

Übersichtsarbeiten: Das Beispiel Homöopathie

Klaus Linde, Dieter Melchart, Roland Brandmaier,
Florian Eitel

Die Diskussion um die Wirksamkeit unkonventioneller Behandlungsmethoden wird häufig mehr durch vorgefaßte Meinungen als durch den tatsächlichen wissenschaftlichen Kenntnisstand bestimmt. Für den einzelnen ist es in der Regel nicht möglich, die vorhandene Forschungsliteratur zu sichten und sich ein eigenes Urteil zu bilden. Er ist daher auf Übersichtsarbeiten angewiesen. Am Beispiel einer Analyse der Übersichtsarbeiten zu kontrollierten klinischen Studien in der Homöopathie wird im folgenden Beitrag gezeigt, welche Voraussetzungen wissenschaftliche Übersichtsarbeiten erfüllen müssen.

In den letzten Jahren nimmt die Zahl der Patienten ständig zu, die über unkonventionelle Behandlungsmethoden beraten werden möchten oder die neben „schulmedizinischen“ Ärzten Therapeuten aufsuchen, die unkonventionelle Methoden anwenden [1, 11, 24]. Dabei tritt die Frage auf, was solche Methoden wert sind. Eine Möglichkeit, sich über den wissenschaftlichen Kenntnisstand mit geringem Zeitaufwand zu informieren, besteht in der Lektüre von Übersichtsarbeiten. Soll die Wirksamkeit einer Methode beurteilt werden, so wird vor allem auf die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zurückgegriffen [6, 39], weil derartige Versuchspläne die zuverlässigsten Ergebnisse erwarten lassen. Übersichten und Bewertungen des wissenschaftlichen Kenntnisstandes kommen jedoch häufig zu gegensätzlichen Schlußfolgerungen. Stellvertretend seien hier zwei Urteile zum Thema Homöopathie zitiert: „... Dabei bleibt unerwähnt, daß die Homöopathie vielfach von Wissenschaftlern hohen Grades, von Vertretern der Atomphysik und von staatlichen Kommissionen überprüft, in Spezialkliniken und Spezialabteilungen von Hochschulkliniken getestet wurde, aber keine pragmatische Wirkung gezeigt hat, die über den Effekt von

Scheinmitteln hinausgeht.“ (Prokop et al., in Hopff [17], S. 123).

„Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß zahlreiche gut kontrollierte klinische und experimentelle Studien, ausgeführt unter strengsten wissenschaftlichen Kriterien, die Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel einwandfrei nachweisen.“ [28].

Entgegengesetzte Schlußfolgerungen finden sich zum Beispiel auch in Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit der Akupunktur bei chronischen Schmerzen [33, 42], der Assoziation von Kortikosteroidtherapie und peptischen Ulcera [9, 26] oder der Behandlung von leichtem Bluthochdruck (siehe [32]).

Umgang mit Widersprüchen

Wenn die Entscheidung, welcher Schlußfolgerung man glauben will, nicht nach Vorurteilen und Gutdünken erfolgen soll, müssen Übersichtsarbeiten ebenso wie experimentelle oder klinische Studien kritisch gelesen werden. Oxman und Guyatt [32] (siehe auch Sackett et al. [39] Seite 379 ff.) haben einen Fragenkatalog erarbeitet, auf dessen Basis auch statistisch oder methodisch nicht vorge-

bildete Ärzte die wissenschaftliche Qualität einer Übersichtsarbeit beurteilen können. Verschiedene weitere und komplexere Methoden zur Beurteilung von Übersichtsartikeln liegen vor [27, 40].

Im folgenden wird am Beispiel der Übersichtsarbeiten zu kontrollierten klinischen Studien in der Homöopathie dargestellt, welche formalen Anforderungen diese erfüllen. Damit soll die Verlässlichkeit der jeweiligen Schlußfolgerungen eingeschätzt werden.

