

Wirksamkeit einer klassisch-homöopathischen Therapie bei atopischem Ekzem

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie

Joachim Siebenwirth^a Rainer Lütcke^b Wolfgang Remy^c Jürgen Rakoski^c Siegfried Borelli^c
Johannes Ring^c

^a Private Praxis, Wolfratshausen,

^b Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Essen,

^c Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, Deutschland

Schlüsselwörter

Atopisches Ekzem · Neurodermitis · Homöopathie · Placebokontrollierte randomisierte Studie

Zusammenfassung

Hintergrund: Zur Wirksamkeit der Homöopathie bei atopischem Ekzem (atopische Dermatitis, Neurodermitis constitutionalis atopica) liegen zwar eine Reihe von Kasuistiken, aber keine kontrollierten Therapiestudien vor. **Methoden:** Monozentrische, randomisierte Doppelblindstudie, in der individuell verordnete homöopathische Arzneien mit Placebo verglichen wurden. Eingeschlossen wurden junge Erwachsene im Alter von 18–35 Jahren mit atopischem Ekzem. Nach einer unbehandelten Eingangsperiode von 4 Wochen wurden alle Patienten 32 Wochen lang behandelt und beobachtet. Als Begleitmedikation waren nur indifferente Salben zugelassen. Hauptzielkriterium war der Multiparameter-Score (MP-Score) von Costa und Saurat. **Ergebnisse:** Von 744 gescreenten Patienten wurden 24 randomisiert und analysiert (10 Verum, 14 Placebo). Beide Gruppen waren zu Therapiebeginn vergleichbar, die Verumgruppe war allerdings signifikant schwerer erkrankt ($p = 0,034$, t-Test). 10 Patienten (5 je Gruppe) brachen die Studie vorzeitig ab, vor allem wegen Nicht-Wirksamkeit der Therapie und notwendiger Begleitbehandlungen. In beiden Gruppen fiel der MP-Score deutlich: in der Verumgruppe von $54,5 \pm 11,0$ auf $40,7 \pm 12,5$, in der Placebogruppe von $45,9 \pm 7,6$ auf $32,7 \pm 21,8$, was in einem leichten, nicht signifikanten Gruppenunterschied von 5,6 Punkten zugunsten der Placebogruppe mündete (CI: $-9,0$ bis $20,2$; $p = 0,46$; ANCOVA). In den sekundären Zielparametern (Lebensqualität, Krankheitsverarbeitung, allgemeine Einschätzung des Therapieerfolgs) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede (jeweils $p > 0,15$). **Schlussfolgerungen:** Individualisierte homöopathische Arzneien hatten in dieser Studie zum atopischen Ekzem keinen über Placebo hinausgehenden Effekt. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund der geringen Fallzahlen und des hohen Prozentsatzes nicht eingeschlossener Patienten eingeschränkt.

Key Words

Atopic eczema · Atopic dermatitis · Homeopathy · Placebo-controlled randomised clinical trial

Summary

Effectiveness of a Classical Homeopathic Treatment in Atopic Eczema. A Randomised Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial

Background: Atopic dermatitis (atopic eczema) is one of those diseases where homeopaths claim to have good success although this has never been proven by rigorously controlled trials. **Methods:** Single-centre, randomised, double-blind clinical trial comparing homeopathic remedies with placebo in young adults (age 18–35) with atopic dermatitis. Homeopathic remedies were individually administered according to the rules of classical homeopathy. After an untreated baseline period of 4 weeks, all patients were treated and monitored for 32 weeks. Throughout the study, co-medication was allowed only with indifferent emollients. The main outcome parameter was disease severity as assessed by Costa and Saurat's multi-parameter atopic dermatitis score (MP-score). **Results:** 744 patients were screened out of which 24 (10 verum, 14 placebo) were randomised and analysed. Treatment groups were balanced in most baseline parameters but MP-scores were significantly higher in verum patients ($p = 0.034$, t-test). 10 patients (5 per group) dropped out of the study, mainly because the treatment was perceived as ineffective and co-medication was needed. The MP-score decreased from 54.5 ± 11.0 to 40.7 ± 12.5 in the verum group and from 45.9 ± 7.6 to 32.7 ± 21.8 in the placebo group, resulting in a non-significant group difference of 5.6 in favour of placebo (CI: -9.0 to 20.2 ; $p = 0.46$; ANCOVA). No secondary parameter (quality of life, coping, global assessments of treatment success) showed significant differences between groups (all $p > 0.15$). **Conclusions:** In this study, individualised homeopathic remedies did not prove to be superior to placebo in atopic dermatitis. Yet, generalisability of results is limited due to the small number of patients and the high percentage of ineligible patients.

Einleitung

Das atopische Ekzem (Neurodermitis) ist eine der häufigsten Hautkrankheiten überhaupt, bei Kindern sogar die häufigste [1]; seine Prävalenz wird bei Kindern auf 10–20% und bei Erwachsenen auf 1–3% geschätzt [2–4]. Die Erkrankung zeichnet sich durch einen chronischen bzw. chronisch rezidivierenden Verlauf und mehr oder weniger starken Juckreiz aus, der die Lebensqualität oft deutlich beeinträchtigt, erheblichen Leidensdruck erzeugt und hohe Kosten nach sich zieht [5–8]. Eine kausale Therapie ist nicht bekannt, die Nachfrage nach komplementärmedizinischen Verfahren daher hoch [9]. In Deutschland leidet jedes 5. Kind, das in einer niedergelassenen homöopathischen Praxis behandelt wird, unter einem atopischen Ekzem [10].

Gerade bei chronischen Erkrankungen berichten Patienten nach einer homöopathischen Behandlung von oft erstaunlichen Besserungen des Beschwerdebilds und deutlich erhöhter Lebensqualität [11]. Homöopathische Fachzeitschriften sind voll von Kasuistiken, in denen geschildert wird, wie verschiedene, oft schulmedizinisch erfolglos vorbehandelte Patienten unter homöopathischer Therapie beschwerde- bzw. symptomfrei werden. Dies gilt auch für das atopische Ekzem. Nach einer 2-jährigen Behandlung werden die Therapieerfolge von den Patienten als ungewöhnlich hoch empfunden [11].

