

Nachdem die letzte Ausgabe des Journal Clubs sich schwerpunktmässig mit der Akupunktur beschäftigt hat, wollen wir in diesem Heft die Homöopathie in den Mittelpunkt stellen. Besonders attraktiv scheint uns das Thema auch deshalb, weil im letzten halben Jahr Publikationen zu den verschiedensten Bereichen der Homöopathieforschung erschienen sind.

Drei der von uns vorgestellten Studien beschäftigen sich mit der klinischen Wirksamkeit der homöopathischen Einzelmitteltherapie am Menschen. Zwei Studien zeigen eine gewisse oder sogar eine deutliche Überlegenheit der Homöopathie über Plazebo, und zwar bei Fibromyalgie (Bell et al.) und bei chronischer Müdigkeit (Weatherley-Jones et al.). Bei Angststörungen konnten dagegen keine Unterschiede nachgewiesen werden (Bonne et al.). Ebenso wenig in der veterinärmedizinischen Studie von Verdier et al., die Diarrhöe bei Kälbern zum Thema hatte.

Wie dieser Journal Club zeigt, nehmen die Diskussionen, wie man denn nun am besten die Wirksamkeit der Homöopathie zeigt, kein Ende. Je nachdem, ob ein positives oder negatives Ergebnis vorliegt, wird ein doppelblinded Studiendesign mit homöopathischen Einzelmitteln gefordert, akzeptiert oder verworfen. Es wird wohl noch einige Zeit dauern, bis sich die forschende Homöopathiegemeinde auf ein allgemein akzeptables Vorgehen einigt, das sowohl wissenschaftlichen als auch homöopathischen Anforderungen genügt. Was übrigens genauso für wissenschaftliche Arzneimittelprüfungen gilt, zumal es hier nur wenige gibt, die Unterschiede zwischen einer homöopathischen Arznei und einem Plazebo nachweisen können. Ein weiteres Beispiel eines negativ ausgegangenen Versuchs (Brien et al.) wird im Journal Club diskutiert

Abgerundet wird dieser Journal Club durch eine Arbeit (Schmidt et al.), die in Deutschland grosses Aufsehen erregt und in der Presse Schlagzeilen wie «Homöopathie jetzt endlich bewiesen» hervorgerufen hat. Die wissenschaftliche Diskussion zu diesen Ergebnissen hat gerade erst begonnen, im Internet ist man schon weiter, und dabei unversöhnlich wie immer: «Der Fall in Leipzig ist ein klägliches Versagen einer ganzen Universität. Eine Schande für die Wissenschaft» (http://www.ariplex.com/ama/ama_ho13.htm), «Homöopathie wirkt! Uni Leipzig weist in spektakulärer Studie Wirksamkeit nach» (<http://www.mtec-ag.de>).

R. Lüdtkke, Essen

Homöopathie lindert Fibromyalgie

Bell IR, Lewis DA, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT, Baldwin CM: Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology* 2004;43:577–582.

Objective: To assess the efficacy of individualized classical homeopathy in the treatment of fibromyalgia.

Methods: This study was a double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled trial of homeopathy. Community-recruited persons (n = 62) with physician-confirmed fibromyalgia (mean age 49 years, SD 10 years, 94% women) were treated in a homeopathic private practice setting. Participants were randomized to receive oral daily liquid LM (1/50 000) potencies with an individually chosen homeopathic remedy or an indistinguishable placebo. Homeopathic visits involved joint interviews and concurrence on remedy selection by two experienced homeopaths, at baseline, 2 months, and 4 months (prior to a subsequent optional crossover phase of the study which is reported elsewhere). Tender point count and tender point pain on examination by a medical assessor uninvolved in providing care, self-rating scales on fibromyalgia-related quality of life, pain, mood and global health at baseline and 3 months, were the primary clinical outcome measures for this report.

Results: Fifty-three people completed the treatment protocol. Participants on active treatment showed significantly greater improvements in tender point count and tender point pain, quality of life, global health and a trend toward less depression compared with those on placebo.

Conclusions: This study replicates and extends a previous 1-month placebo-controlled crossover study in fibromyalgia that pre-screened for only one homeopathic remedy. Using a broad selection of remedies and the flexible LM dose (1/50 000 dilution factor) series, the present study demonstrated that individualized homeopathy is significantly better than placebo in lessening tender point pain and improving the quality of life and global health of persons with fibromyalgia.

Commentary – M. Teut, Essen

The aim of the study was to assess the effectiveness of an individualized classical homeopathic treatment in patients suffering from fibromyalgia. The study tried to reevaluate the positive results Fisher et al. demonstrated with the single homeopathic remedy *Rhus toxicodendron* in a previous 1-month placebo-controlled crossover study [1].

Bell et al. used the more flexible LM (= Q) potencies for the treatment, which were developed lately by Samuel Hahnemann to reduce first-effect aggravations patients experienced

after administration of high potencies. They can be given daily, so that the antidote problem (coffee, toothpaste, conventional medication) is reduced, which is a good idea for a homeopathic study design. In classical homeopathy LM potencies are the golden standard for patients being on medications that strongly influence the regulation capacities of the organism. LM potencies will easier and earlier be changed, if the homeopathic practitioner clinically concludes that he has chosen the wrong remedy. But, LM potencies require a very close contact between patient and homeopath because the dosage has to be adapted flexible to the vital response of the patient. Interestingly the average number of remedies recommended was significantly higher in the placebo group (mean 1.7) than in the active treatment group (mean 1.3), which could be understood as an additional hint that placebo treatment was not experienced as effective as homeopathic treatment by the homeopaths.

Another good idea of the authors was the evaluation of the global outcome beside disease-specific parameters. Classical homeopaths do not primarily treat single symptoms, but the patients as holistic beings. Especially in complicated chronic diseases (as fibromyalgia) global signs of improvement as mood, subjective power, appetite and quality of sleep are considered as very important healing and recovery signs of the organism and are often the first to appear in successful treatment.

What in fact did the study show as therapeutic effects of the homeopathic treatment? The most important result is the mean tender point count, which was reduced from initial 16.8 to 14.8 after 3 months in the active treatment group, but remained nearly unchanged in the placebo group ($p < 0.05$). Moreover, the mean tender point pain on palpation exam was reduced from initial 97.7 to 71.3 score points in the active treatment group, compared to a slight increase in the placebo group ($p < 0.01$). A statistically significant result could also be obtained for the appraisal of fibromyalgia ($p < 0.05$). In contrast, only affective pain (Mc Gill Pain questionnaire, $p < 0.10$), but not sensory pain could be reduced.

Unfortunately, the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was not used by the authors. The FIQ is considered as a highly responsive measure to the subjectively perceived clinical improvement [3] and is most widely used for clinical evaluation. It would have been a good tool to compare the study results with others.

What about the global outcome? Mean Global Health rating increased in active treatment from baseline 7.1 to 8.2 score points, in placebo from 7.3 to 7.7, the difference being statistically significant ($p < 0.05$). Lower levels of significance ($p < 0.10$) were obtained for POMS (profile of mood status) depression and POMS anger-hostility, no significant difference was obtained for POMS fatigue.

To compare the clinical effects of the homeopathic treatment in fibromyalgia with other treatments: 3 months cardiovascular fitness exercise (n = 69) reduced the mean tender point

count from 14.4 at baseline to 10.6, relaxation training (n = 67) from 14.0 to 11.8 [4]. Under 8 weeks of treatment with amitriptyline (n = 37) the mean tender point count decreased from initially 16.4 at baseline to 14.2, under treatment with nortriptyline (n = 36) from 16.3 to 13.3 [5].