Notwendige Schritte bei der Erstellung einer Übersichtsarbeit

(1) Wie bei jeder wissenschaftlichen Arbeit müssen die Fragestellungen klar definiert werden.

(2) Eine umfassende Literatursuche muß gewährleisten, daß die relevanten Primärstudien (= zu referierende bzw. zu bewertende Studien) so vollständig wie möglich identifiziert werden. Eine ausschließliche Suche in den gängigen Literaturdatenbanken (zum Beispiel Medline, Embase) ist – auch zu „schulmedizinischen“ Fragestellungen – nicht ausreichend [6, 19, 35]. Kaum kontrollierbar ist, inwieweit Studien mit *unerwünschten* Ergebnissen *nicht* publiziert wurden („publication bias“ [20]). In jedem Fall sollte versucht werden, auch unpublizierte Studien über Autorenkontakte zu eruieren.

(3) Wie in jeder klinischen Studie müssen auch in Übersichtsarbeiten eindeutige Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden, um darüber Aufschluß zu geben, ob die Ergebnisse möglicherweise durch eine Selektion verzerrt werden.

(4) Die Vergleichbarkeit beziehungsweise die relevanten Unterschiede der analysierten klinischen Studien bezüglich Patienten, Studiendesign, Indikationen, Behandlung und Zielkriterien müssen für den Leser nachvollziehbar sein.

(5) Die Kriterien zur Beurteilung der Qualität der Primärstudien müssen explizit dargestellt und hinreichend valide sein und für alle Studien gleich angewendet werden. Für

die Qualitätsbeurteilung liegen eine ganze Reihe von Methoden vor, die entweder versuchen, die Qualität durch Scores zu quantifizieren (zum Beispiel [8, 42]), oder lediglich die Erfüllung der einzelnen Kriterien auflisten (zum Beispiel [7]).

(6) Nach Möglichkeit sollte die Übersichtsarbeit die Stärke der in den Primärstudien beobachteten Therapieeffekte in nachvollziehbarer Weise darstellen [7]. Eine Unterteilung der Ergebnisse in „positiv“ und „negativ“ (vote count) ist als nicht adäquat zu beurteilen [12], allerdings aufgrund mangelhafter Ergebnispräsentation in den Primärstudien manchmal unumgänglich. Wenn die Ergebnisse unabhängiger Primärstudien in einer „Metaanalyse“ [22, 29, 43] gemeinsam ausgewertet werden, muß die Auswertungsmethode beschrieben sein. Für den statistisch nicht vorgebildeten Leser ist die Angemessenheit einzelner Methoden allerdings kaum nachvollziehbar.

Homöopathie-Studien

Für die Analyse der Übersichtsarbeiten der kontrollierten klinischen Studien zur Homöopathie (im folgenden auch als Primärstudien bezeichnet) wurden, soweit möglich, ebenfalls die beschriebenen Schritte durchgeführt:

Als Fragestellungen wurden formuliert:

a) Liegen Übersichtsarbeiten vor, die einen umfassenden und möglichst unverzerrten Überblick über die bisher durchgeführten kontrollierten klinischen Studien vermitteln?

b) Liegen Übersichtsarbeiten vor, deren methodische Qualität die Beurteilung der vorhandenen Evidenz für oder gegen die spezifische Wirksamkeit homöopathischer Therapiestrategien ermöglicht?

Die Literatursuche erfolgte über „Medline“ und „Embase“ (Suchbegriff homeopathy) sowie über schriftliche und telefonische Kontakte mit Forschern in Frankreich, Großbritannien, Italien, den Niederlanden und Deutschland. In die Analyse wurden seit 1986 erschienene Übersichtsarbeiten in deutscher, engli-

Erstautor	Frage						
	1	2	3	4	5	6	7
Kleijnen [21]	A	107 (68 ^a) ^b	81 (49 ^a)	24 (17 ^a)	14 (6 ^a)	(+)	S
Matthiessen [25]	BK	57	42	7	4	(+)	?
Righetti [37]	BK	49	34	15	4	(+)	H
Hill [14]	A	40 ^{ab}	19 ^a	19 ^a	4 ^a	(-)	S
Aulas [2]	BK	31	22	9	4	-	S
Walach [45]	BK	31	22	7	4	(+)	H
Poitevin [34]	BK	23	17	6	2	(+)	H
Walach [44]	BK	23	18	5	2	(+)	H
Majerus [23]	DK	22	19	3	1	(+)	?