Die Homöopathie versteht sich als ärztliche Therapieform mit Einzelarzneien, welche am gesunden Menschen geprüft und in kleinsten Gaben, in der Regel in potenziertes, d.h. verdünnter und verschüttelter, Form nach dem Ähnlichkeitsprinzip verordnet werden («*Similia similibus curentur*»). Dieses Prinzip beschreibt die Möglichkeit, einen kranken Organismus durch die Gabe eines Medikaments zur Selbstheilung anzuregen, wenn dieses Medikament in der Lage ist, ähnliche Symptome bei gesunden Probanden zu erzeugen. Die Wahl des geeigneten Medikaments erfolgt hierbei nicht in erster Linie aufgrund der klinischen Diagnose, sondern meist phänomenologisch anhand der vom Patienten geschilderten und an ihm beobachtbaren individuellen Symptome. Dabei werden neben den Hauptbeschwerden auch Begleitsymptome bzw. vorangegangene Erkrankungen sowie Persönlichkeitsmerkmale einbezogen.

Die Wirksamkeit des homöopathischen Therapieansatzes ist wissenschaftlich umstritten. Placebokontrollierte klinische Studien erzielten bisher äußerst unterschiedliche Ergebnisse, systematische Übersichtsarbeiten kommen je nach Erkrankung zu positiven (z.B. [12, 13]) oder negativen Ergebnissen (z.B. [14, 15]). Die hier berichtete Therapiestudie wurde bereits 1994–1996 durchgeführt. Ihr Ziel war es, die Wirksamkeit homöopathischer Medikamente, die entsprechend den klassisch-homöopathischen Prinzipien verordnet wurden, bei Patienten mit atopischem Ekzem nachzuweisen.

Methoden

Studiendesign

Die Studie wurde als randomisierte, doppelt verblindete Therapiestudie im Parallelgruppenvergleich angelegt. Einziges Studienzentrum war die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München. Prüf- und Auswertungsplan wurden vor Studienbeginn erstellt und veröffentlicht [16].

Die Studie gliederte sich in eine 4-wöchige Baseline- und eine 32-wöchige Behandlungsphase. Zu Beginn der Baselinephase wurde durch unabhängige Hautärzte im Studienzentrum die Schwere des atopischen Ekzems erhoben. Nach der Baselinephase erfolgten eine erneute Beurteilung der Schwere der Erkrankung sowie die homöopathische Erstanamnese. Innerhalb 1 Woche wurde das individuell passende homöopathische Arzneimittel definiert und die Studienapotheke informiert, die auf der Basis der Randomisierungsliste entweder die entsprechende Arznei oder ein Placebo an den Patienten verschickte.

Nach 12 Wochen Behandlung wurden die Patienten erneut einbestellt und der bisherige Therapieverlauf von unabhängigen Assistenzärzten der Klinik beurteilt, ebenso nach 28 und 32 Wochen. Der letztere Zeitraum galt als Vergleichszeitraum zur Baseline, in dem die primären Zielkriterien evaluiert wurden. Zu Beginn der Therapie sowie nach 12 und 32 Wochen wurde der Hautbefund auch fotografisch dokumentiert.

Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit der nach den Kriterien von Hanifin und Rajka [17] verifizierten Diagnose einer atopischen Dermatitis. Dabei wurden nur Patienten im Alter von 18–35 Jahren berücksichtigt, bei denen nach Ende der Baselinephase >20% der Hautoberfläche vom Ekzem befallen waren. Die Krankheit musste seit mindestens 1 Jahr bestehen und durfte während der Baselinephase weder mit Kortikoiden (topisch und systemisch) noch mit Antihistaminika oder anderen Therapieverfahren behandelt werden. Verstöße dagegen führten zum Ausschluss aus der Studie. Patienten mit Asthma oder Alkoholabusus wurden ebenso ausgeschlossen wie Schwangere und Patienten, bei denen gravierende Lebensveränderungen bevorstanden (z.B. Hausbau, zu erwartende Arbeitslosigkeit etc.).

In der Studienplanung wurde davon ausgegangen, dass insgesamt 60 Patienten randomisiert werden müssen. Bei einer Power von $\beta = 80\%$ entdeckt dann ein 2-seitiger t-Test zum Niveau $\alpha = 5\%$ einen Effekt (Differenz der Mittelwerte M_w dividiert durch die gepoolte Standardabweichung Std) von 0.74.

Therapie

Alle therapeutischen Maßnahmen wurden von demselben homöopathischen Arzt (J.S.) verordnet, der 1992 die Zusatzbezeichnung Homöopathie der Bayerischen Ärztekammer erworben hatte und seit 1995 auch die volle Weiterbildungsbefugnis besitzt.

Die homöopathische Therapie begann nach der Baselinephase mit der homöopathischen Erstanamnese, die in der Regel 2,5 h dauerte. Deren Auswertung erfolgte innerhalb 1 Woche. Der Studienarzt war völlig frei in seiner Therapie, sowohl in der Wahl der individuellen homöopathischen Arznei als auch in der homöopathischen Potenz. Anamnese und Mittelfindung wurden von einer homöopathischen Ärztin supervidiert.

Bei den verwendeten homöopathischen Arzneien handelte es sich sowohl um alkoholische Dilutionen (Potenzstufen LM6, LM12, LM18, LM24 und LM30) als auch um Saccharose-Globuli (Potenzstufen D6, D12, C30 und C200). Diese wurden von der Deutschen Homöopathie-Union (DHU, Karlsruhe) nach den Richtlinien des Deutschen Homöopathischen Arzneibuches (HAB1, 1978) hergestellt. Als Placebo wurden unarzneiliche alkoholische Lösungen mit gleichem Alkoholgehalt bzw. identische unarzneiliche Globuli verwendet, die sich von den Verumpräparaten in Farbe, Form, Aussehen und Geschmack nicht unterschieden. Sie waren daher für Arzt und Patient ununterscheidbar.

Während der gesamten Behandlungszeit war eine Behandlung mit differenter Externa (z.B. Kortikoid-, Teerzubereitungen) ebenso untersagt wie eine systemische Therapie (z.B. Antihistaminika, Antibiotika, Kortikoide). Die Hautpflege erfolgte dem Hautzustand angemessen mit indifferenten Externazubereitungen, die a priori in einer Liste festgeschrieben waren und für den Behandlungsverlauf nicht deutlich beeinflussend befunden wurden. Wenn möglich, wurde die gewohnte Hautpflege des Patienten beibehalten. Zusätzlich waren die Patienten angehalten, auf Kaffee zu verzichten sowie eine speziell entwickelte Zahnpasta zu verwenden, die keine ätherischen Öle (Kampher, Kamille, Pfefferminz) enthielt und somit die homöopathische Therapie nicht beeinträchtigen konnte.