The results of this study do not indicate a therapeutic breakthrough in fibromyalgia. After 3 months there is a small but significant difference in the active treatment group detectable, which shows some release, but by far no healing for the patients.

But what can be expected? Fibromyalgia syndrome is a desperate disease, its origin is still debated and it is very difficult to treat, no therapeutic approach currently holds an approval specifically for fibromyalgia [5].

The authors themselves conclude that after 3 months of homeopathic treatment in a pilot study with a low number of participants only small effects can be expected. Homeopaths claim that for every year of its existence a chronic disease needs at least one month to improve under optimal homeopathic treatment. In the study the mean duration of disease was 12 years. So the authors conclude that at least a 12-month trial with larger samples would be appropriate to assess the optimal clinical benefits. But would patients suffering from fibromyalgia really agree to receive 12 months of placebo treatment instead of active treatment just for scientific reasons?

References

- 1 Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, Turner P, Belon P: Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *BMJ* 1989;299:365–366.
- 2 Dunkl PR, Taylor AG, McConnell GG, Alfano AP, Conaway MR: Responsiveness of fibromyalgia clinical trial outcome measures. *J Rheumatol* 2000;27:2683–2691.
- 3 Richards SCM, Scott DL: Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325.
- 4 Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D: A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:697–702.
- 5 Rao SG, Bennett RM: Pharmacological therapies in fibromyalgia. Best practice and research. *Clin Rheumatol* 2003;17:611–627.

Kontaktadresse: Dr. med. Michael Teut, Klinik für Innere Medizin III/Geriatrie, Kliniken Essen-Mitte, Knappschafts Krankenhaus, Am Deimelsberg 34a, D-45276 Essen, E-mail mteut@gmx.de

Adresse für Sonderdrucke: I.R. Bell, Program in Integrative Medicine, The University of Arizona Health Sciences Center, 1249 N. Mountain Avenue, Tucson, AZ 85719, USA, E-mail IBELL@U.ARIZONA.EDU

Erzeugt Belladonna C30 keine Prüfungssymptome?

Brien S, Lewith G, Bryant T: Ultramolecular homeopathy has no observable clinical effects. A randomized, double-blind, placebo-controlled proving trial of Belladonna 30C. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:562–568.

Aims: To investigate if ultramolecular homeopathy has any clinical effects. This was assessed using the proving of the homeopathic remedy Belladonna given at an ultramolecular dose (30C), as a model. A proving states that when a homeopathic remedy is given to healthy persons, they will experience symptomatic effects specific to that remedy. If ultramolecular doses are clinically active, the Belladonna 30C group should experience more true Belladonna proving symptoms than the placebo group.

Methods: Healthy subjects (n = 253), aged 18–30 years, took part in this double-blind, randomized, placebo-controlled study. Total study duration was 4 weeks. Subjects were randomized before 1 week placebo run-in. They received 2 weeks of treatment intervention (Belladonna 30C or placebo) and were followed up for 1 week. Subjects recorded any symptoms experienced during the total study period on a daily basis using a structured questionnaire. Symptom diaries were analyzed blind to determine if each subject had proved or not (based on predefined criteria). The main outcome was the proportion of subjects who had proved in each treatment group.

Results: No significant group differences in proving rates were observed [Belladonna provers n = 14 (13.9%); placebo provers n = 15 (14.3%); mean difference –0.4%, 95% confidence interval –9.3, 10.1] based on intention to treat analysis. Primary outcome was not affected by seasonality or the individual's attitude to complementary medicine.

Conclusion: Ultramolecular homeopathy had no observable clinical effects.

Commentary – A. Steinsbekk, Trondheim, Norway

This study by Brien et al. is one of the studies that have used proving (giving a substance to a healthy individual and recording the reactions) methodology to explore the effect of ultra high dilutions in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. None of these studies have found any (convincing) evidence of an effect of the highly diluted substance used [1, 2]. The rationale behind using the proving methodology is straight forward. Homeopaths build their knowledge of homeopathic medicines on the provings. The provings presuppose that a substance is able to cause symptoms, and also highly diluted substances have been used in provings. If there is an effect of homeopathic medicines, it should be possible to show this effect by using the proving methodology.

Proving Symptoms

The main question that arises is how this is best done. It is generally accepted that proving symptoms are subtle. Therefore, in modern provings, it is used supervisors (experienced homeopaths) who interview the provers on a daily basis to ensure that these subtle symptoms are recorded. So when one wants to use proving symptoms as a quantitative outcome measure, e.g. in an RCT, special emphasis needs to be directed towards how to get these symptoms recorded. Probably due to the practicalities, the rule has been to use self-reporting.

In the Brien study this was done by using a 'proving questionnaire' containing 12 items, 5 true Belladonna symptoms selected from *Synthesis*, 5 false symptoms, and 2 statements for internal consistency. The 5 Belladonna symptoms were (1) My lips are inflamed, (2) I have experienced shooting, tearing pains in my lower limbs, that are made better by walking, (3) I had an unusual dry racking cough after 11 pm, (4) I have a sinking and rising sensation in my head, (5) My pupils are unusually dilated, especially when I feel hot.

In a study by Walach et al. also using Belladonna [1], this was done by using a diary to record occurrences of categorized changes. It was a predefined cluster of symptoms and body areas hypothesized to be affected by Belladonna based on literature and a previous study: head, throat, pain, inflammation (categories heat, swelling, redness, pus), unpleasant sensations, sexual desire, time modalities afternoon until night, and changes that were reported always.

As is evident, there are distinct differences between these studies regarding which symptoms were predefined as Belladonna symptoms. This is probably illustrative of the nature of homeopathy. There are so many different symptoms attributed to each homeopathic medicine and so few (relatively) that occur repeatedly. The symptoms described in the original proving can hardly be said to give definite answers either. In practice, a homeopath has to juggle with all these symptoms and it is inevitable that different homeopaths emphasize different symptoms as the most important. This also influences the literature; it is not a difficult task to find contradictions by reading different sources.

This can be exemplified with the study in question. In an 'OnlineEarly' publication [3], not commented by Brien et al. yet, Shalts and Shiflett document that 3 of the 5 false symptoms are actually true Belladonna symptoms in the sense that they are reported in *Synthesis*. They also argue that one of the true symptoms (no. 1) is not a symptom.

Similar problems made Vickers et al. [2] conclude their study on Mercury: 'Questionnaires with a limited number of gross symptoms do not seem to be an appropriate methodological technique in drug proving research'.

Proving Reaction

How to define a proving reaction is also a task that is not readily solved. Brien et al. defined it as having at least 2 true symptoms on at least 2 consecutive days with no more than one false symptom. Shalts and Shiflett call this criterion 'un-

justified, unvalidated and inaccurate' [3]. Their point is that the rationale for this criterion is not clarified, and they find that it does not represent the way provings are historically performed. Walach et al. have done this differently by using several outcomes like days with change in symptoms and characteristics of the symptoms (number, duration, and intensity) [2]. They state that they 'anticipated that effects would likely be small and hidden in the specificity of symptoms'.

Is there a way forward?

By the research done so far, one has to conclude that using the proving model in RCTs to test the effect of highly diluted substances is either (a) a good model for showing that highly diluted substances have no effect or (b) a bad model because the proving methodology can not be transferred into the RCT regime.

Shalts and Shiflett seem to take the view that the main problem is the representation of the proving methodology in the Brien study [3]. They state that 'there are several serious flaws with their unvalidated outcome measure, so that this conclusion [ultramolecular homeopathy has no observable clinical effect] is unwarranted, and the results are, for all practical purposes, meaningless'.

