Mangelnde interne Validität als Grundlage erfolgreicher Wirkungsnachweise in der Homöopathie

Dr.-Ing. Norbert Aust

Skepkon 2014

München 28. bis 31. Mai 2014

Manche Mediziner machen merkwürdige Messungen mit maladen Menschen

Meine Meinung

Mitglieder Meeting

München Mai MMXIV

Wirksam oder nicht?

Homöopathie widerspricht den Naturgesetzen

Aber: Wirkungsnachweise als RCTs existieren in großer Zahl:

•	Gesamtz	ahl (Ende 2011):	164	
	davon	positiv:	71	(43 %)
		unklarer Ausgang: 📍	80	(49 %)
		negativ	9	(6%)
		es fehlen:	4	(3%)
				Faculty of Homeopathy, 2014

Schlussfolgeru. A:

- Wirksamkeit der Regischaftlie ist erwiesen
- Die Naturgesetz sind ich oder unvollständig

Schlussfolgerung B:

Da die Homöopathie nicht wirksam sein kann, ist die Methodik des Nachweises falsch...

.... allerdings stellt dies die Aussagekraft und Anwendbarkleit der Methode generell in Frage!

Randomisierte doppeltverblindete placebokontrollierte Vergleichsstudie

Die Untersuchung erfolgt an einer **Mehrzahl von Patienten**, um generelle Aussagen treffen zu können, die nicht von einzelnen individuellen Merkmalen geprägt sind.

Aufteilung in **zwei Gruppen**, einziger Unterschied: eine Gruppe erhält das zu testende Medikament, die andere ein Placebo.

Randomisierung:

Die Gruppeneinteilung nach einem Zufallsprinzip soll eine möglichst homogene Zusammensetzung der Gruppen sicherstellen.

Doppelte Verblindung:

Die Patienten und das mit ihnen in Berührung kommende Personal sind im Unklaren über die Gruppeneinteilung, um unerwünschte Rückkopplungseffekte zu vermeiden.

Intent to Treat

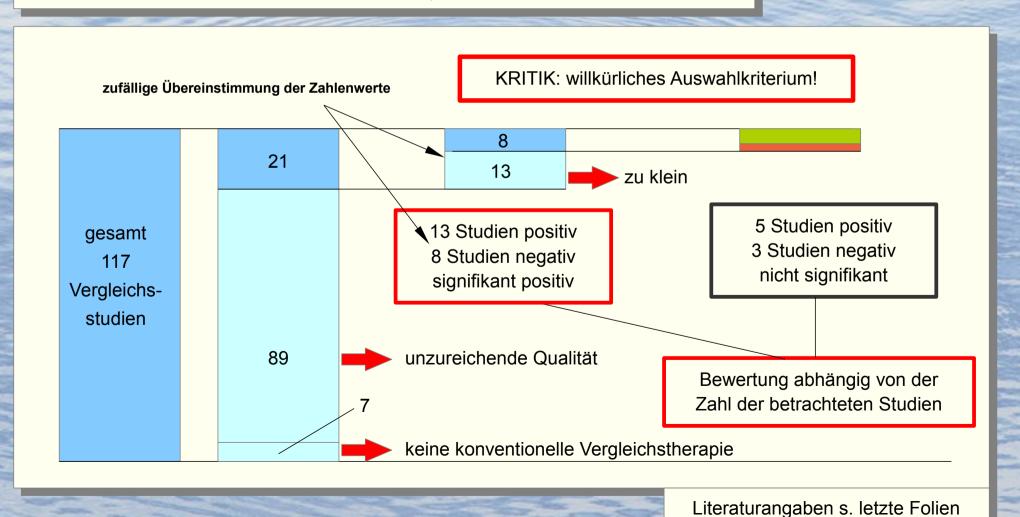
Im Studienergebnis wird über alle Patienten berichtet, auch diejenigen, die die Studie nicht abgeschlossen haben, um Verfälschungen zu vermeiden.

