
Ist es anhand der Meta-Analyse von „Egger et al.“ möglich, Schlussfolgerungen über die Homöopathie zu ziehen, die für das Gesundheitssystem von Relevanz sind? Eine kritische methodologische Analyse

Andrea Valeri, Leiter der klinischen Forschungsabteilung der Società Italiana di Medicina Omeopatica (italienische Gesellschaft für homöopathische Medizin)

Experte der Kommission des Bundes der italienischen  rzteverb nde FNOMCeO für die Untersuchung von Problematiken in Zusammenhang mit nicht konventionellen Behandlungsmethoden

Entwurf Version 1.1. zur Diskussion. Bei Nennung der Quelle darf der Artikel ohne Beschränkungen zitiert und übersetzt werden. Version vom 17.10.2005.

Mail: avaleri@omeomed.net

Lesehinweise: zur Klarstellung

1. Im Text werden einige Teile der Egger-Studie aus dem Englischen übersetzt
2. Textstellen in Fettdruck oder Kursivschrift stammen vom Verfasser des vorliegenden Papiers und stellen keine wiedergegebenen Zitate dar
3. Die Studie wird im Literaturverzeichnis mit „Shang et al.“ bezeichnet, da Shang der Hauptautor ist; im Text wird sie jedoch mit „Egger et al.“ bezeichnet, da Egger der Autor ist, dem die Studiendaten gehören und der die Korrespondenz im Zusammenhang mit der Studie entgegen nimmt.

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden zwischen **1991 und 1998** drei **verschiedene Meta-Analysen über die Homöopathie als gesamtheitliches Behandlungssystem**¹²³ veröffentlicht. In diesem Fall haben drei verschiedene Meta-Analysen, die von drei verschiedenen unabhängigen Forschergruppen erstellt und in drei verschiedenen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, mit Nuancierungen zu einem **identischen Urteil** geführt: **Die Wirksamkeit der Homöopathie liegt über derjenigen von Placebos.**

In der Praxis werden die Ergebnisse einer Studie durch die Resultate einer ähnlich aufgebauten und vergleichbar umfangreichen Studie gestärkt bzw. geschwächt. Da im Bezug auf die Homöopathie bis zum Jahr 2004 drei Meta-Analysen mit positiven Resultaten vorlagen, konnte die „Beweissumme“ („Sum of evidence“) dieser Meta-Analysen nur durch die nachfolgende Veröffentlichung von drei anderen Meta-Analysen vergleichbaren Umfangs, die jeweils zu negativen Ergebnissen kamen, auf Null zurückgeführt werden (d.h. es ist nicht möglich, ein positives oder negatives Urteil über eine über der Wirksamkeit von Placebos liegende Wirksamkeit der Homöopathie abzugeben). Jedenfalls werden im wissenschaftlichen Bereich nur selten abschliessende Urteile abgegeben, da bekannt ist, dass

¹ Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Trials of homeopathy. BMJ. 1991 Apr 20; 302 (6782):960

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 20;350(9081):834-43. Erratum in: Lancet 1998 Jan 17;351(9097):220

³ Cuherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. Eur J Clin Pharmacol. 2000 Apr;56(1):27-33

viele Studien von anderen Studien widerlegt werden. Und viele bedeutende Epidemiologen behaupten sogar, dass „der Grossteil der veröffentlichten Forschungsergebnisse falsch ist“⁴. Es ist hier anzumerken, dass der Autor dieser letztgenannten Studie, J. Ioannidis, unter anderem „Editorial Consultant“ bei „The Lancet“ ist⁵.

Im Hinblick auf die Meta-Analyse von Egger et al.⁶, die im August 2005 in "The Lancet" veröffentlicht wurde, kommt es zu einem völlig neuen Vorgang: eine einzelne Studie mit negativem Ergebnis, das im Übrigen nicht ausreichend wäre, um die drei positiven Vorgängerstudien zu widerlegen, wird als definitive Gegebenheit angenommen. Sowohl die Studie selbst als auch das, in derselben Zeitschriftenausgabe veröffentlichte Editorial sehen es als sichere Gegebenheit an, dass die klinischen Wirkungen der Homöopathie der Wirksamkeit von Placebos entspreche (Schlussfolgerung der Meta-Analyse) und dass dies das „Ende der Homöopathie“ bedeute (Schlussfolgerung des Editorials⁷). In den folgenden Tagen verlangte der Herausgeber des Lancet, Horton, auf Grundlage dieser Studie, dass das National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) Leitlinien für die Frage entwickeln möge, ob und bis zu welchem Punkt die Homöopathie im englischen Gesundheitssystem angeboten werden müsse⁸.