1 = Art der Veröffentlichung: A = Artikel in Fachzeitschrift, BK = Kapitel in Buch, DK = Kapitel in Dissertation
 2 = Zahl der identifizierten, kontrollierten, klinischen Studien (= Primärstudien)
 3 = Zahl der Primärstudien, in denen die homöopathische Behandlung als wirksam bzw. 4 = als unwirksam interpretiert wurde
 5 = Zahl der identifizierten Studien, in denen klassische Homöopathie untersucht wurde
 6 = Schlussfolgerung des Reviewers. Klassifikation: + Homöopathie ist wirksamer als Placebo, (+) eingeschränkt positives Urteil, (-) eingeschränkt negatives Urteil, - Homöopathie ist nicht wirksamer als Placebo
 7 = Reviewer erscheint prohomöopathisch (H) oder antihomöopathisch (S)
^a = Einschlusskriterium Randomisation
^b = zwei Studien wurden als nicht interpretierbar gewertet.

scher, französischer, spanischer und italienischer Sprache aufgenommen, die mehr als zehn kontrollierte klinische Studien zu homöopathischen Therapiestrategien mit vollständiger Quellenangabe referierten. Die Charakteristiken der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten wurden standardisiert erfaßt (siehe Legende *Tabelle 1*). Die Beurteilung der Qualität erfolgte nach einem Scoresystem mit zehn vordefinierten Fragen, die jeweils mit „ja“ (1 Scorepunkt) oder mit „nein“ (0 Scorepunkte) wertbar waren (siehe Legende *Tabelle 2*).

Bewertete Übersichtsarbeiten

Die Mehrzahl der im Schrifttum gefundenen Arbeiten entsprach nicht den Einschlusskriterien (zum Beispiel (2, 5, 15–17, 28, 30, 36, 38, 41)): Neun Übersichtsarbeiten konnten zur Beurteilung herangezogen werden. Nur zwei dieser Arbeiten [14, 21] wurden in einer internationalen Zeitschrift publiziert und konnten über „Medline“ oder „Embase“ gefunden werden. Die restlichen sieben Arbeiten

[2, 23, 25, 34, 37, 44, 45] waren Übersichten zu verschiedenen Bereichen der Forschung zur Homöopathie und behandelten kontrollierte klinische Studien lediglich als einen Forschungsaspekt neben anderen.

Kleijnen et al. identifizierten 107 kontrollierte klinische Studien [21]. 14 dieser Studien untersuchten klassische Homöopathie (Wahl eines individuellen Arzneimittels gemäß der Ähnlichkeitsregel, das heißt unter Umständen bei einer schulmedizinischen Diagnose verschiedene Arzneimittel), 58 Formelhomöopathie (Gabe eines „bewährten“ Einzelmittels bei einer schulmedizinischen Diagnose), 26 Komplexhomöopathie (Gabe eines aus mehreren Arzneimitteln zusammengesetzten Kombinationspräparates oder mehrerer Einzelmittel bei einer schulmedizinischen Diagnose) und neun Isopathie (Gabe einer Nosode, zum Beispiel potenzierten Pollen bei Pollenallergie). Alle anderen Übersichtsarbeiten referierten nur einen Teil der von Kleijnen et al. aufgefundenen Studien (zwischen 22 und 57). In 68 klinischen Studien bewerteten Kleijnen et al. [21] die Therapiezuweisung als ran-