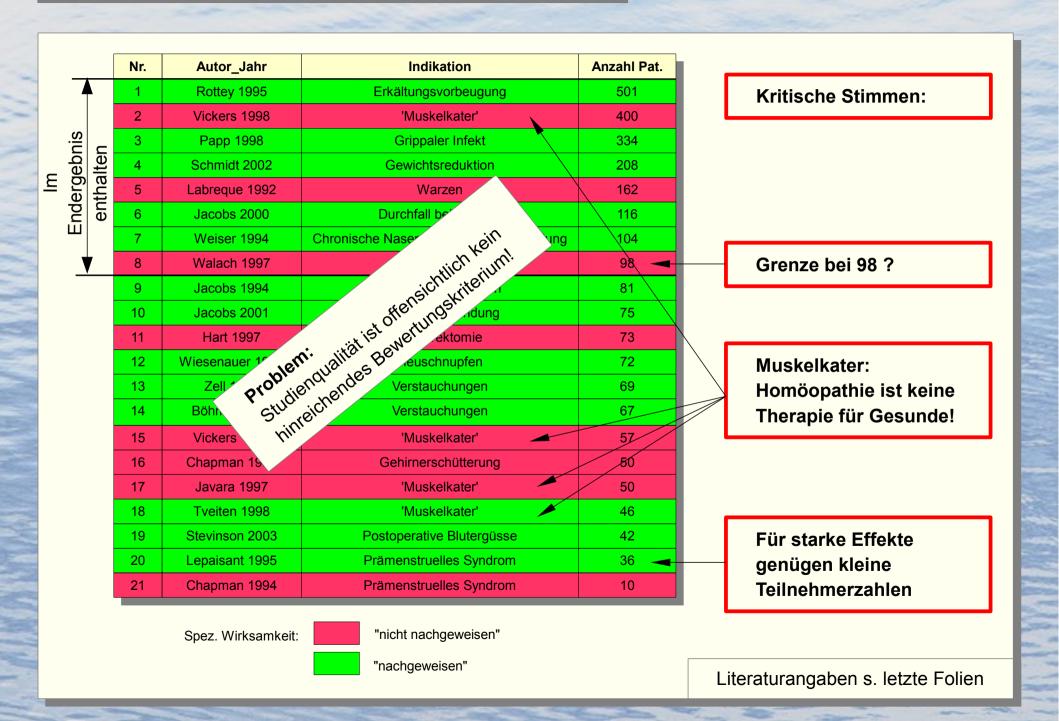
Übliche Kriterien für die Qualität klinischer Studien

Metaanalyse von Shang et al., veröffentlicht 2005

Es werden alle klinischen Studien untersucht, die folgenden Kriterien genügen:

- veröffentlicht bis 2003
- placebokontrollierte Vergleichsstudien
- · randomisierte Gruppenzuordnung
- genügend Daten zur Auswertung vorhanden
- vergleichbare EBM-Studie vorhanden





Wirksamkeitsnachweis - prinzipielle Schritte

- Hypohese: Was soll nachgewiesen werden?
- Testkriterium: Anhand welcher Kenngröße kann man entscheiden?
- Studiendesign: Mit welchen Methoden kann man das Testkriterium feststellen?
- Durchführung nach Versuchsplan
- Datenerfassung (Messwerte)
- Auswertung
- Signifikanztest: Wurde möglicherweise nur ein Zufallsergebnis erzeugt?
- Relevanz (Wird leider meist nicht betrachtet): Was nutzt es den Patienten?
- Diskussion: Ist das Ergebnis belastbar?
- Schlussfolgerung: Wurde die These bestätigt oder nicht?
- (Replizierung)

Interne Validität

ist gegeben, wenn Alternativerklärungen für das Vorliegen oder die Höhe der Effekte weitgehend ausgeschlossen werden können.

Daraus folgt als mögliches weiteres Bewertungskriterium: Die einzelnen Elemente der Kette müssen geeignet sein, das jeweils erwartete Ergebnis zweifelsfrei erzielen zu können.

