

Claudia Wein

Qualitätsaspekte klinischer Studien zur Homöopathie

Leseprobe

[Qualitätsaspekte klinischer Studien zur Homöopathie](#)

von [Claudia Wein](#)



<http://www.narayana-verlag.de/b2178>

Das Kopieren der Leseproben ist nicht gestattet.

Narayana Verlag GmbH
Blumenplatz 2
D-79400 Kandern

Tel. +49 7626 9749 700

Fax +49 7626 9749 709

Email info@narayana-verlag.de

<http://www.narayana-verlag.de>

In unserer [Online-Buchhandlung](#) werden alle deutschen und englischen Homöopathie Bücher vorgestellt.



4. Qualitätsbegriffe kontrollierter Studien

Qualität ist ein zielgerichteter Prozess, entsprechend der Definition der American Society for Quality Control: „Quality is the totality of features and characteristics of a product or service that bears upon its ability to satisfy stated needs.“ (71)

Für den Bereich der klinischen Studien ergibt sich insbesondere die Notwendigkeit einer hohen *Internen Validität*, einer hohen *Modellvalidität* sowie einer hohen *Externen Validität* (72). Diese drei Begriffe werden jeweils in den Kapiteln 4.2.1–4.2.3 ausführlich dargestellt. Sie lassen sich kurz zusammengefasst folgendermaßen beschreiben:

- Interne Validität – methodologische Qualität einer Studie
- Modellvalidität – therapeutische Qualität einer Studie
- Externe Validität – medizinische Relevanz einer Studie

In Bezug auf klinische Studien gilt: „Quality gives us an estimate of the likelihood that the results are a valid estimate of the truth.“ (2, s.a. 14) „The way in which the belief of people changes after the presentation of empirical evidence depends on their prior beliefs and on the quality of evidence.“ (46)

Für eine erste Qualitätsbeurteilung eingehender Manuskripte werden von den Redaktionen der jeweiligen Journale Fragen an die wissenschaftlichen Gutachter gestellt. Exemplarisch sollen hier die Kriterien des Journal of the American Medical Association (JAMA) und des British Medical Journal (BMJ) gegenübergestellt werden.

JAMA (71)

1. Is the material original?
2. Are the data valid?
3. Are the conclusions reasonable and justified by the data?
4. Is the information important?
5. Is the article of general medical interest?
6. Is the writing clear or can it be made clear?

BMJ (73)

1. Originality (Originalität)
2. Scientific reliability (wissenschaftliche Zuverlässigkeit)
- 3.
4. Importance (Bedeutung)
5. Suitability for the BMJ and overall recommendation (Geeignetheit für das BMJ / Gesamttempfehlung)
6. Other points:
 - ethical aspects
 - need for statistical assessment
 - presentation (including writing style)

In dieser Auflistung wären die Punkte 2 und 3 der Internen Validität, aber auch der Modellvalidität und die Punkte 1, 4 und 5 der Externen Validität zuzurechnen. Punkt 6 ist für alle drei Aspekte wichtig.

4.1 Das Prinzip der randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien

Da die vorliegende Arbeit in erster Linie als Hilfe für diejenigen, die Homöopathieforschung betreiben, konzipiert ist, wird im Folgenden besonderer Wert auf die Darstellung der für diesen Studientyp wichtigen methodologischen Aspekte gelegt. Hinzu kommt, dass für diesen Bereich der Studienqualität eine reiche Literatur als Ausdruck eines besonderen Bemühens und einer besonderen Wertschätzung der scientific community bereits vorliegt und berücksichtigt werden muss.

Die randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie gilt als Methode der Wahl, um die Wirksamkeit einer Therapiemethode oder einer Arznei mit Beweiskraft belegen zu können (1, 2, 3, 6, 9, 11, 12, 13, 15, 34). Ihre Intention ist demnach konfirmatorisch (74). Eine kontrollierte Studie ist letztlich nur vor dem Hintergrund des nicht-sicheren Wissens um die Wirksamkeit des Prüfpräparats vertretbar (74).

