

Kritik der Doppelblindstudien

In einem Satz: Die randomisierte Doppelblindstudie taugt nicht zum Nachweis der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit von Arzneimitteln.

Inhalt [1. Einführung](#)

[2. Scheinbar gute Gründe pro](#)

[3. Unvermeidbare Mängel](#)

[4. Vermeidbare Mängel](#)

[5. Schlussfolgerungen](#)

[Literaturangaben zum vorangehenden Text](#)

[Mein Artikel von 1989](#)

[Mein Artikel von 1990](#)

Suchwörter: alternative Studienkonzepte, Alternativen, Arzneimittel, Arzneimittelkatastrophen, Arzneimittelprüfung, Arzt-Patienten-Verhältnis, Doppelblind, Doppelblindstudien, Fälschung klinischer Studien, Fälschung, klinische Studien, klinische Therapieprüfung, kontrollierte klinische Studien, Kritik, Methodologie, Randomisation, randomisierte Doppelblindstudien, Randomisierung, Signifikanztest, Wirksamkeit.

Zusammenfassung

Es werden die Argumente vorgetragen, die zeigen, dass die randomisierte Doppelblindstudie kein geeignetes Instrument ist, um Wirksamkeit und relative Unschädlichkeit von Arzneimitteln zu überprüfen. Diese Argumente bewegen sich vom Irrtum in der theoretischen Begründung bis hin zur Untauglichkeit des Verfahrens, Arzneimittelkatastrophen zu verhindern.

Würde dieses Urteil allgemein akzeptiert, wären die Auswirkungen beträchtlich, da die heutige Arzneimittelpolitik weitgehend auf der Akzeptanz des Paradigmas der randomisierten Doppelblindstudie beruht. Die Regulierung des Arzneimittelmarktes müsste völlig neu entworfen werden.

Zunächst werden die Gründe aufgezählt, die *scheinbar für* die Doppelblindstudie sprechen. Darauf folgt eine Darlegung der grundsätzlichen, nicht behebbaren Mängel der Methode, gefolgt von oft schwerwiegenden, aber prinzipiell vermeidbaren Fehlern.

Auf Alternativen zur randomisierten Doppelblindstudie und auf neuere Entwicklungen wird hingewiesen.

Ergänzend werden zwei Aufsätze abgedruckt, die Hornung bereits 1989 und 1990 zu diesem Thema schrieb. Schon damals hatte Hornung die Grundaussage dieser Website formuliert.

1. Einführung

Im Jahre 1983 veröffentlichten GERHARD KIENLE und RAINER BURKHARDT das grundlegende Werk

**„Der Wirksamkeitsnachweis für Arzneimittel“
– Analyse einer Illusion –**

Damals begann die randomisierte Doppelblindstudie sich immer mehr als das Instrument der Wahl zur Prüfung von Arzneimitteln durchzusetzen. Das kam den Wünschen der Pharma-Industrie und der Regulierungs-Behörden entgegen.

Gleichzeitig gerieten die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen

Pflanzen-Heilkunde, Homöopathie und anthroposophische Medizin

in Gefahr, ihre Zulassung zu verlieren. Denn teure klinische Studien zu den vielen Präparaten dieser Disziplinen können von den kleinen Herstellern unmöglich finanziert werden. Erst recht heute (2009), da Brüssel die Regulierung des Arzneimittelmarktes in Europa übernommen hat, geraten die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen verstärkt unter Druck und werden vermutlich zum grossen Teil vom Markt verschwinden.

Überhaupt fragt es sich, ob das bei schulmedizinischer Denkungsweise entworfene Studienkonzept auch auf Therapieformen anwendbar ist, die unter ganz anderen Voraussetzungen entstanden sind, wie z. B. die Homöopathie.

KIENLE und BURKHARDT gingen aber noch einen Schritt weiter und stellten die randomisierte Doppelblind-Studie ganz allgemein, also auch für die Anwendung in der allopathischen Medizin, in Frage. Sie konnten in ausgereiften Überlegungen zeigen, dass diese kein geeignetes Hilfsmittel ist, um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln zu überprüfen, ganz gleich, in welchem Teilgebiet der Medizin.

Diese Aussage trifft und betrifft also auch die allopathischen Medikamente, die in weitaus grösseren Mengen von weitaus grösseren Herstellern produziert und vermarktet werden, als die Medikamente der besonderen Therapie-Richtungen. Die Anwendung eines ungeeigneten Prüf-Instruments führt zu folgenden Fehlschlüssen:

Es werden Medikamente für wirksam gehalten, die es nicht sind, und es werden Medikamente für unwirksam gehalten, die es sehr wohl wären, wenn sie von den Ämtern zugelassen würden. Es werden unschädliche Arzneimittel für schädlich und schädliche für unschädlich gehalten. Und: Zugelassene

Medikamente haben oft nicht rechtzeitig entdeckte, aber gravierende, bisweilen tödliche Nebenwirkungen. Dieses zeigt sich am deutlichsten immer wieder in den nicht enden wollenden **Arzneimittelkatastrophen**, siehe diesen Begriff im Internet.

In den Jahren 1989 und 1990 griff HORNUNG das Thema wieder auf und veröffentlichte den Zeitschriften-Artikel:

„Zur Problematik der Doppelblindstudien“

und dazu die 2. Mitteilung: „Unorthodoxe Studienpläne“.

In diesen Artikeln wurde der Gegenstand noch einmal grundsätzlich von der logisch-konzeptionellen Seite angegangen, aber auch in Hinsicht auf alle wichtigen Konsequenzen ausgelotet. Im Anhang sind diese beiden Aufsätze unverändert abgedruckt.

In der Folgezeit nahm sich HELMUT KIENE des Themas an und veröffentlichte Bücher und Zeitschriften-Artikel darüber, vrgl. das Literaturverzeichnis. Zugleich entwickelte und erprobte er alternative Studienkonzepte, die an Stelle der Doppelblindstudien eingesetzt werden können. Seine Arbeit fand einen vorläufigen Höhepunkt mit seinem Buch

Kiene, H.: „Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung – Cognition-based Medicine“. 193 Seiten, Springer 2001

Über die weitere Entwicklung auf diesem Gebiet informiert www.ifaemm.de.

Allgemeine Grundlagen und die Fachausdrücke zur klinischen Arzneimittelprüfung findet man im Internet unter [„klinische Studien“ Fachausdrücke](#).