1. Hypothese: Homöopathie ist eine wirksame Behandlung von kindlichem Durchfall

- Therapie: individuelle Verordnung homöopathischer Medikamente

2. Sind die Testkriterien geeignet, diese These zu entscheiden?

Kriterien nicht klar definiert, Rückschluss aus den hervorgehobenen Ergebnissen:

- (a) Dauer der Durchfallerkrankung (Endpunkt: weniger als drei Ereignisse am Tag)
 Weicher Endpunkt: Die Beschwerden sind dann bei Weitem noch nicht ausgeheilt.
- (b) Anzahl der Ereignisse am dritten Tag nach Behandlungsbeginn Spotlight / Cherrypicking. Relevanz dieses Zeitpunktes für Gesamtverlauf nicht erläutert.

3. Ist das Studiendesign geeignet, Ursache und Wirkung zuzuordnen?

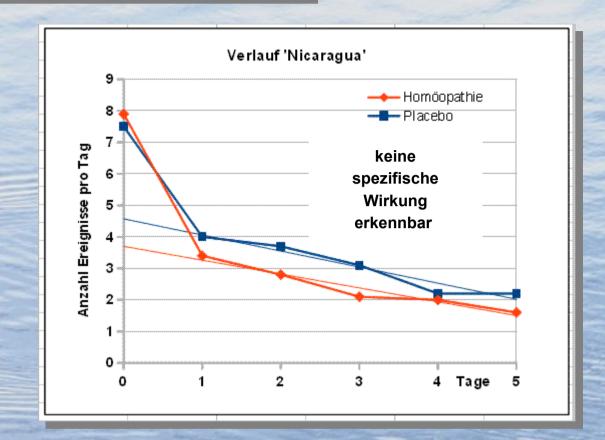
- Kinder litten an Durchfall und Dehydrierung
- Gleichzeitige Therapie mit WHO-Trinklösung und Homöopathika
- Die Trinklösung beeinflusst den Flüssigkeitshaushalt (Umkehr der Diffusion im Darm) Änderung im Befund ist nicht eindeutig auf einen der beiden Eingriffe zurückführbar.

4. Ist die Studiendurchführung geeignet, die Daten der Kriterien zu ermitteln?

- zwei Gruppen insgesamt 87 Patienten, statistische Power
- Gruppen unterschiedlich: Alter/Gewicht: Hom.: 19,6 Mon. / 9,8 kg, Plac.: 17,8 Mon. / 9,5 kg Einfluss wird nicht diskutiert, da statistisch nicht signifikant.

Ergebnis (Nicaragua)

- In der Homöopathiegruppe zeigte sich eine statistisch signifikante Abkürzung der Dauer des Durchfalls (H: 3,0 P: 3,8 Tage).
- 72 Stunden nach der Behandlung zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Ereignisse pro Tag.



5. Ist die Datenerfassung geeignet, die Kenngrößen zu ermitteln?

- Prinzipiell wird nur abgezählt.

6. Ist die Auswertung geeignet, die Kenngrößen zu ermitteln?

- Zweites Kriterium: Nur Durchschnittswerte ohne Angaben zur Streuung
- Streuung wahrscheinlich enorm, wenn ein Teil der Gruppe schon geheilt war!

Anmerkung: Daten aus Tabellen und Grafiken stimmen nicht überein.

7. Ist die Signifikanzprüfung für den Datentyp geeignet, ist das Ergebnis signifikant?

Verfahren prinzipiell geeignet, für multiple Endpunkte erfolgte jedoch keine Korrektur. Anzahl der Ereignisse **nur** nach 72 Stunden signifikant, sonst nicht. (Cherrypicking) Signifikanz muss stark bezweifelt werden.

8. Wurde die Relevanz für die Patienten in geeigneter Form betrachtet?

- Nein!
- 'Weniger als drei Ereignisse pro Tag' ist sicher eine Erleichterung für die Familie mehr aber nicht.
- Der 'signifikante' Vorteil am Tag 3 ist am Tag 4 schon wieder verschwunden.

Relevanz für den Patienten allenfalls grenzwertig.

