der Zufallswahrscheinlichkeit entsprechen.

Anzuraten ist die Erprobung der Modelle in entsprechenden Pilotstudien, mindestens solange keine klinische Datenbasis in Form einer unselektierten Falldokumentation verfügbar ist.

Einfache und bereits erprobte Modelle sind z. B:

- Behandlung von Durchfallerkrankungen bei Kindern (Jacobs)<sup>14</sup>
- Behandlung von Beatmungspatienten mit Kalium-Dichromat in Hochpotenz (Frass)<sup>15</sup>

Auch die Behandlung von Heuschnupfen mit Pollen (Reilly)<sup>16</sup> ist prinzipiell ein gut geeignetes, weil einfaches Isopathie-Therapiemodell, um die Wirkung potenziertes Substanzen zu untersuchen.

Außerhalb dieser Therapiemodelle und ohne das therapeutische Setting über Gebühr zu beeinflussen, lässt sich die Frage, bei welchen Indikationen eine homöopathische Therapie erfolgreich ist, auf dem gegenwärtigen Stand der Methodik wissenschaftlich je nach Indikation durch epidemiologische Studien, Kohortenstudien, randomisierte unverblindete Studien, aber auch durch unselektierte Fallserien beantworten. Dies gilt insbesondere auch für chronische Erkrankungen.

Künftige Meta-Analysen stützen sich dann sinnvollerweise vorwiegend auf gut replizierbare Modell-Studien und deren jeweilige Replikation(en).

---

<sup>14</sup> Jacobs J, Jonas WB, Jimenez-Perez M, Crothers D: Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(3):229–234.

<sup>15</sup> Frass M, Dielacher C, Linkesch M, Endler C, Muchitsch I, Schuster E, Kaye A. Influence of potassium dichromate on tracheal secretions in critically ill patients. *Chest*. 2005; 127:936–41

<sup>16</sup> Reilly D, Taylor M, Beattie N, et al., Is Evidence for Homoeopathy Reproducible? *Lancet*, December 10, 1994, 344:1601–6.



# Meta-Analysen in der klinischen Forschung zur Homöopathie

Jens Behnke

---

## 1. Einleitung

Das Konzept der Evidenzbasierten Medizin (EBM) sieht vor, dass die zuverlässigste Erkenntnis über die Wirksamkeit eines Therapieverfahrens über ein oder mehrere Meta-Analysen hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien gewonnen werden kann. Eine Therapie, für die innerhalb dieses Rahmens genügend positive Daten vorliegen, ist durch den höchsten Evidenzgrad Ia belegt.<sup>1</sup> Sie erhält in Bezug auf die Frage, ob und in welchem Maße ein bestimmtes Verfahren in der therapeutischen Praxis Anwendung finden soll, die Empfehlungsstufe A bzw. eine „Soll-Empfehlung“.<sup>2</sup>

Da die Homöopathie Gegenstand unausgesetzter Kontroversen ist, berufen sich sowohl Befürworter als auch Gegner häufig auf Meta-Analysen der verfügbaren klinischen Studien, um ihre jeweilige Position konform mit den höchsten wissenschaftlichen Standards der EBM argumentativ zu stützen. Vor diesem Hintergrund soll im Folgenden versucht werden, einen Überblick über die wichtigsten Meta-Analysen der klinischen Forschung zur Homöopathie zu geben. Alle relevanten Arbeiten werden vorgestellt und einzeln diskutiert, um auf dieser Grundlage eine Gesamteinschätzung zum Stand der klinischen Forschung zur Homöopathie, insoweit er im Rahmen dieser Publikationen erfasst wird, abzugeben. Die relevante Fragestellung ist hierbei, ob die klinischen Effekte der Homöopathie Placeboeffekte sind, oder ob potenzierte Arzneimittel in der Lage sind, spezifische Wirkungen hervorzubringen.

### 2.1. Kleijnen, Knipschild und ter Riet (1991)<sup>3</sup>

Dieser systematische Review zur Homöopathie wurde 1991, also zu Beginn der Ära der EBM, publiziert. Die Autoren beginnen ihren Artikel mit dem Hinweis auf den Umstand, dass häufig behauptet werde, die Homöopathie sei erstens unplausibel und zweitens nicht mit modernen Methoden (kontrollierte Studien) erforscht. Kleijnen, Knipschild und ter Riet fanden 105 verwertbare Studien, die sie in ihre Analyse einbezogen. Davon untersuchten 14 die klassische Homöopathie mit individueller Arzneiwahl, 58 jeweils die Verordnung eines einzigen homöopathischen Arzneimittels nach klinischer Diagnose (bewährte Indikation), 26 befassten sich mit Kombinationsarzneimitteln und 16 mit Isopathie. Die Studien wurden in einem eigenen Verfahren hinsichtlich ihrer Qualität bewertet und mit Punkten versehen, wobei die Ergebnisse anhand der Punktvorgabe unterschiedlich gewichtet in die Endanalyse eingingen. 81 Studien deuteten auf eine Effektivität der Homöopathie über Placeboeffekte hinaus hin, darunter auch die Mehrzahl derjenigen, die hinsichtlich Randomisation, Verblindung, Patientenzahl und ähnlicher methodologischer Kriterien als qualitativ hochwertig eingestuft wurden (15 von 22). Kleijnen, Knipschild und ter Riet (1991) bemängeln zwar insgesamt, dass viele Studien von eher geringer Qualität seien, stellen aber gleichzeitig fest, dass der Trend zugunsten

---

<sup>1</sup> Vgl. Cochrane (2014)

<sup>2</sup> Vgl. Harbour u. Miller (2001)

<sup>3</sup> Kleijnen, Knipschild u. ter Riet (1991)

der Homöopathie sowohl in denjenigen mit anspruchsvollem Design als auch in den methodisch eher schwachen zu finden sei.

Die Autoren kommen zu folgendem Schluss: "At the moment the evidence of clinical trials is positive but not sufficient to draw definitive conclusions because most trials are of low methodological quality and because of the unknown role of publication bias. This indicates that there is a legitimate case for further evaluation of homoeopathy, but only by means of well performed trials."<sup>4</sup>

## 2.2. Linde et al. (1997)<sup>5</sup>

Unter der Fragestellung, ob die klinische Wirksamkeit der Homöopathie ausschließlich durch Placeboeffekte erklärbar sei, führten Linde et al. (1997) eine in der renommierten Fachzeitschrift *The Lancet* publizierte Meta-Analyse aller placebokontrollierten randomisierten und/oder doppelblinden klinischen Studien zur Homöopathie durch. Von 119 gefundenen Studien enthielten 89 genügend Daten, um in die Meta-Analyse einbezogen zu werden. Diese Subgruppe bewerteten Linde et al. hinsichtlich ihrer methodischen Qualität mittelst eines eigenen Bewertungsverfahrens durch zwei voneinander unabhängige Gutachter, deren Ergebnisse miteinander verglichen wurden. Bei der Beurteilung wurde eine hohe Übereinstimmung erzielt (Interrater-Reliabilität:  $\kappa=0,76$ ). Die durchschnittliche Qualität der analysierten Studien (n=89) im Hinblick auf Randomisation, Doppel-Verblindung, Handhabung von Studienabbrüchen u. ä. betrug 52 % des Maximalwerts auf einer allgemein anerkannten Skala zur Bewertung der Qualität klinischer Studien (Jadad-Score).

In die Analyse gingen 13 Arbeiten zur individualisierenden Einzelmittelhomöopathie (klassische Homöopathie) ein, 49 untersuchten die Verschreibung nach klinischer Diagnose, 20 befassten sich mit homöopathischen Komplexmitteln und 7 mit Isopathie. 22 % der eingeschlossenen Studien untersuchten mittlere Potenzen (nach Definition von Linde et al. D9 – D23 bzw. C5 – C11) und 37 % Hochpotenzen (über D23 bzw. C11, ebenfalls nach Linde et al.), wobei beide Stoffgruppen nach Angabe der Autoren theoretisch zu wenige Moleküle des Ausgangsstoffs enthielten, um irgendeine pharmakologische Aktivität zu entfalten (geschätzte Gesamtkonzentration pro Patient unter  $10^{-13}$  mol/l).

Für die 89 Studien, die in die Meta-Analyse gingen, ergab sich eine signifikante Überlegenheit der Homöopathie gegenüber Placebo (durchschnittliche Odds Ratio 2,45; 95 % Konfidenzintervall 2,05 – 2,93). Für die 26 als methodisch hochwertig eingestuften Untersuchungen berechneten Linde et al. eine geringere, aber immer noch signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo (Odds Ratio 1,66; 95 % Konfidenzintervall 1,33 – 2,08). Dieses Ergebnis erwies sich darüber hinaus in verschiedenen Sensitivitätsanalysen als robust (z. B. nur die qualitativ besten Studien mit vordefinierten Zielparametern, die in der MEDLINE-Datenbank gelistet sind, n=5: Odds Ratio 1,97; 95 % Konfidenzintervall 1,04 – 3,75). Auch eine Korrektur der Resultate aufgrund von potentiellen Fehlern, die durch selektive Berichterstattung (Publication Bias) zustande gekommen sein könnten, brachte die positiven Effekte der Homöopathie nicht zum Verschwinden. Bezogen auf die Ausgangsfragestellung ihrer Meta-Analyse konstatieren die Forscher schlussendlich:

"The results of our meta-analysis are not compatible with the hypothesis that the clinical effects of homoeopathy are completely due to placebo. However, we found insufficient evidence from these studies that homoeopathy is clearly efficacious for any single clinical condition. Further research on homoeopathy is war-ranted provided it is rigorous and systematic."