Es stellen sich daher zwei grundlegende Fragen:

- 1. Sind Design und Umfang der Studie ausreichend zuverlässig, um die Schlussfolgerung zu erlauben, dass die klinischen Wirkungen der Homöopathie denen von Placebos entsprechen?**
- 2. selbst wenn man unterstellen würde, dass die Studie nachweist, dass die Wirkungen der Homöopathie denen von Placebos entsprechen: bedeutet dies das Ende der Homöopathie als Therapieform und kann man daraus folgern, dass sie aus dem englischen Gesundheitssystem ausgeschlossen werden muss (und in einem weiteren Schritt auch aus den anderen nationalen Gesundheitssystemen)?**

Im Folgenden wird der Versuch unternommen, auf die oben gestellten Fragen kurz zu antworten:

- 1. Sind Design und Umfang der Studie ausreichend zuverlässig, um die Behauptung aufzustellen, dass die klinischen Wirkungen der Homöopathie denen von Placebos entsprechen?**

Einer der wichtigsten Aspekte zur Bestimmung der Zuverlässigkeit einer Studie besteht in der systematischen Minderung bzw. Unterbindung der Biasfaktoren. Sie sind jene Störfaktoren, die dazu führen können, dass die Ergebnisse der medizinischen Intervention der

⁴ Ioannidis JP. Why most published research findings are false. PLoS Med. 2005 Aug;2(8):e124. Epub 2005 Aug 30

⁵ <http://www.thelancet.com/about/consultants>

⁶ Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, Dorig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. Lancet 2005; 366:726-732

⁷ No authors listed. The end of homeopathy. Lancet. 2005 Aug 27-Sep 2; 366(948)

⁸ Call for guidelines on the use of homeopathic remedies. http://www.news-medical.net/print_article.asp?id=12865

Intervention selber zugeschrieben werden, während de facto die Biasfaktoren nicht unter Kontrolle sind und somit das Ergebnis also von einem oder mehreren Biasfaktoren abhängen kann. Die Meta-Analyse von Egger geht von der Prämisse aus, dass einige wichtige Biasfaktoren reduziert werden. Wie wir jedoch noch im Einzelnen sehen werden, ist die Arbeit in allen Aspekten mit diversen schwerwiegenden Bias behaftet.

1.1 Die Prämisse => ideologischer Bias

Die Studie geht von der Prämisse aus, dass die Homöopathie nicht plausibel ist und dass daher die klinischen Wirkungen der Homöopathie auf einem unspezifischen Placebo-Effekt beruhen (Egger, Seite 726). Hier liegt bereits der erste schwerwiegende methodologische Fehler der Studie vor: **wenn die Autoren von der Voraussetzung ausgehen, dass es sich bei der Homöopathie um ein Placebo handelt, dann muss für den korrekten Nachweis dieser Voraussetzung eine Studie (Trial) durchgeführt werden, in dem die Homöopathie einem Placebo gegenüber gestellt wird; nicht jedoch eine Meta-Analyse, bei der in der Arbeitsgruppe ein Abgleich der verschiedenen Positionen vorgenommen werden muss, damit sie als zuverlässig angesehen werden kann.** Andernfalls – und dies ist bei dieser Studie der Fall – ist die Meta-Analyse so angelegt, dass ihr Ziel darin besteht, die Anfangsprämisse *auf jeden Fall zu belegen*. Entsprechend äussert sich auch Zoe Mullan, Senior Editor von The Lancet: „Professor Egger behauptet zu Anfang der Studie, dass er davon ausgeht, einen Nachweis dafür zu finden, dass es sich bei der Homöopathie lediglich um eine Placebo handle. Sein Konflikt liegt also auf der Hand.“⁹ (**Ideologischer Bias**)

1.2 Die miteinbezogenen Studien => Selektionsbias

Die Studie geht von folgender Definition der Homöopathie aus: „Ähnliches wird durch Ähnliches geheilt (*similia similibus curentur*) – Krankheiten können durch Substanzen behandelt werden, die dieselben Zeichen und Symptome bei gesunden Personen hervorrufen“. Unter Zugrundelegung dieser Definition wird die homöopathische Therapie auf Grundlage bestimmter Symptome des Patienten ausgewählt (*individuelle Symptome*), *die den Symptomen ähnlich sind, die in den homöopathischen Versuchen, den sogenannten Provings (6, Seite 727) durch das Medikament hervorgerufen werden*. Folglich wird die homöopathische Therapie nicht auf Grundlage der pathologischen Erkrankung, wie es in der klassischen Medizin, der Allopathie, üblich ist, durchgeführt. Hieraus ergibt sich, dass bei der Homöopathie eine einzelne Erkrankung mit **unterschiedlichen** homöopathischen Medikamenten behandelt wird, die den individuellen Symptomen des Patienten ähnlich sind. Die in der Egger-Studie verwendete Homöopathie-Definition ist korrekt: *aber orientieren sich auch die berücksichtigten Studien, die sich nach der Egger-Studie auf die Homöopathie beziehen, an dieser Definition? In anderen Worten: Handelt es sich bei den in die Meta-Analyse miteinbezogenen Studien um Studien, die sich mit Homöopathie befassen und dabei die zu Anfang der Studie gegebene Definition zu Grunde legen?*