9. Werden die Grenzen der Gültigkeit des Ergebnisses diskutiert?

Nur sehr indirekt!

Ob die Ergebnisse aus einem Elendsviertel in Mittelamerika auf einen 'westlichen Industriestaat' übertragbar sind, wird nicht diskutiert.

10. Folgt die Schlussfolgerung zwingend aus den Ergebnissen und deren Diskussion?

Angesichts der parallelen Medikation: Nein (KO-Kriterium)

11. Liegen Replizierungen vor?

Ja, aber nur vom gleichen Autorenteam.

Nachtrag: Stellungnahme zu unbeantworteten Diskussionsbeiträgen

In der auf den Vortrag folgenden Diskussion war angemerkt worden, dass die Trinkbehandlung ein Standard-Inhalt einer Therapie gegen Durchfall wäre, die Homöopathie wäre demnach nur eine zusätzliche Behandlung on Top. Da sich beide Gruppen nur durch die Gabe von Placebo oder Verum unterschieden, sei aus dem Ergebnis durchaus die Wirkung des Homöopathikums zweifelsfrei zu erkennen.

Die Autoren der Studie hingegen sahen die Trinktherapie als eine gesonderte Behandlung, die keinen Einfluss auf die Grunderkrankung hätte:

'Oral rehydration therapy (ORT), which includes the administration of oral rehydration solution along with continued feeding, is the currently recommended treatment for acute childhood diarrhea. in the developing world. Although this treatment is effective in preventing death from dehydration, it does not decrease the amount of diarrhea nor does it shorten the duration of individual diarrheal episodes.' (Hervorhebung von mir)

Dieser Sichtweise war ich in meiner Darstellung gefolgt, wonach die Behandlung aus zwei unabhängigen Teilen bestand, die sich aber augenscheinlich im Testkriterium, der Häufigkeit der Ereignisse, überlagerten. Aus dem Ergebnis der Placebogruppe ist zu schließen, dass die Rehydrierung allem Anschein nach den bei weitem dominierenden Effekt erzielt. 80% der Verbesserung wurden am ersten Tag nach Beginn dieser Behandlung erzielt.

Wenn dies zutrifft, dann ist das Studienergebnis in hohem Maße davon abhängig, ob in beiden Gruppen die Dehydrierung zu Beginn der Therapie im gleichen Umfang vorgelegen hat. Sollte dies nicht der Fall gewesen sein - was durchaus wahrscheinlich ist - dann ist der Unterschied zwischen den Gruppen eben nicht nur auf die Wirkung der Homöopathika zurückzuführen, die offensichtlich die Durchfallerkrankung ursächlich behandeln sollte.

Nr.	Autor_Jahr	Indikation	Anzahl Pat.
1	Rottey 1995	Erkältungsvorbeugung	501
2	Vickers 1998	'Muskelkater'	400
3	Papp 1998	Grippaler Infekt	334
4	Schmidt 2002	Gewichtsreduktion	208
5	Labreque 1992	Warzen	162
6	Jacobs 2000	Durchfall bei Kindern	116
7	Weiser 1994	Chronische Nasennebenhöhlenentzündung	104
8	Walach 1997	Kopfschmerz	98
9	Jacobs 1994	Durchfall bei Kindern	81
10	Jacobs 2001	Mittelohrentzündung	75
11	Hart 1997	Hysterektomie	73
12	Wiesenauer 1983	Heuschnupfen	72
13	Zell 1988	Verstauchungen	69
14	Böhmer 1992	Verstauchungen	67
15	Vickers 1997	'Muskelkater'	57
16	Chapman 1999	Gehirnerschütterung	50
17	Javara 1997	'Muskelkater'	50
18	Tveiten 1998	'Muskelkater'	46
19	Stevinson 2003	Postoperative Blutergüsse	42
20	Lepaisant 1995	Prämenstruelles Syndrom	36
21	Chapman 1994	Prämenstruelles Syndrom	10

