

Klaus von Ammon (Bern, CH)



Studien zur individuellen Homöopathie – Protokolle und Ergebnisse

Von den allgemeinen Fragen in der Medizin: „Was wollen wir wissen? Was ist die genaue Fragestellung? Was ist das angemessenste Instrument?“ kommen wir zu den speziellen Fragestellungen in der Homöopathie: „Welches Studiendesign ist am besten geeignet, diese Fragen oder genau diese (eine) Frage so zutreffend und genau wie möglich zu beantworten – und für den einzelnen Menschen in der alltäglichen Praxis nutzbar zu machen?“ Nach verschiedenen Begriffserklärungen zu Homöopathie-Methoden (z. B. nicht-/individuell), Zielgrößen (z. B. Wirksamkeit, Wirkung, Kosten) und Studientypen (von der Kasuistik bis zum doppelt verblindeten Experiment) werden dazu jeweils einzelne Beispiele herangezogen, dann beschreibende und auswertende Übersichtsarbeiten (Reviews und Meta-Analysen) vorgestellt, tabellarisch zusammengefasst und bezüglich Studienqualität und hinsichtlich Praxisrelevanz bewertet. Wir werden sehen, welcher Studientyp für welche Fragestellung am besten geeignet ist, wie viele Untersuchungen welcher Qualität mit welchen einzelnen oder zusammengefassten Ergebnissen vorliegen und welchen Einfluss sie auf unsere tägliche Verschreibungspraxis haben.

Einführung

Ausgehend von Mathias Dorcisis Definition von Homöopathie ist Klassische Homöopathie eine (ärztliche) Form der Medizin, die aufgrund des Ähnlichkeitsgesetzes nach einem bestimmten Verfahren (Potenzierung) hergestellte und an gesunden Freiwilligen in der Anwendung geprüfte Arzneien (individuell) verordnet.

Von der Erfahrung in der klinischen Anwendung beim Patienten stützen wir uns nach den Leitlinien der evidenzbasierten Medizin (EbM) in aufsteigender Wichtigkeit zunächst auf Experten-Meinungen (EbM-Grad 6), dann Einzelfall-Darstellungen (retrospektive Kasuistiken und Kasuistik-Sammlungen und deren Auswertung, EbM-Grad 5), Querschnitts- oder Fall-Kontroll-Studien (EbM-Grad 4), retro- oder prospektive Kohorten-Studien mit/ohne Vergleichsgruppen (EbM-Grad 3), prospektive randomisierte Studien (randomized controlled trial, RCT, EbM-Grad 2) und schließlich Systematische Reviews (Überblicksarbeiten) mit Meta-Analysen (möglichst differenzierende Auswertung von RCTs) mit dem EbM-Grad 1, dem derzeit wichtigsten Instrument neben der klinischen Entscheidung des Arztes unter Berücksichtigung des Patientenwillens.

Die Einzelfallstudie ist die herkömmliche Art des Erkenntnisgewinns in der ärztlichen Homöopathie, der durch „Fall“-Sammlungen erhärtet wird. Querschnitts- oder Fall-Kontroll-Studien dienen zu ersten Vergleichsuntersuchungen, die durch vorausschauend geplante Kohorten-Studien mit Vergleichsgruppen vertieft werden.

Außerhalb dieses Spektrums sind Versorgungsstudien und Arbeiten zur Grundlagenforschung wichtige Erkenntnisquellen an den Extremen der homöopathischen Forschung: Beobachtungen unter Alltags-Bedingungen unter Vermeidung irgendwelcher Eingriffe in Verhaltensweisen oder Behandlungsabläufe (Wirksamkeit) im Gegensatz zu streng formulierten Experimenten (z. B. RCT) mit dem Ziel, EINE Fragestellung (Wirkung) zu klären.

In diesem Beitrag wollen wir unseren Schwerpunkt auf RCTs, Systematische Reviews und Meta-Analysen legen.

Material

Seit 1948 bis 2011 gab es 263 randomisierte kontrollierte Untersuchungen [4], davon 193 mit Begutachtungsprozess (Peer-Review). Mit sorgfältigster Suche, auch unter Kolleginnen, fand Mathie [23] 538 Original-Arbeiten. Eine eigene Pubmed-Suche (10.11.2018) mit den Kriterien „homeopathy +

randomized + controlled + trial + human“ wies 464 Volltext-Arbeiten nach, wovon 320 in 64 Übersichtsarbeiten oder Meta-Analysen bearbeitet wurden.