Randomisierung

Die Patienten wurden den Therapien (homöopathische Arznei oder Placebo) auf der Basis einer unstratifizierten Block-Randomisation in der Reihenfolge ihrer Aufnahme in die Studie zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde von einem Biometriker erstellt und in der Studienapotheke unter Verschluss verwahrt. Der Studienarzt hatte zu keinem Zeitpunkt der Studie Zugang zu dieser Liste.

Zielparameter

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie wurde der von Costa und Saurat eingeführte Multiparameter-Dermatitisscore (MP-Score) verwendet [18, 19]. Als Hauptzielkriterium wurde die Veränderung des Scores zwischen Baseline (Mittelwert der Wochen -4 und 0) und Therapieende (Mittelwert der Wochen 28 und 32) definiert. Dieser setzt sich aus einem den Hautzustand (und damit den Schweregrad) und einem die Ausdehnung beurteilenden Anteil zusammen, wobei ersterer zu 70%, letzterer zu 30% in den Gesamtscore eingeht. Der MP-Score hat eine Spannweite von 0–100; Werte ≤ 20 sprechen für eine leichte, Werte von 21–40 für eine mittelschwere und Werte >40 für eine schwere atopische Dermatitis.

Sekundäre Zielparameter waren unter anderem zwei alternative Instrumente zur Beurteilung der Schwere des atopischen Ekzems: Der Atopic Dermatitis Area and Severity Index (ADASI) [20] und das Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) [21]. Beide beurteilen sowohl den Anteil der von der Dermatitis betroffenen Hautfläche sowie verschiedene mit der Erkrankung verbundene Symptome, wie z.B. die Intensität des Juckreizes oder Schlaflosigkeit. Höhere Werte sprechen jeweils für eine schwerere Erkrankung.

Der Marburger Neurodermitis-Fragebogen (MNF) [22] enthält 113 Fragen zu Problemen bei der Krankheitsbewältigung, die jeweils auf einer 5-stufigen Skala (1 = «nicht zutreffend» bis 5 = «sehr stark zutreffend») beantwortet werden müssen. Diese werden zu 5 Summenskalen zusammengefasst: Stigmatisierung, Leidensdruck, allgemeine emotionale Belastung, krankheitsbezogenes Problembewusstsein, Einschränkung der Lebensqualität.

Veränderungen der subjektiven Befindlichkeit wurden mit der Freiburger Beschwerdeliste abgefragt (FBL-G), in der aus 78 Fragen zur Häufigkeit körperlicher Beschwerden (jeweils auf einer Skala von 1 = «nie» bis 5 = «fast täglich» beantwortet) 10 Summenskalen sowie eine Gesamtsumme gebildet werden [23].

Der Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ) besteht aus zwei Modulen zur allgemeinen und zur gesundheitsbezogenen Lebenszufriedenheit [24]. Dabei wird die Zufriedenheit der Patienten in bestimmten Bereichen mit der jeweiligen Bedeutung gewichtet, die dieser Bereich für den Patienten hat.

Außerdem wurden die Patienten und der behandelnde Studienarzt gebeten, nach Therapieende Globalurteile über den Behandlungserfolg hinsichtlich des Hautzustands und anderer Beschwerden, die nicht auf die atopische Dermatitis zurückzuführen waren, abzugeben.

Statistik

Alle Auswertungen erfolgten auf der Basis des Intention-to-treat-Prinzips, d.h. es wurden alle randomisierten Patienten ausgewertet, unabhängig davon, ob sie protokollgerecht behandelt wurden, die empfoh-

lenen Verhaltensregeln befolgten, unerlaubte Begleittherapien verwendeten oder die Behandlung abbrachen oder nicht. Fehlende Werte in Folgeuntersuchungen wurden dabei nach der Last-observation-carried-forward-Methode ersetzt, d.h. es wurde der letzte verfügbare Messwert angenommen.

Der Gruppenvergleich zwischen Verum- und Placebotherapie erfolgte mittels einer einfachen Kovarianzanalyse (ANCOVA), in der das Hauptzielkriterium als Funktion der Gruppe und des Baselinewerts (lineare Kovariable) modelliert wurde. Berichtet werden das 95%-Konfidenzintervall (CI) und der p-Wert des zugehörigen F-Tests.

Ergebnisse

Kontaktierte und eingeschlossenen Patienten

Insgesamt wurden während des Studienzeitraums 746 Patienten kontaktiert und untersucht. Von diesen wurden 31 (4,2%) vorläufig in die Studie aufgenommen, d.h. es wurden Basisbefunde erhoben und die Baselinedokumentation begonnen (Abb. 1). Die meisten Patienten wurden aufgrund ihres Alters nicht eingeschlossen: 154 waren <18 Jahre, 100 >35 . Bei 174 Patienten war $<20\%$ der Hautoberfläche befallen, was ebenfalls zum Ausschluss führte. 50 Patienten litten zusätzlich an Asthma, 26 erhielten zusätzliche Begleittherapien (davon 11 systemische oder topische Kortikoide der Gruppen III und IV) und für 50 Patienten war die Distanz zwischen Wohnung und Hautklinik zu groß, um eine adäquate Behandlung zu gewährleisten (vgl. Abb. 2).

Von den 31 vorläufig aufgenommenen Patienten stiegen 7 während der Baselinephase aus, so dass insgesamt 24 Patienten randomisiert wurden. Von diesen brachen 7 die Studie wegen Nicht-Wirksamkeit oder Verschlimmerungen des Hautzustands ab, was in der Regel eine medikamentöse Zusatztherapie (Kortikoide, Antihistaminika oder homöopathische Verumtherapie) nach sich zog. Insgesamt wurden 9 Placebo- und 5 Verum-Patienten protokollgerecht behandelt (Abb. 1).

Basisdaten

Insgesamt wurden 14 Frauen und 10 Männer im Alter von $27,0 \pm 4,0$ Jahren in die Studie aufgenommen (Mw \pm Std). Die Erkrankung bestand in der Verumgruppe seit $20,9 \pm 9,0$, in der Placebogruppe seit $17,5 \pm 10,4$ Jahren ($p = 0,41$, t-Test). Sie war bei allen Patienten vorbehandelt, in der Regel durch Antihistaminika und/oder Kortikoide (systemisch oder topisch), bei 6 Patienten auch homöopathisch (Tab. 1).

Der Baseline-MP-Score (Mittelwert aus den Wochen -4 und 0) lag in der Placebogruppe mit $45,9 \pm 7,6$ deutlich unter der Verumgruppe mit $54,5 \pm 11,0$ ($p = 0,034$, t-Test). In beiden Therapiegruppen war der Großteil der Patienten von einem schweren Ekzem betroffen: 9/14 Placebopatienten (64%) und 8/10 Verumpatienten (80%) hatten einen MP-Score > 40 . Zu Woche 0 erhöhten sich diese Zahlen auf 10/14 (71%) und 10/10 (100%).