Nr	
1	_
2	
3	_
4 5	\
6	\
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

(4) Datter (4005)	Variance of the literature of
(1) Rottey (1995)	Vorbeugung von Erkältungskrankheiten (501 Patienten)
Signifikanz	Ergebnis nicht signifikant (Pearson Test p = 0,1)
(3) Papp (1998)	Grippaler Infekt (334 Patienten)
Testkriterium	ungeeignet (Cherrypicking)
Auswertung	> 20% der Patienten nicht erfasst, zeitliche Lücken
Signifikanz	ungeeignete Verfahren, Ergebnisse nicht signifikant
Relevanz	unzureichend, nur 7,2% der Patienten profitieren
(Darstellung)	Widersprüchliche Darstellung der Ergebnisse
(4) Schmidt (2002) Gewichtsreduktion (208 Patienten)	
Testkriterium	ungeeignet (Cherrypicking)
Relevanz	Unterschied kleiner als Auflösung des Messgeräts
Ergebnis	falsche Richtung (Homöopathie schnitt schlechter ab)
Bemerkung	Autoren werten Ergebnis als Fehlschlag Shangs positive Bewertung ist nicht nachvollziehbar
(6) Jacobs (2000)	Durchfall bei Kindern (Nepal) (116 Patienten)
Testkriterium	(1) ungeeignet (Cherrypicking) (2) irrelevanter Endpunkt
Studiendesign	ungeeignet: parallele Therapien
Durchführung	Gruppen stark unterschiedlich (Alter, Gewicht)
Diskussion	Übertragbarkeit der Ergebnisse (Flüchtlingslager Nepal)

Nr.	
1	
2	
2	
4	
4 5 6	
6	
7 8	
8	
9	/
10	
11	
12 13	
13	\
14	\
15	
16	
17	
18	
19	
20 21	
21	

	(7) Weiser (1994)	Chron. Nasennebenhöhlenentzündung (104 Patienten)		
	Testkriterium	nicht aussagekräftig (Summen- und Durchschnittsscore)		
	Signifikanz	ungewöhnliches Testverfahren (Trendtest)		
	Auswertung	nicht alle Daten berichtet (Langzeitergebnis fehlt)		
	Bemerkung	Besseres subjektives Langzeitergebnis in Placebogruppe		
	(9) Jacobs (1994)	Durchfall bei Kindern (81 Patienten)		
	Testkriterium	(1) ungeeignet (Cherrypicking) (2) irrelevanter Endpunkt		
	Studiendesign	ungeeignet: parallele Therapien		
1	Durchführung	Gruppen stark unterschiedlich (Alter, Gewicht)		
	Diskussion	Übertragbarkeit der Ergebnisse (Armenviertel Leon / Nicaragua)?		
/	(10) Jacobs (2001)	Mittelohrentzündung (75 Patienten)		
	Studiendesign	ungeeignet: Autoren: Pilotstudie mit zu kleiner Teilnehmerzahl Aussagekräftige Studie liegt bis heute nicht vor		
	Durchführung	Autoren: viele Probleme (Diagnose etc.)		
	Signifikanz	Im Hauptkriterium kein signifikantes Ergebnis		
	Bemerkung	Berücksichtigung in Metaanalyse nicht nachvollziehbar		
	(12) Wiesenauer (1983) Heuschnupfen (72 Patienten)			
	Testkriterium	fragwürdig: nur subjektive Beurteilung des Behandlungserfolgs		
	(13) Zell (1988)	Verstauchungen (69 Patienten)		
	Studiendesign	ungeeignet: Parallele Therapie (Traumeel)		

Literaturangaben s. letzte Folien

Nr.	d
1	Ш
3	П
3	Н
4	Н
5	Н
5 6	Н
7	П
8	П
9	П
10	Ш
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