2. Scheinbar gute Gründe für die randomisierte Doppelblindstudie

Die randomisierte Doppelblindstudie leitet ihren hohen Überzeugungsgrad als GOLDENER STANDARD der Therapieprüfung aus folgenden Gesichtspunkten her:

- (1) Zuerst ganz allgemein: Sie scheint streng wissenschaftlich, objektiv, verlässlich, unabhängig vom subjektiven Urteil des einzelnen Arztes, neutral in Bezug auf die Erwartungen der Patienten und Ärzte an die eine oder die andere Therapie;
- (2) Sie ist sorgfältig und prospektiv geplant nach vorgeschriebenen, allgemein akzeptierten, gesetzlich festgelegten Regeln, mit vollständiger Dokumentation aller relevanten Parameter und Ereignisse;

- (3) Dank Randomisation und Doppelblind-Verfahren besteht zwischen den Gruppen Strukturgleichheit, Erwartungsgleichheit, Behandlungsgleichheit, Beobachtungsgleichheit und Auswertungsgleichheit. Auf diese Weise wird garantiert, dass die Unterschiede, die in den Ergebnissen der Vergleichsgruppen zu Tage treten, nicht auf irgend etwas anderes zurückgeführt werden können als auf Unterschiede in den Wirkungen der zu vergleichenden Medikamente.
- (4) Die randomisierte Doppelblind-Studie hat sich in Tausenden von Einsätzen bei einem Aufwand von Milliarden von Dollar an Millionen von Patienten (*vermeintlich*) bestens bewährt. Die Behörden verlangen die randomisierte Doppelblindstudie unerbittlich für die Zulassung neuer Arzneimittel. Allen ist scheinbar geholfen: Der Pharmaindustrie, den Behörden, den Kliniken, die die Prüfungen durchführen, und den Ärzten, die sich damit profilieren können. Ihr Meisterstück vollbrachte die damals neu erfundene Doppelblindstudie 1948 in London bei der Prüfung von Penicillin bei Lungen-Tuberkulose mit einem überwältigenden Ergebnis zum Vorteil von Penicillin. Dieses Ergebnis ist aber aus kritischer Sicht nicht auf die Prüf-Methode, sondern auf die damals hervorragende Wirkung des Penicillin zurückzuführen.

Diese sehr suggestiven Gründe, die *für* die randomisierte Doppelblindstudie sprechen, scheinen so überzeugend, dass es auf den ersten Blick ganz unbegreiflich wirkt, wenn jemand an dieser Errungenschaft der modernen Medizin noch zweifeln will. Im Gegenteil ist die randomisierte Doppelblindstudie zu einem vermeintlich unangreifbaren Paradigma der modernen Wissenschaft geworden, welches nicht mehr hinterfragt wird.

Zwar ergeben sich bei der Anwendung dieses Konzeptes in der Medizin-Forschung vielerlei praktische, mathematische, statistische, logische, medizinische, juristische, ethische, administrative, logistische und finanzielle Probleme. Die Fachliteratur ist voll davon. Aber das Grundkonzept wird nicht in Frage gestellt. Es dürfte daher manchen überraschen, auf den folgenden Seiten so gravierende Gegenargumente zu finden, dass man, wie ich meine, zu dem Schluss kommen *muss*:

Die randomisierte Doppelblindstudie
ist zur Arzneimittelprüfung nicht geeignet.

Doch nun zu den Gegenargumenten!

3. Unvermeidbare Mängel

In diesem Abschnitt werden diejenigen Mängel randomisierter Doppelblindstudien angeführt, die grundsätzlicher Natur sind und daher nicht behoben werden können. Ein Ausweg liegt nur in der Entwicklung radikal neuer Studienentwürfe.

Die Grundkonzeption an sich. Die Konzeption der randomisierten Doppelblindstudie geht davon aus, dass die Kenntnis der Medikation seitens des Arztes und seitens des Patienten den Behandlungserfolg beeinflussen kann. Ein solcher Einfluss kann die zu vergleichenden Medikamente in unterschiedlichem Ausmass treffen, wenn die beiden Präparate bei Ärzten oder Patienten unterschiedliche Erwartungen erwecken. Zum Beispiel wäre dies der Fall, wenn ein neues Präparat mit Placebo verglichen wird. Oder, wenn ein neues, mit Vorschusslorbeeren bedachtes Medikament mit einem herkömmlichen, Arzt und Patient nach Wirkungen und Nebenwirkungen bestens bekanntem, verglichen wird. Oder, wenn die herkömmliche Therapie als wirkungslos erfahren wurde und die neue Therapie grosse Hoffnungen weckt. Oder, wenn der Patient mit dem herkömmlichen Präparat schmerzhaft Erfahrungen gemacht hat, usw.

Die Kenntnis der Medikation kann nicht nur den Behandlungserfolg an sich beeinflussen, sondern auch die Sorgfalt bei der Durchführung der Therapie und die Objektivität bei der Bewertung ihres Erfolgs. Diese Erkenntnis ist die Grundlage des Konzepts der randomisierten Doppelblindstudie.

Grundeinsicht: Nicht nur die Arzneimittel an sich beeinflussen Verlauf und Erfolg der Behandlung, sondern auch die Erwartungshaltungen von Arzt und Patient der Therapie gegenüber.

Um einen unterschiedlichen Einfluss der Kenntnis der Medikation auf den Therapieverlauf bei der einen oder anderen Medikation zu vermeiden, wird doppelt- oder dreifach-blind verfahren. Grundlage ist der Gruppenvergleich, den man der Vergleichbarkeit wegen mit Randomisation (zufällige Zuteilung der Patienten zu den Gruppen) ausführt. Nach geltendem Recht müssen die Patienten über diese gesamte Prozedur und auch über die in Konkurrenz stehenden Medikamente mündlich und schriftlich informiert werden und zu allem ihr schriftliches Einverständnis geben. Das hat zur Folge, dass sowohl Ärzte als auch Patienten wissen, welche Medikamente gegeneinander geprüft werden und wie dabei vorgegangen wird (Randomisation, Doppelblind). Sie wissen aber auch, dass hier eine völlig absurde medizinische Behandlungssituation entsteht. Die Absurdität besteht in folgendem:

- Der Arzt schlägt dem Patienten *nicht* die ihm am geeignetsten erscheinende Therapie vor;
- Der Patient kann *nicht* von seinem Recht Gebrauch machen, der vom Arzt vorgeschlagenen Therapie zuzustimmen oder sie abzulehnen, da er nicht weiss, welche Therapie der Arzt bevorzugen würde;
- Der Patient erhält mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% *nicht* die dem Arzt als beste erscheinende Therapie. Wenn Placebo zum Vergleich steht, weiss er, dass er mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ein pharmakologisch unwirksames Präparat bekommt;
- Der Patient weiss, dass er nicht mehr Patient im üblichen Sinne, sondern Versuchsobjekt ist.
- Beide wissen, dass der Arzt den Patienten nicht wie normal durch die Therapie begleiten kann, da er die Medikation nicht kennt;
- Der Arzt kann die Therapie in ihrem Verlauf nicht flexibel gestalten, etwa durch Erhöhen oder Erniedrigen der Dosis oder Wechsel der Medikation;
- Der Arzt kann nicht, wie er es sonst tun würde, die Therapie individuell gestalten, etwa durch Wahl der Haupt- und der Begleitmedikationen. Eine ordentliche Behandlung besteht nicht nur aus einer einzigen und dann auch noch starren Medikation, sondern aus einer individuellen und flexiblen Wahl von Haupt- und Begleitmassnahmen.

Kurz gesagt: Das natürliche Arzt-Patienten-Verhältnis besteht in der Studie *nicht*. Das Vertrauen von Arzt und Patient in die Therapie besteht nicht mehr. Das Vertrauen des Patienten, dass für ihn das Bestmögliche getan wird, besteht nicht mehr. Dadurch werden die Studienergebnisse in nicht vorhersagbarer Weise beeinflusst und sind nicht auf die Praxis übertragbar.

Man erinnere sich an obige Grundeinsicht, die ja der Ausgangspunkt der Konzeption der Doppelblindstudie war: Nicht nur das Arzneimittel an sich beeinflusst Verlauf und Erfolg der Behandlung, sondern auch die Erwartungshaltungen von Arzt und Patient der Behandlung gegenüber.