Auch nach ADASI- und SCORAD-Gesamtscore war die Verumgruppe durchschnittlich von einem schwereren ato-

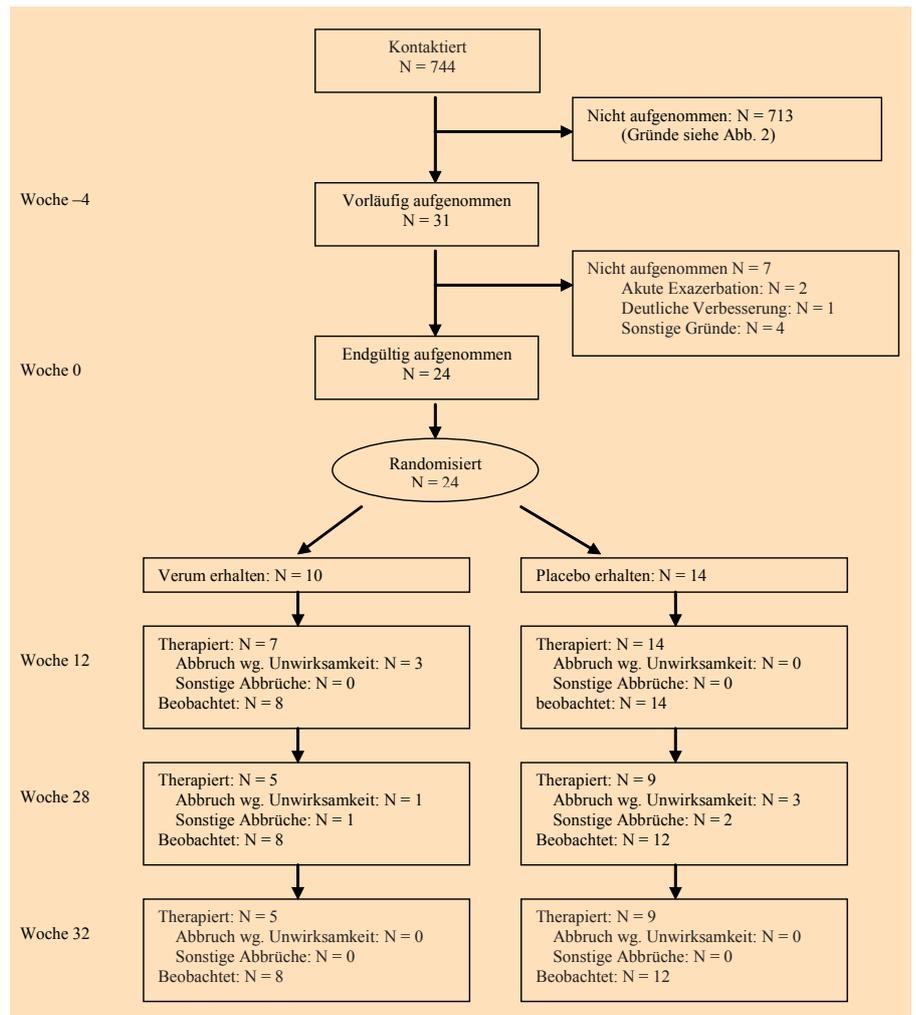


Abb. 1. Patienten-Flussdiagramm zur Studie.

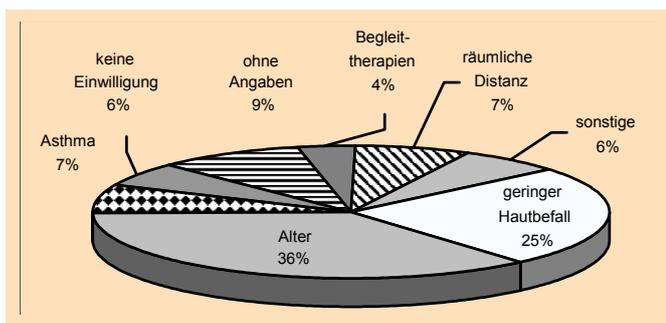


Abb. 2. Gründe für Nichtberücksichtigung in der Studie (N = 713).

pischen Ekzem betroffen als die Placebogruppe, wobei diese Unterschiede nicht statistisch signifikant waren ($p = 0,21$ bzw. $p = 0,18$).

Behandlung

Im Laufe der 32-wöchigen Behandlungsphase kam es in der Verumgruppe zu $6,9 \pm 5,1$ Kontakten von Prüfarzt und Patient, in der Placebogruppe zu $7,2 \pm 4,6$ Kontakten. Als erste

homöopathische Arznei wurden am häufigsten *Lycopodium* und *Staphysagria* verschrieben, daneben 12 weitere Mittel. Die Sicherheit bei der Erstverschreibung (Skala von 0–10) lag in der Placebogruppe mit $7,3 \pm 1,3$ etwas höher als in der Verumgruppe mit $6,6 \pm 1,5$. Infolge dessen kam es in der Verumgruppe etwas häufiger zu einem Wechsel des Arzneimittels (Verum: 7 Patienten = 70%, Placebo: 7 Patienten = 50%). Das insgesamt am häufigsten verschriebene Arzneimittel war *Lycopodium*, gefolgt von *Natrium muriaticum*, *Staphysagria* und *Sepia* (Tab. 2).

Im Vergleich von Baselinephase und Evaluationsphase verringerte sich der Verbrauch von Pflegemitteln in der Verumgruppe um 53 ± 55 g auf 222 ± 116 g und in der Placebogruppe um 45 ± 307 g auf 278 ± 285 g.