<sup>4</sup> Kleijnen, Knipschild u. ter Riet (1991)

<sup>5</sup> Linde et al. (1997)

Die Kritik dieser Meta-Analyse richtete sich hauptsächlich auf die Qualität der eingeschlossenen Studien, die Linde et al. (1997) mittelst eines eigenen Systems bewertet und dementsprechend in die Endanalyse eingebracht hatten. Als Reaktion hierauf sichtigten die Autoren das Material nochmals und bildeten Subgruppen in Abhängigkeit vom Jadad-Score, den die Studien erzielten, womit sie einen externen Bewertungsmaßstab einföhrten.<sup>6</sup> Diese Re-Analyse ergab, dass die Überlegenheit der Homöopathie über Placebo teilweise abnahm, wenn Studien höherer Qualität in den Blick genommen wurden, ohne jedoch gänzlich zu verschwinden, und ohne dass diese Korrelation linear gewesen wäre: Die zehn Studien mit dem höchsten Jadad-Score von 5 zeigten einen größeren Effekt der homöopathischen Behandlung als die 19 Studien mit einem Jadad-Score von 3 und die 11 Studien, welche 4 Punkte erreichten. Insgesamt stellte sich heraus, dass Homöopathie in jeder der sechs auf Grundlage des Jadad-Score gebildeten Subgruppen der Placebobehandlung signifikant überlegen war, womit das Argument entkräftet wurde, der Effekt der homöopathischen Behandlung würde umso geringer, je hochwertiger das Studiendesign ist.

### 2.3. Cucherat et al. (2000)<sup>7</sup>

Dieser systematische Review wurde als Teil eines Berichtes für das Europäische Parlament durchgeführt. Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche durch und kontaktierten pharmazeutische Firmen, um randomisierte placebokontrollierte Studien zur Homöopathie zu finden. Es wurden nur Versuche berücksichtigt, in denen Potenzen über C3 verwendet wurden bzw. Präparate, die der Hersteller unter der Bezeichnung „homöopathisch“ führt. Fehlende Verblindung wurde nicht als Ausschlusskriterium gewertet. Berücksichtigt wurden nur Arbeiten, die ein klar definiertes Hauptzielkriterium aufwiesen. Für die Bewertung der Studienqualität wurden zwei Gutachter herangezogen, die im Falle unterschiedlicher Einschätzungen von einem dritten unterstützt wurden. Als statistische Methode für die Meta-Analyse wurde die Ermittlung des durchschnittlichen Signifikanzwertes (p-Wert) gewählt, weil die eingeschlossenen Studien hinsichtlich der behandelten Krankheitszustände, Verschreibungsmethoden und Zielkriterien sehr heterogen waren. Ein kombinierter p-Wert kleiner als 0,05 bedeutet in diesem Fall, dass die Nullhypothese falsch ist und die homöopathische Behandlung sich somit signifikant von Placebo unterscheidet.

Von den 118 gefundenen Studien gingen 16 in die Meta-Analyse ein, weil die übrigen nach Ansicht der Autoren entweder kein klar definiertes Hauptzielkriterium aufwiesen (92,9 %) und/oder methodisch defizitär waren. Eine dieser 16 Arbeiten enthielt insgesamt drei Versuchsgruppen (Standardbehandlung, Homöopathie und Placebo), so dass insgesamt 17 Vergleiche „Homöopathie vs. Kontrolle“ ausgewertet wurden. 11 dieser 17 Studienergebnisse (65 %) lieferten ein Ergebnis zugunsten der Homöopathie, drei deuteten unter dem Signifikanzniveau auf eine Überlegenheit des Placebos hin. Als Gesamtergebnis der Analyse aller Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien ihrer Arbeit genöigten, präsentierten Cucherat et al. somit einen hoch signifikanten durchschnittlichen p-Wert von 0,000036, welcher eine deutliche Wirksamkeit der Homöopathie über Placeboeffekte hinaus demonstriert. Die Autoren schließen eine Verzerrung dieses Ergebnisses durch Publication Bias aus, weil es nach ihren Berechnungen 155 fiktiver Studien mit negativem bzw. nicht signifikantem Ergebnis bedürft hätte, um den kombinierten p-Wert ihrer Meta-Analyse auf über 0,05 zu heben. Eine Subgruppenanalyse ergab allerdings, dass das Signifikanzniveau bei einer Auswertung nur derjenigen Studien, welche eine Abbrecherquote (Drop-Out) von weniger als 5 % aufweisen (n=5), nicht erreicht wird (p=0,082). Cucherat et al. konstatieren aufgrund dieser Feststellung:

<sup>6</sup> Linde et al. (1999)

<sup>7</sup> Cucherat et al. (2000)

"There is some evidence that homeopathic treatments are more effective than placebo; however, the strength of this evidence is low because of the low methodological quality of the trials. Studies of high methodological quality were more likely to be negative than the lower quality studies."<sup>8</sup>

Diese verhaltene Gesamteinschätzung beruht auf der Definition von „methodologischer Qualität“ (methodological quality), welche sich im vorliegenden Fall in erheblichem Ausmaß auf die Größe des Drop-Out stützt. Die Verwendung desselben als hauptsächlicher Kennzahl für die Studienqualität ist allerdings fragwürdig. Denn entscheidend für die Zuverlässigkeit des Ergebnisses einer Studie ist nicht primär die Anzahl an Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbricht, sondern eher die Gesamtfallzahl, die korrekte Zufallsverteilung der Probanden auf die Versuchsgruppen, die Verblindung von Patienten und Prüfärzten etc. Aber auch hinsichtlich der Abbruchquote ist hauptsächlich die statistische Methode, die verwendet wird, um den hieraus resultierenden Datenverlust zu kompensieren, für die Studienqualität relevant.<sup>9</sup> Hierfür existieren verschiedene Ansätze, von denen einige dazu geeignet sind, Drop-Out-Raten von deutlich über 5 % handhabbar zu machen.<sup>10</sup> Die entsprechenden Verfahren sind in der Epidemiologie gängige Praxis, und das von Cucherat et al. gewählte Kriterium zur Bewertung der Studienqualität im Rahmen ihrer Meta-Analyse samt der hieraus abgeleiteten Einschränkung der Schlussfolgerung ihrer Meta-Analyse ist daher aus methodologischer Sicht sehr ungewöhnlich.

## 2.4. Shang et al. (2005)<sup>11</sup>

Diese in der renommierten Fachzeitschrift *The Lancet* publizierte Arbeit hat wohl das meiste Medienecho von allen wissenschaftlichen Arbeiten zur Homöopathie ausgelöst. Die Redaktion des *Lancet* flankierte den Artikel mit einem Editorial, welches „Das Ende der Homöopathie“<sup>12</sup> verkündete.

Shang et al. (2005) bezogen sich auf nahezu denselben Datenpool wie seinerzeit Linde et al. (1997), in die Endanalyse gingen jedoch bloß 8 von zunächst 110 untersuchten Arbeiten ein. Diese 8 Studien wurden als größte aus einem Pool von zunächst 21 ausgewählt, die eine hohe methodische Qualität aufwiesen. Die kombinierte Odds Ratio dieser Homöopathiestudien betrug 0,88 (95 % Konfidenzintervall 0,65-1,19). Zum Vergleich wählten die Autoren zunächst 110 Studien aus dem Bereich der konventionellen Medizin aus einer Cochrane-Datenbank aus, von denen 6 in die Endanalyse eingeflossene qualitativ hochwertige Studien eine kombinierte Odds Ratio von 0,58 (95 % Konfidenzintervall 0,39-0,85) aufwiesen. Shang et al. schlussfolgerten:

"Biases are present in placebo-controlled trials of both homoeopathy and conventional medicine. When account was taken for these biases in the analysis, there was weak evidence for a specific effect of homoeopathic remedies, but strong evidence for specific effects of conventional interventions. This finding is compatible with the notion that the clinical effects of homoeopathy are placebo effects."<sup>13</sup>

Diese Meta-Analyse wurde von verschiedenen Autoren mit kritischen Kommentaren bedacht, die mehrere signifikante Schwächen der Arbeit aufzeigten:

---

<sup>8</sup> Cucherat et al. (2000)

<sup>9</sup> Vgl. Sakpal (2010)

<sup>10</sup> Vgl. EMA (2010)

<sup>11</sup> Shang et al. (2005)

<sup>12</sup> The Lancet (2005)

<sup>13</sup> Shang et al. (2005)

Fisher<sup>14</sup> moniert die Intransparenz der Studienauswahl, insofern die Ursprungspublikation von Shang et al. (2005) keine Angaben darüber enthielt, welche 8 Studien letztendlich ausgewertet wurden. Dieser Umstand stelle eine eklatante Abweichung von den wissenschaftlichen Standards für Meta-Analysen dar, wie sie in der QUORUM-Richtlinie niedergelegt sind.<sup>15</sup> Diese Richtlinie fordert u. a., dass alle für eine Arbeit in den Blick genommenen Studien, sowohl die letztendlich ausgewerteten als auch die von der Endanalyse ausgeschlossenen, nebst den Kriterien dieses Selektionsprozesses detailliert dargestellt werden, damit die Ergebnisse einer Meta-Analyse sowie der Weg, auf dem man zu ihnen gelangt, nachvollziehbar sind. Obwohl sich dieses Vorgehen für jede wissenschaftliche Veröffentlichung von selbst versteht, ist laut Fisher (2006) ein akribisches Einhalten dieser Standards insbesondere von Arbeiten, die weitreichende, definitive Schlussfolgerungen enthalten, wie dies bei Shang et al. (2005) der Fall ist, zu fordern.