Wenn wir die Grundeinsicht ernst nehmen, ergibt sich, dass die absurde Behandlungssituation und deren Durchschaubarkeit den Behandlungserfolg unkalkulierbar verändern. Das macht die Möglichkeit, die Studienergebnisse sinnvoll zu interpretieren und auf die Praxis zu übertragen, zunichte.

Die obige Grundeinsicht, die die Doppelblindstudie begründete, liefert zugleich das stärkste Argument gegen sie!

Es sei hier ein weiterer Gesichtspunkt noch einmal besonders hervorgehoben: Ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis ist häufig für den Behandlungserfolg mindestens ebenso wichtig wie die Therapie selbst. Unter den Bedingungen der randomisierten Doppelblindstudie kann dieses Verhältnis aber nicht gedeihen. Das Zusammenwirken von Arzt, Patient, das gegenseitige Vertrauen, der Wille zur Heilung auf beiden Seiten, heilerische Fähigkeiten und Empathie beim Arzt, Selbstheilungskräfte beim Patienten, und schliesslich die Summe aller therapeutischen Massnahmen, sind ausschlaggebend für den Heilerfolg. Wie arm ist dagegen das rein mechanistische Verständnis der Einwirkung eines Pharmakons auf den Organismus des Patienten!

Die randomisierte Doppelblindstudie zerrüttet das natürliche Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient und das Vertrauen beider in die Therapie.

Scheitern der Verblindung. Natürlich gibt es bei der Inangsetzung und bei der praktischen Durchführung einer klinischen Studie zahlreiche Schwierigkeiten, die einen manchmal zur Verzweiflung treiben können. Jedoch sprechen diese Schwierigkeiten nicht grundsätzlich gegen das Konzept der randomisierten Doppelblindstudie. Mindestens ein Phänomen ist aber doch sehr bedenklich: Man hat beobachtet, dass Studien, die über längere Zeit geführt werden, dazu neigen, unblind zu werden. Das Fortbestehen der Verblindung in einer klinischen Studie wird dadurch getestet, dass man in Abständen die Ärzte fragt, was sie meinen, welcher Patient welches Präparat bekommt. Die Patienten fragt man, welches Präparat sie selbst zu bekommen glauben. (Die Patienten sind ja darüber informiert, welche Präparate zur Konkurrenz stehen.) Wenn die Einschätzungen weit über dem Zufall richtig liegen, ist die Blindheit nicht mehr gegeben. Auch ist zu prüfen, ob die Blindheit von vornherein überhaupt bestand. Wenn die Blindheit der Studie nicht gewährleistet ist, ist das ganze Konzept der Therapieprüfung gescheitert. Mit solchen Mängeln einer Studie darf nicht leichtfertig umgegangen werden!

Eine klinische Studie soll einen *Beweis* liefern für die Wirksamkeit und relative Nebenwirkungsarmut eines Medikaments. Ein *Beweis* verträgt aber keine Fehler und Ungenauigkeiten!

Wieso ist ein Scheitern der Verblindung so schlimm? Hier sind alle Argumente anzuführen, die zur Begründung der Doppelblindstudie dienen: Nur durch das Mehrfach-Blindverfahren sind Erwartungsgleichheit, Behandlungsgleichheit, Beobachtungsgleichheit und Auswertungsgleichheit zu garantieren.

Die Studienergebnisse. Betrachten wir alle brauchbaren Studien zu ein und demselben Medikament mit derselben Fragestellung. Beispiel: Ein bestimmter Betablocker bei Herzinsuffizienz. Dann wird man die Erfahrung machen, dass oftmals verschiedene Studien von verschiedenen Teams mit derselben Fragestellung zu unterschiedlichen, ja sogar zu entgegengesetzten Ergebnissen kommen. Auch dann, wenn ihr methodisches Niveau nach den üblichen Massstäben als „gut“ bezeichnet werden kann. Dieser Effekt ist häufig: Suchwort im Internet zum Beispiel [widersprüchliche Studienergebnisse](#).

Dies allein ist schon ein Beleg dafür, dass klinische Studien unzuverlässig, also unbrauchbar sind. Beweise müssen zuverlässig sein, sonst sind sie keine.

Arzneimittelkatastrophen. Seit dem Contergan-Skandal von 1956 hat es bis heute eine nicht endende Kette von [Arzneimittelkatastrophen](#) enormen Ausmasses gegeben. Die Publizität und das Erschrecken der Öffentlichkeit waren aber meist nicht so gross wie bei der Contergan-Affäre, obwohl die Schäden oftmals ebenfalls sehr hoch waren, bis hin zu zahlreichen Todesfällen.

Solange immer wieder neue chemische Substanzen als Arzneimittel auf den Markt geworfen werden, wird es immer wieder neue Arzneimittelkatastrophen geben!

Offensichtlich sind die vorangehenden Tierversuche und die anschliessenden klinischen Studien (Versuche am Menschen), die ja beide zur Zulassung eines neuen Arzneimittels zwingend vorgeschrieben sind, nicht in der Lage, diese Desaster zu verhindern.

4. Vermeidbare Mängel

In diesem Kapitel werden solche Mängel randomisierter Doppelblindstudien behandelt, die zwar untragbar sind, die aber bei gutem Willen aller Beteiligten prinzipiell behoben werden könnten. Im Einzelnen werden besprochen:

- Die Signifikanztests,
- Die Bewertung von Studien,
- Der Publication Bias,
- Interessenkonflikte.

Signifikanztests. Studienergebnisse werden gewöhnlich dann als aussagekräftig bezeichnet, wenn ihre Ergebnisse im statistischen Sinne signifikant sind. Dieser Unsitte liegt ein Missverständnis der statistischen Methoden zugrunde.

- Das Wort „signifikant“ bedeutet im allgemeinen Sprachgebrauch, auch im Englischen: „bedeutsam“, „wesentlich“, „beachtlich“.
- „Statistisch signifikant“ bedeutet aber „überzufällig“.

- Ein statistisch signifikantes Ergebnis kann medizinisch völlig belanglos sein.
- Ein medizinisch bedeutender Unterschied kann sich in einer Studie als statistisch nicht signifikant erweisen.
- Statistische Signifikanz sagt nichts über die Grösse eines Unterschiedes (in der Wirksamkeit zweier Arzneien) und dessen medizinische Bedeutung aus.

Signifikanztests sind demnach zur Auswertung klinischer Studien ungeeignet.

Abhilfe: Abschaffung von Signifikanztest bei der Auswertung klinischer Studien und Hinwendung zur klinischen Relevanz.

Die Bewertung von Studien. Wenn man in Urlaub fährt und von 20 Wünschen nur 17 erfüllt bekommt, dann kann der Urlaub trotzdem schön sein. Nehmen wir an, es gab auf einer Reise kein italienisches Eis, im Meerwasserschwimmbad war kein Meerwasser drin und in der Disko fiel das Licht aus. Dann können die Teilnehmer der Reise trotzdem glücklich heimkehren, jedenfalls, wenn sie zu einer fröhlichen Grundstimmung neigen.