domisiert. Hill und Doyon [14], die ausschließlich randomisierte Studien in ihre Übersichtsarbeit aufnahmen, referierten 40 Studien. Darunter befanden sich einerseits sieben Studien, die von Kleijnen et al. als nichtrandomisiert beurteilt wurden, andererseits schlossen Hill und Doyon zwei Studien aus, die Kleijnen et al. wiederum als randomisiert beurteilten. Mit Ausnahme der Analyse von Hill und Doyon [14] überwog in allen Übersichten deutlich die Zahl der Studien mit positiven Ergebnissen in bezug auf homöopathische Therapieeffekte (siehe Spalten 3 und 4 in Tabelle 2). Bei einer genauen Analyse zeigte sich, daß die Ergebnisse von sieben Studien, die von Kleijnen et al. als „positiv“ gewertet wurden, von Hill und Doyon in ihrer tabellarischen Übersichtsarbeit als „negativ“ beurteilt wurden. Im Text referierten Hill und Doyon, daß die Autoren dieser Studien die Ergebnisse als vielversprechend interpretierten, valide Schlußfolgerungen aufgrund einer unzureichenden Stichprobengröße jedoch nicht möglich gewesen seien.

Die Folgerungen der aufgenommenen Übersichtsarbeiten waren in

einem Fall klar negativ [2], in einem weiteren [14] eingeschränkt negativ in bezug auf homöopathische Therapieeffekte, in sechs Arbeiten [21, 23, 25, 34, 44, 45] eingeschränkt positiv und einer [37] klar positiv (Tabelle 1).

Qualität der Übersichtsarbeiten

Nur zwei Übersichtsarbeiten erreichten mehr als die Hälfte der maximal möglichen Scorepunkte (Hill und Doyon [14] sechs Punkte, Kleijnen et al. [21] acht Punkte). Keine der übrigen erreichte mehr als zwei Scorepunkte. Die Übersicht von Hill und Doyon [14] (6 Scorepunkte) erfüllt einige wesentliche Voraussetzungen einer guten Übersicht. Die Zahl der aufgefundenen Studien ist jedoch unbefriedigend, und die Kriterien zur Unterscheidung methodisch guter und schlechter Studien sind nicht explizit definiert und dadurch nicht überprüfbar. Ausschließlich die Arbeit von Kleijnen et al. [21] vermittelt einen umfassenden Überblick, der durch die klare Definition der Beurteilungskriterien nachvollziehbar und rational kritisierbar ist.

Ob auf der Basis dieser Arbeit eine zuverlässige und konsensträchtige Beurteilung der Evidenz für oder gegen die Wirksamkeit einzelner Strategien (zum Beispiel [4, 31]) oder der Homöopathie als Gesamtkonzept möglich ist, muß aber bezweifelt werden.

Die Zweifel beruhen auf verbleibenden Schwächen (keine Berücksichtigung der Auswirkung von Studienabbrüchen in der Validitätsbeurteilung, mangelnde Differenzierung der untersuchten Therapiestrategien, problematische Beurteilung der Primärstudienresultate), grundsätzlichen Problemen von Qualitätsbeurteilungen (kein allgemein anerkannter Standard), vor allem aber auf der geringen Zahl vergleichbarer und hochwertiger randomisierter klinischer Studien. Solche kontrollierte klinische Studien sind zur Überprüfung der in den Übersichtsarbeiten referierten, zahlreichen positiven Ergebnisse erforderlich. Die häufige Anwendung und Inanspruchnahme der Homöopathie und die daraus resultierenden zahlreichen Veröffentlichungen verlangen angesichts der bekannten wissenschaftstheoretischen Probleme bei Planung, Durchführung und Auswertung derartiger Studien eine besondere Beachtung der möglichen Verzerrungsfaktoren (Bias).