	(14) Böhmer (1992)	Verstauchungen (67 Patienten)
	Studiendesign	ungeeignet: Parallele Therapie (Traumeel)
/[(18) Tveiten (1998)	Muskelschmerz nach Anstrengung (46 Patienten)
	Testkriterium	unzulänglich: kein Testkriterium beschrieben
	Durchführung	unzulänglich: deutliche Gruppenunterschiede
	Auswertung	ungeeignet: offenbar post hoc Festlegung des Auswertepunktes Keine Korrektur für multiple Bewertungen
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	Relevanz	ungenügend: (1) gleiche Zeitdauer der Beschwerden (2) leicht unterschiedliche Intensität (kumulierte subjektive Bewertung) (3) kein Unterschied in objektiven Daten
	Reproduzierbarkeit	nicht gegeben: sieben Studien mit höherer Patientenzahl kommen zu einem gegenteiligen Ergebnis, drei davon in dieser Analyse
	(19) Stevinson (2003)	Schmerzen und Blutergüsse nach Operation (42 Patienten)
	Signifikanz	nicht gegeben: Autoren berichten keine Signifikanz in Hauptkriterien
	Relevanz	nicht gegeben: Autoren berichten Vorteile seien unbedeutend
	Bemerkung	positive Bewertung Shangs nicht nachvollziehbar
	THE STATE OF THE S	
	(20) Lepaisant 1995	Prämenstruelles Syndrom (36 Patienten)
	Studiendesign	problematisch: Gruppeneinteilung nicht randomisiert
	Durchführung	problematisch: sehr kleine Stichprobe (gesamt 36)
	Bemerkung	Hohe Qualität nach Shangs Kriterien fraglich Daten nach Dean, The Trials of Homeopathy

Nr.	Autor_Jahr	Indikation	Anzahl Pat.
1	Rottey 1995	Erkältungsvorbeugung	501
2	Vickers 1998	'Muskelkater'	400
3	Papp 1998	Grippaler Infekt	334
4	Schmidt 2002	Gewichtsreduktion	208
5	Labreque 1992	Warzen	162
6	Jacobs 2000	Durchfall bei Kindern	116
7	Weiser 1994	Chronische Nasennebenhöhlenentzündung	104
8	Walach 1997	Kopfschmerz	98
9	Jacobs 1994	Durchfall bei Kindern	81
10	Jacobs 2001	Mittelohrentzündung	75
11	Hart 1997	Hysterektomie	73
12	Wiesenauer 1983	Heuschnupfen	72
13	Zell 1988	Verstauchungen	69
14	Böhmer 1992	Verstauchungen	67
15	Vickers 1997	'Muskelkater'	57
16	Chapman 1999	Gehirnerschütterung	50
17	Javara 1997	'Muskelkater'	50
18	Tveiten 1998	'Muskelkater'	46
19	Stevinson 2003	Postoperative Blutergüsse	42
20	Lepaisant 1995	Prämenstruelles Syndrom	36
21	Chapman 1994	Prämenstruelles Syndrom	10

Zusammenfassung (Homöopathie)

Die positiven Wirkungsnachweise in der Shang-Metaanalyse beruhen im Wesentlichen auf.

- ungeeigneten Testkriterien
- ungeeigneten Studiendesigns
- ungeeigneter Studiendurchführung
- ungeeigneter Datenauswertung
- fehlerhafter Ermittlung der Signifikanz
- mangeInder klinischer Relevanz

Ergebnisse noch nicht allgemeingültig:

- sieben Studien fehlen
- Vorauswahl aus der Metaanalyse
- Redaktionsschluss 2003

Zusammenfassung (PCT)

- Ausgangspunkt: unverhältnismäßig hohe Falsch-Positiv-Rate ('Spezifizität')
- keine Verbesserung durch herkömmliche Qualitätsbewertung (Randomisierung, Verblindung, Intent to treat)
- Prozessbetrachtung liefert weitere objektive Bewertungskriterien
- diese reduzieren die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse
- weitere Konkretisierung des Bewertungsschemas ist erforderlich.