Schweregrad des atopischen Ekzems

In beiden Therapiegruppen nahm die Schwere der Erkrankung im Laufe der Studie nahezu in identischem Maße ab (Abb. 3). 32 Wochen nach Therapie lag der MP-Score in der Placebogruppe bei $32,7 \pm 21,8$ ($n = 12$ Patienten) und in der Verumgruppe bei $40,7 \pm 12,5$ ($n = 8$ Patienten). Die gemäß

Tab. 1. Basisdaten (absolute Häufigkeiten oder $Mw \pm Std$; p-Werte aus 2-seitigem Fisher- oder t-Test)

	Verum	Placebo	p-Wert
Geschlecht (Frauen : Männer)	7 : 3	7 : 7	0,42
Alter (Jahre)	26,8 ± 3,0	27,2 ± 4,6	0,81
Erkrankungsdauer (Jahre)	5,9 ± 9,7	9,7 ± 8,8	0,33
Vorbehandlung mit oralen Antihistaminika	6 : 4	10 : 4	0,67
Vorbehandlung mit oralen Kortikoiden	3 : 7	1 : 13	0,27
Vorbehandlung mit topischen Kortikoiden	9 : 1	10 : 4	0,36
Homöopathische Vorbehandlung	3 : 7	3 : 11	0,67
MP-Score, Woche -4	53,7 ± 14,3	44,9 ± 8,8	0,079
MP-Score, Woche 0	55,3 ± 9,8	46,7 ± 8,8	0,037
ADASI Gesamtscore, Woche -4	7,1 ± 5,0	4,8 ± 3,3	0,19
ADASI Gesamtscore, Woche 0	7,3 ± 5,6	5,4 ± 4,8	0,39
SCORAD Gesamtscore, Woche -4	65,9 ± 12,4	62,1 ± 14,0	0,50
SCORAD Gesamtscore, Woche 0	70,0 ± 12,0	60,3 ± 16,0	0,12
MNF: Stigmatisierung	23,8 ± 2,7	28,3 ± 7,6	0,09
MNF: Leidensdruck	34,5 ± 6,7	32,9 ± 8,9	0,64
MNF: emotionale Belastung	29,0 ± 7,1	28,8 ± 6,2	0,94
MNF: Problembewusstsein	17,4 ± 3,4	18,5 ± 3,3	0,44
MNF: eingeschränkte Lebensqualität	15,7 ± 5,4	14,8 ± 4,7	0,67
FBL-G: Allgemeinbefinden	18,9 ± 5,2	20,9 ± 7,4	0,47
FBL-G: Beschwerdesumme	178 ± 49	172 ± 43	0,75
FLZ: Allg. Lebenszufriedenheit	48,3 ± 35,4	29,9 ± 26,0	0,16
FLZ: Gesundheit	58,0 ± 32,7	53,3 ± 27,7	0,71
Glauben an Wirksamkeit der Homöopathie	11 : 3	9 : 1	0,60
Pflegemittelverbrauch Wochen -4 bis 0	506 ± 222	404 ± 249	0,31
Gesamt-IgE Woche -4	2936 ± 4176	1541 ± 2012	0,29

Tab. 2. Verschriebene homöopathische Medikation (≥ 2 Verschreibungen); absolute Häufigkeiten, Prozentangaben bezogen auf Anzahl Patienten)

	Erste Verschreibung		Alle Verschreibungen	
	Verum (N = 10)	Placebo (N = 14)	Verum (N = 10)	Placebo (N = 14)
Carcinosinum	0	0	2 (20%)	1 (7%)
Causticum	0	0	2 (20%)	1 (7%)
Graphites	0	0	0	2 (14%)
Lycopodium	2 (20%)	2 (14%)	3 (30%)	3 (21%)
Natrium muriaticum	1 (10%)	2 (14%)	1 (10%)	4 (29%)
Natrium carbonicum	0	0	0	2 (14%)
Pulsatilla	0	2 (14%)	0	3 (21%)
Rhus toxicodendron	1 (10%)	1 (7%)	1 (10%)	1 (7%)
Sepia	1 (10%)	2 (14%)	2 (20%)	2 (14%)
Silicea	1 (10%)	1 (7%)	1 (10%)	2 (14%)
Staphysagria	1 (10%)	3 (21%)	2 (20%)	3 (21%)
Thuja	0	0	2 (20%)	0

ANCOVA geschätzte durchschnittliche Verbesserung war damit in der Verumgruppe um 5,9 Punkte (CI: -10,3 bis 22,1 Punkte) leicht, aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,49$) höher als in der Placebogruppe. Nach Ersetzen der fehlenden Werte ergab sich ein leichter, statistisch ebenfalls nicht signifikanter Vorteil für die Placebogruppe, der Gruppenun-

terschied betrug hier -5,6 Punkte (CI: -20,2 bis 9,0; $p = 0,46$; ANCOVA).

Die alternativ eingesetzten Fragebögen zur Messung der Schwere der Erkrankung lieferten vergleichbare Ergebnisse (Tab. 3).

Krankheitsverarbeitung, Lebensqualität

Die sekundären Zielparameter veränderten sich in beiden Gruppen nur gering (Tab. 3). Weder bei der Befindlichkeit noch bei der Krankheitsverarbeitung oder der Lebenszufriedenheit waren signifikante Gruppenunterschiede zu beobachten (alle $p > 0,15$).

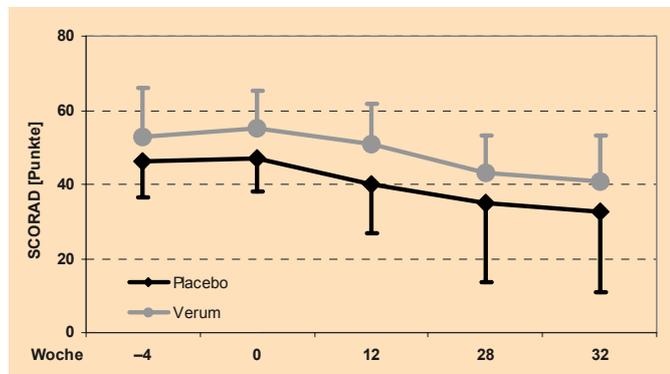


Abb. 3. Verlauf des MP-Scores zum Schweregrad des atopischen Ekzems in Verum- und Placebogruppe (Mw und Std; fehlende Werte noch nicht ersetzt).

In beiden Gruppen waren 6 Patienten gemäß FLZ mit ihrem Leben ziemlich oder sehr zufrieden (43 bzw. 60%), damit verbesserte sich die Lebenszufriedenheit bei jeweils 4 Patienten (29 bzw. 40%) und verschlechterte sich bei lediglich 1 Patienten aus der Placebogruppe (7%).

Das Gesamt-IgE fiel in der Verumgruppe von medianen 900 auf 802 U/ml, während es in der Placebogruppe von 962 auf 1180 U/ml anstieg ($p > 0,2$).

Globalurteile

Sowohl die Patienten als auch der behandelnde Arzt beurteilten die Therapieerfolge der Placebobehandlung tendenziell etwas besser als die der Verumbehandlung. In keinem der betrachteten Globalurteile waren die Gruppenunterschiede statistisch signifikant (Tab. 4).