⁹ Express Pharma Pulse web-site: ""Prof Eggers stated at the outset that he expected to find that homeopathy had no effect other than that of placebo. His "conflict" was therefore transparent."
<http://www.expresspharmapulse.com/20051006/healthnewsO2.shtml>

Um von Homöopathie sprechen zu können, müssen die verwendeten Substanzen per definitionem *zuvor* in einem Proving getestet werden und auf Grundlage der hieraus gewonnenen Ergebnisse individuell verschrieben werden. Erfüllen die homöopathischen Medikamente, die in den Studien der Meta-Analyse eingesetzt wurden, diese beiden Voraussetzungen? Auf Seite 727 der Studie steht: „Die Interventionen [d.h. die Therapien, Anmerkung des Übersetzers] wurden als klassische, klinische oder komplexe Homöopathie oder als **Isopathie** definiert. Die klassische Homöopathie wird als Behandlungsform definiert, bei der sich an eine umfassende Anamnese die Verschreibung eines einzelnen **individualisierten** Medikaments anschliesst“. „Wenn...alle Patienten ein einziges **identisches** Medikament erhielten, wurden die Interventionen als **klinische Homöopathie** eingestuft.“¹⁰

Wie man sieht, entsprachen lediglich die Studien, die sich mit der klassischen Homöopathie befassten, der in der Studie genannten Homöopathie-Definition, d.h. lediglich **18 Prozent** der in die Egger-Studie einbezogenen Studien beziehen sich also auch wirklich auf Homöopathie: 82 Prozent der Studien haben keinen Zusammenhang mit der Homöopathie (Egger, Seite 728).

Die Definition der klinischen Homöopathie bezieht sich auf die Verschreibung eines Medikaments auf Grundlage der Erkrankung: dies ist jedoch das Prinzip, das der Allopathie, d.h. der klassischen Medizin zu Grunde liegt, nicht jedoch der Homöopathie!

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich die Meta-Analysen aus einem Pool aus randomisierten klinischen Studien zusammensetzen; die Studien wurden randomisiert, um den *Selektionsbias* auf Seiten der Forscher (Wissenschaftler, welche die Studie durchführen) so weit wie möglich zu reduzieren. Vor allem aus diesem Grund bieten die Meta-Analysen gemäss der EBM das höchste Level of Evidence.

Es ist eine Diskussion über die Frage im Gange, ob die Meta-Analyse nur eine exakte und formelle Sammlung verfügbarer Daten darstellt oder eine echte und eigenständige wissenschaftliche Tätigkeit. Die heute vorherrschende Ansicht auf epidemiologischer Ebene tendiert dahin, sie als wissenschaftliche Tätigkeit zu betrachten, da sie diverse Eigenschaften aufweise, die für gut durchgeführte Versuche charakteristisch seien, wie z.B. die Minimierung der Bias¹¹. Es stellt sich somit die folgende Frage: *Wenn die Meta-Analysen aus randomisierten Studien bestehen, um so die Bias zu reduzieren und mit wissenschaftlichen Versuchen vergleichbar sind – wie kann man angesichts dessen sicherstellen, dass die anfängliche Auswahl der Studien (RCT) nicht mit einem Selektionsbias der Personen behaftet ist, welche die Studie verfassten?*

¹⁰ Shang et al. (op. cit) « Homeopathic interventions were defined as classical, clinical or complex homeopathy, or as isopathy. Classical homeopathy was defined as comprehensive homeopathic history taking, followed by the prescription of a single individualized remedy... » "if...all patients received a single, identical remedy, interventions were classified as clinical homeopathy"

¹¹ Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. BMJ. 1994 Sep 3;309(6954):597-9

Unter diesem Gesichtspunkt stellt die Meta-Analyse von Egger ein deutliches Beispiel für eine Anfangsauswahl dar, die mit einem Bias behaftet ist: Die miteinbezogenen Studien entsprechen nicht (oder nur teilweise) den Einbeziehungskriterien. **Somit bezieht sich der Grossteil der miteinbezogenen Studien NICHT auf die Homöopathie; folglich betreffen die allgemeinen Schlussfolgerungen der Studien selbst nicht die homöopathische Medizin. (Selektionsbias).**

1.3 Der statistische Bereich der Studie => Positiver Publikationsbias nicht einschlägig, Methode für Ermittlung des Bias unzweckmässig, Stichprobe nicht repräsentativ

Wir kommen nun zum statistischen Teil der Egger-Studie. Wie wir noch sehen werden, ist dieser mit schwerwiegenden methodologischen und konzeptionellen Fehlern behaftet. Im Rahmen einer ersten Analyse stellen sich drei Fragen:

1.3.1. *Warum geht die Meta-Analyse von 110 Arbeiten aus und wählt hieraus für die abschliessende Analyse, auf der die gesamte Studie basiert, nur acht Untersuchungen aus?(die mit sechs Studien zur Allopathie verglichen werden)*