Quellenangaben (I):

Metaanalyse:

Shang A et al.: Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy, Lancet 2005; 366: 726-32

Kritiken:

Lüdtke R, Rutten ALB: The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials, Journal of Clinical Epidemiology 2008; 61(12): 1197-1204

Rutten ALB, Stolper CF: The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data, Homeopathy 2008; 97: 169-177

Rutten L, et al.: Proof against homeopathy does in fact support homeopathy, Homeopathy. 2006;95:57-61

Hahn RG: 'Homeopathy: Meta-Analyses of Pooled Clinical Data', Forsch. Komplementärmedizin 2013; 20: 376-381, DOI 10.1159/000355916

Betrachtete Einzelarbeiten:

Rottey 1995:

Rottey LLD, Verleye GB, Liagre RLP: Het effect van een homeopathische bereiding van micro-organismen bij de preventie van griepsymptomen: een gerandomiseerd dubbel-blindonderzock in de huisartspraktijk- Tijdschr int Geneeskunde 1995; 11:54-58

Quellenangaben II

Betrachtete Einzelarbeiten, Fortsetzung:

Papp 1998:

Papp R, Schuback G, Beck E et al.: OSCILLOCOCCINUM(R) in patients with influenza-like syndromes: a placebo-controlled double-blind evaluation, Br Homeopath J 1998; 87: 69-76

Schmidt 2002:

Schmidt JM, Ostermayr B: Does a homeopathic ultramolecular dilution of Thyroidinum 30CH affect the rate of body weight reduction in fasting patients? A randomised placebo-controlled double-blind clinical trial, Homeopathy 2002; 91: 197-206

Jacobs 2000:

Jacobs J, Jiménez LM, Malthouse S et al.: Homeopathic treatment of acute childhood diarrhea: results from a clinical trial in Nepal, J Altern Complement Med 2000; 6: 131-39

Weiser 1994:

Weiser M, Clasen BPE: Randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der homöopathischen Euphorbium compositum-Nasentropfen S bei chronischer Sinusitis. Forsch. Komplementärmed 1994; 1: 251-59

Jacobs 1994

Jacobs J, Jiménez LM, Gloyd S et al.:Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine: a randomised clinical trial in Nicaragua, Pediatrics 1994; 93: 719-25

Jacobs 2001:

Jacobs J, Springer DA, Crothers D: Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebocontrolled trial, Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 177-83

Quellenangaben III

Betrachtete Einzelstudien (2. Fortsetzung)

Wiesenauwer 1983

Wiesenauer M, Häussler S, Gaus W: Pollinosis-Therapie mit Galphimia glauca. Fortschr Med 1983; 101: 811-14

Zell 1988

Zell J, Connert WD, Mau J et al.: Behandlung von akuten Sprunggelenkdistorsionen. Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homöopathischen Salbenpräparats. Fortschr Med 1988; 186: 96-100

Böhmer 1992

Böhmer D, Abrus P: Behandlung von Sportverletzungen mit Traumeel-Salbe: Kontrollierte Doppelblindstudie. Biologische Med 1992; 21: 260-68

Tveiten 1998

Tveiten D, Bruset S, Borchgewink CF et al.: Effects of the homeopathic remedy Arnica D30 on marathon runners: a randomised, double blind study during the 1995 Oslo Marathon. Complement Ther Med 1998; 6: 71-74

Stevinson 2003

Stevinson C, Devaraj VS, Fountain-Barber A et al.: Homeopathic Arnica for prevention of pain and bruising: randomised placebocontrolled trial in hand surgery. J R Soc Med 2003; 96: 60-65

Lepaisant 1995

Lepaisant C: Essais therapeutiques du syndrome premenstruel, etude en double aveugle avec folliculinum. Université de Caen, Faculté de Medicine, 1994 (Thesis)

Quellenangaben IV

Datenbanken und Verzeichnisse:

Webseite der Faculty of Homeopathy (http://www.facultyofhomeopathy.org/research/), abgerufen Feb. 2014

Carstens Stiftung, CORE-Hom Datenbank zur klinischen Homöopathieforschung in der Humanmedizin (http://www.carstens-stiftung.de/core-hom/login.php), abgerufen Feb. 2014

Dean ME: The Trials of Homeopathy - Origins, Structure and Development, Edition Forschung, herausgegeben von der Karl und Veronica Carstens Stiftung 2004