Sicherheit

Insgesamt wurden 14 unerwünschte Ereignisse (8 Placebo, 6 Verum) bei 9 Patienten (5 Verum, 4 Placebo) dokumentiert. In der Placebogruppe handelt es sich dabei um jeweils einen Fall von Herpes simplex, grippalem Infekt, Appendizitis,

Tab. 3. Sekundäre Zielparameter (M ± SD, Effekt: geschätzter Gruppenunterschied aus der ANCOVA, fehlende Werte ersetzt; CI: 95%-Konfidenzintervall)

	Verum			Placebo			Effekt (CI) Verum – Placebo
	vor Therapie	nach Therapie	Veränderung	vor Therapie	nach Therapie	Veränderung	
ADASI Gesamtscore	7,2 ± 4,6	6,5 ± 5,3	-0,7 ± 3,3	5,1 ± 3,3	3,3 ± 4,0	-1,8 ± 3,9	1,6 (-1,5 bis 4,6)
SCORAD Gesamtscore	68,0 ± 10,7	62,7 ± 17,9	-5,2 ± 10,8	61,1 ± 13,1	46,3 ± 25,9	-14,8 ± 20,6	7,6 (-7,0 bis 22,3)
FBL-G: Allgemeinbefinden	18,9 ± 5,2	18,0 ± 4,2	-0,3 ± 2,2	20,9 ± 7,4	22,0 ± 6,6	0,2 ± 1,3	-0,7 (-2,3 bis 0,8)
FBL-G: Beschwerdesumme	178 ± 49	169 ± 37	-4,9 ± 14,0	172 ± 43	182 ± 45	4,6 ± 12,3	-9,1 (-21,9 bis 3,7)
FLZ: Allgemeine Lebenszufriedenheit	48,3 ± 35,4	53,7 ± 39,3	6,8 ± 17,2	29,9 ± 26,0	35,9 ± 31,3	6,0 ± 14,2	-0,7 (-14,8 bis 13,4)
FLZ: Gesundheitsbezogene Lebenszufriedenheit	58,0 ± 32,7	66,7 ± 29,6	8,7 ± 27,4	53,3 ± 27,7	56,2 ± 31,8	2,9 ± 30,4	7,9 (-13,9 bis 29,6)
MNF: Stigmatisierung	23,8 ± 2,7	22,4 ± 3,4	-1,3 ± 1,7	28,3 ± 7,6	27,1 ± 8,2	-1,2 ± 4,3	-0,4 (-3,7 bis 2,8)
MNF: Leidensdruck	34,5 ± 6,7	33,0 ± 7,6	-1,5 ± 6,1	32,9 ± 8,9	31,6 ± 9,1	-1,4 ± 3,2	0,0 (-3,7 bis 3,8)
MNF: Emotionale Belastung	29,0 ± 7,1	27,4 ± 7,7	-1,6 ± 2,5	28,8 ± 6,2	28,7 ± 6,8	-0,1 ± 3,9	-1,5 (-4,4 bis 1,3)
MNF: Problembewusstsein	17,4 ± 3,4	18,5 ± 3,1	-0,3 ± 3,7	18,5 ± 3,3	18,7 ± 3,1	-1,1 ± 2,7	1,0 (-1,0 bis 3,0)
MNF: Eingeschränkte Lebensqualität	15,7 ± 5,4	15,8 ± 5,6	0,1 ± 1,6	14,8 ± 4,7	14,9 ± 4,7	-0,1 ± 1,7	0,0 (-1,4 to 1,3)

Tab. 4. Globalurteile von Patienten und behandelndem Arzt zur Wirksamkeit der Therapie (absolute und relative Häufigkeiten)

	Verum (N = 10)	Placebo (N = 14)	p-Wert
Positives Patientenurteil Haut	4 (40%)	9 (64%)	0,41
Positives Patientenurteil andere Beschwerden	5 (50%)	6 (43%)	1,00
Patientenvermutung: Verum	5 (50%)	9 (64%)	0,68
Positives Arzturteil Haut	5 (50%)	8 (57%)	1,00
Positives Arzturteil andere Beschwerden	5 (50%)	9 (64%)	0,68
Arztvermutung: Verum	5 (50%)	10 (71%)	0,40
Bereitschaft zur weiteren homöop. Behandlung	10 (100%)	13 (93%)	1,00

Lymphangitis, Zystitis, bakterielle Superinfektion der Kopfhaut und Husten/Schnupfen. In der Verumgruppe wurden Herpes simplex (2×), grippaler Infekt (2×), Husten und eine akute Tonsillitis dokumentiert. Alle Patienten erholten sich vollständig.

Ein Ereignis wurde als schwer klassifiziert: die operationsbedürftige Appendizitis aus der Placebogruppe.

Bei 1 Ereignis in der Placebogruppe (Husten/Schnupfen) und 2 Ereignissen in der Verumgruppe (Husten und Herpes simplex) wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet.

Diskussion

In dieser Studie konnte nicht belegt werden, dass klassisch homöopathisch verordnete Arzneimittel bei Patienten mit atopischem Ekzem eine über eine Placebowirkung hinausgehende Wirksamkeit entfalten. Weder im Hauptzielparameter noch in den sekundären Wirksamkeitskriterien ergaben sich Hinweise auf eine spezifische Wirksamkeit der homöopathischen Behandlung.

Trotz dieses eindeutig negativen Ergebnisses ist eine Interpretation schwierig. Zum einen konnten nur wenige Patienten in die Studie aufgenommen werden, sodass die statistische Power der Studie nur gering ist: Mit einer Fallzahl von 24 Patienten lässt sich eine mittlere Effektstärke von 0,4 nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 16% nachweisen, selbst ein großer Effekt von 1,0 wird nur mit 65%iger Wahrscheinlichkeit entdeckt. Damit ist nicht auszuschließen, dass in dieser Studie ein tatsächlich vorhandener Therapieeffekt übersehen wurde. Hinzu kommt, dass ein relativ hoher Anteil an Patienten die Studie vorzeitig abbrach, meist wegen akuter Verschlimmerungen oder Nicht-Wirksamkeit der Therapie. Da die daraus fehlenden Werte über die Last-observation-carried-forward-Methode ersetzt wurden, führt dieses allein aus technischen Gründen zu einer weitgehenden Angleichung der Ergebnisse.