Mit Hilfe von *Zufallsverteilung* werden Patientengruppen gebildet, die unter *Blindbedingungen* verschiedene Therapieformen oder Placebo erhalten. Es liegt also eine vergleichende Versuchsanlage vor.

Placebokontrollierte Studien werden für besonders wichtig erachtet, um im Vergleich mit einer inerten Arzneibehandlung die Schätzung der pharmakologisch bedingten „Nettowirkung“ des Medikaments und seiner unerwünschten Wirkungen zu ermöglichen (6). Existiert für das zu behandelnde Krankheitsbild bereits eine gut belegte Standardtherapie, so ist diese als Kontrolle gegenüber Placebo aus ethischen Gründen vorzuziehen (9).

Der Hintergrund für dieses Procedere ist die Absicht,

- a) mit Hilfe der *Zufallsverteilung* natürliche Schwankungen von ergebniseinflussenden, teilweise unbekanntem Merkmalen in den Studiengruppen möglichst gleichmäßig zu verteilen, um eine möglichst verzerrungsfreie Vergleichbarkeit der zu untersuchenden Gruppen zu erreichen (Homogenisierung) (4, 8, 9, 14, 23, 27, 35, 75).

Die erfolgreiche Randomisation im Rahmen eines experimentellen klinischen Forschungsansatzes ist die Voraussetzung dafür, dass man kausale Schlussfolgerungen ziehen kann (8).

- b) die unspezifischen Therapieeffekte, also Auswirkungen von Vorstellungen und Erwartungshaltungen von Patienten, Ärzten sowie Auswertern der Daten, die die Ergebnisse bewusst oder unbewusst verfälschen können, durch *Blindbedingungen* auszuschalten (1, 4, 8, 9, 11, 23, 24, 27, 76).

4.2 Allgemeine Qualitätsbegriffe randomisierter kontrollierter Doppelblindstudien

Im Verlauf der fünf Jahrzehnte, in denen die randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie nun bereits angewendet wird, hat sich eine reiche Literatur mit vielen methodologischen Hinweisen zur Planung und Durchführung solcher Studien ergeben. Hill sagt hierzu: „In general it will be seen that the essence of a successful controlled clinical trial lies in its minutiae – in a painstaking, and sometimes very dull, attention to every detail.“ (11)

Die Methode wurde verfeinert, Mängel, die an bereits erschienenen Studien auffielen, wurden jeweils bei der Erstellung neuer methodologischer Empfehlungen berücksichtigt (19, 26). Die Zielrichtung dieser Bemühungen ist eine hohe *Interne Validität* oder formal correctness (20).

Im Rahmen der *Modellvalidität* geht es um die grundsätzliche Frage, inwieweit das untersuchte Therapieverfahren das dahinterstehende übergeordnete Therapiekonzept korrekt abbildet, also um die therapeutische Qualität der Studie.

Qualität im Bereich der *Externen Validität* enthält einen stärkeren Anteil subjektiver Wertung und befasst sich mit der praktischen Bedeutung der Ergebnisse für das ärztliche Handeln, also mit der medizinischen Relevanz der Studie.

Sowohl für den Bereich der Modellvalidität wie auch für den der Externen Validität liegen deutlich weniger Veröffentlichungen vor, als dies für die Interne Validität der Fall ist.

Es stellt sich nun die Aufgabe, randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien hinsichtlich ihrer methodologischen Qualität (Interne Validität) sowie ihrer nicht-methodologischen Qualität (Modellvalidität und Externe Validität) zu beurteilen (67, 72).

In dem Bemühen um eine ständige Qualitätssteigerung randomisierter kontrollierter Therapiestudien sind vielfältige Arbeiten erschienen, die dem

Leser Hinweise für die Beurteilung von Studien liefern. (2, 4, 19–25, 27, 31, 40–43, 46, 63, 67, 68, 71, 72, 77, 78).