Des Weiteren zweifelt Fisher die Passgenauigkeit der 110 Studien zur konventionellen Medizin gegenüber denjenigen zur Homöopathie an. Letztere sind im Durchschnitt von deutlich höherer Qualität gewesen, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses abnehme. Außerdem hätten Shang et al. es versäumt, Sensitivitätsanalysen vorzunehmen, aufgrund derer man hätte ersehen können, inwieweit das negative Ergebnis von der Studienauswahl abhängt.<sup>16</sup> Eine ähnliche Auffassung vertreten Rutten und Stolper (2008):

“Re-analysis of Shang’s post-publication data did not support the conclusion that homeopathy is a placebo effect. The conclusion that homeopathy is and that conventional is not a placebo effect was not based on comparative analysis and not justified because of heterogeneity and lack of sensitivity analysis.”<sup>17</sup>

Eine solche ausführliche Sensitivitätsanalyse lieferten daher Lütke und Rutten (2008), nachdem bekannt geworden war, welche 8 Studien zu dem präsentierten Resultat geführt hatten. Es stellte sich heraus, dass die Auswertung der 21 qualitativ hochwertigen Studien aus dem Pool von Shang et al. (2005) eine signifikante Überlegenheit der Homöopathie gegenüber Placebo demonstriert. Das negative Ergebnis, das die Autoren schlussendlich präsentieren, hängt maßgeblich von einer einzigen großen Studie ab, die die Wirksamkeit eines homöopathischen Mittels zur Prävention von Muskelkater untersucht.<sup>18</sup>

Ein weiterer Schwachpunkt der Meta-Analyse von Shang et al. ist die Heterogenität der sehr wenigen ausgewählten Studien im Zusammenhang mit der globalen Aussage, die aus ihnen abgeleitet wird. Die Autoren haben Untersuchungen zur Wirksamkeit potenziertter Arzneimittel bei der Vorbeugung von Erkältungen, der Behandlung von Warzen, zur Prävention von Muskelkater und zur Therapie von Migräne, Durchfallerkrankungen bei Kindern sowie schweren Hirnverletzungen in nur jeweils einer Studie gemeinsam ausgewertet. Dies ist ein Verfahren, bei dem man die Möglichkeit in Betracht ziehen sollte, dass Homöopathie ein für bestimmte Indikationen wirksames Therapieverfahren darstellt, für andere hingegen nicht. Würde man in der konventionellen Medizin 3 eindeutig negative Studien zur Behandlung von Krebs, Weichteilverletzungen und Rheuma mit bestimmten Arzneimitteln mit einer schwach positiven zur Behandlung von Kopfschmerzen durch Aspirin im Rahmen einer Meta-Analyse kombinieren, wäre deren negatives Ergebnis tendenziell nicht dazu geeignet, auf die generelle Nicht-Wirksamkeit aller konventionellen pharmakologischen Interventionen zu schließen.

---

<sup>14</sup> Fisher (2006)

<sup>15</sup> Moher (1999)

<sup>16</sup> Vgl. Fisher (2006)

<sup>17</sup> Rutten u. Stolper (2008)

<sup>18</sup> Vickers et al. (1998)

Vielen der dargestellten Kritikpunkte schlossen sich auch Linde, der Autor der ersten großen Meta-Analyse zur Homöopathie, die ebenfalls im *Lancet* publiziert worden war, sowie weitere Experten auf dem Gebiet der Forschung zur Komplementärmedizin an.<sup>19</sup> Insgesamt muss festgestellt werden, dass die Arbeit von Shang und Kollegen deutliche methodische Schwächen aufweist, und dass ihre Schlussfolgerung auf einer relativ kleinen Anzahl von Studien basiert, die nach fragwürdigen Gesichtspunkten ausgewählt worden sind.

## 2.5. Mathie et al. (2014)

Die neuste Meta-Analyse zur Homöopathie stammt von Mathie und Kollegen aus dem Jahr 2014. Eingeschlossen wurden in diese Arbeit ausschließlich Studien, deren Therapiemodus sich als „individualisierte Homöopathie“ klassifizieren ließ. Hintergrund dieses Vorgehens ist, dass die Autoren von der Annahme ausgehen, dass die Verschreibung potenziertes Arzneimittel nicht zwangsläufig als hinreichendes Kriterium dafür gedeutet werden könne, es mit einem einzigen kohärenten Behandlungsverfahren zu tun zu haben. Klinische Homöopathie, Komplexmittelhomöopathie, Isopathie u. ä. unterschieden sich zumindest insofern vom individualisierten Ansatz der klassischen Homöopathie, als dass letztere regelmäßig deutlich längere Anamnesezeiten involviere. Dieser Umstand könne einen gewichtigen Unterschied zu den übrigen Verschreibungsformen begründen.

Mathie et al. begeben sich somit einen ersten Schritt weg vom Konzept der globalen Meta-Analyse, welche versucht, die Frage zu beantworten, ob jedwedes Verfahren, das sich unter den Oberbegriff Homöopathie subsumieren lässt, wirksam ist. Dieses Vorgehen ermöglicht einen differenzierteren Blick auf einen Teil der vorhandenen Daten als manche Vorgängerarbeiten, wenn auch bereits Linde et al. (1997) Subgruppenanalysen vorgenommen haben, die sich auf unterschiedliche Verschreibungsmodi potenziertes Arzneimittel beziehen.

Doch nicht nur die Beschränkung auf 32 Studien, welche individualisierte Homöopathie untersuchen, kennzeichnet die Meta-Analyse von Mathie et al. Auch das Qualitäts-Assessment der einzelnen Arbeiten mittelst Bewertung des Verzerrungsrisikos durch ein Werkzeug der Cochrane Collaboration<sup>20</sup> stellt ein Novum dar. Deren methodische Vorgaben repräsentieren den State of the Art der EBM, vor allem im Hinblick auf systematische Reviews und Meta-Analysen, so dass Mathie et al. sich mit ihrem Vorgehen methodologisch auf der Höhe der Zeit befinden.

Von den 32 eingeschlossenen Arbeiten boten 22 genügend Daten, um in die Endanalyse aufgenommen zu werden. Diese Studien lieferten ein signifikant positives Ergebnis für die Homöopathie (OR 1,53; Konfidenzintervall 95 % 1,22 – 1,91). Die Bewertung des vorgefundenen Studienmaterials in Bezug auf die sieben Aspekte (Domänen) der methodologischen Qualität (Verblindung, Randomisation, selektive Berichterstattung etc.) entsprechend den Cochrane-Kriterien allerdings führte bei Mathie et al. (2014) dazu, dass lediglich drei Arbeiten als zuverlässig eingestuft wurden. Die kombinierte Odds Ratio dieser Publikationen lag mit 1,98 (95 % Konfidenzintervall 1,16 – 3,38) zwar höher als der Durchschnitt, jedoch ist die Datenbasis durch den Ausschluss eines Großteils des vorgefundenen Materials so schmal, dass die Autoren konstatieren: „Though our conclusions can be made most securely from three trials with reliable evidence, this sub-set of studies is too small to enable a decisive answer to our tested hypothesis.“<sup>21</sup>

Die Hauptresultate der Meta-Analyse von Mathie et al. decken sich nach deren Einschätzung mit denjenigen vergleichbarer Vorgängerarbeiten: Es sind (kleine) spezifische Effekte der

<sup>19</sup> Vgl. Linde u. Jonas (2005) sowie Bell et al. (2005)

<sup>20</sup> Higgins u. Altman (2011)

<sup>21</sup> Mathie et al. (2014)

homöopathischen Behandlung erkennbar. Diese sind robust, insofern Sensitivitätsanalysen für verschiedene Subgruppen der analysierten Studien ähnliche Effektstärken erkennen lassen. Die Qualität der vorgefundenen Evidenz wird insgesamt als niedrig oder unklar eingestuft, so dass keine abschließenden Aussagen möglich seien. In der Konsequenz werden mehr qualitativ hochwertige RCTs zur individualisierten Homöopathie gefordert, um zuverlässige Aussagen treffen zu können.<sup>22</sup>

### 3. Fazit

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der bis dato publizierten maßgeblichen Meta-Analysen zur Homöopathie, dass in vier von fünf Fällen tendenziell eine spezifische Wirksamkeit potenziert Arzneimittel über Placebo hinaus erkennbar ist. Das Gesamtergebnis fällt jeweils nur dann negativ aus (Homöopathie = Placebo), wenn der größte Teil (90–95 %)<sup>23</sup> der vorliegenden Daten von der Auswertung ausgeschlossen wird und/oder fragwürdige statistische Methoden angewandt werden. Hierbei werden jeweils Maßnahmen ergriffen, die nicht den üblichen wissenschaftlichen Standards entsprechen, insofern die intendierte Steigerung der Erkenntnissicherheit durch das Ausschließen von Studien mit bestimmten Merkmalen nicht in angemessenem Verhältnis zur in Kauf genommenen Schmälerung der Datenbasis steht (beispielsweise Drop-Out-Rate < 10 %=9 Studien vs. Drop-Out-Rate < 5 %=5 Studien; s. o.).<sup>24</sup>

Eine Ausnahme bildet hierbei die neuste Arbeit von Mathie et al. (2014): Sie stuft ebenfalls einen Großteil der vorgefundenen Daten als (relativ) unzuverlässig ein. Die Autoren beziehen sich hierbei jedoch auf anerkannte Standardprozeduren, und ihre Arbeit weist ein für die Homöopathie positives Ergebnis auf. Die einzige Arbeit, welche zu dem Endresultat gelangt, die klinischen Effekte der Homöopathie seien restlos durch Placebowirkungen erklärbar,<sup>25</sup> weist aus methodologischer Sicht erhebliche Mängel auf.

In der Homöopathieforschung scheint die Bewertung von Daten aufgrund der (In-)Kompatibilität mit bestimmten theoretischen Vorannahmen eine wichtige Rolle zu spielen. Dieses Phänomen wird wissenschaftstheoretisch unter dem Begriff der Plausibilitäts-Verzerrung (Plausibility-Bias) diskutiert.<sup>26</sup> Hahn (2013) etwa analysiert die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien im Rahmen von Meta-Analysen zur Homöopathie mit einer negativen oder indifferenten Tendenz und zeigt u. a. anhand statistischer Überlegungen auf, dass sie wahrscheinlich nachträglich formuliert wurden. Er vermutet, dass dieses methodische Vorgehen ideologisch motiviert ist, was dem wissenschaftlichen Anspruch der EBM diametral entgegengesetzt wäre.<sup>27</sup>

Die Autoren der in den Blick genommenen Publikationen stimmen allerdings mehr oder weniger darin überein, dass die Evidenzlage keine definitiven Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit potenziert Arzneimittel bei einzelnen Erkrankungen zulässt. Denn es mangelt an unabhängigen Replikationen hochwertiger randomisierter, placebokontrollierter Doppelblindstudien zu ein und derselben Indikation.