If someone, despite the lack of promising results, find it worthwhile to proceed with the proving model to test the effect of diluted substances, I think that, in addition to learning from the experiences of the mentioned studies, the focus should be on the provers. The rule is that healthy individuals should be used as provers, but not all of them are good provers in the sense that they get clear symptoms. It is said that this is due to different sensitiveness, some provers are generally more sensitive and some provers are sensitive only to some substances. To illustrate, the diluted histamine-basophil activation model has been further developed by selecting out the basophils that are most suitable for taking part in the experiment [4]. This allows for a more precise analysis. Analogous, by pre-selecting sensitive provers it can be hypothesized that the proving reactions would be more easily and more correctly identified.

References

- 1 Walach H, Koster H, Hennig T, Haag G: The effects of homeopathic belladonna 30CH in healthy volunteers – a randomized, double-blind experiment. *J Psychosom Res* 2001;50:155–160.
- 2 Vickers AJ, van Haselen R, Heger M: Can homeopathically prepared mercury cause symptoms in healthy volunteers? A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med* 2001;7:141–148.
- 3 Shalts E, Shiflett S: The conclusion that 'ultramolecular homeopathy has no observable clinical effects' is not supported by the data. To appear in: *Br J Clin Pharmacol*.
- 4 Lorenz I, Schneider EM, Stolz P, Brack A, Strube J: Sensitive flow cytometric method to test basophil activation influenced by homeopathic histamine dilutions. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2003;10:316–324.

Kontaktadresse: Aslak Steinsbekk, Department of Public Health and General Practice, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), MTF5, N-7489 Trondheim, Fax +47 73 59 75 30, E-mail aslak.steinsbekk@medisin.ntnu.no

Adresse für Sonderdrucke: Sarah Brien PhD, Complementary Medicine Research Unit, Mailpoint OPH, Royal South Hams Hospital, Brintons Terrace, Off St. Mary's Road, Southampton SO14 0YG, UK, E-mail S.brien@soton.ac.uk

Erst gerührt und dann geschüttelt?

Schmidt F, Süß WG, Nieber K: In-vitro Testung von homöopathischen Verdünnungen. Biol Med 2004;1:32-37.

Abstract: Mit einem In-vitro-Testmodell konnten signifikante Wirkungen von homöopathischen flüssigen Belladonna-Verdünnungen nachgewiesen werden. Für die Untersuchungen wurden isometrisch registrierte tonische Kontraktionen glattmuskulärer Präparate des Fundus/Corpus des Magens und des Ileums der Ratte genutzt. Homöopathische flüssige Belladonna-Verdünnungen haben keinen Einfluss auf die durch Histamin und K⁺ induzierten Kontraktionen. Sie beeinflussen die Acetylcholin(ACh)- und Substanz P(SP)-induzierten Kontraktionen. D6 bewirkt eine Erhöhung der Kontraktion. D18 zeigt keinen Einfluss auf die ACh- und SP-induzierten Kontraktionen. Hochpotenzen (D60, D100) hemmen die ACh- und SP-induzierten Kontraktionen.

Kommentar – M. Bluth, Berlin

Diese Publikation über eine In-vitro-Testung von homöopathischen Hochpotenzen stammt von einer Leipziger Arbeitsgruppe, die nicht zum üblichen Kreis der Verdächtigen der Homöopathieforschung gehört. Verwendet wurde ein klassisches In-vitro-Versuchsmodell aus der pharmakologischen Grundlagenforschung, mit dem die Betreuerin seit Jahrzehnten vertraut ist. Die experimentellen Ergebnisse gehen auf die Diplomarbeit im Fach Pharmazie der Erstautorin zurück [1]. Für den Wirknachweis von Belladonna-Potenzen wurden Ileum- sowie Magencorpuspräparate der Wistar-Ratte isoliert, als Zielkriterium die tonischen Kontraktionen gemessen. Die Auswahl der getesteten Belladonna-Potenzen D6, D10, D18, D32, D60 und D100 in wässriger Lösung mit 0,43% Ethanolgehalt scheint willkürlich getroffen worden zu sein. Als Kontrollen wurden analoge Belladonna-Verdünnungen verwendet, deren Herstellung statt mit Schüttelvorgang nur durch Umrühren mit einem Glasstab erfolgte. Auf die Testung von verschüttelten Lösungsmittelkontrollen wurde verzichtet, weil deren Wirkungslosigkeit laut den Autoren in einer anderen Studie nachgewiesen wurde. Eine solche Aussage er-

scheint jedoch unzulässig, da die Ergebnisse nicht publiziert wurden.

Sie ist auch logisch nicht nachvollziehbar, denn gerade wirkungslose Kontrollen wären ja bestens geeignet gewesen, einen Effekt zu zeigen! Die Frage nach der Wirksamkeit von Belladonna-Verdünnungen hätte daher sinnvollerweise mit einem verschüttelten Lösungsmittel-Kontrollarm begleitet werden müssen, denn zwischen diesen beiden Komponenten liegt naturgemäß eine homöopathische Potenz, in die durch Schütteln messbare Ionenmengen aus den Glasgefäßen in Lösung gehen [2], die biologische Wirkungen auf Zellkulturen ausüben können [3, 4].

Folglich werden die Ergebnisse der Studie nur mit Zurückhaltung aufgenommen werden können, insbesondere da die Veröffentlichung auch keine Angaben zu Kontrollmechanismen wie Verblindung oder Randomisation macht.

Die Experimente wurden mit Wiederholungen von 7–11 Mal durchgeführt, jedoch bleibt unklar, ob sich diese Angaben lediglich auf Messreihen mit den gleichen Testsubstanzen beziehen oder ob für jede Messreihe jeweils frisch hergestellte Potenzen verwendet wurden. Angesichts des durch die Herstellung der Hochpotenzen resultierenden erheblichen Aufwandes und der äußerst homogenen Ergebnisse ist ersteres mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Da eine genaue Beschreibung des Potenzierungsvorganges, des Zeitraums, in dem die Potenzen verwendet wurden, ebenso von Sicherheitsmassnahmen vor Verunreinigungen während des Potenzierungsvorganges fehlt, ist auch dieser Punkt insgesamt sehr bedenklich.

Der experimentelle Versuchsaufbau selbst erscheint auf den ersten Blick gelungen, eine genauere Analyse zeigt jedoch Ungereimtheiten. Die Peristaltik der Präparate wurde wahlweise mit Acetylcholin, Substanz P, Histamin oder Kalium stimuliert. In den veröffentlichten Vorversuchen wurde diejenige Konzentration von Acetylcholin und Substanz P ermittelt, die eine maximale Kontraktion bewirkt, und in den Hauptversuchen verwendet. Für Histamin wurde zwar die maximale Stimulationskonzentration mit 250 µM ermittelt, aus nicht näher beschriebenen Gründen in den Hauptversuchen aber nur eine Konzentration von 100 µM verwendet. Für die Stimulation mit Kalium wurde eine Konzentration von 15 mM verwendet, hier fehlen Angaben zur ermittelten Wirkung in Vorversuchen gänzlich.

Die Diskussion dieses Umstandes wird bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch nicht berücksichtigt. Dass eine Wirkung der Belladonna-Potenzen nur bei Stimulation mit Acetylcholin und Substanz P nachweisbar ist, nicht aber mit Histamin oder Kalium, wird vielmehr als ein Hinweis auf eine Wirkung von Belladonna auf das cholinerge System gewertet, das auch für einen Teil der Wirkung der Substanz P verantwortlich gemacht wird.