Moher et al. fanden für den Zeitraum von 1981 bis 1993 24 *Skalen* zur Qualitätsbeurteilung von Studien (2). Skalen stellen quantitative Indices zur Verfügung, um die Wahrscheinlichkeit, dass die für eine Studie berichtete Methodologie sowie die Ergebnisse frei von Verzerrungen (bias) sind, zu beurteilen.

Bereits 1961 erschien die erste *Checkliste*, bis 1993 fanden Moher et al. insgesamt neun. Checklisten sind nützliche Hilfsmittel zur Studienplanung.

Die Anwendung von Skalen und Checklisten richtet sich traditionell auf die Beurteilung (assessment) der *Internen Validität*.

In der weit überwiegenden Zahl der Beurteilungsinstrumente werden in der Literatur vorgefundene Qualitätsmerkmale (accepted criteria) verwendet.

Mit dem zunehmenden Interesse an Meta-Analysen ergab sich zusätzlich die Notwendigkeit zur Standardisierung von Qualitätsbegriffen, um auf vergleichbare Studienmerkmale als Grundlage zur Erstellung von Meta-Analysen zurückgreifen zu können (2, 4, 20, 22, 23, 46, 67, 77, 79, 80).

Qualitätsbeurteilung einzelner Studien ist auch Voraussetzung zur Erarbeitung von *Meta-Analysen* (2, 4, 20, 22, 23, 46, 67, 77, 79, 80), da von einem Zusammenhang zwischen Studienqualität und Studienergebnissen auszugehen ist (s. S. 153).

Die Quantifizierung von Qualität, z.B. in Form von erreichten Punkten eines Scores, stellt hierbei ein Problem dar, da, wie Moher gezeigt hat, bei der Skalen- oder Checklisten-Ausarbeitung ein weiter Ermessensspielraum im Rahmen der accepted criteria des jeweiligen Autors einfließt (s.a. Feinstein (81), Linde und Melchart (15)).

Entsprechend fanden Moher et al., dass die *intraclass correlations* nur in 50% der von ihnen untersuchten Skalen mitgeteilt wurden (2).

Williamson et al. beschreiben eine Angabe zur *interrater reliability* in nur zwei von 28 Arbeiten zur Bewertung von Studien (19).

Aufgrund der Schwierigkeiten, wissenschaftlich fundierte, für Qualität hoch sensitive wie auch spezifische Skalen oder Checklisten zu entwickeln, soll in der vorliegenden Arbeit auf eine Skalierung mit Scorewertermittlung zugunsten einer deskriptiven Herangehensweise verzichtet werden.

Auch Kleijnen und Knipschild in ihrer 1991 erschienenen vielfach zitierten Übersichtsarbeit über 107 kontrollierte Homöopathiestudien (7) verwendeten eine Skala zur Qualitätsbewertung. Diese wurde vor allem wegen ihrer Überbetonung der Berichtsqualität (s. S. 9) und der Fallzahlen (nicht der Fallzahlschätzung!) kritisiert (82).

4.2.1 Interne Validität

Synonyme für Interne Validität können sein: Methodologische Qualität, Strukturqualität, formal correctness.

Die Interne Validität gibt an, inwieweit die jeweilige Studie geeignet ist, die konkret gestellte Frage anhand gängiger wissenschaftlicher Standards korrekt zu beantworten, unabhängig davon, ob die Frage (Hypothese) an sich sinnvoll ist oder nicht (22, 72, 83).

Eine hohe Interne Validität geht mit einer hohen Zuverlässigkeit (consistency), Sicherheit und Schlüssigkeit der aus der jeweiligen Studie gewonnenen Ergebnisse einher, ihre innere Gültigkeit ist hoch (8, 67).