Meist wissenschaftlich unzulänglich

Die methodische Qualität von Übersichtsarbeiten ist keineswegs nur im Bereich der „unkonventionellen medizinischen Richtungen“ ungenügend [18, 28, 32, 40]. Sackett et al. ([39], S. 380) sind der Ansicht, daß aus wissenschaftlicher Sicht die Mehrzahl der publizierten, schulmedizinischen Übersichtsarbeiten erhebliche methodische Schwächen aufweisen. Solche als „narrativ“ bezeichneten Übersichtsarbeiten behandeln zumeist verschiedene Fragestellungen der Ätiologie, Prävention, Diagnose, Prognose und Therapie einer bestimmten Erkrankung. Sie zeichnen sich aus durch subjektive Selektion des Materials, fehlende Kriterien zu Selektion und Beurteilung und subjektive Interpretation im

Tabelle 2: Qualitätsbewertung von Übersichtsarbeiten zu kontrollierten klinischen Studien zur Homöopathie (im Hinblick auf ihre Aussagekraft zum Stand des Wirksamkeitsnachweises)

Erstautor	Item										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	S
Kleijnen [21]	1	1	1	1	1	1	1	-	-	1	8
Hill [14]	1	1	1	1	-	1	-	-	-	1	6
Walach [45]	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	2
Walach [44]	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Matthiessen [25]	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Poitevin [34]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Aulas [2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Righetti [37]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Majerus [23]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0

A = Fragestellung und Ziele definiert?
 B = Suchmethoden spezifiziert?
 C = Ein-/Ausschlußkriterien für aufzunehmende Studien definiert?
 D = Validität der Primärstudien beurteilt?
 E = Beurteilung reproduzierbar und ohne Bias?
 F = mehr als 50% der mindestens vorhandenen Primärstudien berücksichtigt?
 G = mehr als 75% der mindestens vorhandenen Primärstudien berücksichtigt?
 H = Vergleichbarkeit der Studien nachvollziehbar?
 I = Analyse/Darstellung der Ergebnisse adäquat?
 J = Schlußfolgerungen durch Daten belegt
 S = Summe der Scorepunkte

Zusammenhang mit persönlichen Erfahrungen mit der Materie oder a-priori-Einschätzungen [10, 13, 39]. Aufgrund der angewendeten Methoden sind „narrative“ Übersichtsarbeiten im allgemeinen nicht reproduzierbar und bringen daher wenig wissenschaftliche Erkenntnis, obwohl sie wegen ihrer Popularität durchaus faktische Berechtigung haben.

Wenn Übersichtsarbeiten relevante Beiträge zur wissenschaftlichen Fundierung medizinischer Maßnahmen leisten wollen, müssen sie die genannten Anforderungen eines objektiven Studienplanes erfüllen. Systematische Übersichtsarbeiten können vor allem wichtige Beiträge für eine sinnvolle und rationale Diskussion sowie für die Planung zukünftiger Forschungsvorhaben in den zahlreichen Bereichen der Medizin leisten, in denen keine ausreichende

Anzahl inhaltlich und qualitativ vergleichbarer Untersuchungen vorliegt. Eine statistisch gesicherte, objektive, zuverlässige und verallgemeinbare Bewertung des Schrifttums, zum Beispiel zur Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme, können allenfalls korrekt durchgeführte Metaanalysen erbringen.

Die angegebenen Nummern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis des ausführlichen Originalmanuskripts der Analyse, das bei den Verfassern angefordert werden kann.

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Klaus Linde
Projekt „Münchener Modell“
Ludwig-Maximilians-Universität
München
Kaiserstraße 9
80801 München

Bereich Pharmazie), könne der Apotheker bei der Auswahl der Arzneimittel Einsparpotentiale für das Gesundheitssystem realisieren. Allerdings müßten Politik und Krankenkassen auch bereit sein, den Einsatz der Apotheker wirtschaftlich nicht zu deren Nachteil werden zu lassen.

Eine wichtige Voraussetzung für das Gelingen der Reform sei auch, daß der Apotheker in Zukunft Arzneimittel abgabepreisunabhängig auswählt. Dies könne, so Braun, über einen Rothertragsverlustausgleich beziehungsweise durch Umstellung auf ein dynamisches Honorierungssystem unter Beibehaltung der Arzneimittelpreisverordnung erfolgen.