Obwohl die Idee der rezeptorvermittelten Wirkung der Potenzen seit einigen Jahren experimentell gestützte Attraktivität besitzt [5, 6], ist sie für diese Studie nicht mehr als eine

Spekulation. Die Vielzahl an Inhaltsstoffen der *Atropa belladonna* – u.a. mehrere wirksame Alkaloide – verbietet eine simple Reduktion auf ihren Hauptwirkstoff Atropin. Wahrscheinlicher würde diese Hypothese erst mit der Verwendung von Atropinsulphat-Potenzen, wie sie von der Arbeitsgruppe in einem Kongressbericht beschrieben wurde [7], jedoch liegt derzeit keine detaillierte Veröffentlichung vor.

Die beobachtete Wirkung der verwendeten Belladonna-Potenzen auf die mit Acetylcholin induzierte Kontraktion entspricht einer Wirkungsumkehr von den niederen zu den höchsten Potenzen. Belladonna D6 stimuliert, D60 bzw. D100 hemmen die Kontraktion, die dazwischen liegenden Potenzen sind stufenweise weniger wirksam bzw. unwirksam. Hier unterscheiden sich die Corpus- und Ileum-Präparate wie auch an anderer Stelle leicht, wirken aber insgesamt gleichgerichtet. Die verdünnten Kontrollen sind bei Stimulation mit Acetylcholin wirkungslos. Bemerkenswert ist die Wirkung der Belladonna-Verdünnungen hingegen auf die Substanz P-induzierte Kontraktion. Hier wirkt die Belladonna-Verdünnung 6 genau wie auch die Potenz D6 stimulierend. Weiterhin lässt sich sowohl am Corpus- wie auch am Ileus-Präparat tendenziell genau die gleiche Wirkumkehr für die Verdünnungen erkennen wie für die Potenzen, die allerdings nur bei Letzteren Signifikanzniveau erreicht. Dieses interessante Phänomen wird von den Autoren nicht diskutiert, obwohl eine schwache aber gleichgerichtete Wirkung der Verdünnungen angesichts des Herstellungsprozesses durchaus nahe liegend wäre.

Auf die gemessene Stimulation durch Belladonna D6 für Acetylcholin wie auch D6, V6 und V8 für Substanz P weisen die Autoren hin, auf eine erste Wirkumkehr der in der Ursubstanz anticholinergen Belladonna jedoch nicht. Demnach wird ein interessanter Punkt nicht diskutiert: Ein wellenförmiger Verlauf der Wirkungen von Potenzreihen mit Wechsel von Hemmung und Stimulation ist nicht nur ein konsistentes Ergebnis anderer In-vitro-Modelle [8, 9], sondern wird ebenfalls in einer von den Autoren zitierten und vom Aufbau sehr ähnlichen Arbeit beschrieben: Verwendet wurde hier Belladonna C1–C200 sowie verschüttelte Lösungsmittelkontrollen, gemessen die mit Acetylcholin induzierte isotonische Kontraktion des Duodenums der Wistar-Ratte [10].

So gliedert sich diese Veröffentlichung in die wachsenden Reihen der In-vitro-Arbeiten zur Homöopathie [11] ein, die nur, so scheint es, gemeinsam eine kritische Masse erreichen könnten.

Wer aber insgeheim auf bahnbrechende Ergebnisse hoffte, der gleicht einmal mehr dem Tantalos: Greift der Schmachende nach den saftigen Trauben wissenschaftlicher Evidenz, so entziehen sie sich ihm stets, doch nicht weit genug, um ihm die Hoffnung nehmen zu können.

Literatur

- 1 Schmidt F: Einfluss von ausgewählten homöopathischen Verdünnungen auf die stimulierte Kontraktion am Gastrointestinaltrakt der Ratte. Diplomarbeit, Universität Leipzig, Institut für Pharmazie, 2002.
- 2 Witt C: Physikalische Untersuchung homöopathischer Hochpotenzen. Essen, KVC-Verlag, 2000.
- 3 Pison U, Steden H, Lais-Schweer L: Der Einfluss stark verdünnter homöopathischer Arzneimittel auf das Zellwachstum von Fibroblasten in vitro; in Albrecht H, Frühwald M (Hrsg): Jahrbuch 1 der Karl und Veronica Carstens-Stiftung. Stuttgart, Hippokrates, 1995, pp 69–82.
- 4 Carmine TC: Effects of high potencies of tumour necrosis factor alpha on H₂O₂ production in cultured neuroblastoma cells by enhanced luminol-dependent chemiluminescence (ECL): A possible system for investigating the biological significance of homeopathic high potencies. *Br Hom J* 1997;86:67–72.
- 5 Sainte-Laudy J, Belon P: Application of flow cytometry to the analysis of the immunosuppressive effect of histamine dilutions on human basophil activation: Effect of cimetidine. *Inflamm Res* 1997;46:27–28.
- 6 Sainte-Laudy J: Stimulatory effect of high dilutions of histamine on activation of human basophils induced by anti-IgE. *Inflamm Res* 2001;50:63–64.
- 7 Radau K, Nieber K, Süss W: Importance of tribomechanical activated alpha-lactosemonohydrate for the transfer of the therapeutical active ingredient from agitated ultra high dilutions to triturations. *Proc International Meeting of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Nuremberg*, 2004, pp 45–46.
- 8 Sainte-Laudy J, Belon P: Application de modèles d'hypersensibilité du type I à l'étude de l'activité de dilutions hahnemanniennes des médiateurs de cette hypersensibilité. *Homéopathie* 1986;3:40–44.
- 9 Lorenz I, Schneider EM, Stolz P, Brack A, Strube J: Influence of the diluent on the effect of highly diluted histamine on basophil activation. *Homeopathy* 2003;92:11–18.
- 10 Cristea A: Experimental pharmacological researches concerning vegetal extracts in high dilutions, II. Belladonna, at a very wide scale of dilutions, in vitro, on isolated rat duodenum; in Taddei-Ferretti C, Marotta P (eds): *High Dilution Effects on Cells and Integrated Systems*. Singapore, Biophysics, World Scientific, 1998, pp 200–207.
- 11 Albrecht H, van Wijk R, Dittloff S: A new database on basic research in homeopathy. *Homeopathy* 2002;91:162–165.

Kontaktadresse: Michael Bluth, Breitensteinweg 30, D-14165 Berlin, E-mail michaelbluth@gmx.de

Adresse für Sonderdrucke: Prof. Dr. Karen Nieber, Institut für Pharmazie, Pharmakologie für Naturwissenschaftler, Liebigstr. 18, D-04103 Leipzig, E-mail nieber@rz.uni-leipzig.de

Angststörungen: Homöopathie ist nicht besser als Placebo!

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 Psychiatry* 2003;64:282–287.

Background: Homeopathy is commonly used for the treatment of medical and psychological conditions. Such prevalent use, however, is not supported by robust, methodologically sound research. This study evaluates the effect of homeopathic treatment in generalized anxiety disorder, a prevalent mental disorder characterized by an enduring pattern of excessive apprehension and distress and by mental and bodily complaints.

Method: Forty-four patients with DSM-IV generalized anxiety disorder participated in a randomized, double-blind,

placebo-controlled 10-week trial of individually tailored homeopathic remedy. Homeopathic therapy was administered by an expert who followed the traditional routines of homeopathic diagnosis and prescription. Thirty-nine subjects completed the study (20 in the active treatment group and 19 in the placebo group). Subjects' symptoms were rated before treatment and after 5 and 10 weeks of treatment, with the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) as main outcome measure. Additional measures of outcome included the Brief Symptom Inventory, the Psychological General Well-Being Index, the Hamilton Rating Scale for Depression, the Beck Depression Inventory, Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory, and a Visual Analogue Scale of subjective distress.

Results: Significant ($p < 0.05$) improvement in most measures, including the HAM-A, was observed in both the active treatment and placebo groups, yet no group effect was observed.