1.3.2. *Ist die im Rahmen der Studie verwendete Methode zur Ermittlung des (angeblichen) positiven Publikationsbias korrekt?* 1.3.3 *Kann man mit anhand der Prüfung von acht Arbeiten ein Urteil über die gesamte medizinische Methodik abgeben? (Homöopathie gegenüber Allopathie)*

Die Studie von Egger et al. geht von der Voraussetzung aus, dass¹² „der Bias bei der Durchführung und der Beschreibung der Studien eine mögliche Erklärung für die **positiven** Ergebnisse placebo-kontrollierter Studien sowohl im Bereich der Homöopathie als auch der klassischen Medizin darstellt...die geringe methodologische Qualität vieler Studien stellt einen weiteren wichtigen Bias-Faktor dar.“ Die Studie stellt fortlaufend die Behauptung auf, dass die kleinangelegten Studien („small studies“) eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, mit Bias behaftet zu sein, während es wahrscheinlicher sei, dass grossangelegte Studien („large studies“) von hoher methodologischer Qualität seien und dass sie veröffentlicht würden, selbst wenn ihre Ergebnisse negativ sind“.

Die Behauptung, dass large studies in geringerem Umfang mit Bias behaftet sind, **wird stets von Egger aufgestellt**¹³, der die Verwendung des Funnel Plots durch Eigenzitate rechtfertigt. Es gibt jedoch auch ernst zu nehmende Stimmen, die behaupten, dass large studies den Bias keineswegs *verringern*, sondern ihn nur verteilen: „The non-scientific nature of mega-trials derives from their methodology, which dispenses with the scientific aim of maximum experimental control to remove or minimise bias, and instead uses randomisation to achieve an equal distribution of bias between groups“¹⁴.

¹² Shang et al (Op cit): "Bias in the conduct and reporting of trials is a possible explanation for positive findings of placebo-controlled trials of both homeopathy and allopathy (conventional medicine)"

¹³ Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. BMJ. 1998 Jan 3;316(7124):61-6

¹⁴ Charlton BG. Mega-trials: methodological issues and clinical implications. J R Coll Physicians Lond. 1995 Mar-Apr;29(2):96-100

Jedoch auch ausserhalb von statistischen Aspekten stellt sich die Frage, ob die Annahme von Egger „large studies=Bias-Verringerung“ sicher nachgewiesen wird? Dies ist nämlich ein elementarer Punkt: die gesamte Studie geht von dieser Annahme aus, die als gegeben angesehen wird. Leider lautet **die Antwort Nein.**

Untersuchen wir nämlich das Konzept des Publikationsbias, so beobachten wir, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass die Ergebnisse von *Studien, die von grossen, konventionellen Pharmaunternehmen finanziert und veröffentlicht werden, positiv und nicht negativ sind.* Die umfangreichste Untersuchung zu diesem Thema stellt die von Lexchin et al. im Jahr 2003 in BMJ veröffentlichte Arbeit dar¹⁵. Der Artikel zeigt in einer Gegenüberstellung von unternehmensfinanzierten Studien mit nicht unternehmensfinanzierten Studien, dass es vier Mal wahrscheinlicher ist, dass erstgenannte Studien zu positiven Ergebnissen kommen. Die Autoren weisen zudem nach, dass alle unternehmensfinanzierten Studien im Hinblick auf ihre methodologische Qualität sehr hochwertig waren (also führt die Randomisierung etc. NICHT zu einer Eliminierung dieses grossen Bias, der die Daten um das Vierfache verzerrt).

Der Publikationsbias war insbesondere im Hinblick auf den *Umfang der Studie (large studies)* identisch: auch die Studien mit einer grösseren Teilnehmerzahl kamen tendenziell zu positiven Ergebnissen, *insofern sie von Unternehmensseite finanziert wurden.*

Wie man erkennen kann, besteht der für den Publikationsbias ausschlaggebende Faktor in der Finanzierung durch ein Unternehmen: die Stichprobengrösse schliesst einen Bias nicht aus, auch wenn aus statistischen Gesichtspunkten eine umfangreichere Stichprobe vorzuziehen ist (**jedoch nur, wenn wir uns erwarten, dass die Intervention eine beschränkte Wirkung hat und dass daher für statistische Relevanz eine viel grössere Stichprobe erforderlich ist.**)

Die Unterscheidung zwischen small studies und large studies scheint im Hinblick auf den Publikationsbias einer Grundlage zu entbehren, auch im Bereich der klassischen Medizin.

Und bei der Homöopathie?