Diese Feststellung weist in Verbindung mit weiteren Überlegungen möglicherweise einen Weg für die Zukunft der Homöopathieforschung: Aus dieser Perspektive sinnvoll wäre die Evaluation des vorhandenen Datenmaterials unter Gesichtspunkten der Modellvalidität sowie die hieraus sich

---

<sup>22</sup> Ebd.

<sup>23</sup> Vgl. Hahn (2013)

<sup>24</sup> Vgl. Cucherat et al. (2000)

<sup>25</sup> Shang et al. (2005)

<sup>26</sup> Rutten et al. (2013)

<sup>27</sup> Vgl. Hahn (2013)

ergebende Planung neuer, aufeinander abgestimmter Studien. Der Weg hierzu könnte über Meta-Analysen führen, die differenzierter als bisher einzelne Verschreibungsmodi und/oder vor allem Indikationen für die homöopathische Behandlung in den Blick nehmen. Neue Erkenntnisse könnten außerdem Übersichtsarbeiten bieten, die bislang unberücksichtigtes Material, beispielsweise auch Beobachtungsstudien, mit einbeziehen und auf dieser Grundlage ein umfassenderes Bild der Evidenzlage zur Homöopathie böten.

## Referenzen

- Bell I.R., Belon P., Bolognani, F. et al. (2005): Letter to the Editor: Are the Clinical Effects of Homeopathy Placebo Effects? In: *The Lancet*, 366, 2082.
- Das Deutsche Cochrane Zentrum (2014): Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme). <http://www.cochrane.de/de/evidenz-empfehlung>
- Cucherat, M., Haugh, M.C., Gooch, M. & Boissel, J. P. (2000): Evidence of Clinical Efficacy of Homeopathy. A Meta-Analysis of Clinical Trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. In: *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56 (1), 27–33.
- Egger, M., Smith, G.D., Schneider, M. & Minder, C. (1997). Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test. In: *British Medical Journal*, 15(7109), 624–634.
- European Medicines Agency (2010): Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1.  
[[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/09/WC500096793.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf); abgerufen am 17.12.2015]
- Ernst, E. & Pittler, M.H. (2000): Re-Analysis of Previous Meta-Analysis of Clinical Trials of Homeopathy. In: *Journal of Clinical Epidemiology*, 53 (11), 1188.
- Evidence Based Medicine Working Group (1992): Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. In: *Journal of the American Medical Association*, 286, 2420-2425.
- Fisher, P. (2006): Homeopathy and The Lancet. In: *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 3(1), 145–147.
- Hahn, R. G. (2013): Homeopathy: Meta-Analyses of Pooled Clinical Data. In: *Forschende Komplementärmedizin*, 20 (5), 376–381.
- Higgins, J.P.T., Altman, D.G. (2011): Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0. Edited by: Higgins, J.P.T. & Green, S. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Kleijnen, J., Knipschild, P., ter Riet, G. (1991): Clinical Trials of Homoeopathy. In: *British Medical Journal*, 302 (6772), 316–323.
- Linde, K. & Jonas, W. (2006): Are the Clinical Effects of Homoeopathy Placebo Effects? In: *The Lancet*, 366 (9503), 2081–2082.
- Linde, K. & Melchart, D. (1998): Randomized Controlled Trials in Individualized Homeopathy: A State-of-the-Art Review. In: *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 4, 371–388.
- Linde, K., Clausius, N., Ramirez, G., Melchart, D., Eitel, F., Hedges, L.V. & Jonas, W.B. (1997): Are the Clinical Effects of Homoeopathy Placebo Effects? A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. In: *The Lancet*, 350 (9081), 834–843.
- Linde, K., Scholz, M., Ramirez, G., Clausius, N., Melchart, D. & Jonas, W.B. (1999): Impact of Study Quality on Outcome in Placebo-Controlled Trials of Homeopathy. In: *Journal of Clinical Epidemiology*, 52, 631–636.
- Lüdtke, R. & Rutten A.L. (2008): The Conclusions on the Effectiveness of Homeopathy Highly Depend on the Set of Analyzed Trials. In: *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(12), 1197–204.
- Mathie, R.T., Lloyd, S.M., Legg, L.A., Clausen, J., Moss, S., Davidson, J.R.T., Ford, I. (2014): Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: Systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2014, 3:142 doi:10.1186/2046-4053-3-142
- Moher D., Cook, D.J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D. & Stroup, D.F. (QUORUM Group) (1999): Improving the Quality of Reports of Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials: The QUORUM Statement. In: *The Lancet*, 354, 1896–1900.



- Peters, D. (2005): Shang et al. Carelessness, Collusion, or Conspiracy? In: *Journal of Alternative Complementary Medicine*, 11 (5), 779–780.
- Rutten, L., Mathie, R.T., Fisher, P., Goossens, M. & Wassenhoven, M. van (2013): Plausibility and Evidence: The Case of Homeopathy. In: *Medicine, Health Care and Philosophy*, 16 (3), 525–532.
- Rutten, A.L.B. & Stolper, C.F (2008): The 2005 Meta-Analysis of Homeopathy: The Importance of Post-publication Data. In: *Homeopathy*, 97 (4), 169–177.
- Sakpal, T.V. (2010): Sample Size Estimation in Clinical Trial. *Perspectives on Clinical Research*, 1(2): 67–69.
- Shang, A. et al. (2005): Are the Clinical Effects of Homoeopathy Placebo Effects? Comparative Study of Placebo-controlled Trials of Homoeopathy and Allopathy. In: *The Lancet*, 366 (9487), 726–732.
- The Lancet (2005): The End of Homoeopathy. In: *The Lancet* 366 (9487), 690.
- Vickers, A.J., Fisher, P., Smith, C., Wyllie, S.E. & Rees, R. (1998): Homeopathic Arnica 30x Is Ineffective for Muscle Soreness After Long-distance Running: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. In: *The Clinical Journal of Pain*, 14 (3), 227–231.



# Stand der Grundlagenforschung in der Homöopathie

Stephan Baumgartner

---

Die Homöopathie basiert auf drei Säulen: den Arzneimittelprüfungen am Gesunden, dem Simile-Prinzip und dem Potenzierungsverfahren. Die Grundlagenforschung in der Homöopathie beschäftigt sich mit der wissenschaftlichen Evidenz für das Simile-Prinzip und der Potenzierung als pharmazeutischem Verfahren.

Die Kritik an der Homöopathie konzentriert sich in erster Linie auf die Potenzierung, da es aus naturwissenschaftlich-pharmazeutischer Sicht verschiedene Argumente gibt, welche die Sinnhaftigkeit dieses Verfahrens in Frage stellen. Hierzu gehören unter anderem:

- Der Gehalt an Wirkstoffen nimmt beim Potenzieren im Wesentlichen exponentiell ab. Für einfache anorganische Verbindungen (wie z. B. Calcium, Natrium, Silicium u. a. m.) können ab der Ubiquitargrenze (ppm-ppb je nach eingesetztem Material) keine tieferen Verdünnungen hergestellt werden, was in der Praxis etwa einer D6–D9 entspricht. Für Extrakte aus Pflanzen und Tieren ist davon auszugehen, dass ab einer Potenzstufe, welche in Bezug auf ihren Verdünnungsgrad der inversen Avogadrozahl entspricht (ca. D24), die Wahrscheinlichkeit rasch gegen Null geht, auch nur ein einziges Molekül der Ausgangssubstanz in der potenzierten Arznei wiederzufinden. Aus diesem Grund wird eine spezifische Arzneimittelwirkung potenziertem Präparate in höheren Potenzen in Frage gestellt.
- Bei tieferen Potenzen (bis ca. D6/D9) kann der stoffliche Gehalt von der nominell erwarteten Konzentration deutlich abweichen, dies etwa aufgrund von geringer Löslichkeit in Wasser (z. B. bei Metallen) oder aufgrund von Adsorption an Gefäßwände bzw. von Rücklösung aus denselben. Dies führt aus naturwissenschaftlich-pharmazeutischer Sicht zu undefinierten Konzentrationen in potenzierten Arzneimitteln.

## Ziele der Grundlagenforschung in der Homöopathie

In der Reaktion auf das Spezifitätsargument hat sich die präklinische Forschung an potenzierten Arzneimitteln in den letzten Jahrzehnten in erster Linie mit der Frage der Existenz möglicher spezifischer Wirkungen höher potenziertem Arzneimittel in biologischen Modellen beschäftigt. Letztere Frage hat sich vor dem Hintergrund von Schwierigkeiten in der Reproduzierbarkeit erzielter Resultate (1) in den letzten 20 Jahren in die Frage der Entwicklung angepasster wissenschaftlicher Methoden weiterentwickelt: Methoden, welche dem Untersuchungsgegenstand in seinen spezifischen Eigenschaften und Wirkungen möglichst gerecht werden sollen – dies auch, um möglichst reproduzierbare Resultate zu erhalten (2). Eine weitere Fragestellung bestand in der Bestimmung des Zusammenhanges von Potenzstufe und Effekt, d. h. in der Bestimmung des Dosis-Wirkungs-Zusammenhanges. Erst wenige Studien beschäftigten sich mit der Frage pharmazeutischer Optimierung (z. B. Anzahl Schüttelschläge beim Potenzieren) oder der Frage der Stabilität potenziertem Arzneien gegenüber Umwelteinflüssen. Im Hinblick auf eine Identifizierung des

pharmazeutischen Wirkprinzips wurden zudem Studien durchgeführt, um eventuell vorhandene spezifische physikochemische Eigenschaften in potenzierten Präparaten zu bestimmen.