Conclusion: The effect of homeopathic treatment on mental symptoms of patients with generalized anxiety disorder did not differ from that of placebo. The improvement in both conditions was substantial. Improvement of such magnitude may account for the current belief in the efficacy of homeopathy and the current increase in the use of this practice.

Kommentar – H. Walach, Freiburg i. Br.

Viele Autoren sind immer noch der Meinung, dass Placebo-kontrollierte randomisierte Studien, die homöopathische Therapie gegen Placebo vergleichen, die beste Möglichkeit sind, Homöopathie zu untersuchen. Es ist wahr: Es gibt einige Studien, die erstaunlich positiv sind. Es ist auch wahr: Sogar methodisch gute Studien kommen mit dieser Methode manchmal zu einem Ergebnis, das für die Homöopathie positiv ist. Was sich mit der hier besprochenen Studie wieder einmal zeigt, ist, dass es extrem schwierig ist, homöopathische Therapie – wenn sie richtig und gut durchgeführt wird – in einer Studie, die sehr exakt verblindet ist, von Placebo abzugrenzen. Die Autoren geben eine Schwäche ihrer Studie zu: Nur ein einziger Homöopath, allerdings einer mit gutem homöopathischem Hintergrund, war in dieser Studie aktiv. Allerdings war dies auch in vielen Studien, die positiven Ausgang hatten, nicht anders, und hier wird in der Regel selten bemängelt, dass nur ein einziger Homöopath tätig war. Insofern sollte man diesen Sachverhalt der hier vorliegenden Studie nicht ankreiden. Ein weiterer Nachteil könnte von manchen darin gesehen werden, dass die Studie klein war. Mit 22 Personen pro Gruppe ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Randomisation Unebenheiten in den Prädiktorvariablen ausgleicht, nicht so gross, als wenn die Studie 100 Personen oder mehr pro Gruppe verglichen hätte. Sicherlich ist es richtig, wenn die Autoren sagen, der am Ende gefundene Unterschied sei so klein gewesen, dass auch eine riesige Studie diese nicht hätte signifikant werden lassen, und wenn ja, würde man die Frage stellen, ob

dies überhaupt ein klinisch relevanter Effekt ist. In der Tat ist das Ergebnis noch drastischer: Der Unterschied zum Zeitpunkt nach Beendigung der Therapie, nämlich nach 10 Wochen, zeigt sogar einen kleinen Vorteil für Placebo ($d \approx 0,1$). Das eigentlich spannende Ergebnis dieser Studie ist ein doppeltes:

1. Alle Therapieeffekte, die klinisch relevant sind, sind bereits nach 5 Wochen aufgetaucht. Dies ist immerhin ein Unterschied von den Werten zu Beginn der Studie zum Zeitpunkt nach 5 Wochen, der einer Effektstärke von $d = 0,1$ gleicht. Auch hier ist kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen, so dass das Ergebnis sein muss: Die Behandlung ist für beide Gruppen erstaunlich effektiv, auch wenn offensichtlich keine Unterschiedlichkeit zwischen Placebo und Verum nachweisbar ist.
2. Der Effekt der Behandlung ist wohl ein ernstzunehmender. Die Hamilton-Angstskala nimmt von 31 bzw. 30 Punkten auf 19 bzw. 20 Punkte nach 5 Wochen ab und bleibt dann etwa auf diesem Niveau. Dies ist ein hochsignifikanter Unterschied, der mit einer Effektstärke von 1,0 beträchtlich ist und sich durchaus mit dem aller möglichen anderen pharmakologischer oder psychotherapeutischer Interventionen messen kann. Selbstverständlich lässt sich solch ein Ergebnis auch mit potenter Pharmakotherapie erreichen, und möglicherweise auch mit einer ausführlicheren Psychotherapie. Interessant hier ist, dass das Ergebnis eben mit einem anscheinend pharmakologisch unwirksamen Präparat erzielbar ist.

Das Ergebnis ist insgesamt nicht ganz so einheitlich wie man sich dies wünschen würde, weil andere Parameter, z.B. die Spielberger Angstskala oder der Index des Wohlbefindens oder die Depression, kaum einen Unterschied erkennen lassen.

Bevor nun die Kritiker, die selbstverständlich jedes nicht eindeutig positive Ergebnis sorgfältig begutachten werden, über diese Studie herfallen, sollte man Folgendes bedenken: Angststörungen gehören laut unseren eigenen epidemiologischen Daten aus der Evaluation des Erprobungsverfahrens der IKK zu den vergleichsweise häufig in der homöopathischen Praxis behandelten Störungen, und laut informeller Angaben von Homöopathen, die ich im Laufe der letzten Jahre gehört habe, seien sie sehr gut behandelbar. Dass dies so ist, zeigt auch die beträchtliche Effektstärke. Dass diese Effektstärke auch mit Placebo erreichbar ist, sollte uns nicht zu der Schlussfolgerung verleiten lassen, Homöopathie und Placebo seien identisch. Die einzig sinnvolle Schlussfolgerung aus dieser Studie kann sein: Homöopathie und Placebo lassen sich in einem solchen verblindeten kontrollierten Design nie voneinander trennen. Beide Therapiearme haben beträchtliche klinische Effekte. Dieses Ergebnis sollten all jene, die ein solches Studiendesign favorisieren, bedenken.

Die Autoren der Studie folgern auch, dass in Zukunft eigentlich unterschiedliche Placeboprozeduren, vor allem auch gegen Nichtbehandlung, untersucht werden sollten. Dem kann man nur zustimmen.

Kontaktadresse: PD Dr. Dr. Harald Walach, Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg, E-mail walach@ukl.uni-freiburg.de

Adresse für Sonderdrucke: Dr. O. Bonne, Department of Psychiatry, Hadassah University Medical School and the Department of Psychiatry, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel, E-mail bonneo@intr.nimh.nih.gov

Homöopathie hilft bei chronischem Müdigkeitssyndrom

Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ, Parry GJ, McKendrick MW, Green ST, Stanley PJ, Lynch SPJ: A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2004;56:189-197.

Objective: There is no management regime for chronic fatigue syndrome (CFS) that has been found to be universally beneficial and no treatment can be considered a 'cure'. Patients with CFS may use complementary and alternative medicine (CAM). Our aim was to evaluate homeopathic treatment in reducing subjective symptoms of CFS.

Method: Using a triple-blind design (patient and homeopath blind to group assignment and data analyst blind to group until after initial analyses to reduce the possibility of bias due to data analyst), we randomly assigned patients to homeopathic medicine or identical placebo. One hundred and three patients meeting the Oxford criteria for CFS were recruited from two specialist hospital outpatient departments. Patients had monthly consultations with a professional homeopath for 6 months. Main outcome measures were scores on the subscales of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) and proportions of each group attaining clinically significant improvements on each subscale. Secondary outcome measures were the Fatigue Impact Scale (FIS) and the Functional Limitations Profile (FLP). Ninety-two patients completed treatment in the trial (47 homeopathic treatment, 45 placebo). Eighty-six patients returned fully or partially completed post-treatment outcome measures (41 homeopathic treatment group who completed treatment, 2 homeopathic treatment group who did not complete treatment, 38 placebo group who completed treatment, and 5 placebo group who did not complete treatment).

Results: Seventeen of 103 patients withdrew from treatment or were lost to follow-up. Patients in the homeopathic medicine group showed significantly more improvement on the MFI general fatigue subscale (one of the primary outcome measures) and the FLP physical subscale, but not on other subscales. Although group differences were not statistically significant on 4 out of the 5 MFI subscales (the primary outcome measures), more people in the homeopathic medicine

group showed clinically significant improvement. More people in the homeopathic medicine group showed clinical improvement on all primary outcomes (relative risk = 2.75, $p = 0.09$).