Nicht so bei klinischen Studien! Ein einziger ernsthafter Fehler kann die ganze Studie zu Fall bringen. Autoren, die Studien bewerten, sind in dieser Hinsicht oft zu nachsichtig. Sie definieren Kriterien, denen eine Studie genügen muss, und stellen fest, wie viele von diesen Kriterien erfüllt sind und wie viele nicht. Eine Studie, die mehr Kriterien erfüllt, wird besser bewertet als eine andere Studie, die weniger Kriterien erfüllt. Das ist ein falsches Vorgehen. Eine (Beweis-)Kette ist so stark, wie ihr schwächstes Glied. Eine (Beweis-)Kette reisst, egal, ob sie ein, zwei oder fünf schwache Glieder hat. Insofern gibt es bei der Bewertung von klinischen Studien nur zwei Möglichkeiten: Entweder sind *alle* essentiellen Kriterien erfüllt, oder sie ist wertlos.

Auf der Grundlage klinischer Studien werden schlussendlich Entscheidungen getroffen, die über Gesundheit und Krankheit, über Leben und Tod entscheiden. Dies erlaubt keine Nachlässigkeiten und keinen logischen Unsinn.

Bitte erlauben Sie, dass ich den soeben geschilderten Gedanken mit der Brüchigkeit einer Beweiskette noch anders darstelle, da hier offenbar bei manchen ein fundamentaler Irrtum vorliegt. Die Beweiskraft einer Studie stellt sich nicht *additiv* als die Summe der erfüllten Einzelkriterien dar. Nehmen wir an, eine Studie müsse 10 essentielle Kriterien erfüllen, um beweiskräftig zu sein. Wenn 9 von diesen 10 Kriterien erfüllt sind, so glauben manche, die Qualität der Studie folgendermassen berechnen zu können:

$$(A) \quad 1+1+1+1+1+1+1+1+1+0 = 9.$$

Wenn die Studie nur 7 Kriterien erfüllt, wird so jemand die Qualität der Studie wie folgt berechnen:

$$(B) \quad 1+1+1+1+1+1+1+0+0+0 = 7.$$

In Wirklichkeit ist aber ein Beweis schon dann nichtig, wenn *nur ein* Teilschritt falsch ist. Man muss also in den beiden genannten Fällen multiplizieren statt zu addieren:

$$(A) \quad 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 0 = 0,$$

$$(B) \quad 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 0 \times 0 \times 0 = 0.$$

Nur ein Gesamtergebnis „1“ würde wirkliche Beweiskraft anzeigen.

Abhilfe: Eine klinische Studie darf *keinen einzigen* essentiellen Fehler enthalten. Wenn das nicht erreichbar ist, dann muss man es eben sein lassen.

Der Publication Bias. Die Auftraggeber klinischer Arzneimittelprüfungen sind meist die Hersteller der Arzneimittel. Wenn sie mit der Prüfung die Zulassung des Arzneimittels beabsichtigen, so werden sie der Bundesbehörde nur diejenigen Studien vorlegen, die ein genehmes Resultat erbracht haben. Wenn sie Publizität anstreben, so werden sie nur diejenigen Studien veröffentlichen, die ihnen dazu geeignet erscheinen. Man nennt die so entstehende Verzerrung des Image eines Medikaments den *publication bias* (Verzerrung durch einseitige Veröffentlichungspraxis). Das ist keine Wissenschaft, sondern Marktpolitik.

Abhilfe: Zwang zur Vorab-Publikation der Pläne aller Studien, die von den Ethikkommissionen gebilligt wurden und Überprüfung, was bei *allen* diesen geplanten Studie herausgekommen ist.

Interessenkonflikte. Die Studien werden von den Herstellern direkt bei den Kliniken und Ärzten in Auftrag gegeben und bezahlt. Die Kliniken und Ärzte haben ein Interesse daran, Studien zum Erfolg zu führen. Einmal wegen des eigenen Renommées und der Karriere, andererseits um Folgeaufträge zu erhalten. Daher sind die Forscher in Versuchung, die Studienergebnisse einseitig zu beeinflussen. Man findet erschreckende Materialien im Internet mit der Abfrage [Medizin-Forschung Fälschung](#) oder auch [Fälschung Arzneimittelprüfung](#).

Natürlich ist das Thema [Fälschung klinischer Studien](#) ein Tabu, und die Dunkelziffer ist nicht abschätzbar. Falsche Studienergebnisse führen Öffentlichkeit und Zulassungsbehörden in die Irre und können grossen Schaden für die Gesundheit der Bevölkerung anrichten. Aber auch die Patienten in der Studie selbst können die Leidtragenden eines respektlosen Umgangs mit ihnen als Teilnehmer einer Studie sein, indem nicht zu verantwortende Therapien

angewandt werden, indem ungeeignete Patienten in die Studie aufgenommen werden, indem Nebenwirkungen heruntergespielt werden, indem Studien unter allen Umständen durchgezogen werden. Offiziell gibt es all' das natürlich nicht.

Abhilfe: Man könnte daran denken, eine neutrale Clearingstelle zu schaffen, die vom Hersteller (Pharma-Industrie) Anträge auf Arzneimittelprüfung entgegennimmt, zunächst die Prüfungswürdigkeit feststellt und dann das Arzneimittel anonymisiert an Ärzte und Kliniken zur Prüfung weiterreicht. Die Vorteile liegen auf der Hand: Transparenz, Neutralität, Entkopplung von Forscher und Auftraggeber. Es ist aber wohl naiv anzunehmen, dass nicht irgend jemand ein Interesse daran hätte, die Clearingstelle zu beeinflussen, und dass der Hersteller nicht herausbekäme, an welcher Klinik sein Arzneimittel gerade getestet wird. Insofern besteht wenig Anlass zum Optimismus, dass dieses Problem gelöst werden kann. Wenn nicht, dann haben wir es wiederum nicht mit Wissenschaft zu tun, sondern mit Geschäft.

5. Schlussfolgerungen

Die Doppelblindstudie taugt nicht. Da sie jedoch von den Bürokraten gefordert wird und den grossen Pharmakonzernen bestens ins Konzept passt, wird es den Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen an den Kragen gehen. Aber auch der Schulmedizin ist damit ein schlechter Dienst erwiesen, da sie wirkungslose und gefährliche Medikamente für gut und wirksame und ungefährliche für schlecht hält. Das Leid tragen die Patienten. Ein Licht am Ende des Tunnels ist nicht in Sicht.

Die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen vom Markt zu nehmen, z. B. die der Homöopathie und der Pflanzenheilkunde, wegen nicht vorhandener Doppelblindstudien, ist völlig unsinnig, da auf diese das Prinzip der Doppelblindstudien schon gar nicht anwendbar ist.

Literaturangaben zum vorangehenden Text

Die für das vorliegende Thema wichtigsten Titel sind **fett** gedruckt.

Hornung, J.: „Zur Problematik der Doppelblindstudien“, 1. Mitteilung: therapeutikon 3 (No.12): Seiten 696-701, 1989. Nachfolgend abgedruckt.

Hornung, J.: „Zur Problematik der Doppelblindstudien“, 2. Mitteilung: „Unorthodoxe Studienpläne“. therapeutikon 4 (No. 6): Seiten 355-360, 1990. Nachfolgend abgedruckt.