## Modelle und Methoden der homöopathischen Grundlagenforschung

Die wissenschaftliche Fachliteratur zur präklinischen Forschung an potenzierten Präparaten wird umfassend in der Datenbank HomBRex dokumentiert (3). 2013 enthielt diese Datenbank Einträge zu 1.868 experimentellen Untersuchungen in 1.383 Publikationen (3). Es lassen sich vier große präklinische Forschungsbereiche zu potenzierten Präparaten unterscheiden: (A) physikochemische Untersuchungen, (B) *in vitro* Assays (Zellkulturen, Mikroorganismen), (C) Bioassays mit Pflanzen und (D) Tierversuche, wobei letztere mehr als 50 % aller Untersuchungen darstellen (4).

Die Forschung zu physikochemischen Untersuchungen potenziertter Präparate wurde zuletzt 2003 in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst (5). In 44 Publikationen wurden Resultate von 36 Experimenten dargestellt. Die Messmethoden wurden in sechs Bereiche gegliedert: Elektrische Impedanz, Elektrochemie, Spektroskopie, Nukleare Magnetresonanz, Raman-Spektroskopie und Methoden unbekanntem Prinzips (sog. Black-Box-Methoden). Die Hälfte der Untersuchungen wurde im Bereich Nukleare Magnetresonanz durchgeführt, in dem auch über verschiedene Studien hinweg reproduzierbare Resultate erzielt wurden. Gemäß der derzeitigen Datenlage gibt es keine empirischen Hinweise auf stabile Wassercluster in potenzierten Arzneien (6, 7), welche als Träger einer möglichen Arzneimittelinformation hypothetisch gefordert wurden (8). In mehreren unabhängigen Untersuchungen mittels NMR-Relaxationszeitmessungen (T1/T2) ergaben sich jedoch deutliche und konsistente Unterschiede zwischen potenzierten Silicea-Präparaten und entsprechend verschüttelten Kontrollen, welche als Modifikation der Wassermoleküldynamik interpretiert wurden (9). Auch mittels UV-Spektroskopie wurden konsistente Unterschiede zwischen potenzierten Substanzen und entsprechenden Kontrollen identifiziert (10). Ein theoretisches Modell, welches diese Modifikationen als Träger von spezifischen Arzneimittelwirkungen interpretiert, steht jedoch noch aus (9). Seit dem Jahr 2000 hat die physikochemische Forschung zu potenzierten Arzneien einen deutlichen Aufschwung erlebt. So wurden Ende 2015 im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit mehr als 150 Fachpublikationen identifiziert, welche derzeit von einer internationalen Arbeitsgruppe inhaltlich evaluiert werden. Das Forschungsgebiet ist vom Einsatz vieler unterschiedlicher Methoden gekennzeichnet, welche zum Teil nur in einzelnen Untersuchungen eingesetzt und oft nicht repliziert wurden, wie z. B. die Untersuchung auf Nanopartikel (11) oder der Reaktivität von Farbstoffen (12).

Die Forschung zu potenzierten Präparaten mittels *in vitro* Assays wurde zuletzt 2007 zusammenfassend dargestellt (13). Die evaluierten 67 experimentellen Untersuchungen lassen sich gliedern in zellfreie Systeme (z. B. enzymatische Modelle), Zellkulturen und Modelle mit Zellen aus Spenderblut. Unter den Letzteren machen die Untersuchungen mit humanen basophilen Granulozyten einen beträchtlichen Anteil (42 %) aller Experimente aus. Das am häufigsten eingesetzte Modell ist die Hemmung der basophilen Degranulation durch Potenzen von Histamin. Hier liegen einige Replikationsstudien sowie eine Multicenter-Studie vor (14). Bei den Untersuchungen mit humanen basophilen Granulozyten fällt auf, dass sich in verschiedenen unabhängigen Untersuchungen Effekte auch von Hochpotenzen (jenseits der inversen Avogadrozahl) beobachten ließen. Das Muster der aktiven und inaktiven Potenzstufen innerhalb einer gegebenen Abfolge von Potenzen (die „Potenzkurve“) unterschied sich jedoch für jede Untersuchung (15), sowohl zwischen verschiedenen Laboratorien als auch bei Wiederholung innerhalb desselben Labors (16). Da die basophilen Zellen jeweils von unterschiedlichen Blutspendern stammten, ist eine Abhängigkeit der Resultate vom individuellen Donor denkbar, bis dato aber noch nicht empirisch nachgewiesen.

Bioassays mit Pflanzen stellen das dritte Forschungsgebiet zu Wirkung und Wirksamkeit potenziierter Substanzen dar. Der Forschungsstand wurde hier zuletzt 2009/2011 systematisch aufgearbeitet (17-19). In den drei Hauptgebieten Bioassays mit gesunden Pflanzen, Intoxikationsmodelle und phytopathologische Untersuchungen wurden insgesamt 167 experimentelle Studien in 157 Publikationen identifiziert – hiervon erfüllten 48 höhere Qualitätsmaßstäbe und wurden in eine vertiefte Analyse aufgenommen (20). Der am häufigsten eingesetzte Testorganismus war Weizen, gefolgt von Wasserlinsen und Erbsen, der meistverwendete Stressor war Arsen. Als potenzierte Substanz fand Silbernitrat am häufigsten Verwendung, gefolgt von Arsen und Gibberellin. In verschiedenen Untersuchungen wurden spezifische Auswirkungen auch von Potenzen jenseits der inversen Avogadrozahl beobachtet. In den Modellen, welche kontinuierliche Serien von Potenzen (Potenzreihen) untersuchten, wurde in allen Fällen ein diskontinuierlicher Zusammenhang von Effekt und Potenzstufe beobachtet, d. h. wirksame und unwirksame Potenzen wechselten sich nach einer bestimmten, aber je nach Untersuchung unterschiedlicher Reihenfolge ab.

Zum vierten großen Forschungsbereich, den Tierversuchen, gibt aus jüngster Zeit nur kursorisch-deskriptive oder zeitlich bzw. thematisch eingeschränkte Übersichtsarbeiten, dies wohl aufgrund der hohen Gesamtzahl an wissenschaftlichen Arbeiten (4). Die Versuche wurden mehrheitlich entweder mit Ratten (35 %) oder mit Mäusen (29 %) durchgeführt (4). Die eingesetzten Forschungsansätze wurden exemplarisch am Beispiel der Ratte kategorisiert (21). In den meisten Experimenten wurde in den Tieren ein definierter Krankheitszustand künstlich induziert, in der Mehrzahl der Fälle handelte sich um Vergiftungen (z. B. durch Arsen, Blei,  $\text{CCl}_4$  o. ä.), Induktion von Verhaltensstörungen (z. B. durch Ethanol, Koffein u. a.), Entzündungsmodelle (z. B. durch Carrageen) oder induzierte hormonale Störungen. Die Tiere wurden dann entweder prophylaktisch oder kurativ mit potenzierten Arzneimitteln behandelt (vor bzw. nach der Induktion des Krankheitszustandes). Zu den Studien aus dem Bereich der experimentellen Toxikologie liegt ein systematischer Review über 105 Publikationen vor (22). 26 Studien konnten in eine quantitative Meta-Analyse eingeschlossen werden, im Durchschnitt ergab sich ein Schutzindex von 19.7 % für die untersuchten Indikationen (Überlebensrate, Ausscheidung von Toxinen) durch die Applikation von potenzierten Substanzen, die nach isopathischem Prinzip ausgewählt wurden. Neben den künstlich induzierten Krankheitsmodellen gibt es zwei weitere Modellcluster, in denen die Wirkung potenzierten Stoffe untersucht wurde: Entwicklungsmodelle und Tierverhaltensmodelle. Im Bereich der Entwicklungsmodelle wurde insbesondere mit einem Amphibienmodell wiederholt gearbeitet, in dem die Wirkung von Thyroxin D30 auf die Metamorphose von *Rana temporaria* untersucht wurde. Der hemmende Effekt von Thyroxin D30 auf die Metamorphose wurde in einer Meta-Analyse von 26 Studien als signifikant beurteilt. Der Effekt scheint zudem recht robust zu sein, da sowohl die interne als auch die externe Reproduzierbarkeit positiv beurteilt wurde (23). Eine neuere Übersichtsarbeit zu Tierverhaltensmodellen identifizierte 18 Publikationen, die eine breite Palette an Modellen und Methoden abdeckten (24). Ein Schwerpunkt ergab sich für die potenzierten Arzneien *Ignatia*, *Gelsemium* und *Chamomilla*. Potenzierte *Gelsemium*-Präparate ergaben in einer Reihe von Untersuchungen hochsignifikante Effekte in Verhaltensversuchen mit Mäusen, die in derselben Größenordnung lagen wie konventionelle Psychopharmaka in stofflicher Dosierung (24).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die präklinische Forschung zu potenzierten Präparaten durch eine große Vielfalt an Methoden und untersuchten potenzierten Arzneien gekennzeichnet ist. Unter der großen Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen befinden sich auch viele qualitativ hochwertige Studien, welche eine empirische Evidenz für spezifische Effekte auch hochverdünnter potenzierten Präparate aufzeigen.

## **Forschung zum Dosis-Wirkungs-Zusammenhang**

Das empirisch am besten etablierte Resultat im Bereich der präklinischen Forschung zu potenzierten Präparaten ist das Phänomen des nichtlinearen Zusammenhangs zwischen Effekt und Potenzstufe. In meines Wissens jeder präklinischen Untersuchung, welche mehrere Potenzstufen derselben Substanz untersuchte, wurden wirksame und unwirksame Potenzstufen beobachtet, welche nach einem bestimmten Muster (nach Kolisko (25) „Potenzkurve“ genannt) aufeinander folgen (17-19, 24). Diese Muster sind in der Regel innerhalb einer Untersuchungsreihe stabil (26-28), können sich aber im Laufe der Zeit auch verändern (28) oder zwischen unabhängigen Labors unterscheiden (14, 16). Bis dato wurde noch keine Potenzkurve identifiziert, welche sich entweder für die untersuchte potenzierte Substanz, die experimentelle Methode oder eine Kombination von Substanz und Methode als stabil erwies. Ob dies an noch nicht identifizierten Einflussfaktoren liegt oder ob es sich hierbei um ein Phänomen handelt, welches der Wirkung potenziertter Arzneien inhärent ist, kann im Moment noch nicht beantwortet werden.