Bei der Homöopathie ist die Unterscheidung zwischen small studies (die nach Egger stärker mit einem positiven Publikationsbias behaftet sind) und large studies (weniger mit Bias behaftet) **schlicht und ergreifend nicht anwendbar.**

So hat eine vor kurzem erschienene Untersuchung nachgewiesen, dass **84,7 Prozent** der zur Homöopathie durchgeführten klinischen Studien keine Finanzierungen von homöopathischen Pharmaunternehmen erhielten, sondern von den Homöopathen selbstfinanziert wurden¹⁶. In Bezug auf die Homöopathie **stellt sich daher bei der Mehrzahl der Fälle das Problem des positiven Publikationsbias nicht.**

¹⁵ Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ. 2003 May 31; 326(7400):1167-70

¹⁶ Valeri A. L'omeopatia è rappresentata negativamente nelle riviste convenzionali: questo è il vero "bias da pubblicazione". (Übersetzung: Die Homöopathie wird in den konventionellen Zeitschriften negativ dargestellt: dies ist der echte "Publikationsbias") Web site delta Società Italiana di Medicina Omeopatica.
<http://www.omeomed.net/news/fullnews.php?id=106>

In Bezug auf die Homöopathie tritt vielmehr das gegenteilige Problem des **negativen Publikationsbias zu Tage**: es wurde nachgewiesen, dass die konventionellen Zeitschriften dazu tendieren, in 69 Prozent der Fälle Studien mit negativen Ergebnissen zur Homöopathie zu veröffentlichen¹⁷.

Somit ist die gesamte Argumentation, aufgrund derer in der Meta-Analyse von Egger 102 little trials aussortiert wurden, weil sie angeblich mit Bias verhaftet wären (insbesondere mit Publikationsbias) *nicht stichhaltig*:

1. Es ist nicht gesichert, dass die small trials stärker mit einem positiven Publikationsbias behaftet sind als die large studies (die von Egger bevorzugt werden)
2. Das Problem des positiven Publikationsbias stellt sich in der Homöopathie grundsätzlich nicht
3. In der Homöopathie stellt sich vielmehr das gegenteilige Problem der negativen Publikationsbias (den Egger in keinsten Weise berücksichtigt)

Kommen wir nun zu einem anderen Problem:

Ist die Methode zur Ermittlung des (angeblichen) positiven Publikationsbias korrekt?

Die Egger-Studie setzt in Bezug auf die Homöopathie die Existenz eines positiven Publikationsbias voraus (ohne ihn nachzuweisen). Um ihn festzustellen, verwendet sie eine statistische Methode, den **funnel plot** (a.a.O. Abbildung 2 Seite 729 der zitierten Studie). Bei dem funnel plot handelt es sich um eine grafische Darstellung der logarithmierten odds ratio im Vergleich zum Standardfehler (SE in der Abbildung). Die Cochrane Collaboration gibt in ihrem Lernmaterial, das Personen vorbehalten ist, die systematische Reviews durchführen, eine Erklärung des funnel plots und führt einige Beispiele auf¹⁸. Wenn in den für eine Meta-Analyse untersuchten Studien kein Publikationsbias vorhanden ist, „erwartet man, dass der funnel plot in etwa symmetrisch ist“ (Cochrane, a.a.O.).

In Abbildung 2 der Egger-Arbeit sieht man, dass der funnel plot sowohl für die Homöopathie als auch für die Allopathie asymmetrisch ist. Die small trials befinden sich im unteren Bereich, während die large trials im oberen Bereich sind. Die abschliessende Meta-Analyse berücksichtigt AUSSCHLISSLICH die (allopathische oder homöopathische) large trials, da sie laut Egger ja angeblich in geringerer Masse mit Bias behaftet seien. Und in dieser abschliessenden Analyse betragen „odds ratio from random-effects meta-analysis ...0.88 (0.65-1.19) based on eight trials of homeopathy and 0.58 (0.39-0.85) based on six trials of conventional medicine“ (Egger, a.a.O.). Hier ist

¹⁷ Caulfield T, DeBow S. A systematic review of how homeopathy is represented in conventional and CAM peer reviewed journals. BMC Complement Altern Med. 2005 Jun 14;5(1):12

¹⁸ The Cochrane Collaboration open learning material. Publication bias. <http://www.cochrane-net.org/openlearning/HTML/mod15-3.htm>

anzumerken, dass eine odds ratio, die unter 1 liegt, in dieser Meta-Analyse bedeutet, dass die (homöopathische oder allopathische) Intervention **wirksamer als ein Placebo ist**. Auf Grundlage dieser Daten zeigt die abschliessende Meta-Analyse, dass die Homöopathie einen nur leicht wirksameren (0,88) Effekt als ein Placebo hat, während die Allopathie einen entschieden höheren Wert als ein Placebo besitzt.