Die Qualität einer Studie wird bei Moher beschrieben als „the confidence that the trial design, conduct, and analysis has minimized or avoided biases in its treatment comparison“ (2, s.a. 67).

Die zu untersuchende *Fragestellung* ist vor Beginn des klinischen Teils der Studie in Form statistischer Hypothesen im *Prüfplan* zu formulieren (27, 28).

Die §§40ff. des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) legen fest, dass eine klinische Prüfung am Menschen nur zulässig ist, „wenn und solange ein dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechender Prüfplan vorhanden ist“ (84).

I. Planungsphase

Nach Chalmers et al. spielt die Analyse der Ergebnisdaten in der Qualitätsbeurteilung von RCT's eine untergeordnete Rolle gegenüber der Studienplanung oder Umsetzung der in der Planung vorgegebenen Festlegungen (4, 85). Die Wichtigkeit dieser Studienanteile liegt nach Altman auch darin, dass Fehler beim Studiendesign nicht korrigierbar (heilbar) sind (32, 86).

Mit Hilfe einer umfassenden Vorabrecherche müssen Informationen gesammelt werden zu folgenden Fragen:

- Kenntnisstand über die zu behandelnde Krankheit
- Chemische und pharmazeutische Daten, toxikologische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten aus vorklinischen Studien
- Ergebnisse vorausgegangener Studien (23, 28)

Diese Informationen sind in der Planung der jeweiligen Studie zu berücksichtigen; damit werden *Art*, *Umfang* und *Dauer* der geplanten Studie gerechtfertigt.

Damit Studien möglichst vollständig publiziert werden und nicht bei negativem Studienausgang unveröffentlicht bleiben (publication bias), ist die Teilnahme an einem Prüfregister und/oder Vorabveröffentlichung des Studienplans wünschenswert (22, 30) (s. S. 150).

Häufig sind *Pilotstudien*, also explorative Vorstudien, notwendig, um unter Berücksichtigung der dabei gewonnenen Daten mit genügender Sicherheit planen zu können (84).

Enthält eine Arbeit neben den konfirmatorischen auch deskriptive oder explorative Studienanteile, so sind diese im Studienplan ausdrücklich zu unterscheiden (31) (s. auch S. 33).

Die *Ein- und Ausschlusskriterien* (eligibility criteria) müssen genau festgelegt werden (27).

Erforderlich sind:

- Liste mit Beschreibung aller Einschlusskriterien einschließlich der Methoden und Kriterien zur Diagnosestellung
- Ersatzkriterien (replacement criteria) für Patienten, die vom Studienleiter vorzeitig aus der Studie genommen werden
- Ersatzkriterien für Patienten, die aus eigenem Willen vorzeitig aus der Studie ausscheiden (87)

Die genaue Definition und Beschreibung dieser Ein- und Ausschlusskriterien und der geplanten Einteilung der Patienten in Gruppen und Untergruppen ist für die spätere Vergleichbarkeit mit anderen Studien sehr wichtig, bei multizentrischen Studien für die Vergleichbarkeit untereinander (4, 21, 27, 87).

Die im Design berücksichtigten *Störgrößen* sind zu identifizieren (z.B. demographische Faktoren, Ausgangswerte und Baselines, Begleittherapien, prognostische Faktoren). Es ist darüber hinaus festzuhalten, wie sie statistisch berücksichtigt werden sollen (27, S. 36).

Die *Zielvariablen* (objectives) sind im voraus zu definieren und möglichst sorgfältig darzustellen. Sie gliedern sich in primäre oder auch Hauptzielkriterien sowie in sekundäre Kriterien (14, 21). Sie sind in der Reihenfolge ihres klinischen Informationsgehalts anzugeben (27, S. 9).

Die *Verträglichkeit* der Prüftherapie ist zu beurteilen.



Claudia Wein

[Qualitätsaspekte klinischer Studien zur Homöopathie](#)

205 Seiten, kart.



Mehr Homöopathie Bücher auf www.narayana-verlag.de