## **Forschung zum Simile-Prinzip**

Das Simile-Prinzip wurde im Vergleich zum Potenzierungsverfahren weitaus weniger intensiv untersucht: Der aktuelle Stand der Forschung wurde zuletzt im Jahr 2011 zusammengefasst (29). Im Rahmen der Forschung zur Hormesis wurde deutlich, dass niedrige Dosierungen von Stressoren, welche vor oder nach einer akut schädlichen höheren Dosis desselben Stressors verabreicht wurden, diese schädlichen Wirkungen abmildern können, sowohl im klinischen als auch im präklinischen Bereich (29). Im Kontext der Homöopathie kann dies als empirische Evidenz für das isopathische Prinzip („Gleiches mit Gleichem“ behandeln) angesehen werden. Die beste empirische Evidenz für eine Anwendbarkeit des Simile-Prinzips („Ähnliches mit Ähnlichem“ behandeln) im Bereich der präklinischen Forschung ergab sich für Zellkulturuntersuchungen einer holländischen Arbeitsgruppe. In diesen Untersuchungen wurden Zellen zuerst mit einem Hitzeschock gestresst. Eine Nachbehandlung mit tiefen Dosen einer Reihe verschiedener Stressoren ergab eine umso bessere Überlebensrate, je ähnlicher der jeweilige Stressor dem Hitzeschock in Bezug auf das Spektrum der gebildeten Proteine war (30).

## **Forschung zum biologischen Wirkprinzip**

Eine mögliche Ursache für Schwierigkeiten mit der Reproduzierbarkeit von Resultaten aus der Forschung an potenzierten Substanzen könnte darin bestehen, dass die experimentellen Systeme und/oder die erfassten Messgrößen der Wirkungsart potenziertter Substanzen nicht adäquat sind. So wurde beispielsweise die Hypothese aufgestellt, dass die Wirkung von potenzierten Stoffen nicht primär darin besteht, eine bestimmte Wirkung in einer bestimmten Richtung (unabhängig vom System und seinem Zustand) hervorzubringen, sondern dass die Wirkung darin besteht, dass potenzierte Stoffe ausgleichend wirken bzw. die Homöostase fördern. In eine experimentelle Sprache übersetzt bedeutete dies, dass nicht primär Wirkungen auf den Mittelwert eines Kollektivs zu erwarten wären, welcher reproduzierbar in eine bestimmte Richtung verschoben wird, sondern dass die Streuung des Systems reduziert würde. Genau dies wurde in einer Meta-Analyse über verschiedene experimentelle Systeme, in denen die Wirkung von potenziertem Arsen untersucht wurde, beobachtet (31). Ob dieses Phänomen spezifisch der Wirkung von potenziertem Arsen zugeordnet werden muss oder ob es generell für die Wirkung potenziertter Arzneien typisch ist, kann aufgrund der fehlenden experimentellen Daten im Moment nicht entschieden werden.

Es gibt einige Hinweise darauf, dass der Zustand eines experimentellen Systems die Reaktion auf eine Behandlung mit potenzierten Stoffen entscheidend beeinflusst. So ist etwa die Reaktion von *Pisum sativum* auf eine Behandlung mit potenziertem Gibberellin abhängig von der Saatgutcharge (32). Die Metamorphose von *Rana temporaria* wird durch potenziertes Thyroxin nur dann beeinflusst, wenn die Amphibien aus Hochlandbiotopen stammen (33, 34). *Lemna gibba* reagiert nur dann auf potenziertes Gibberellin, wenn die Organismen sich im Zustand der Gibbosität befinden (28). Der Behandlungseffekt durch potenziertes Lyopodium im phytopathologischen Modellsystem *Malus domestica* / *Dysaphis plantaginea* Pass. ist besonders ausgeprägt, wenn der Stress durch *D. plantaginea* nicht zu hoch ist (35). Diese Fallbeispiele weisen deutlich darauf hin, dass eine Wirkung potenzierten Stoffe insbesondere dann zu beobachten ist, wenn sich die Testorganismen in einem leicht, aber nicht zu stark gestressten Zustand befinden. Die Abweichung von der Homöostase darf offenbar nur so groß sein, dass die Organismen den Gleichgewichtszustand aus eigenen Kräften wieder erreichen können. Diese Aussage ist momentan noch als Arbeitshypothese zu nehmen und sollte bei der weiteren Methodenentwicklung sorgfältig geprüft werden. Nach einer Verifikation wäre dies als Erkenntnis eines Teils des biologischen Wirkprinzips potenzierten Arzneien zu werten.

Ein weiterer Aspekt des Wirkprinzips wird in der Hypothese formuliert, dass potenzierte Arzneien auf der Ebene der Selbstregulationsfähigkeit des Gesamtorganismus ihre Wirkung entfalten. Empirische Hinweise hierauf gibt es in einer Reihe von Tierversuchen aus dem Bereich der experimentellen Onkologie. So konnten durch die systemische Verabreichung von potenzierten Arzneien bei Tieren, welche mit Krebszellen inokuliert wurden, Anzahl und Größe der entstehenden Tumoren verringert werden; eine Behandlung der Krebszelllinien mit denselben potenzierten Arzneien *in vitro* zeigt keinerlei Wirkung (36-39). Diese Resultate sprechen eindeutig für eine Wirkung auf übergeordneter gesamtorganismischer Ebene. Auch dieser Aspekt des biologischen Wirkprinzips potenzierten Arzneien muss in zukünftigen Untersuchungen noch genauer bestimmt werden. Die Relevanz für das Design präklinischer Modellsysteme ist ersichtlich: Bei zutreffender Hypothese werden Untersuchungen an Krebszelllinien keine Wirksamkeit potenzierten Arzneien erwarten lassen (40).

## Reproduzierbarkeit der Grundlagenforschung in der Homöopathie

Im Jahr 2010 identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit zur Frage der Reproduzierbarkeit von Effekten in der Grundlagenforschung an potenzierten Präparaten 24 experimentelle Modelle, welche in insgesamt 107 Studien eingesetzt wurden und laborintern oder extern wiederholt wurden (41). Von diesen 24 Modellen ergaben sich in Wiederholungsversuchen für 22 Modelle ähnliche Resultate, für 6 Modelle differierende Resultate und für 15 Modelle keine Effekte. Unabhängige Reproduktionen ergaben für 7 Modelle signifikante Resultate. Damit kann festgehalten werden, dass die präklinische Forschung an potenzierten Arzneien in den letzten 10 Jahren einen deutlichen Fortschritt gemacht hat, da noch 1999 kein einziges experimentelles Modell bekannt war, dessen Resultate unabhängig reproduziert werden konnten (1).

## Ausblick

Durch den Fortschritt in der Methodenentwicklung rückt damit die Bearbeitung verschiedener wissenschaftlich und pharmazeutisch relevanter Fragestellungen in Griffweite. Erstens ist hier an die Bestimmung des Wirkprinzips potenzierten Arzneien zu denken, sowohl auf der pharmazeutischen als auch auf der biologisch-medizinischen Ebene. Im pharmazeutischen Bereich ist an zwei Ansätze zu denken: (1) eine Vertiefung und methodische Ausweitung der physikalischen Untersuchungen zur Bestimmung der spezifischen molekularen Struktur und Dynamik von potenzierten Arzneien und (2)

physikalische Interventionen an potenzierten Arzneien, deren Auswirkungen dann mittels geeigneter Bioassays untersucht werden und welche dann Rückschlüsse auf das Wirkprinzip erlauben. Des Weiteren könnten mit etablierten Untersuchungsmethoden pharmazeutisch relevante Fragestellungen untersucht werden, insbesondere im Bereich der Stabilität gegenüber äußeren Einflüssen (z. B. Hitze, Druck, Sterilfiltration, elektromagnetische Strahlung etc.) und damit auch der Haltbarkeit im allgemeinen.

## Arbeitsgruppen und Organisationen

In Europa gibt es derzeit 5 Arbeitsgruppen, welche sich vertieft mit Fragen der Grundlagenforschung an potenzierten Präparaten beschäftigen. Diese Arbeitsgruppen sind lokalisiert an der Universität Witten/Herdecke (Deutschland, PD Dr. Stephan Baumgartner), an der Universität Bern (Schweiz, Prof. Dr. Ursula Wolf), am Interuniversitären Kolleg Graz (Österreich, Prof. Dr. Christian Endler), an der Universität Verona (Italien, Prof. Dr. Paolo Bellavite) und an der Universität Bologna (Italien, Prof. Dr. Lucietta Betti). In Übersee gibt es mehrere universitäre Arbeitsgruppen in Brasilien und Indien.

An Organisationen sind zu nennen die GIRI (Groupe International de Recherche sur l'Infinitesimal, [www.giriweb.com](http://www.giriweb.com)) als wissenschaftliche Standesgesellschaft im Bereich der Grundlagenforschung an potenzierten Präparaten, die Karl und Veronica Carstens-Stiftung als Träger der HomBRex-Datenbank ([www.carstens-stiftung.de](http://www.carstens-stiftung.de)) und das HRI (Homeopathy Research Institute) als Organisator von Tagungen im Bereich der homöopathischen Forschung ([www.homeoinst.org](http://www.homeoinst.org)).