- Hornung, J.: „Was ist ein Placebo? – Die Bedeutung einer korrekten Definition für die klinische Forschung“. *Forschende Komplementärmedizin 1* (No.4): Seiten 160-165, 1994
- Hornung, J.: „Über Randomisation und Signifikanztests in klinischen Studien“. *Forschende Komplementärmedizin 2* (No.1): Seiten 6-11, 1995
- Hornung, J.: „Quo vadis Homöopathieforschung? – Über klinische Studien und Arzneimittelprüfung am Gesunden in der Homöopathie“. *Forschende Komplementärmedizin 3* (No. 2), 1996
- Hornung, J.: „Signifikant – und sonst nichts?“ in: Hornung, J. (Hrsg.): „Forschungsmethoden in der Komplementärmedizin – Über die Notwendigkeit einer methodologischen Erneuerung“. Schattauer, Stuttgart, Seiten 147-152, 1996,
- Hornung, J.: „Mein wichtigstes Anliegen zur Methodologie“. In: Hornung, J. (Hrsg.): „Forschungsmethoden in der Komplementärmedizin“. Schattauer 1996, Seiten 164-175. www.datadiwan.de , Juni 1996
- Hornung, J.: „Warum suchen wir nach Alternativen zu randomisierten klinischen Studien?“ www.datadiwan.de, www.datadiwan.de/evaluation/hr_004d_.htm, November 1998
- Hornung, J.: „Kritik der Doppelblindstudien“. www.doppelblindstudienkritik.de, April 2009
- Kiene, H.: „Kritik der klinischen Doppelblindstudie“. MMV Medizin Verlag, München, 70 Seiten, 1993
- Kiene, H.: „Ärztliche Individualethik und randomisierte Studien“. *therapeutikon 7* (No.7/8), S.283, 1993
- Kiene, H.: „Placebo-Effekt in klinischen Studien – Sinn und Unsinn der Verblindung“. *Allgemeine Homöopathische Zeitung 238*: 139-146, 1993
- Kiene, H.: „Zur Doppelblindmethode – Sechs Gründe dagegen“. *Münchener Medizinische Wochenschrift 135* (No.41), S.537, 1993
- Kiene, H.: „Komplementärmedizin, Schulmedizin – Der Wissenschaftsstreit am Ende des 20. Jahrhunderts“. Schattauer, 2. Aufl. 1996
- Kiene, H.: „Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung – Cognition-based Medicine“. 193 Seiten, Springer 2001**
- Kienle, Gerhard und Rainer Burkhardt: „Der Wirksamkeitsnachweis für Arzneimittel – Analyse einer Illusion“. 432 Seiten, Urachhaus 1983**
- Kienle Gunver S., Karutz M, Matthes H, Matthiessen P, Petersen P, Kiene H: „Konkurs der ärztlichen Urteilskraft?“ *Deutsches Ärzteblatt*. Jg. 100. Heft 33, 15. August 2003, www.deutschesaerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=38060.
Literaturverzeichnis hierzu im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit3303 oder bei den Verfassern erhältlich über www.ifaemm.de
- Kienle, Gunver S., Kiene H: „Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen“. Schattauer, 749 Seiten, 2003
- Kienle, Gunver S.: „Der sogenannte Placeboeffekt – Illusion, Fakten, Realität“. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 99 Seiten, 1995

Wein, C.: „Qualitätsaspekte klinischer Studien zur Homöopathie“.
Karl und Veronica Carstens-Stiftung, KVC-Verlag, Essen 2002.

– Ende des aktuellen Textes „Kritik der Doppelblindstudien“ (Sept. 2009) –

www.doppelblindstudienkritik.de Impressum Disclaimer Kontakt 16.11.2009

D7. Mein Artikel von 1989

Hornung, J.: „Zur Problematik der Doppelblindstudien“ (Teil 1)

Zeitschrift „therapeutikon“ Band 3 (No.12): Seiten 696-701, 12. Dez. 1989.

Kurzfassung. *In Übereinstimmung mit der immer wieder erhobenen Forderung nach Doppelblindstudien als einzigem beweiskräftigem Instrument der klinischen Therapieprüfung wird im Detail gezeigt, welche Gründe hierfür gültig sind. Die Gründe erscheinen zwingend und unausweichlich. Dem entgegen wird in einem zweiten Teil der Argumentation ins Feld geführt, dass Doppelblindstudien häufig gar nicht möglich sind, und dass sie in anderen Fällen zu nicht interpretierbaren Ergebnissen führen, da durch die Studie selbst die Therapieergebnisse verfälscht werden. Aus dieser Erkenntnis heraus ergibt sich ein Bedarf nach methodologischer Entwicklungsarbeit, um neue, geeignetere Studienformen zu finden.*

Summary. *The double-blind arrangement is regarded as the only argumentative way of clinical therapy testing. In the present paper the reasons for this opinion are shown in detail. These reasons seem to be conclusive and compelling. On the other hand, it is shown that double-blind trials are often not practicable. In other cases they lead to results which can not be interpreted since the study itself distorts the therapy results. Realizing this, one must recognize a need of methodological work to find new, more suitable forms of clinical trials.*

Schlüsselwörter: Doppelblindstudien, Klinische Studien, Methodologie

Einführung. Nahezu jeder Arzt kann mit der Problematik klinischer Studien konfrontiert sein, sei er als Kliniker, Niedergelassener, Forscher oder Verwalter mit Studien unmittelbar befasst, sei er als Leser, als Lehrender oder Lernender um das Beurteilen und Verwerten von Studienergebnissen bemüht.

Pflichten des Arztes. Juristische und ethische Aspekte spielen eine grosse Rolle (8,20,25,34), gesetzliche Bestimmungen und diverse Richtlinien müssen beachtet werden (1,2,4,5,6,17,25). Hinzu kommen die methodischen Gesichtspunkte, die in den letzten Jahren bei einer ständig steigenden Zahl von Studien und bei einer ständigen Zunahme der methodologischen Literatur (7,12,13,14,15,23,24,34) immer differenzierter geworden sind. Zusammenstellungen zu beachtender Gesichtspunkte, sog. Prüflisten, stehen zur Verfügung (18,25,27,32). Der Gesetzgeber legt sich darauf, wie klinische Studien methodisch zu gestalten sind, nicht fest. In § 40 (1) des deutschen Arzneimittelgesetzes (17) wird lediglich gefordert, dass „ein dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechender Prüfplan vorhanden ist“. Die Europäische Kommission ist jedoch der Meinung: „Die Wirksamkeit einer Heilbehandlung wird in randomisierten

Doppelblindversuchen nachgewiesen, die zeigen, dass das Heilmittel besser wirkt als ein Placebo. Diese Methode wird zur Beurteilung der medizinischen Behandlung angewandt“ (10).

Der an einer klinischen Studie beteiligte Arzt muss sich in der Materie auskennen, da er auch in einer Studie die Verantwortung für den ihm anvertrauten Patienten trägt (8,17,18,25). Voraussetzung ist, dass der Arzt umfassend über Aufbau und Zweck der Studie, über alle vorliegenden Erkenntnisse bezüglich der zu prüfenden Therapien, über den zu erwartenden Nutzen der Studie und über die Risiken für die Patienten informiert ist. Hierzu gehören auch die Kenntnis der methodischen Fragen und die Fähigkeit, diese zu beurteilen.