Fazit: Es gibt mehr als 300 Peer-Review-Homöopathie-RCTs mit unterschiedlichen Diagnosen oder verschiedenen Erkrankungen und mehr als 60 Übersichtsarbeiten (Systematische Reviews, SR) oder Meta-Analysen von diesen RCTs.

Ergebnisse

In Meta-Analysen 1982–2014 (n=59) [5, 19, 20, 22, 23, 25] und einer eigenen Medline-Suche 2012-4 (n=12) wurden insgesamt 71 Qualitäts-RCTs im Peer-Review mit individueller Homöopathie und Hochpotenzen im Vergleich zu Placebo und Standard-Therapien gefunden. Als Maßstab fand der Jadad-Score [18] mit dem Kriterium ≥ 3 bis 2005 Verwendung, danach waren es die Kriterien der Cochrane-Collaboration. Ergebnisse aus Büchern und Buchbeiträgen, Dissertationen oder Konferenzbeiträge wurden nicht berücksichtigt. [26]

Von diesen 71 Arbeiten wurden 62 ausgeschlossen: 26 wegen Verwendung nicht ultramolekularer Potenzen ($c < C12$), 14 waren Pilotstudien, 11 nur einfach verblindet, 5 verwendeten Labor-(Surrogat-/Ersatz-)Messwerte und nicht klinische Parameter, 2 Arbeiten waren ohne peer-review, 2 behandelten Präventionsmaßnahmen und 2 hatten eine ungewöhnlich große Ausfallrate (Drop-Out > 25%).

In den verbleibenden 9 Arbeiten war die Probandenzahl: 24–126 Patienten mit einem Mittelwert von 64 und einer Standard-Abweichung von 31, der Median betrug 64, und die Auswertung erfolgte mit einer ITT-Analyse (intention-to-treat, konservativer Ansatz der Behandlungsabsicht). Die Nachuntersuchung umfasste einen Zeitraum von 3 Tagen bis zu 1,5 Jahren. Fünf Arbeiten hatten einen Placebo-, keine einen Standard-Therapie-Vergleich, bei vier Arbeiten wurde im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren (Kontrolle) die zusätzliche Gabe individuell verordneter Hochpotenz-Homöopathika (add-on) untersucht. [10, 14, 15, 16]

Eine Arbeit, die Verum vs. Placebo untersuchte, hatte aufgrund ihres innovativen Designs (Cross-over-RCT in einer prospektiven Beobachtungsstudie) eine hohe Praxisrelevanz (externe Validität), lag in den Cochrane-Kriterien aber tief. [11] Bei drei Arbeiten [14, 16, 21] waren die Cochrane-Kriterien gut erfüllt, bei den restlichen fünf [2, 10, 15, 17, 27] waren sie unsicher. [23]

Die drei Arbeiten mit den besten Ergebnissen hinsichtlich Studienqualität (Interne Validität) hatten ein Effektstärke-Maß (sog. Odds-Ratio mit Konfidenz-(Vertrauensintervall, KI) OR von 0.87–2.22 mit KI von je 0.28–2.73, 0.72–5.49 und 1.00–4.94. [2, 3, 15] Die Sepsis-Arbeit von Frass [10] hatte eine OR von 3.13 und ein KI von 1.10–8.86. In den Arbeiten von Lökken [21] und Bonne [2] war die konventionelle Therapie der homöopathischen überlegen.

Nur bei kindlichem Durchfall gibt es Replikationen mit einer Meta-Analyse. [14, 15, 16]

Fazit: Es gibt aus klinischen RCTs Hinweise für eine Überlegenheit von individuell verordneten Hochpotenz-Arzneien gegenüber Placebo – und (bisher) eine Meta-Analyse im strengen Sinn mit homogenem Material von RCTs zu kindlichem Durchfall mit Replikationen der Untersuchungen.

Studienqualität

Bei einem Vergleich von 110 RCTs mit Homöopathie zu 110 RCTs konventioneller Medizin zu gleichen oder möglichst ähnlichen Diagnosen war bei 19% vs. 8% die Studienqualität gut. [25]

Klinische Wirksamkeit

Zum Vergleich der klinischen Wirksamkeit homöopathischen und konventionellen Vorgehens fehlen für die Homöopathie ausreichend Meta-Analysen (Tabelle 1).