Um sicher zu gehen, daß der Patient bei wiederholten Besuchen in der Apotheke immer dasselbe (wirkstoffgleiche) Präparat bekommt, empfehlen die Pharmazeuten die Einführung einer Patientenchipkarte „ApoCard“. Eine Chipkarte gäbe auch Auskunft darüber, ob die Patienten nach Konsultation unterschiedlicher Ärzte auch unterschiedliche Medikamenten mit sich aufhebender oder sich verstärkender Wirkung einnehmen. Die Apotheker können sich auch vorstellen, ihre „pharmazeutischen Daten“ gemeinsam auf einer Patientenkarte zu speichern, die von der Bundesärztekammer konzipiert wird (u. a. mit Blutgruppe, Diagnose etc). Diese dürfe dann nur partiell lesbar sein, damit der Datenschutz gewährt bleibt.

Die Apotheker betonten in Bonn, daß sie mit ihrem Konzept in keiner Weise auf Konfliktkurs zu den Ärzten gehen wollen. Dazu der Präsident der Bundesapothekerkammer, Hans-Günter Friese: „Ausgehend von der spürbaren Verunsicherung des kranken Menschen und zwecks Optimierung der Arzneimitteltherapie trotz knapper finanzieller Ressourcen möchten wir verstärkt mit der niedergelassenen Ärzteschaft vor Ort zusammenarbeiten – wie dies schon vermehrt festzustellen ist.“ Friese schlägt gemeinsame, regionale Qualitätszirkel vor, in denen u. a. durch Apothekenrechenzentren aufbereitete Ordnungsdaten erörtert werden, bevor sie der „Durchsicht der Krankenkassen unterliegen“.

Dr. Vera Zylka-Menhorn

ABDA: Neues Konzept für den Apothekerberuf

Pharmazeuten stellen Weichen für die Zukunft

Als erste Interessenvertretung der am Gesundheitswesen beteiligten Berufsgruppen hat die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) ein Konzept zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung und Gesundheitsvorsorge in Deutschland vorgelegt. Das zukunftsweisende Papier enthält Reformvorschläge für die Neustrukturierung des Gesundheitswesens sowie für eine Kostenreduktion in der gesetzlichen Krankenversicherung. Gleichzeitig zielen die Vorschläge auf eine Stärkung des Apothekerberufes in der Gesellschaft. „Wir wollen endlich aus der Rolle des kompetenten, aber passiven Partners im Gesundheitswesen heraustreten“, so ABDA-Präsident Klaus Stürzbecher.

Für die Ärzteschaft ist unter anderem die Forderung nach der „autidem-Regelung“ von Bedeutung, die den Apothekern die Präparateauswahl innerhalb wirkstoffgleicher Arzneimittel ermöglichen soll. Hinter-

grund ist der rasant wachsende Generika-Markt, der inzwischen 30 Prozent des gesamten Arzneimittelangebotes ausmacht. So gibt es für manches Originalpräparat nach Ablauf des Patentschutzes bis zu 183 Nachahmerpräparate. Allein für den Wirkstoff Diclofenac stehen in der 100-Milligramm-Dosierung 31 verschiedene Präparate zur Verfügung. Der einzelnen Apotheke ist es angesichts dieser Medikamentenflut unmöglich, auch nur für die wichtigsten Indikationsgebiete alle Generika vorrätig zu haben – zumal sie einen Wochenvorrat bereithalten soll.

Um dem Apotheker die Wahl zwischen Preis und Leistung zu erleichtern, wird das Zentrallaboratorium der Deutschen Apotheker in Eschborn eine Qualitätsdatenbank einrichten, wo die gewünschten Informationen per EDV abgerufen werden können. Bei entsprechender Qualitätstransparenz, so Prof. Rainer Braun (ABDA-Geschäftsführer