Diese Informationen benötigt der Arzt auch deshalb, weil er die Patienten ausführlich über alle wichtigen Aspekte der Studie, über den erwarteten Nutzen und mögliche Risiken aufklären und um ihr (schriftliches) Einverständnis bitten muss (9,17,18,25). Eine oberflächliche Erfüllung dieser Pflicht ist nicht gerechtfertigt. Der Patient muss in die Lage versetzt werden, eine autonome und fundierte Entscheidung über seine Teilnahme zu treffen (20). Die rechtlichen Implikationen müssen ihm bekannt sein (25).

Das Ideal: Die randomisierte Doppelblindstudie

Die traditionelle Art der medizinischen Erkenntnisgewinnung beruhte auf der Erfahrung im Einzelfall. In einem komplizierten wissens-soziologischen Prozess bildeten sich Therapiesysteme und Lehrmeinungen heraus. Diese Form der Erkenntnisbildung gilt seit Martini (29) als nicht genügend objektiv und wird heute gerne als unwissenschaftlich bezeichnet. Statt dessen wird heute die kontrollierte klinische Studie favorisiert, deren Basis der Vergleich zweier Therapieformen zur gleichen Zeit, am gleichen Ort ist. Wenn es darum geht, die Wirksamkeit einer Therapie schlüssig nachzuweisen, wird Beweiskraft nur der randomisierten Doppelblindstudie zuerkannt, die so zum Paradigma im Sinne Kuhns (26) geworden ist. Der Anspruch der Alleingültigkeit dieses Konzepts wird ganz allgemein vorgetragen, ohne Rücksicht auf die Art der zu prüfenden Therapie. Dem soll hier entgegengehalten werden, dass verschiedene Grundtypen von Therapien zu unterscheiden sind, die unterschiedliche Prüfmethode erfordern. Es soll herausgearbeitet werden, dass das Prüfinstrument keinen Wert an sich besitzt, sondern nur relativ zu dem zu prüfenden Gegenstand brauchbar oder unbrauchbar ist.

Als erstes Beispiel sei ein In-vitro-Versuch betrachtet, bei welchem es um die spezifische tumorhemmende Wirkung einer Substanz T geht. Der Versuch sei

für die Aufklärung einer bisher kontrovers geführten Diskussion von Bedeutung, so dass mit grosser Sorgfalt und Schutz vor Irrtum vorgegangen werden soll. Um eine (unbeabsichtigte) Einflussnahme auf die Ergebnisse zu verhindern, werden alle an der Untersuchung und an der Auswertung Beteiligten in Unkenntnis darüber gelassen, welchen Kulturproben der Wirkstoff T und welchen die Kontrolllösung P zugegeben wird. Im einzelnen sollen folgende Ursachen für Verfälschungen ausgeschaltet werden, die bei Kenntnis der jeweiligen Behandlungsform wirksam sein können.

1. Behandlungsunterschiede: Die Untersucher sollen alle Proben völlig gleich behandeln, einschliesslich Häufigkeit und Intensität der Manipulation usw.

2. Beobachtungsunterschiede: Bei Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann es sein, dass unterschiedlich oft, genau und zuverlässig hingesehen wird, was erstens die tatsächlichen Prozesse und zweitens die protokollierten Daten verändern kann.

3. Beurteilungsunterschiede: Selbst bei der statistischen Auswertung kann es noch zu Verfälschungen kommen, etwa in der Weise, dass nicht erwartungskonforme Einzelbefunde korrigiert oder eliminiert werden usw. Wie Rosenthal (35) umfassend und überzeugend dargelegt hat, sind die Möglichkeiten der Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch die Experimentatoren vielgestaltig, subtil und sehr schwer auszuschalten. Bei Versuchen von Wichtigkeit kann man nicht sorgfältig genug vorgehen! Bei den Überlegungen in diesem Beitrag gehen wir davon aus, dass die in Rede stehenden Untersuchungen Beweiskraft haben sollen, im Gegensatz etwa zu Versuchen mit orientierendem oder einübendem Charakter, die vielleicht weniger streng angelegt werden können.

Psychologische Effekte. Wenden wir uns nun einem zweiten, klinischen Beispiel zu, in welchem die Wirksamkeit einer Therapie T im Vergleich zum Placebo P (oder die Überlegenheit einer Therapie T gegenüber einer Standardbehandlung S) bewiesen werden soll. Die Notwendigkeit einer Doppelblindanlage ergibt sich auch hier wieder aus den erwähnten Punkten. Darüber hinaus gibt es bei der klinischen Studie jedoch noch weitere Gründe, die eine Doppelblindanlage erforderlich machen. Diese ergeben sich daraus, dass sich bei Kenntnis der Therapien in den Vergleichsgruppen folgende Unterschiede ergeben können:

- Unterschiede in Engagement, Selbstvertrauen und Zuversicht des Arztes bezüglich der beiden Therapieformen;

- Unterschiede durch die (unbewusste) Übertragung der Grundstimmung des Arztes auf den Patienten, z.B. durch nonverbale Kommunikation;
- Unterschiede in der inneren Grundhaltung der Patienten, dem Genesungswillen, der Aktivierung körpereigener Abwehrkräfte;
- Unterschiede in der äusseren Mitarbeit der Patienten (Compliance);
- Unterschiede in der Übertragung der Grundstimmung der Patienten auf den Arzt, wodurch wieder die therapeutische Zweierverbindung verändert wird.

Die Relevanz dieser psychischen Effekte wird für verschiedene Therapieformen verschieden sein. Es gibt Therapien, die eher rein somatisch wirken, wie z. B. die Gabe von Antibiotika, Insulin, Vitamin B 12, usw.; zahlreich sind aber auch die Beispiele psychisch bedingter, mitbedingter und beeinflussbarer Erkrankungen. Wenn wir hier die psychischen Einflüsse auf das Krankheitsgeschehen und ihre Bedeutung für die Stringenz einer klinischen Studie in Betracht ziehen, so müssen wir uns zunächst mit der Tatsache abfinden, dass ihr Ausmass kaum quantifizierbar sein wird. Als sicher kann jedoch gelten, dass diese Effekte ganz erheblich sein können, wenn man die Ergebnisse der Placeboforschung (19,36), der Psychosomatik in ihrer ganzen Breite, insbesondere auch der Psycho-Immunologie (28) und der Psycho-Onkologie (3,16,30) berücksichtigt. Den Placebos werden Wirkungen bis zu 60% der Wirkungen der entsprechenden Vera zugesprochen (36). Daher muss angenommen werden, dass die psychischen Einflüsse bei Kenntnis der jeweiligen Therapie den Ausgang einer klinischen Studie in entscheidender Weise verändern können, so dass sich auch hieraus die Notwendigkeit einer Doppelblindanlage ergibt. Es ist auch nicht richtig, dass auf eine „Verblindung“ verzichtet werden kann, wenn die Zielgrössen der Studie unzweifelhaft objektiv feststellbar sind, wie z.B. Tumordurchmesser, Überlebenszeiten usw. In solchen Fällen mag der Aspekt der Beurteilungsunterschiede entfallen, alle anderen bleiben jedoch gültig. Es wird sicherlich niemand behaupten wollen, dass die psychische Grundstimmung des Patienten für sein Überleben irrelevant sei. Auch in einer Re-Infarktstudie (11) zum Beispiel wendet man mit guten Gründen in der Vergleichsgruppe Placebos an. Niemand kommt auf die Idee, auf das Placebo zu verzichten, wenn die Zielgrösse harte Daten sind. Eben sowenig ist eine Doppelblindanlage verzichtbar, aus denselben Gründen!