Klinische Forschung – 7 Meta-Analysen von indiv. Homöopathie-RCTs						u ^b UNIVERSITÄT BOHN	
Autor	Jahr	Journal	Stu- dien	Ein- schluss	Ergebnis + (+) --		
Kleijnen	1991	BMJ	107	105 (98%)	positiv		
Linde (M-A) (Diss. N. Clausius)	1997	Lancet	119	89 (75%)	positiv (OR 2.54)		
Linde/Melchart	1998	J Altern Com- plement Med	44 indiv	32 (66%)	(+) methodisch beste*: negativ		
Cucherat Syst.Rev.+M-A	2000	Eur J Clin Pharmacol	118	17 (15%)	positiv		
Shang (M-A) - Lüdtke - Rutten	2005 2008 2008	Lancet Clin Epidemiol Homeop	110 110 110	8 (7%) 109 (99%) 110 (100%)	negativ (+, Re-An., - Muskelkater) (+, vollst. Re-Analyse)		
Hahn	2013	Forsch Kompl	all	all (100%)	pos. (methodisch n. streng)		
Mathie SR+M-A	2014	Syst Rev	32 indiv	22 (65%)	positiv (OR 1.53 – 1.98) (12 uncertain r.o.b., 10 high risk of bias)		
Mathie SR+M-A	2017	Syst Rev 2017;6:63	75 n-ind	54 (72%)	(+) (OR 1.82) (n=3*: 95% CI -0.46, 0.09)		

Tabelle 1: Wirksamkeit individueller homöopathischer Therapie
in Meta-Analysen klinischer RCTs mit verschiedenen Indikationen

Eine Auswertung von 1016 Meta-Analysen konventioneller Verfahren nach Cochrane-Kriterien fand 2% klar wirksame, 43% möglicherweise wirksame, 48% unklare, 2% klar schädliche und 5% vermutlich schädliche Therapie-Ergebnisse. [8] Eine Untersuchung von 3.000 Behandlungen im Nationalen Gesundheitswesen (NHS) in UK bestätigte diese Ergebnisse mit 11% wirksamen, 24% möglicherweise wirksamen, 50% unklaren, 5% kaum wirksamen und 3% ineffizienten oder möglicherweise schädlichen Interventionen (BMC 2017). [7] Für 198 RCTs (!) mit nicht nur individueller Homöopathie sehen die Ergebnisse ganz ähnlich aus: 41% positiv (wirksam oder möglicherweise wirksam), 5% negativ (schädlich oder vermutlich schädlich), 54% unklar. [13]

Für nicht-individuelle Homöopathie sehen die Ergebnisse eingeschränkt positiv aus, weil 50% der Arbeiten ein hohes Bias-Risiko haben (Tabelle 2). Allerdings gibt es dort eine Arbeit mit hoher Qualität, verlässlicher Zuverlässigkeit (reliable evidence) und großer Praxisnähe (hoher Modellvalidität). [6]

Klinische Forschung – nicht-individuelle Homöopathie-RCTs



Autor	Jahr	Journal	Stu- dien	Ein- schluss	Ergebnis		
					+	(+)	--
Mathie SR+M-A	2017	Syst Rev 2017;6:63	75 n-ind	54 (72%)	(+) (OR 1.82) (n=3*: 95% CI -0.46, 0.09)		
Mathie et al. SR	2017	Homeopathy 106(4):194-202	26 n-ind	26 (100%) (49.6%/N=54) non at high risk of bias	1 positiv: "high qual. (1), rel. evidence, accept. MV" moderate quality (n=18), low quality (n=7); reliable evidence (n=3*), nonreliable evidence (n=23); acceptable MV (n=9), uncertain MV (n=10), inadequate MV (n=7)		

© KIG 2018

Tabelle 2: Wirksamkeit nicht-individueller homöopathischer Therapie in Meta-Analysen klinischer RCTs bei verschiedenen Indikationen

Für die hier untersuchten Arbeiten mit individueller Homöopathie gibt es bei einem Drittel der Arbeiten ein hohes Bias-Risiko; eine Meta-Analyse ist eingeschränkt positiv [20], eine andere kommt zu einem positiven Ergebnis, das in der Autoren-Diskussion eingeschränkt wird. [23]

Zusammenfassung Klinische Wirksamkeit aufgrund von Meta-Analysen und RCTs mit individueller Homöopathie