Zum anderen ist die Studie aus mehreren Gründen nur begrenzt generalisierbar: (1) Nicht einmal jeder 20. zunächst untersuchte Patient wurde tatsächlich in die Studie eingeschlossen. (2) Die behandelten Patienten waren fast ausschließlich von einer schweren, seit vielen Jahren bestehenden Erkrankung betroffen, die eigentlich einer intensiven klassisch dermatologischen, eventuell sogar stationären Behandlung bedürftig hätte. (3) Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die bereit waren, ein Dreivierteljahr lang auf wirksame medikamentöse Behandlungen zu verzichten, auch bei akuten Exazerbationen. Die bei der Studienplanung favorisierte Idee, möglichst homogene Behandlungsgruppen zu schaffen, in denen der Therapieerfolg nicht von wirksamen Begleitbehandlungen überlagert wird, ist im Nachhinein sicherlich als kontraproduktiv zu bewerten.

Eine homöopathische Behandlung erfordert vom therapierenden Arzt besondere Fähigkeiten (z.B. Anamnesetechnik)

sowie umfassende und tiefgreifende Kenntnisse hinsichtlich der im jeweiligen Fall zu wählenden homöopathischen Arzneimittel bzw. der Beurteilung ihrer Wirkungen. Es ist daher möglich, dass die Negativergebnisse dieser Studie auf mangelnde Kenntnisse des homöopathischen Arztes zurückzuführen sind. Ein Indiz hierfür mag sein, dass sich der Studienarzt bei der Wahl der homöopathischen Arzneimittel durchaus unsicher war, in der Verumgruppe allerdings etwas sicherer als in der Placebogruppe. Da der Studienarzt aber eine langjährige, lückenlose Aus- und Fortbildung vorweisen konnte und außerdem von einer erfahrenen Ärztin supervidiert wurde, halten wir diese Erklärung für unwahrscheinlich.

Ein anderer, ebenfalls hypothetischer Grund für die Negativergebnisse in dieser Studie könnte in typischen Doppelblindeffekten begründet sein, wie sie vor allem für Studien zur Wirksamkeit der klassischen Homöopathie beschrieben wurden [25–27]: Aufgrund der Placebokontrolle und der doppelten Verblindung wird das Arzt-Patienten-Verhältnis als gestört angesehen, da es von einer großen Unsicherheit bzw. von Misstrauen des Patienten überlagert wird. Infolge dessen könnten für die Arzneimittelfindung wesentliche Symptome unangesprochen bleiben, weil dem Patienten das erforderliche Vertrauen in den behandelnden Studienarzt fehlt. Zudem wird der behandelnde Arzt im Laufe der Studie zunehmend verunsichert, da er während der Verlaufskontrolle etwaige Veränderungen beim Patienten (bzw. das Ausbleiben solcher) nicht mehr eindeutig innerhalb seines eigenen, homöopathischen Bewertungssystems interpretieren kann. Diese Verunsicherung betrifft nicht nur placebo-, sondern auch verumbehandelte Patienten und könnte so etwaige Therapieeffekte verschleiern.

Schließlich war vor Behandlungsbeginn die Verumgruppe insgesamt stärker von der Erkrankung betroffen, was sich nicht nur im höheren Baselinewert des MP-Scores, sondern auch im höheren Erkrankungsalter, in der etwas höheren Rate an stationären Aufenthalten in den vorangegangenen 5 Jahren sowie dem früheren Erkrankungsbeginn zeigte. Daraus ließe sich aus medizinischer Sicht in der Verumgruppe ein verzögerter und schwierigerer Heilungsverlauf erklären, nicht jedoch die deutliche Besserung in der Placebogruppe (unter Verzicht auf jegliche schulmedizinische Therapie).

In beiden Gruppen war die Erwartungshaltung vergleichbar und realistisch. Die meisten Patienten nahmen stark motiviert an der Studie teil, da sie es vorzogen, mit «natürlichen Methoden» behandelt zu werden und auf konventionelle Medikamente weitgehend zu verzichten. Sie stellten sich auf einen langsamen Heilungsprozess ein, wenn auch jeweils 7 Patienten aus beiden Gruppen eine vollständige Genesung erwarteten.

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit den Beobachtungen von Fisher et al. [28] überein, die in einer kleinen (N = 27), randomisierten Therapiestudie zu verschiedenen Dermatitiden nach 12-wöchiger Behandlung keine Unterschiede zwischen der homöopathischen Einzelmittelbehand-

lung und einer Placebobehandlung gefunden hatten. Hier wurde die homöopathische Behandlung allerdings zusätzlich zu einer konventionellen Standardtherapie gegeben. Keil et al. [29] zeigten in einer nicht randomisierten Studie, dass sich eine homöopathische Einzelmittelbehandlung bei Kindern mit atopischem Ekzem hinsichtlich Beschwerdestärke und Lebensqualität nicht von einer schulmedizinischen Standardbehandlung unterscheidet.

In der vorliegenden Studie besserten sich die Patienten in der Verumgruppe im MP-Score um einen standardisierten Effekt (mittlere Veränderung dividiert durch Standardabweichung zu Baseline) von $d = 0,65$. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen, die Keil et al. [29] mit $d = 0,56$ nach einer 12-monatigen und Fisher et al. [28] mit $d = 0,54$ nach einer 12-wöchigen Behandlung gefunden haben, ist aber deutlich kleiner als der Effekt von $d = 1,81$ in der unkontrollierten Beobachtungsstudie von Witt et al. [30]. Auch Itamura et al. [31, 32] berichten von außergewöhnlich großen Effekten nach einer Homöopathiebehandlung: >85% aller Ekzempatienten erfahren eine Besserung von >50%.

Ob es einen spezifischen Wirkungsweg homöopathischer Arzneimittel gibt, ist wissenschaftlich umstritten. In Anlehnung an die Formelsprache der Quantenphysik haben Walach [33] und Milgrom [34] die Hypothese aufgestellt, die Wirkung könnte über eine «Verschränkung» von Arzt, Patient und Arznei vermittelt werden. Träfe dies zu, wären randomisierte Doppelblindstudien mit ihrem auf Kausalität basierenden Verständnis kein geeignetes Instrument für die Evaluation der

Homöopathie, da deren Wirkung ein nicht lokales Phänomen zugrunde läge. Empirische Belege für diese Theorie gibt es nicht. Sie könnte allerdings eine alternative Erklärung dafür bieten, warum Metaanalysen zur Homöopathie insgesamt [35] oder zur klassischen Homöopathie im Besonderen [36] zu negativen Ergebnissen kommen. Letztgenannte Analysen sind allerdings auch nicht eindeutig: Variiert man die Ein- und Ausschlusskriterien in diesen Metaanalysen nur geringfügig, so ändern sich die Ergebnisse dramatisch, sowohl für Studien zur klassischen Homöopathie [37] als auch für die Gesamtheit aller Homöopathiestudien [38].