Conclusions: There is weak but equivocal evidence that the effects of homeopathic medicine are superior to placebo. Results also suggest that there may be nonspecific benefits from the homeopathic consultation. Further studies are needed to determine whether these differences hold in larger samples.

Kommentar – G. Spahn, Essen

Ein Lichtblick am Horizont der klinischen Forschung im Bereich der Homöopathie?

Die vorliegende Publikation aus Grossbritannien von Weatherley-Jones et al. berichtet die Ergebnisse aus einer prospektiv dreifach verblindeten Studie mit 103 Patienten, die die Oxford-Kriterien für das Chronic Fatigue Syndrome erfüllten und die entweder einer klassischen homöopathischen Behandlung oder einer Placebo-Behandlung zugeführt wurden. Behandler waren neun klassisch praktizierende Homöopathen an zwei Klinik-Standorten, Leeds und Sheffield. Die Studie erfüllt hohe wissenschaftliche Kriterien, darunter die CONSORT-Kriterien (Consolidated Standards of Reporting Trials), die Analyse wurde als «intention to treat» durchgeführt und fehlende Daten geeignet ersetzt. Ein möglicher Auswertungs-Bias wurde durch die zusätzliche Verblindung des Datenanalysten im initialen Auswertungsprozess ebenfalls bedacht.

Soweit die statistischen Gerüstdaten für diese überaus interessante Studie, die einen verdienten Platz im Journal of Psychosomatic Research bekam.

Zunächst aber ein paar Anmerkungen zum Chronic Fatigue Syndrome. Fatigue leitet sich aus dem Französischen (Erschöpfung, Müdigkeit) ab. Wie der Name bereits impliziert, gehört das CFS per definitionem zu den chronischen Krankheiten (in der Studie lag die mittlere Erkrankungsdauer bei ungefähr vier Jahren) und bildet weniger eine eng umgrenzte Krankheitsentität als einen Symptomenkomplex, der durch Kriterien des CDC (Center of Disease Control) oder wie in dieser Studie durch die Oxford-Kriterien (1991) festgelegt wird und dem auch eine eigene ICD-Nr. (Kapitel «diseases of the brain») zugeordnet ist.

Zu Hahnemanns Zeiten gab es natürlich keine ICD, aber nicht einmal das Krankheitsbild konnte er kennen: Erst in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts (seit ca. 1860) wurde dieser Symptomenkomplex, damals noch uncharmant mit dem Begriff der «Sofa-Fälle» mit einer Häufung bei Frauen aus der Mittelschicht belegt [1].

Die Studie von Weatherley-Jones et al. legte bei Studienbeginn 1998 die Oxford-Kriterien von 1991 zugrunde. Dieser überwiegend von britischen Psychiatern erstellte Kriterienkatalog (schwere, im Alltag einschränkende Fatigue, länger als 6 Monate anhaltend, die sowohl mentale und körperliche

Funktion beeinträchtigt und für die keine organischen Ursachen gefunden wurden) schliesst einerseits schwere neurologische Erkrankungen als «Ursache» aus (CFS ist jedoch als neurologische Erkrankung in der ICD kodiert!), Patienten mit psychiatrischen Grunderkrankungen jedoch nur teilweise (Psychose, bipolare Depression, Essstörung, hirnorganische Erkrankung). Sie gibt keine Minorkriterien an, wie es der CDC tut (z.B. Konzentrationsstörungen, Muskelschmerzen, Schlafstörungen etc). Diese Definition wird daher von unterschiedlichen Seiten als problematisch gesehen, seit 2003 gibt es eine kanadische klinische Definition des CFS, die WHO und das CDC arbeiten ebenfalls an neuen Kriterienkatalogen. Wie häufig ist CFS? In einer holländischen Studie zur Prävalenz bei 5500 untersuchten Arbeitern lag eine Diagnose bereits in 0,36% der Fälle vor, 3,6% erfüllten die CFS-Kriterien [2]. Dies weist auf eine deutliche Unterdiagnostizierung des CFS in der klinischen Versorgung hin. Trotz immenser medizinischer Fortschritte in der Diagnostik gibt es bis heute weder einen Labortest noch eine Art Neuroimaging, die diese Erkrankung diagnostizierbar macht. Die Diagnose ruht weiterhin auf der phänomenologischen Beschreibung durch den Patienten und dem Abgleich mit entsprechenden Kriterienkatalogen durch seinen Arzt. Randomisierte klinische Therapiestudien sind Raritäten, kein Wunder angesichts der wenigen Interventionen, die Erfolg versprechend sind, darunter die CBT (Kognitive Verhaltenstherapie) [3] und die Bewegungstherapie [4, 5].

Umso wichtiger ist das vorsichtig formulierte Ergebnis der vorliegenden homöopathischen Behandlungsstudie: eine schwache, aber unbestreitbare Evidenz, dass die Effekte der homöopathischen Medizin grösser sind als Placebo. Als primäres Zielkriterium waren die Subskalen des MFI festgelegt worden, und bei gleichen Ausgangsbedingungen bei Behandlungsbeginn wurde eine signifikante Verbesserung im Bereich der Allgemeinen Fatigue-Skala zugunsten der homöopathischen Behandlung identifiziert: 20 von 43 Patienten (47%) beschrieben im homöopathischen Behandlungsarm eine klinisch signifikante Verbesserung (3 oder mehr Punkte auf der Skala der Allgemeinen Fatigue), im Vergleich zu 12 von 43 Patienten (28%) im Placeboarm.

In drei weiteren Subskalen des MFI (mental, körperlich, reduzierte Aktivität) gab es ebenfalls einen Trend zugunsten der Homöopathie, auf der Skala «reduzierte Aktivität» fanden sich jedoch signifikante Unterschiede in der Varianz zwischen Behandlungs- und Placebogruppe, was die Interpretation der Ergebnisse leider erschwert. Im zweiten Zielparameter, der Fatigue Impact Scale (FIS) zeigte sich auf der Skala der körperlichen Fatigue ebenfalls eine hochsignifikante Besserung ($p = 0,001$). Fasste man die Zahl der Patienten zusammen, die das Kriterium der klinischen Verbesserung für alle primären Zielkriterien (d.h. Verbesserung auf allen 5 Subskalen des MFI) erfüllten, so hatten 11 Patienten im Homöopathiarm und 4 Patienten im Placeboarm profitiert ($p = 0,09$). Auch dies ein beachtenswertes Ergebnis.

Wichtig auch die Kovarianz-Analyse im Hinblick auf einen Einfluss des einzelnen Homöopathen (von 9) auf das Behandlungsergebnis: Es ergab sich hierfür kein Hinweis. Insgesamt 17 Patienten (von 103) beendeten die Behandlung vorzeitig bzw. waren zum Zeitpunkt des Follow-up (3 Monate nach Beginn der Behandlung bzw. 7 Monate nach Randomisation) nicht erreichbar. Dies spricht insgesamt für eine hohe Patientencompliance im Rahmen dieser Placebo-kontrollierten Studie. Bemerkenswert, da die Diskussion über die Nicht-Durchführbarkeit klinischer Studien im Bereich der Homöopathie häufig mit dem Unwillen von Patienten begründet wird, sich bei hohem Leidensdruck einer Placebobehandlung auszusetzen. Was diese Studie aus dem Bereich klinischer Studien zur Homöopathie hervorhebt, ist der rigoros geführte und gut dokumentierte Studienablauf, die klug gewählten validierten Messinstrumente und eine klare Datenanalyse und Interpretation.