## Zusammenfassung

Zum Stand der präklinischen Forschung mit potenzierten Substanzen kann damit Folgendes festgehalten werden: Unter den mehr als 1.000 fachwissenschaftlichen Publikationen gibt es eine beträchtliche Anzahl von qualitativ hochwertigen Studien, welche eine empirische Evidenz für eine spezifische Wirksamkeit auch hochverdünnter potenzierten Arzneien beobachteten. Ebenso gibt es mehrere experimentelle Modelle, mittels welcher in unabhängiger Replikation signifikante spezifische Effekte potenzierten Präparate festgestellt wurden. Die empirisch festgestellte Modifikation der Moleküldynamik in potenzierten Arzneien könnte einen Aspekt des physikochemisch-pharmazeutischen Wirkprinzips abbilden, welches in seiner Gesamtheit jedoch noch zu bestimmen ist. Auch zum biologischen Wirkprinzip einer regulativen, gesamtorganismischen Reaktion auf Abweichungen von der Homöostase gibt es erste empirische Hinweise.

## Literatur

1. Vickers AJ. Independent Replication of Pre-Clinical Research in Homeopathy: A Systematic Review. *Forschende Komplementärmedizin*. 1999;6(6):311-20.
2. Baumgartner S. The State of Basic Research in Homeopathy. In: Witt C, Albrecht H, editors. *New Directions in Homeopathy Research – Advice From an Interdisciplinary Conference*. Essen: KVC-Verlag; 2009. p. 107–30.
3. Clausen J, van Wijk R, Albrecht H. Geographical and temporal distribution of basic research experiments in homeopathy. *Homeopathy*. 2014;103(3):193-7.
4. Van Wijk R, Albrecht H. Classification of systems and methods used in biological basic research on homeopathy. *Homeopathy*. 2007;96(4):247-51.
5. Becker-Witt C, Weisshuhn TER, Lüdtkke R, Willich SN. Quality Assessment of Physical Research in Homeopathy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2003;9(1):113-32.



6. Aabel S, Fossheim S, Rise F. Nuclear magnetic resonance (NMR) studies of homeopathic solutions. *British Homeopathic Journal*. 2001;90:14-20.
7. Anick DJ. High sensitivity <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy of homeopathic remedies made in water. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2004;4:15.
8. Anagnostatos GS, Vithoulkas G, Garzonis P, Tavouxioglou C. A Working Hypothesis for Homeopathic Microdiluted Remedies. *The Berlin Journal on Research in Homoeopathy*. 1991;1(3):141-7.
9. Demangeat JL. Nanosized solvent superstructures in ultramolecular aqueous dilutions: twenty years' research using water proton NMR relaxation. *Homeopathy*. 2013;102(2):87-105.
10. Klein SD, Sandig A, Baumgartner S, Wolf U. Differences in Median Ultraviolet Light Transmissions of Serial Homeopathic Dilutions of Copper Sulfate, *Hypericum perforatum*, and Sulfur. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:370609.
11. Chikramane P, Suresh A, Bellare J, Kane S. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective. *Homeopathy*. 2010;99:231-42.
12. Cartwright SJ. Solvatochromic dyes detect the presence of homeopathic potencies. *Homeopathy*. 2015;in press <http://dx.doi.org/10.1016/j.homp.2015.08.002>.
13. Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weissshuhn TE, Baumgartner S, Willich SN. The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies-A systematic review of the literature. *Complement Ther Med*. 2007;15(2):128-38.
14. Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni PF, Roberfroid M, Sainte-Laudy J, et al. Histamine dilutions modulate basophil activation. *Inflamm Res*. 2004;53:181-8.
15. Guggisberg AG, Baumgartner S, Tschopp CM, Heusser P. Replication study concerning the effects of homeopathic dilutions of histamine on human basophil degranulation in vitro. *Complementary Therapies in Medicine*. 2005;13(2):91-100.
16. Baumgartner S, Guggisberg A. *Journal Club: Basophilendegranulation, dritter Akt: Homöopathie und Basophilenreaktion – weniger klar, als manche das gern hätten. Kommentar. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12:52-4.
17. Majewsky V, Arlt S, Shah D, Scherr C, Jager T, Betti L, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with healthy plants. *Homeopathy*. 2009;98(4):228-43.
18. Betti L, Trebbi G, Majewsky V, Scherr C, Shah-Rossi D, Jager T, et al. Use of homeopathic preparations in phytopathological models and in field trials: a critical review. *Homeopathy*. 2009;98(4):244-66.
19. Jäger T, Scherr C, Shah D, Majewsky V, Betti L, Trebbi G, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with abiotically stressed plants. *Homeopathy*. 2011;100(4):275-87.
20. Jäger T, Scherr C, Shah D, Majewsky V, Wolf U, Betti L, et al. The use of plant-based bioassays in homeopathic basic research. *Homeopathy*. 2015;in press <http://dx.doi.org/10.1016/j.homp.2015.06.009>.
21. van Wijk R, Clausen J, Albrecht H. The rat in basic therapeutic research in homeopathy. *Homeopathy*. 2009;98(4):280-6.
22. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Worku F, Wagner H, Eitel F. Critical Review and Meta-Analysis of Serial Agitated Dilutions in Experimental Toxicology. *Hum Exp Toxicol*. 1994;13:481-92.
23. Harrer B. Replication of an experiment on extremely diluted thyroxine and highland amphibians. *Homeopathy*. 2013;102(1):25-30.
24. Bellavite P, Magnani P, Marzotto M, Conforti A. Assays of homeopathic remedies in rodent behavioural and psychopathological models. *Homeopathy*. 2009;98(4):208-27.
25. Kolisko L. *Physiologischer und physikalischer Nachweis der Wirksamkeit kleinster Entitäten*. Stuttgart: Der Kommende Tag AG; 1923.
26. Scherr C, Simon M, Spranger J, Baumgartner S. Effects of potentised substances on growth rate of the water plant *Lemna gibba* L. *Complement Ther Med*. 2009;17:63-70.
27. Jäger T, Scherr C, Simon M, Heusser P, Baumgartner S. Effects of homeopathic arsenicum album, nosode, and gibberellic acid preparations on the growth rate of arsenic-impaired duckweed (*Lemna gibba* L.). *ScientificWorldJournal*. 2010;10:2112-29.
28. Majewsky V, Scherr C, Arlt SP, Kiener J, Frrokaj K, Schindler T, et al. Reproducibility of effects of homeopathically potentised gibberellic acid on the growth of *Lemna gibba* L. in a randomised and blinded bioassay. *Homeopathy*. 2014;103(2):113-26.
29. van Wijk R, Wiegant FAC. Postconditioning hormesis and the similia principle. *Frontiers in Bioscience*. 2011;E3:1128-38.
30. Wiegant F, Van Wijk R. The similia principle: Results obtained in a cellular model system. *Homeopathy*. 2010;99(1):3-14.

31. Nani D, Brizzi M, Lazzarato L, Betti L. The role of variability in evaluating ultra high dilution effects: considerations based on plant model experiments. *Forschende Komplementärmedizin*. 2007;14(5):301-5.
32. Baumgartner S, Shah D, Schaller J, Kämpfer U, Thurneysen A, Heusser P. Reproducibility of dwarf pea shoot growth stimulation by homeopathic potencies of gibberellic acid. *Complementary Therapies in Medicine*. 2008;16:183–91.
33. Endler PC, Lüdtke R, Heckmann C, Zausner C, Lassnig H, Scherer-Pongratz W, et al. Pretreatment with thyroxin ( $10^{-8}$  parts by weight) enhances a "curative" effect of homeopathically prepared thyroxin ( $10^{-13}$ ) on lowland frogs. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2003;10:137-42.
34. Zausner C, Lassnig H, Endler PC, Scherer-Pongratz W, Haidvogel M, Frass M, et al. Die Wirkung von "homöopathisch" zubereitetem Thyroxin auf die Metamorphose von Hochlandamphibien – Ergebnisse einer multizentrischen Kontrollstudie. *Perfusion*. 2002;15(7):268-76.
35. Wyss E, Tamm L, Siebenwirth J, Baumgartner S. Homeopathic preparations to control the rosy apple aphid (*Dysaphis plantaginea* Pass.). *ScientificWorldJournal*. 2010;10:38-48.
36. Jonas WB, Gaddipati JP, Rajeshkumar NV, Sharma A, Thangapazham RL, Warren J, et al. Can homeopathic treatment slow prostate cancer growth? *Integr Cancer Ther*. 2006;5(4):343-9.
37. Thangapazham RL, Gaddipati JP, Rajeshkumar NV, Sharma A, Singh AK, Ives JA, et al. Homeopathic medicines do not alter growth and gene expression in prostate and breast cancer cells in vitro. *Integr Cancer Ther*. 2006;5(4):356-61.
38. Thangapazham RL, Rajeshkumar NV, Sharma A, Warren J, Singh AK, Ives JA, et al. Effect of homeopathic treatment on gene expression in Copenhagen rat tumor tissues. *Integr Cancer Ther*. 2006;5(4):350-5.
39. Saha S, Hossain DM, Mukherjee S, Mohanty S, Mazumdar M, Mukherjee S, et al. *Calcarea carbonica* induces apoptosis in cancer cells in p53-dependent manner via an immuno-modulatory circuit. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:230.
40. Wälchli C, Baumgartner S, Bastide M. Effect of low doses and high homeopathic potencies in normal and cancerous human lymphocytes: an in vitro isopathic study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2006;12(5):421-7.
41. Endler P, Thieves K, Reich C, Matthiessen P, Bonamin L, Scherr C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond 10(-23): a bibliometric study. *Homeopathy*. 2010;99(1):25-36.