Die vorliegende Datenlage lässt trotz sehr großer quantitativer Unterschiede hinsichtlich RCTs und Meta-Analysen im vergleichbaren Diagnose-Spektrum zumindest keine wesentliche Unterlegenheit von Durchführung und Ergebnissen in der Behandlung mit individueller Homöopathie gegenüber konventionellen Verfahren oder Placebo erkennen. „Das Gesamtergebnis fällt jeweils nur dann negativ aus (Homöopathie = Placebo), wenn der größte Teil (90–95%) der vorliegenden Daten von der Auswertung ausgeschlossen wird und/oder fragwürdige statistische Methoden angewandt werden.“ [12, 1]

Klinische Forschung – Homöopathie-Verfahren, Studien, Studien-Qualität¹ Ergebnis-Übersicht



- > **Klassische Homöopathie:** **positiv**
— Individuelle Einzelmittel-Wahl in (ultramolekularer) Hochpotenz
- > **Klinische Homöopathie:** **(positiv)**
— Diagnosen-basierte Mittelwahl, molek. oder ultramolek. Potenzen
- > **Komplexmittel-Homöopathie:** positiv
— Diagnose>Mittel, mehrere Arzneien, Potenzakkorde, molek. Potenzen
- > **Isopathie:** **positiv**
— Kausales Agens in potenzierte Form, meist molekulare Potenz

¹Shang (2005)

3

Tabelle 3: Ergebnis-Übersicht zur Klinischen Forschung verschiedener Homöopathie-Verfahren mit Studien von hoher Qualität

Ausblick

In Anbetracht der Schwierigkeiten mit der Übertragung und Übernahme (experimenteller) RCT-Ergebnisse in die Alltags-Praxis sind neue Untersuchungsmodelle zu wünschen.

Bisher ist nur das innovative Design, innerhalb einer prospektiven Beobachtungsstudie (weitgehend üblicher Homöopathie-Praxis) mit 83 Kindern einen RCT nur mit den erfolgreich behandelten Patienten (responder-only (cross-over) RCT) einzuschliessen, praktisch durchgeführt und mit Erfolg bei 58/62 Kindern beendet worden. [11]

Eine Pilot-Studie zur Durchführbarkeit eines praxisnahen RCT in einer Kohorte ist mit 140 Kindern, 5–18 Jahre alt, mit ADHS und Begleit-Erkrankungen in drei Armen – 1: individuelle Homöopathie, 2: Ernährungsberatung, -therapie, 3: bisher übliches Vorgehen, mit Prä-Stratifizierung (Alter: 5–11, 12–18 und Homöopathie: ja/nein) – mit einem Jahr Behandlung und alle sechs Monate Nachuntersuchungen geplant („STAR“ = **S**heffields **T**reatments for **ADHD-RCT**). Für eine Voll-Studie muss je nach dem Ergebnis der Pilotstudie aufgrund von bis zu 40% Rekrutierungsverlust und Ausfallrate mit (mindestens) 498 Kindern begonnen werden. [9, 24]