Drei Aspekte hätten aus meiner Sicht noch Berücksichtigung finden sollen:

Bewegungstherapie ist bislang die wichtigste und aussichtsreichste Behandlungsform bei CFS [4, 5]. Darüber machen die Autoren bei den «Baseline»-Daten keine Angaben, was bei ungleicher Verteilung einen erheblichen Einfluss auf die Zielparameter hätte. Da gerade bei der Skala «reduzierte Aktivität» eine hohe Varianz zwischen Homöopathie- und Placebogruppe gefunden wurde, wirft dieser Punkt besonders kritische Skepsis auf. Gegebenenfalls hätte sogar eine Stratifizierung nach Bewegungsintensität im Alltag Sinn gemacht. Psychotherapeutische Interventionen einschliesslich CBT waren dagegen Ausschlussgrund für eine Aufnahme in die Studie.

Für zwei wichtige Einflussgrössen auf CFS, Depression und Schlaf, wurden in dieser Studie keine Angaben gemacht. Depression wurde mit dem GHQ-28 erfasst, aber nicht berichtet. Dies wäre umso wünschenswerter, da die signifikante Verbesserung unter der homöopathischen Therapie ausschliesslich die Skalen «General Fatigue» und «Physical Fatigue» betraf, die Stichprobengrösse aber anhand der Subskala «Mental Fatigue» festgelegt worden war. Depression (und Schlaf) sind besonders für diese Subskala relevante Einflussgrössen.

Der dritte Aspekt ist die willkürliche Festlegung des Zeitpunktes, an dem die Zielkriterien erhoben wurden, mit 7 Monaten nach Randomisation. Die Patienten waren (zwar gleich verteilt zwischen Placebo- und Homöopathiarm) zu diesem Zeitpunkt in sehr unterschiedlicher Behandlungsdauer beim Homöopathen. Aussagen über den Eintritt eines Behandlungseffektes (sofort nach Gabe, anhaltend oder wieder abflachend) sind somit nicht möglich; nicht anhaltende Therapieeffekte werden nicht erfasst.

Dass nur 2 von insgesamt 10 Skalen (5 des MFI und 5 des FLP) signifikante Veränderungen zugunsten der homöopathischen Behandlung anzeigten, sehe ich aus klinischer Sicht weniger kritisch. Aus Kenntnis unseres eigenen Patientengutes und der Qualitätssicherungsdaten hinsichtlich Fatigue-Verbes-

serung in der ordnungstherapeutischen Tagesklinik für Krebspatienten an den Kliniken Essen-Mitte korreliert der gesamt-klinische Eindruck nicht mit dem Ergebnis auf einem Summenskalen-Niveau. Auch wir finden bei klinisch deutlich gebesserten Patienten in den Fatigue-Messinstrumenten Verbesserungen nur in den Subskalen bzw. in den Visuellen Analogskalen. Der MFI beinhaltet leider keine Visuelle Analogskala für die allgemeine Einschätzung von Fatigue, was aus unserer Sicht aber ein sensibler Parameter für eine klinisch feststellbare Verbesserung nach einer therapeutischen Intervention ist.

Wenn man abschliessend den Behandlungseffekt der Studie von Weatherley-Jones et al. nach aller Kritik abschliessend würdigt, so gilt es festzuhalten, dass eine alleinige Entspannungstherapie bei ca. 31% der Patienten eine Verbesserung erbringt, eine kognitive Verhaltenstherapie bei 70%. Die Plazebobehandlung mit intensiven Gesprächskontakten mit einem Homöopathen ergab in dieser Studie einen klinischen Effekt bei 28%, die Patienten in der Behandlungsgruppe zeigten in 47% der Fälle ein signifikantes Ansprechen auf die homöopathische Behandlung.

Aus Sicht der Patienten scheint somit eine multimodale Therapie für eine multifaktorielle Erkrankung wie das CFS vielversprechend: Der Einsatz von Selbsthilfestrategien wie Bewegung und Entspannung, eine kognitive Verhaltenstherapie und eine klassische homöopathische Behandlung sind angesichts der fehlenden anderen medikamentösen Therapiestrategien am ehesten geeignet, dem sozial und beruflich stark einschränkenden Krankheitsbild wirksam zu begegnen.

Literatur

- 1 Shorter E: Chronic fatigue in historical perspective. *Ciba Found Symp* 1993;173:6.
- 2 Huijbers MJ, Kant IJ, Swaen GM, Kasl SV: Prevalence of chronic fatigue syndrome-like caseness in the working population: results from the Maastricht cohort study. *Occup Environ Med* 2004;61:464-466.
- 3 Price JR, Couper J: Cognitive behaviour therapy for adults with chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001027.
- 4 Risdale L, Darbishire L, Seed PT: Is graded exercise better than cognitive behaviour therapy for fatigue? A UK randomized trial in primary care. *Psychol Med* 2004;34:37-49.
- 5 Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R, Guilfoyle AM: Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med J Aust* 2004;180:444-448.

Kontaktadresse: Dr. Günther Spahn, Knappschafts-Krankenhaus, Innere Medizin V, Naturheilkunde und Integrative Medizin, Am Deimelsberg 34 A, D-45276 Essen, E-mail drspahn@web.de

Adresse für Sonderdrucke: Elaine Weatherley-Jones, Medical Care Research Unit, School of Health and Related Research, University of Sheffield, Regent Court, 30 Regent Street, Sheffield, S1 4DA, UK, E-mail e.weatherley-jones@sheffield.ac.uk

Homöopathie – eine Gefahr für landwirtschaftliche Nutztiere?

de Verdier K, Öhagen P, Alenius S: No effect of a homeopathic preparation on neonatal calf diarrhoea in a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Vet Scand* 2004;44:97-101.

Abstract: A double-blind, placebo-controlled clinical trial of a homeopathic treatment of neonatal calf diarrhea was performed using 44 calves in 12 dairy herds. Calves with spontaneously derived diarrhea were treated with either the homeopathic remedy Podophyllum (D30) (n = 24) or a placebo (n = 20). No clinically or statistically significant difference between the 2 groups was demonstrated. Calves treated with Podophyllum had an average of 3.1 days of diarrhea compared with 2.9 days for the placebo group. Depression, inappetence and fever were presented equally in the 2 groups. These results support the widely held opinion that scientific proof for the efficacy of veterinary homeopathy is lacking. In the European Union this implies a considerable risk for animal welfare, since in some countries priority is given to homeopathic treatments in organic farming.

Kommentar – A. Schütte, Essen

Verdier et al. haben sich in ihrer klinischen Studie das Ziel gesetzt, die therapeutische Wirksamkeit von Podophyllum C30 bei Kälbern im mittleren Alter von 30 Tagen, die an Diarrhöe erkrankt sind, zu überprüfen. Dazu bedienten sie sich des Instrumentes der randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie. Sie weisen ausdrücklich darauf hin, dass sie sich in der Wahl des homöopathischen Arzneimittels auf die Aussage von in Schweden anerkannten Experten stützen. Sowohl die Befunderfassung als auch die Behandlung der erkrankten Kälber erfolgte durch die Landwirte. Die Untersuchungen wurden in den Jahren 1999 und 2000 in 12 landwirtschaftlichen Betrieben an insgesamt 48 Kälbern durchgeführt. Davon wurden vier aus der Datenanalyse ausgeschlossen, wobei diese der Plazebogruppe angehörten (1 = missing data, 3 = konkurrierende Therapie). Die Behandlung erfolgte jeweils an drei aufeinander folgenden Tagen; als Hauptzielkriterium wurde die Erkrankungsdauer gewählt. Neben dem Alter der erkrankten Tiere, der Körpertemperatur, der Futteraufnahme, der Kotbeschaffenheit und dem Grad der Störung des Allgemeinbefindens wurden von den Tierbesitzern auch täglich Kotproben an das nationale Veterinärinstitut zur ätiologischen Diagnostik versandt. In den Ausgangswerten unterscheiden sich die Kälber der Podophyllum-Gruppe nur hinsichtlich der nachgewiesenen Keime: bei 9 der 24 Verum- und 3 der 20 Plazebo-Tiere konnten Rotaviren im Kot nachgewiesen werden. Laut Aussage der Autoren ändert dieser Um-