Wo liegt der Fehler dieses Verfahrens? In zwei grundlegenden, nicht lösbaren Punkten:

- **Die Annahme, dass large trials weniger mit Publikationsbias behaftet sind, ist nicht nachgewiesen**
- **Damit der funnel plot angewendet werden kann, sind homogene Daten notwendig¹⁹; die Studien, die sich auf die Homöopathie beziehen (und auch in vielen Punkten auf die Allopathie), setzen sich hingegen aus völlig inhomogenen Daten zusammen.** Wie wir bereits gesehen haben, verwendet die Meta-Analyse vier *verschiedene* Arten von medizinischen Methoden, von denen nur 18 Prozent die Homöopathie betreffen. Angesichts dieser enormen Datendisparität entbehrt die Verwendung des funnel plots jeglicher Grundlage.

Es ist kein Zufall, dass besagte Cochrane Collaboration **vom Einsatz des funnel plots als Methode zur Ermittlung von Publikationsbias abrät**: „From these examples, we can see that a funnel plot is not a very reliable method of investigating publication bias, although it does give us some idea of whether our study results are scattered symmetrically around a central, more precise effect. Funnel plot asymmetry may be due to publication bias, but it may also result from clinical heterogeneity between studies (for example different control event rates) or methodological heterogeneity between studies (for example failure to conceal allocation). Even if there is publication bias in a review, it may not result in an asymmetrical funnel plot, for example when the plot is hollow”.

Somit ist die von Egger verwendete Methode zur Ermittlung des Publikationsbias grundsätzlich unanwendbar, und seine Schlussfolgerungen entbehren jeglicher Relevanz.

¹⁹ Light RJ, Pillemer DB. Summing up: the science of reviewing research. Cambridge: Harvard University press, 1984. Wiedergegeben in Line und Koll. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Lancet. 1997 Sep 20; 350(9081):834-43. Erratum in :Lancet 1998 Jan 17; 351 (9097):220

Kommen wir nun zum letzten Problem (1.3.3):

Kann man anhand der Prüfung von acht Arbeiten ein Urteil über die gesamte medizinische Methodik abgeben? (Homöopathie gegenüber Allopathie)

Indem er von völlig inkonsistenten und auf sich selbst Bezug nehmenden Voraussetzungen ausgeht, schliesst Egger 102 Studien aus (die in ihrer Gesamtheit **wirksamer** als Placebos waren!!) und "rettet" nur acht Studien (large trials).

Anhand einer so niedrigen Zahl behauptet er nun, ein Urteil **nicht nur über eine einzelne Pathologie** abgeben zu können (wie es die Praxis und die Logik fordern, und wie es auch Egger selbst in einer methodologisch identischen Studie verlangt²⁰), sondern vielmehr über eine gesamte medizinische Methodik (die Homöopathie). Die Homöopathie ist in der Lage, Hunderte unterschiedlicher klinischer Bedingungen zu behandeln, und über ihre klinische Wirksamkeit sind bereits Hunderte von Arbeiten veröffentlicht worden²¹: *Wie kann sich Egger anmassen, ein Gesamturteil anhand von lediglich acht Studien abzugeben, die unter Zugrundelegung einer nicht anwendbaren Voraussetzung ausgewählt wurden? Das wohl deutlichste Urteil über eine Meta-Analyse, bei der eine so geringe Anzahl von Arbeiten ausgewertet wird, stammt von Egger selbst:*

"Eine Meta-Analyse, die ausschliesslich auf einer geringen Anzahl von Studien basiert, wird häufig zu nichts führen, auch wenn die Kombination der Wirkungen signifikant ist²²."

Um welche Studien handelt es sich? Anhand eines völlig unkorrekten und unüblichen Verfahrens definiert Egger nicht, um welche Studien es sich handelt. Das gesamte Urteil basiert auf acht Studien, aber man weiss bis zum heutigen Zeitpunkt nicht, nicht einmal der Auftraggeber dieser Studie, das BAG (Bundesamt für Gesundheit), um welche Studien es sich dabei handelt. Dies nimmt dieser Meta-Analyse jegliche wissenschaftliche Relevanz.

An diesem Punkt **können wir** keine exakten, wissenschaftlichen Daten angeben: Die Egger-Studie erlaubt dies nicht. Auf den ersten Blick *wirkt* die gesamte Studie wie eine wissenschaftliche Studie (d.h. sie ist voller Zahlen, Koeffizienten etc.), geht jedoch in Wirklichkeit nur von der Überzeugung und Annahme aus, dass die Homöopathie nicht plausibel ist.

Bereits im Jahr 2001 hat Egger im Rahmen seiner Kommentierung der Meta-Analyse von Linde, die aufzeigte, dass die Homöopathie um das 2,45-fache wirksamer ist als ein Placebo, folgende Behauptung aufgestellt: „es kann vernünftiger sein, die Schlussfolgerung

²⁰ Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. St. John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2005 Feb;186:99-107

²¹ Wolf U et al: Health Technology Assessment – Relazione sull'omeopatia nell'ambito del PEK – Programma per la valutazione della medicina complementare del ABG – Ufficio federale della sanità pubblica svizzero. Gennaio 2005

²² Davey Smith G, Egger M. Meta-analysis. Unresolved issues and future developments. *BMJ*. 1998 Jan 17; 316 (7126):221-5

zu ziehen, dass methodologische Fehler zu einer Übersteigerung der Behandlungswirkungen in den veröffentlichten Studien geführt haben“²³.