Literatur

- [1] Behnke J: Meta-Analysen in der klinischen Forschung zur Homöopathie. In: von Ammon K, Baumgartner S, Behnke J, Frei-Erb M, Kösters C, Teut M, Torchetti L: Der aktuelle Stand der Forschung zur Homöopathie. Köthen: Wissenschaftliche Gesellschaft für Homöopathie (WissHom) 2016; 33–41.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Clausen J, Mathie RT, Albrecht H: Stand der klinischen Forschung. In: Gudjons aktuell. Stadtbergen, Gudjons-Apotheke 2013;15(3), 4–19.
- [5] Clausius N: Kontrollierte klinische Studien zur Homöopathie. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse. Essen: Karl und Veronica Carstens-Stiftung; 1998.
- [6] Colau J-C, Vincent S, Marijnen P, F-A: Efficacy of a non-hormonal treatment, BRN-01, on menopausal hot flashes. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs R D* 2012 Sep; 12(3): 107–119. Published online 2012 Dec 18. doi: 10.2165/11640240-000000000-00000
- [7] Ebell MH, Sokol R, Lee A, Simons C, Early J: How good is the evidence to support primary care practice? *Evid Based Med*. 2017 Jun;22(3):88–92. doi: 10.1136/ebmed-2017-110704. Epub 2017 May 29.
- [8] El Dib RP, Atallah AN, Andriolo RB: Mapping the Cochrane evidence for decision making in health care. *J Eval Clin Pract* 2007 Aug;13(4):689–92.
- [9] Fibert P, Relton C, Peasgood T, Daley D: Protocol for the STAR (Sheffield Treatments for ADHD) project: an internal pilot study assessing the feasibility of the Trials within Cohorts (TwiCs) design to test the effectiveness of interventions for children with ADHD. *Pilot Feasibility Stud* 2018 Mar 2;4:61. doi: 10.1186/s40814-018-0250-3. eCollection 2018.
- [10] Frass M, Linkesch M, Banyai S, Resch G, Dielacher C, Löbl T, Endler C, Haidvogel M, Muchitsch I, Schuster E: 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.
- [11] Frei H, Everts R, von Ammon K, Kaufmann F, Walther D, Hsu-Schmitz SF, Collenberg M, Fuhrer K, Hassink R, Steinlin M, Thurneysen A: Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr* 2005;164:758–767.
- [12] Hahn RG: Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. *Forsch Komplementmed* 2013;20(5):376–81. doi: 10.1159/000355916. Epub 2013 Oct 17.
- [13] www.hri-research.org/de/quellen/homeopathy-faqs/there-is-no-scientific-evidence-homeopathy-works/ (letzte Abfrage (deutsch): 28.3.2019)
- [14] Jacobs J, Jimenez LM, Gloyds SS, Casares FE, Gaitan MP, Crothers D: Homoeopathic treatment of acute childhood diarrhoea. A randomized clinical trial in Nicaragua. *Br Homoeopath J* 1993;82:83–86.
- [15] 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.
- [16] Jacobs J, Jimenez LM, Malthouse S, Chapman E, Crothers D, Masuk M, Jonas WB: Homeopathic treatment of acute childhood diarrhea: results from a clinical trial in Nepal. *J Altern Complement Med* 2000;6:131–139.
- [17] 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* 2005;11:21–27.
- [18] 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.

- [19] 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.
- [20] Linde K, Melchart D: Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med* 1998; 4(4):371-388.
- [21] Lökken P, Straumsheim PA, Tveiten D, Skjelbred P, Borchgrevink CF. Effect of homoeopathy on pain and other events after acute trauma: placebo controlled trial with bilateral oral surgery. *BMJ* 1995;310:1439–42.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Relton C, Torgerson D, O’Cathain A, Nicholl J: Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the "cohort multiple randomised controlled trial" design. *BMJ* 2010 Mar 19;340:c1066. doi: 10.1136/bmj.c1066.
- [25] 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.
- [26] Ammon K, Torchetti L, Frei-Erb M: Ergebnisse von Original_RCTs mit individueller Homöopathie und Hochpotenzen im Vergleich zu Placebo und Standard-Therapien. In: von Ammon K, Baumgartner S, Behnke J, Frei-Erb M, Kösters C, Teut M, Torchetti L: Der aktuelle Stand der Forschung zur Homöopathie. Köthen: Wissenschaftliche Gesellschaft für Homöopathie (WissHom) 2016; 13–23.
- [27] Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomized placebo-controlled study of homoeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997;17:600–604.

Zur Person



Dr. med. Klaus von Ammon

Neurochirurgie FMH, WBT (FA) Homöopathie FMH/SVHA

- geboren 1955 in München
- Humanmedizin-Studium in Hamburg, Marburg/Lahn und TU München 1974–1980
- Weiterbildung zum Neurochirurgen 1981–1988 an der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Klinik und Poliklinik rechts der Isar der TU München
- Oberarzt und Lehrbeauftragter an der Neuro-chirurgischen Klinik, UniversitätsSpital Zürich, 1989–1996
- Weiterbildung Homöopathie (SVHA/ZAKH, Zürich) 1997–1999, seitdem kontinuierliche Fortbildung
- Fähigkeitsausweis Homöopathie 2003
- WB- und FB-Vorträge im In- und Ausland seit 2005
- Oberarzt Forschung Homöopathie, Universität Bern, Institut für Komplementärmedizin IKOM, seit 2001 mit wissenschaftlichen Publikationen klinischer Forschung, Lehr- und Konsiliartätigkeit
- Arzt-Praxis mit Klassischer Homöopathie in Stäfa am Zürichsee
- Sprecher Sektion Forschung der Wissenschaftlichen Gesellschaft für Homöopathie (WissHom) 2010–2016

Kontakt

klaus@vonammon.ch / klaus.vonammon@ikom.unibe.ch