Unterscheidungen nach Art der Therapie

Um die Dinge klarzustellen, unterscheiden wir zwei Extremfälle:

- A. Die zu prüfenden Therapien wirken auf der somatischen Ebene ohne wesentliche Beteiligung der Psyche.

B. Psychische Einflüsse können das Therapieergebnis wesentlich mitbestimmen.

Unter A entfallen die psychologischen Gründe für eine Doppelblindanlage, unter B aber nicht.

Eine andere mögliche Unterscheidung nach Therapie-Arten ist die folgende:

C. Ärzte und Patienten stehen den zu vergleichenden Therapien indifferent gegenüber, z.B., wenn es sich lediglich um zwei Varianten derselben chemischen Verbindung handelt;

D. Die zu vergleichenden Therapien werden von Ärzten und/oder Patienten unterschiedlich bewertet. Sie sind mit unterschiedlichen Vorinformationen und Erwartungen befrachtet.

Wiederum entfallen die psychologischen Aspekte unter C, nicht aber unter D. Unter C verlieren sogar die drei oben genannten fundamentalen Aspekte an Bedeutung.

Für den Fall D seien einige mögliche Gründe genannt: Eine neue Behandlung aus Amerika ist mit Vorschusslorbeeren bedacht. Es bestehen unterschiedliche Vorerfahrungen. Eine der beiden Therapien ist an der prüfenden Klinik selbst entwickelt worden. Einer der Therapien gegenüber bestehen durch eine Schule bedingte Vorbehalte. Verum wird auf jeden Fall als wirksamer angesehen als Placebo, usw. Solche Fälle von Vormeinungen gegenüber den zu prüfenden Therapien dürften in der Mehrzahl sein. Nicht-Neutralität ist schon per se ein Handicap für wissenschaftliche Forschung. Hinzu kommt noch folgendes: Bei der notwendigen Aufklärung der Patienten wird man bemüht sein, die beiden Therapien als gleichwertig darzustellen, einmal, um nicht noch die Patienten zu verunsichern, zum zweiten, um möglichst wenig Verweigerer zu haben. Zur Nicht-Neutralität gesellt sich die Versuchung der Unaufrichtigkeit (gegenüber den Patienten, aber auch sich selbst gegenüber). Dies stellt eine insgesamt ungute Situation dar. Das wird besonders deutlich, wenn zur Vergleichstherapie ein Placebo oder ein Pseudo-Placebo verwendet wird, und zwar nur deswegen, um die Studie zu ermöglichen (34).

Doppelblind ad absurdum?

Definition 1: Unter dem **Verfälschungseffekt erster Art** verstehen wir bei einer Untersuchung mit Vergleichsgruppen eine Veränderung der Ergebnisse dadurch, dass die Beteiligten die Versuchsbedingungen in den einzelnen Gruppen kennen.

Einer solchen Verfälschung versucht man durch die Doppelblindanlage zu entgehen. Das ist, wie eingangs gezeigt, bei vorklinischen Experimenten sinnvoll und unproblematisch. Bei klinischen Studien kamen noch weitere Gründe hinzu, die für eine Doppelblindanlage sprechen, so dass eine solche unausweichlich erscheint. Allerdings gibt es bei Untersuchungen am Menschen zugleich auch gewichtige Gründe, die dagegen sprechen, wie jetzt gezeigt werden soll. Die „Verblindung“ hat ja nicht nur die erwünschte Folge, dass Ärzte und Patienten die Behandlungsformen in den Gruppen nicht kennen. Unvermeidlich ist, dass es sich um einen wissenschaftlichen randomisierten Doppelblindversuch handelt. (Die Kenntnis beim Patienten ergibt sich durch die unverzichtbare Aufklärung). Das impliziert im einzelnen:

- Beide wissen, dass die Patienten den Versuchsgruppen durch ein anonymes Zufallverfahren zugeteilt werden.
- Beide wissen, dass die zu prüfenden Therapien noch nicht ausreichend untersucht sind.
- Beide wissen, dass die zu prüfenden Therapien mit noch nicht genügend erforschten Wirkungen und Nebenwirkungen behaftet sind.
- Beide wissen, dass der Patient nicht mehr nur Patient, sondern zugleich auch Versuchsperson ist, die zum Wohl der Allgemeinheit ein erhöhtes Risiko in Kauf nimmt. [Nach (8,17) muss das Risiko in einem medizinisch vertretbaren Verhältnis zum erwarteten Nutzen der Studie stehen.]
- Beide wissen, dass der Arzt nicht mehr nur dem Wohle des Patienten verpflichtet ist, sondern dass er jetzt zum Forscher wird mit ganz anderen Maximen (erfolgreicher Abschluss der Studie usw.)
- Beide wissen, dass die Individualität der Behandlung des Patienten dem durch den Studienplan vorgeschriebenen Behandlungsschema geopfert wird.
- Beide wissen, dass der Arzt seine erlernten und seine intuitiven Fähigkeiten nicht wie gewohnt einsetzen kann.
- Beide haben gegebenenfalls der einen oder anderen Therapieform gegenüber positive oder negative Vorurteile.

Es entsteht auf diese Weise eine Situation, die an die Heisenbergsche Unschärferelation der Quantenphysik erinnert: Durch die Untersuchung wird das zu untersuchende Objekt verändert.

Definition 2: Unter dem **Verfälschungseffekt zweiter Art** verstehen wir bei einer wissenschaftlichen Untersuchung eine Veränderung der Ergebnisse dadurch, dass die an der Untersuchung Beteiligten

über die Tatsache des Versuchs an sich und über seine Modalitäten informiert sind.

Dieser Effekt spielt bei nicht-intelligenten Versuchsobjekten eine geringe Rolle. In klinischen Studien kann er jedoch im Extremfall dazu führen, dass der ganzen Sache der Boden entzogen wird. Alle wissen, dass kein normales Arzt-Patienten-Verhältnis mehr besteht; das Vertrauen zwischen den beiden und zur Therapie kann erheblich gestört sein. Ist der Behandlungserfolg davon abhängig, so hat die Studie am Ende keine Aussagekraft.

Wie gross wird der Verfälschungseffekt zweiter Art sein? Es sind wieder verschiedene Arten von Therapien zu unterscheiden. Wie oben können die Gegensatzpaare A-B sowie C-D gebildet werden. Auch der Verfälschungseffekt zweiter Art wird in den Fällen A und C also bei eher substantiell wirkenden oder unterschiedenen Therapien, zu vernachlässigen sein, während er unter B und D, also bei anzunehmenden psychischen Bedingtheiten, eine grosse Rolle spielen kann.

Auch für den zweiten Verfälschungseffekt kennen wir das Ausmass nicht. Die Einflüsse der Aufklärung liegen aber im Prinzip auf derselben Ebene wie die Auswirkungen der Kenntnis der Therapieform. Es sind in beiden Fällen psychische Einflüsse, die durch die Kenntnis der Situation hervorgerufen sind. Man wird daher annehmen können, dass die beiden Verfälschungseffekte in der gleichen Grössenordnung liegen.