Autoren

**Dr. med. Klaus von Ammon**

Neurochirurgie FMH, FA Homöopathie FMH/SVHA



Geboren 1955 in München  
 1974–1980 Humanmedizin-Studium in Hamburg, Marburg/Lahn und München  
 1981–1988 Weiterbildung zum Neurochirurgen, Neurochirurgische Abteilung der Chirurgischen Klinik und Poliklinik „rechts der Isar“ der TU München  
 1989–1996 Oberarzt und Lehrbeauftragter an der Neurochirurgischen Klinik, Universitätsspital Zürich  
 1997–1999 Weiterbildung Homöopathie (SVHA/ZAKH, Zürich), seitdem kontinuierliche Fortbildung  
 2003 Fähigkeitsausweis Homöopathie  
 Oberarzt Forschung Homöopathie, Universität Bern, Institut für Komplementärmedizin (IKOM), seit 2000 mit wissenschaftlichen Publikationen, Lehr- und Konsiliartätigkeit  
 Arzt-Praxis mit Klassischer Homöopathie in Stäfa am Zürichsee

seit 2005 Weiter- und Fortbildungsvorträge im In- und Ausland

2010–2016 WissHom-Sprecher Sektion Forschung

**Kontakt**

Rebbergstraße 7

CH-8712 Stäfa

Fon: 0041-(0)44-926 89 59

Mail: klaus@vonammon.ch

Institut für Komplementärmedizin (IKOM), Universität Bern

Inselspital, Freiburgstraße 46, CH-3010 Bern

Fon: 0041-(0)31-632 42 66

Mail: klaus.vonammon@ikom.unibe.ch

**PD Dr. sc. nat. Stephan Baumgartner**

Geboren 1965 in München. 1984–1990 Studium der Physik, Mathematik und Astronomie an der Universität Basel. 1995 Promotion in Umweltnaturwissenschaften an der ETH Zürich. Seit 1993 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Grundlagenforschung im Institut Hiscia, Verein für Krebsforschung, Arlesheim sowie seit 1996 am Institut für Komplementärmedizin (IKOM, ehem. KIKOM) der Universität Bern. Seit 2011 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Integrative Medizin an der Universität Witten/Herdecke. 2013 Habilitation an der Universität Witten/Herdecke.

Forschungsschwerpunkte: Entwicklung experimenteller Methoden zur Untersuchung pharmazeutischer Verfahren aus dem Bereich der Komplementärmedizin (mit Schwerpunkt Potenzierungsverfahren der Homöopathie und der Anthroposophischen Medizin); systematische Reviews aus dem Bereich der Grundlagenforschung an potenzierten Präparaten. 50 begutachtete Publikationen in wissenschaftlichen

Fachzeitschriften, 144 Vorträge an wissenschaftlichen Konferenzen. Lehre: Vorlesungen und Seminare für Medizin- und Pharmaziestudenten; Weiterbildungsveranstaltungen für Ärzte, Pharmazeuten und Heilpraktiker; Betreuung von Masterarbeiten und Dissertationen; Organisation von Konferenzen.

Gesellschaften: Mitglied der Deutschen Physikalischen Gesellschaft (DPG) und der Wissenschaftlichen Gesellschaft für Homöopathie (WissHom). Gründungsmitglied der International Society for Complementary Medicine Research (ISCMR) und des Verbandes für Anthroposophisch Erweiterte Pharmazie in der Schweiz (VAEPS). Derzeit Präsident der International Research Group on Very Low Dose and High Dilution Effects (GIRI).

**Kontakt**

Institut für Integrative Medizin (IfIM), Universität Witten/Herdecke

Gemeinschaftskrankenhaus, Gerhard-Kienle-Weg 4, D-58313 Herdecke

Mail: stephan.baumgartner@uni-wh.de

**Dr. phil. Jens Behnke**

J. Behnke verantwortet das Referat „Homöopathie in Forschung und Lehre“ der Carstens-Stiftung : Natur und Medizin. Zu seinen Aufgaben gehören u. a. die Konzeption von Forschungsstrategien, die Pflege und Weiterentwicklung der Datenbank CORE-Hom (klinische Forschung zur Homöopathie) sowie die Betreuung der universitären Homöopathie-Arbeitskreise und der entsprechenden Wahlfächer im Rahmen des Medizinstudiums.

**Kontakt**

Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Am Deimelsberg 36, D-45130 Essen

Fon: 0049-(0)201-5 63 05-13

Websites: www.carstens-stiftung.de / www.naturundmedizin.de

Mail: j.behnke@carstens-stiftung.de

**Dr. med. Martin Frei-Erb**

M. Frei-Erb wurde 1960 in Altstätten SG geboren. Medizinstudium in Bern mit Staatsexamen 1985. Anschließend Ausbildung zum Facharzt FMH für Allgemeinmedizin (Innere Medizin, Chirurgie, Rheumatologie, Psychiatrie). Dissertation 1990 („Schizophrenie – ein Leben lang krank?“ Videolehrfilm für Studierende).

Ausbildung in Klassischer Homöopathie von 1990–1992 in Bern, Weiterbildung in Klassischer Homöopathie an verschiedenen internationalen Seminaren (Graf, Sankaran, Shah, Mangialavori, Chhabra).

1993 Eröffnung einer Hausarztpraxis in Thun. Seit 2000 Referent am Ausbildungskurs in Klassischer Homöopathie der Berner Ärztinnen und Ärzte für Klassische Homöopathie (BAKH). Seit April 2008 Dozent für Homöopathie am Institut für Komplementärmedizin (IKOM) der Universität Bern. Seit Juli 2009

Lehrbeauftragter für Hausarztmedizin, Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHMA), Universität Bern.

**Kontakt**

Institut für Komplementärmedizin (IKOM), Universität Bern

PH 4, Inselspital, CH-3010 Bern

Mail: martin.frei@ikom.unibe.ch

## Curt Kösters



Studium FU Berlin, klinische Ausbildung an einer internistischen Abteilung in Hamburg (1987–1989), homöopathische Ausbildung ab 1989 in Berlin und Hamburg; nach Studienaufenthalt in Indien seit 1992 private Praxis in Hamburg

2004–2011: in wechselnder Funktion im Vorstand des Deutschen Zentralvereins homöopathischer Ärzte (DZVhÄ), 2007–2010 Vorsitzender; seit November 2010 Sprecher der Sektion Qualitätsförderung in der Wissenschaftlichen Gesellschaft für Homöopathie (WissHom)

Seit 1996: Dozent in der homöopathischen Weiterbildung und Ringvorlesungen Universitäten Kiel, Lübeck, Hamburg; Vorsitzender der Gesellschaft Homöopathischer Ärzte in Schleswig-Holstein und den Hansestädten

1996–2004: Mitarbeit an einem homöopathischen Entwicklungshilfeprojekt in Nepal (Bhaktapur International Homeopathic Clinic)

ab 1998 Weiterbildungsbefugnis Homöopathie und Fachbeisitzer bei der Ärztekammer Hamburg

2001: Ausrichtung und wissenschaftliche Leitung der Jahrestagung des Deutschen Zentralvereins homöopathischer Ärzte (DZVhÄ) in Hamburg

2002/2003: Leitung von Arzneimittelprüfungen im Rahmen der Weiterbildungskurse

ab 2002: Mitarbeit bei InHom (Europäisches Institut für Homöopathie) – mit Arbeitsschwerpunkten Datenbanken, Falldokumentation, chronische Erkrankungen und deren Behandlung, Interventionen nach dem Ähnlichkeitsprinzip in sozialen Kontexten

2003: Mitherausgeber "Internationale Debatte - Grundlagen der Homöopathie"

ab 2004: Mitarbeit in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe zur Anwendung homöopathischer Prinzipien im Rahmen von Stadtplanung (im Rahmen der Internationalen Bauausstellung 2010)

### *Kontakt*

Eggerstedtstraße 56, D-22765 Hamburg

Mail: Curt.Koesters@hamburg.de

## Dr. med. Michael Teut

Facharzt für Allgemeinmedizin, Zusatzbezeichnung Homöopathie, Homöopathie-Diplom des DZVhÄ, Qualifikation

Ernährungsmedizin (Curriculum BÄK). Qualifikation Hypnose/Hypno-therapie (Zertifikat DGH). Prüfarzt für Klinische Studien.



Studium der Humanmedizin in Göttingen und Leiden (NL), begleitend Ausbildung in Klassischer Homöopathie und Phytotherapie. Seit 2007 klinische und wissenschaftliche Tätigkeit am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin als Oberarzt in der Charité Hochschulambulanz für Naturheilkunde Mitte, Leitung des Charité Seminarzentrums für Prävention und Integrative Medizin.

Forschungstätigkeit zu Homöopathie, Naturheilkunde, Schröpfen, Achtsamkeit, Hypnose, Geriatrie; Promotion zur Neuroimmunologie der Multiplen Sklerose.

Lehr- und Vortragstätigkeit im Bereich Komplementärmedizin, Ernährungsmedizin, Sozialmedizin, Prävention, Forschungsmethodik. Weiterbildungsberechtigung Homöopathie, ärztliche Supervision.

Mitglied der Kommission D des BfArM, des Dialogforum Pluralismus in der Medizin an der Bundesärztekammer, der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin, des Deutschen Zentralvereins homöopathischer Ärzte, der Deutschen Gesellschaft für Hypnose und Hypnotherapie, der International Society for Hypnosis sowie Vertrauensarzt von Natur und Medizin e. V., dem Förderverein der Karl und Veronica Carstens-Stiftung.

### *Kontakt*

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Luisenstraße 5, D-10117 Berlin

Fon: 0049-(0)30-450 529 234

Websites: [www.michael-teut.de](http://www.michael-teut.de) / [www.hochschulambulanz-naturheilkunde.de/unser\\_team/dr\\_michael\\_teut/](http://www.hochschulambulanz-naturheilkunde.de/unser_team/dr_michael_teut/)

Mail: michael.teut@charite.de

## Dr. phil. Loredana Torchetti



1998–2000 / 2002–2006 Studium der Psychologie (Klinische und Sozial-Psychologie) und Psychopathologie an der Universität Bern

2007–2013 Dissertation im Bereich Persönlichkeitspsychologie an der Universität Bern

2009–2011 Diplom in Angewandter Statistik, ETH Zürich

seit 2013 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Komplementärmedizin IKOM, Universität Bern

### *Kontakt*

Institut für Komplementärmedizin IKOM, Universität Bern

PH 4, Inselspital, CH-3010 Bern

Mail: loredana.torchetti@ikom.unibe.ch







[www.wisshom.de](http://www.wisshom.de)