stand nichts an dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied bezüglich der Erkrankungsdauer zwischen den beiden Gruppen gibt (3,1 zu 2,9 Tagen). Auch bei den anderen erfassten Parametern konnten keine klinisch relevanten Unterschiede festgestellt werden. Die Autoren ziehen aus dem Ergebnis ihrer Studie folgende Schlussfolgerungen: 1.) Podophyllum C30 kann nicht zur Behandlung von Diarrhöe bei neugeborenen Kälbern empfohlen werden; 2.) Studien dieser Art sind notwendig, um den klinischen Effekt von Arzneimitteln zu evaluieren, sowohl homöopathischer als auch anderer; 3.) jede Behandlung mit Arzneimitteln, die anhand solcher Studien als unwirksam identifiziert werden, birgt das Risiko, dass eine adäquate Therapie versäumt wird, was in ihren Augen Tierchutzrelevanz besitzt. Ihrer Meinung nach wird das Risiko zusätzlich dadurch verschärft, dass laut der EC-Regulation No. 1804/1999 eine homöopathisch/phytotherapeutische Therapie bei Nutztieren in Biobetrieben zu bevorzugen ist. Der Mangel an qualitativ hochwertigen, klinischen Studien in der Veterinärhomöopathie insgesamt wirke damit der Umsetzung dieser EC-Regulation entgegen.

Zweifelsohne ist es wünschenswert und zu begrüßen, wenn klinische Studien zur Evaluation der homöopathischen Therapie durchgeführt werden, um die Sicherheit dieses Therapieverfahrens zu erhöhen [1]. Begrüßenswert ist ebenfalls, dass auch negative Ergebnisse publiziert werden. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass dabei geltende Verfahrensregeln eingehalten werden, wogegen in der vorliegenden Studie leider in mehrfacher Hinsicht verstossen wurde.

An erster Stelle sind die fehlenden Angaben zum Studiendesign zu nennen: Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten, Anzahl der pro einbezogenem Betrieb behandelten Kälber und deren Zuordnung in die beiden Gruppen (Plazebo/Verum) sowie die begleitende Therapie (Diättränke, Elektrolyte, Milch?). In der Originalveröffentlichung der Autoren aus dem Jahre 2001 in der Zeitschrift «Svensk Veterinär Tidning», die allerdings nicht im Literaturverzeichnis aufgeführt wird, wird hingegen darauf hingewiesen, dass zusätzlich zur normalen Milchtränke der Flüssigkeits- und Elektrolytverlust über eine Diättränke ausgeglichen wird. Auf eine Beurteilung des Flüssigkeitsstatus wurde verzichtet, da die Behandlung durch den Landwirt erfolgte. Als primäre Zielvariable war die Dauer der Diarrhöe gewählt worden, leider fehlt diesbezüglich die genaue Angabe, wie die Kotkonsistenz beurteilt wurde. Des Weiteren fehlen Angaben zu den Studienabbrechern bzw. über den Umgang mit deren Daten. Soweit zu den fehlenden Angaben zur Klinik und Biometrie.

Schwerer jedoch als diese Lücken wiegt die Leichtigkeit der Ignoranz, die der Homöopathie gegenüber offen gelegt wird: Ganz entgegen den Regeln der klassischen Homöopathie wird ein Arzneimittel für alle an Diarrhöe erkrankten Kälber ausgelobt und nach festem Schema verabreicht. Dieses Verfahren ist nicht neu, es sind vielmehr eine ganze Reihe an Studien erschienen, in denen so verfahren wurde. Es gibt sogar eine Studie, die der vorliegenden verblüffend ähnlich ist: Im Jahre

1980 veröffentlichte Romansky-Rieken ihre Dissertation über «Behandlungsversuche unter Praxisbedingungen mit Dysenteral® und Ampicillin® bei Durchfallerkrankungen junger Kälber». Dysenteral® enthält neben Podophyllum in der C30 zwei weitere Homöopathika, Arsenicum album und Rheum palmatum, ebenfalls in der C30 [2, 3]. Ihre Ergebnisse, die von den Autoren des Beitrages nicht erwähnt werden, zeigten bereits, dass Podophyllum offensichtlich nicht zur Behandlung der Kälberdiarrhöe geeignet ist, es gab in der Homöopathie-Gruppe sogar mehr Todesfälle als in der Antibiotika-Gruppe. Das Autorenkollektiv war demzufolge schlecht beraten worden, ausgerechnet Podophyllum in einer Hochpotenz zur Therapie des Kälberdurchfalles zu prüfen. Abgesehen davon, wird weder in der Originalpublikation noch in der vorliegenden englischsprachigen Version eine Begründung für die Wahl des Arzneimittels gegeben.

Hätten die Autoren als Einschlusskriterium für die Kälber die Podophyllum-Symptomatik und -Modalitäten vorgegeben, dann wäre die Studie aus homöopathischer Sicht sowohl unangreifbar als auch wünschenswert.

Was wurde also geprüft und für unwirksam und somit für gefährlich befunden? Nicht die Homöopathie als Therapiesystem, auch nicht Podophyllum als homöopathische Arznei, sondern ein Studiendesign zur Überprüfung der Wirksamkeit der Homöopathie! Die Vokabeln «randomisiert», «doppelblind» und «Plazebo-kontrolliert» alleine garantieren noch längst nicht Qualität, mögen die Autoren auch im guten Glauben und möglicherweise sogar als Anhänger der Homöopathie gehandelt haben; gut gemeint ist leider nicht immer gut gemacht. Mögen andere daraus rechtzeitig ihre Lehren ziehen und sich an den Aufruf der Internationalen Organisation der Veterinärhomöopathen (IAVH) halten und ihren Studienplan zur Begutachtung dem «Research Subcommittee» des IAVH zukommen lassen (www.iavh.at). Ansonsten wird nicht die Homöopathie zu einer Gefahr für die landwirtschaftlichen Nutztiere, sondern ihre Erforschung.

Literatur

- 1 Schütte A: Ist Forschung in der Veterinärhomöopathie gerechtfertigt? Grundsatzgedanken und eine Zusammenschau über 5 Jahre Forschung zum Thema «Anwendung der Homöopathie bei Nutztieren» an der Aussenstelle der Freien Universität Berlin in Schwarzenbek. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1994; 107:229–236.
- 2 Romansky-Rieken ME: Behandlungsversuche unter Praxisbedingungen mit Dysenteral® und Ampicillin® bei Durchfallerkrankungen junger Kälber. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 1980.
- 3 Frerking H, Romansky-Rieken ME: Erfahrungen mit Dysenteral® bei Durchfallerkrankungen junger Kälber. *Prakt Tierarzt* 1980;61:17–18.

Kontaktadresse: Dr. Achim Schütte, Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Am Deimelsberg 36, D-45276 Essen, E-mail a.schuette@carstens-stiftung.de

Adresse für Sonderdrucke: Kerstin de Verdier, Department of Ruminant and Porcine Diseases, National Veterinary Institute, Uppsala, Sweden, E-mail kerstin.de-verdier@sva.se