In anderen Worten bedeutet dies, dass es keinen Beweis dafür gibt, dass die Daten von Linde (a.a.O., 1998) nicht schlüssig sind: vielmehr existiert eine **persönliche Argumentation und Überzeugung von Egger**: Die Homöopathie funktioniert nicht, und wenn die Daten nachweisen, dass sie funktioniert, dann kann dies nur auf Fehlern bei der Durchführung der Studie beruhen.

Verwendet man jedoch die verfügbaren Daten, so kann man mit allergrösster Wahrscheinlichkeit die Behauptung aufstellen, dass es sich um Studien handelt, in denen **für eine bestimmte Erkrankung ein spezielles Medikament verwendet wird, insbesondere bei Grippeerkrankungen**²⁴ (Studien dieser Art sind einfacher zu organisieren, auch im grossen Rahmen und können von den daran interessierten homöopathischen Pharmaunternehmen finanziert werden, um nachzuweisen, dass ihr Medikament bei dieser Krankheit wirksam ist).

Da das Prinzip der Individualisierung jedoch von grundlegender Bedeutung ist, um überhaupt von Homöopathie sprechen zu können, führt die Anwendung der funnel-plot-Methodologie von Egger paradoxerweise zu dem Ergebnis, dass ausschliesslich **Studien ausgewählt werden, die NICHTS mit der homöopathischen Medizin zu tun haben**.

Darüber hinaus liegt es auf der Hand, dass ein Medikament unter Anwendung einer eigenen Methodologie angewendet werden muss, damit es funktionieren kann. Der Begründer der Homöopathie selbst, Samuel Hahnemann, hat klargestellt, dass man im Bereich der homöopathischen Medizin durch die Verschreibung **eines speziellen Medikaments**, das verdünnt und dynamisiert, jedoch nicht individualisiert wurde, **bei einer bestimmten Erkrankung** keine positiven Resultate erzielt²⁵.

Im Jahr 1983 führten Shipley et al., ebenfalls in The Lancet²⁶ eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie mit Cross Over durch, in dem ein spezielles homöopathisches Medikament, Rhus Toxicodendron bei der Behandlung der Osteoarthritis mit Fenoprofen verglichen wurde (also ohne jegliche Individualisierung). Die Wirkung von Rhus Toxicodendron lag nicht über der eines Placebos, im Gegensatz zum Fenoprofen. Das negative Ergebnis war völlig klar und vorhersehbar: Setzt man ein homöopathisches Instrument unter Anwendung der Regeln der klassischen Medizin ein, dann entspricht seine Wirksamkeit notgedrungen der eines Placebos.

²³ Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. BMJ. 2001 Jul 14;323(7304):101-5. It may be more reasonable to conclude that methodological flaws led to exaggeration of treatment effects in the published trials"

²⁴ Rutten L et al. Proof against homeopathy does in fact support homeopathy. unpublished data

²⁵ Hahnemann S. Organon of the medical art. V i edition. Birdcage Books 1996, § 82 "...No genuine cure of the psoric disease, or any of the remaining diseases, can take place without the strict individualized treatment of each case of disease"

²⁶ Shipley M, Berry H, Broster G, Jenkins M, Clover A, Williams I. Controlled trial of homoeopathic treatment of osteoarthritis. Lancet. 1983 Jan 15;1(8316):97-8

Lassen Sie mich ein anderes Beispiel anführen: Im Jahr 2003 veröffentlichten Jacobs et al.²⁷ eine Meta-Analyse zu einer anderen Erkrankung (Durchfall bei Kindern), die an **242** Kindern in der Dritten Welt durchgeführt wurde: Die individualisierte homöopathische Therapie wies bei der Reduzierung der Krankheitsdauer eine Wirksamkeit auf, die über derjenigen von Placebos lag.

Schliesslich ist die von Egger angewandte Methodik, bei der für die abschliessende Meta-Analyse lediglich acht, als homöopathisch definierte Studien mit einer grossen Teilnehmeranzahl ausgewählt wurden, völlig inkonsistent: diese acht Studien beziehen sich nicht auf Medikamente, die auf homöopathische Weise eingesetzt wurden. **Es ist seit mindestens 163 Jahren bekannt, dass die Verwendung von verdünnten und dynamisierten Medikamenten, nicht zu einer, über der von Placebos liegenden Wirkung führt, wenn diese Medikamente nicht individualisiert verschrieben wurden. War es daher wirklich nötig, diesbezüglich eine Meta-Analyse durchzuführen?**