Dank

Wir bedanken uns bei der Deutschen Homöopathie-Union (DHU) für die Bereitstellung der Studienmedikation, bei der von Mendel'schen Apotheke (vor allem Frau Ottl) in München für die Verteilung der Studienmedikation entsprechend der Randomisationsliste, Frau I. Fahrnow für die Unterstützung und Supervision des Studienarztes, der Karl und Veronica Carstens-Stiftung für die Förderung der Studie, Herrn Prof. K. Ulm, Technische Universität München, für die statistische Planung und Beratung, und vor allem bei allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten.

Conflicts of Interest

J. Siebenwirth ist niedergelassener Arzt in homöopathischer Praxis, alle anderen Autoren haben keine Interessenkonflikte mit den Inhalten dieses Artikels.

Literatur

- Guttman-Yassky E: Atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2007;35:154–172.
- Schulz-Larsen F: The epidemiology of atopic dermatitis; in Burr M (ed): *Epidemiology of Clinical Allergy*, vol 31. Basel, Karger, 1993, pp 9–28.
- Trepka MJ, Heinrich J, Wichmann H-E: The epidemiology of atopic diseases in Germany: an east-west comparison. *Rev Environ Health* 1996;11:119–131.
- Leung DY, Bieber T: Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361:151–160.
- Ring J, Przybilla B, Zuzicka T (eds): *Handbook of Atopic Eczema*. Berlin, Springer, 2006.
- Ring J, Zumbusch A: *Neurodermitis – Ursachen und Therapien*. München, Beck, 2000.
- Herd RM: The morbidity and cost of atopic dermatitis; in Williams H (ed): *Atopic Dermatitis*. Cambridge, Cambridge University Press, 2000, pp 85–95.
- Emerson RW, Williams HC, Allen BR: What is the cost of atopic dermatitis in preschool children? *Br J Dermatol* 2001;144:514–522.
- Johnston GA: The use of complementary medicine in children with atopic dermatitis in secondary care in Leicester. *Br J Dermatol* 2003;149:566–571.
- Becker-Witt C, Lüdtke R, Weisshuhn TE, Willich SN: Diagnoses and treatment in homeopathic medical practice. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004;11:98–103.
- Witt CM, Lüdtke R, Baur R, Willich SN: Homeopathic medical practice: Long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health* 2005; 5:115.
- 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;22: 229–234.
- Lüdtke R, Wiesenauer M: A metaanalysis on the pollinosis treatment with homeopathic preparations of Galphimia glauca. *Wien Med Wochenschr* 1997;147:323–327.
- Ernst E, Barnes J: Are homeopathic remedies effective for delayed-onset muscle soreness? – A systematic review of placebo-controlled trials. *Perfusion* 1998;11:4–8.
- Ernst E: Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *J Pain Symptom Management* 1999;18:353–357.
- Remy W, Rakoski J, Siebenwirth J, Ulm K, Wiesenauer M: Klassisch-homöopathische Therapie bei Neurodermitis constitutionalis atopica. *Allergologie* 1995;18:246–252.
- Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;92: 44–47.
- Hanifin JM: Standardized grading of subjects for clinical research studies in atopic dermatitis: workshop report. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;144:28–30.
- Costa C, Rilliet A, Nicolet M, Saurat JH: Scoring atopic dermatitis: the simpler the better? *Acta Derm Venereol* 1989;69:41–45.
- Bahmer FA, Schafer J, Schubert HJ: Quantification of the extent and the severity of atopic dermatitis: the ADASI score. *Arch Dermatol* 1991;127:1239–1240.
- Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis: Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186: 23–31.
- Stangier U, Gieler U, Ehlers A: Der Marburger Neurodermitis Fragebogen – Entwicklung eines Fragebogens zur Krankheitsbewältigung; in Gieler U, Stangier U, Brähler E (Hrsg): *Hauterkrankungen in psychologischer Sicht*. Jahrbuch der medizinischen Psychologie, vol 9. Göttingen, Hogrefe, 1993, pp 115–134.
- Fahrenberg J: Die Freiburger Beschwerdenliste FBL-R (Test-Manual und Fragebogen). Göttingen, Hogrefe, 1994.
- Fahrenberg J, Myrtek M, Wilk D, Kreutel K: Multimodale Erfassung der Lebenszufriedenheit: Eine Untersuchung an Herz-Kreislauf-Patienten. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1986;36:347–354.

- 25 Kiene H: Kritik der klinischen Doppelblindstudie. München, MMV, 1993.
- 26 Walach H: Verblindung in klinischen Homöopathie-Studien; in Hornung J (Hrsg): *Forschungsmethoden in der Komplementärmedizin*. Stuttgart, Schattauer, 1996, pp 1–16.
- 27 Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Singh GB, Lüdtker R, Safayhi H, Ammon HP: Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res* 1997;2:37–43.
- 28 Fisher P, McCarney R, Hasford C, Vickers A: Evaluation of specific and non-specific effects in homeopathy: feasibility study for a randomised trial. *Homeopathy* 2006;95:215–222.
- 29 Keil K, Witt C, Roll S, Vance W, Weber K, Wegscheider K, Willich S: Homeopathic versus conventional treatment of children with eczema: A comparative cohort study. *Complement Ther Med* 2008;16:15–21.
- 30 Witt C, Lüdtker R, Willich SN: Effect size in patients treated by homeopathy differs according to diagnosis – results of an observational study. *Perfusion* 2005;18:356–360.
- 31 Itamura R: Effect of homeopathic treatment of 60 Japanese patients with chronic skin disease. *Complement Ther Med* 2007;15:115–120.
- 32 Itamura R, Hosoya R: Homeopathic treatment of Japanese patients with intractable atopic dermatitis. *Homeopathy* 2003;92:108–114.
- 33 Walach H: Entanglement model of homeopathy as an example of generalized entanglement predicted by weak quantum theory. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2003;10:192–200.
- 34 Milgrom LR: Patient-practitioner-remedy (PPR) entanglement. Part 1: a qualitative, non-local metaphor for homeopathy based on quantum theory. *Homeopathy* 2002;91:239–248.
- 35 Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, Dorig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M: Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726–732.
- 36 Ernst E: Classical homeopathy versus conventional treatments – a systematic review. *Perfusion* 1999;12:13–15.
- 37 Linde K, Melchart D: Randomized controlled trials of individualized homeopathy – a state-of-the-art review. *J Alternat Complement Med* 1998;4:371–388.
- 38 Lüdtker R, Rutten AL: The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol* 2008;61:1197–1204.