Es gibt keine akzeptablen, wissenschaftlichen Rechtfertigungen. Vielmehr tritt die völlige Inkompetenz der Autoren im Hinblick auf den Studiengegenstand, die Homöopathie, zu Tage. In diesem Zusammenhang ist es interessant darauf hinzuweisen, dass keiner der Autoren ein Experte im Bereich der Homöopathie ist, wie dies jedoch die Leitlinien der Cochrane Collaboration offiziell postulieren²⁸. Es wird auch der Wille offensichtlich, um jeden Preis eine als Gegebenheit vorausgesetzte Annahme zu beweisen (die Homöopathie ist ein Placebo): *In beiden Fällen entbehren die Schlussfolgerungen der Meta-Analyse jeglicher Relevanz.*

2. Befassen wir uns nun mit einem letzten Problem, der zweiten grundsätzlichen Frage: die Auswirkung der Studie auf das Gesundheitssystem.

Die vorhergehenden Erwägungen zeigen, dass:

- die Studie mit einem enormen Bias behaftet ist (der Grossteil der Studien betrifft nicht die Homöopathie)
- die abschliessende Meta-Analyse auf lediglich acht Studien mit einer grossen Teilnehmerzahl (large trials) basiert und diesen Studien die Mindestkriterien fehlen, um als homöopathische Studien definiert werden zu können

²⁷ 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 Mar;22(3):229-34.

²⁸ Quando ci vuole programmare una meta-analisi, nel team di lavoro ci deve essere un "context expertise", cioè persone "che conoscono il problema sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista del consumatore". In questo caso il problema sotto indagine è la medicina omeopatica. Nessuno dei componenti dello studio ha una esperienza clinica in questo settore (Übersetzung: Bei der Planung einer Meta-Analyse muss das Team über "Context Expertise" verfügen, ihm müssen also Personen angehören, die "das Problem sowohl aus klinischer Sicht als auch aus Sicht des Verbrauchers kennen". In diesem Fall ist das zu untersuchende Problem die Homöopathie. Keines der Team-Mitglieder der Studie verfügt über klinische Erfahrung in diesem Bereich.)

Zitiert aus The Cochrane Collaboration open learning material
<http://www.cochrane-net.org/openlearning/HTML/mod4-2.htm>

- die anderen Studien (small trials) (die in ihrer Gesamtheit eine über der eines Placebos liegende Wirksamkeit nachweisen) ausgeschlossen wurden, da von einem positiven Publikationsbias ausgegangen wurde, der in der Homöopathie jedenfalls in Bezug auf kleine Studien nicht auftritt
- die Methodik des funnel plots, die verwendet wird, um large studies zu identifizieren, auf die untersuchte Stichprobe nicht anwendbar ist
- die wesentlichen Daten nicht publiziert wurden
- die gesamte Studie auf einer anfänglichen Überzeugung (die Homöopathie kann nicht funktionieren) basiert, wodurch grundsätzlich die Objektivität der besagten Studie untergraben wird

Aufgrund dessen ist diese Studie für das Gesundheitssystem und klinische Entscheidungen ohne Relevanz.

Ausserdem geben andere Meta-Analysen aus der Vergangenheit (1,2,3 a.a.O) eine deutlich zuverlässigere und einhellig positive Antwort auf die Frage: Ist die Homöopathie wirksamer als Placebos?

Schlussfolgerungen:

1. Die Studie von Egger et al. stellt den absoluten „Höhepunkt“ einer verzerrten Anwendung einiger statistischer Methodiken dar, bei denen tatsächliche Kenntnisse der zu behandelnden Probleme fehlen und bei denen eine starke Anfangsüberzeugung als Gegebenheit zu Grunde gelegt wird (in diesem Fall: Die Homöopathie ist ein Placebo). Die Verwendung verschiedener statistischer Methodiken führt zu einer Vertiefung dieser Bias, die sich über die gesamte Studie hinweg multiplizieren. Ebendiese Studie sowie die Tatsache, dass sie zur Veröffentlichung angenommen und in grossem Rahmen verbreitet wurde, unterstreichen die Notwendigkeit, dass die Anfangsannahmen der Autoren viel mehr berücksichtigt werden müssen und dass dem grossen Problem des „Bias in situ“, d.h. des Bias, der aus der Entscheidung resultiert, welche Studien in die Meta-Analyse aufgenommen und anhand welcher Kriterien diese klassifiziert werden²⁹, viel mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden muss.
2. Diese Studie belegt letztendlich auch, dass **nur Arbeitsgruppen, denen homöopathische Ärzte und Forscher angehören, zuverlässige Antworten auf Fragen zu Homöopathie liefern können.** Solche Arbeitsgruppen haben bereits bedeutende Studien mit erheblichen klinischen Folgen erstellt. Diskussion und Forschung gehen weiter: die Medizin ist nicht Eigentum des Lancet, sondern ist ein Gut, das allen Patienten und der Menschheit in ihrer Gesamtheit gehört.

²⁹ Phillips CV. Publication bias in situ. BMC Med Res Methodol. 2004 Aug 5;4:20