Die Notwendigkeit einer Doppelblindanlage wird nicht aus empirischen Tatsachen hergeleitet, sondern, wie oben geschehen, durch theoretische Argumente logisch begründet. Mit sehr ähnlich gelagerten Argumenten kann aber erschlossen werden, dass für psychisch beeinflussbare Therapien eine Doppelblindanlage unbrauchbar ist.

Medizinische Ausschlussgründe

Ganz abgesehen von diesen eher theoretischen Überlegungen gibt es eine ganze Reihe von Fällen, in denen eine Doppelblindanlage faktisch unmöglich ist, z. B.:

- wenn es keine brauchbare Vergleichstherapie und kein ununterscheidbares Placebo gibt;
- wenn die zu vergleichenden Therapieformen eo ipso unterscheidbar sind, wie z.B. zwei verschiedene Applikationsformen eines Medikaments,
- wenn zwei ersichtlich verschiedene therapeutische Regime, z.B. nach Häufigkeit der Anwendung, verglichen werden sollen,

- wenn chirurgische, physikalische oder psychotherapeutische Methoden geprüft werden sollen,
- wenn die zu vergleichenden Therapien unterschiedliche Instruktionen an die Patienten erfordern, wie z.B. bei diätetischen Massnahmen,
- wenn die Therapien an ihren Wirkungen und/oder Nebenwirkungen unterschieden werden können, wodurch die gut gemeinte Doppelblindanlage zusammenbricht (15,22).

Von besonderem Gewicht sind die beiden folgenden Fälle, die in (21) ausführlich besprochen werden:

- Eine Doppelblindanlage ist nicht möglich bei Therapien, die eine individuelle Führung des Patienten erfordern, wenn z.B. in der Onkologie Dosierung, Applikationsintervalle, begleitende und unterstützende Massnahmen in jedem Einzelfall gefunden und laufend angepasst werden müssen.
- Ebenso, wenn nicht einzelne Massnahmen, sondern therapeutische Gesamtkonzepte miteinander verglichen werden sollen, wie z.B. Interventionsstrategien zur Herzinfarktprophylaxe (31).

Ein methodologisches Vakuum

Nach alldem scheinen die Fälle, in denen eine Doppelblindanlage verfehlt oder unmöglich ist, in der Mehrzahl zu sein. Dann stehen wir aber vor einem methodologischen Nichts. Denn die Unmöglichkeit oder Sinnlosigkeit einer Doppelblindanlage schafft ja nicht die genannten Gründe aus der Welt, die diese trotzdem notwendig erscheinen lassen. Es ist auch nicht damit geholfen, in solchen Fällen auf die „Verblindung“ einfach zu verzichten, denn dann erhält man nicht-beweiskräftige Studien.

Das Problem scheint unlösbar. Um trotzdem weiterzukommen, könnte man an folgendes Vorgehen denken: Man vergisst vorübergehend die ganze komplexe Verknotung der Doppelblind-Problematik und konzentriert sich vorerst auf andere, ebenfalls wichtige Aspekte klinischer Studien. Daraus ergeben sich vielleicht neue Ansätze, die auch das Problem des „Doppelblind“ in einem neuen Licht erscheinen lassen. Solche anderen Aspekte seien hier in Form einer Wunschliste aufgeführt, die es bei der Konzeption klinischer Studien zu erfüllen gilt:

- Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patienten-Kollektive,
- Übertragbarkeit auf den Einzelfall,
- Übertragbarkeit auf Praxisbedingungen,

- Berücksichtigung von Prognosefaktoren,
- Flexible Therapieschemata,
- Individuelle Patientenführung,
- Erhaltung der Vertrauensbeziehungen,
- Erfassung der Lebensqualität,
- Die jeweils verwendete Therapie ist in jedem Einzelfall streng indiziert,
- Der Arzt steht voll hinter jeder Therapie, die er anwendet,
- Bei bereits eingeführten Therapien: Prüfung nur durch darin erfahrene Ärzte,
- Jede Therapie wird in dem ihr gemässen Kontext geprüft,
- Vollständige Information von Ärzten und Patienten,
- Studien werden nur dann durchgeführt, wenn ein Erkenntnisfortschritt notwendig und wirklich zu erwarten ist,
- Integrität, Objektivität und Neutralität der Untersucher,
- Nicht-selektive Veröffentlichungspraxis,
- Daten-Pools aller Studien zu je einem Thema (9,33).

Obwohl jeder dieser Punkte eigentlich selbstverständlich sein sollte, sind sie jedoch allesamt in praxi problematisch. Auf welche Weise wird es nun möglich sein, neue Lösungsansätze zu finden? Als Leitlinie für eine effektive Herangehensweise seien hier vorgeschlagen:

- Anerkennung der Notwendigkeit von Innovation in der Methodologie klinischer Studien,
- Grundsätzliches Überdenken von Konzeption, Möglichkeiten und Zielen klinischer Studien,
- Offene Zieldefinition,
- Erwägung unorthodoxer Studienpläne,
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit auf breiter Basis,
- systematische Erfassung aller bereits vorliegenden, auch von bisher nicht akzeptierten Lösungsvorschlägen,
- strategische Planung der Arbeitsweise.

Ein solcherart systematisches Vorgehen sollte das Instrumentarium verbessern können, um neue und bessere Hilfen für den Patienten zu finden und zu validieren.

Literatur zu Hornung, J.: „Zur Problematik der Doppelblindstudien“,**1. Mitteilung, therapeutikon 1989**

- (1) Allgemeine Verwaltungsvorschriften zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes. Bundesanzeiger Nr. 163 vom 1. Sept. 1983
- (2) Arzneimittelprüfrichtlinien (Entwurf.) Pharm. Ind. 49.1 (1987)
- (3) Becker H.: Psychoonkologie. Springer, 1986
- (4) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Das zweite Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Pharm. Ind. 49, 1, 17-28 (1987)
- (5) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Merkblatt zur Durchführung von klinischen Arzneimittelprüfungen in der Bundesrepublik Deutschland. Pharm. Ind. 50 (11) 1223-1240 (1988)
- (6) The Commission of the European Communities III/ 118/87-EN-REV. 6: Notice for Applicants, Part 4: Clinical Documentation, 3, 1988
- (7) Controlled Clinical Trials, Design, Methods, and Analysis. (Zeitschrift)
- (8) Deklaration von Helsinki (revidierte Fassung). Bundesanzeiger 39, Nr. 108, 7110 (1987)
- (9) Dickersin K.: Report from the Panel on: The Case for Registers of Clinical Trials at the Eight Annual Meeting of the Society for Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 9: 76-81 (1988)
- (10) Europäische Gemeinschaften, Amtsblatt Nr. C 226/37, 26. 1987
- (11) The European Infarction Study Group: A secondary prevention study with slow release oxprenolol after myocardial infarction: morbidity and mortality. Europ. Heart J. 5: 189-202 (1984)
- (12) Feinstein A.R.: Clinical Biostatistics. The C.V. Mosby Company, Saint Louis (1977)
- (13) Feinstein A.R.: Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research: W. B. Saunders Company, Philadelphia 1985
- (14) Feinstein A.R.: Clinimetrics. Yale University Press 1987
- (15) Friedmann L.M., C.D. Furberg, D.L. DeMets: Fundamentals of Clinical Trials. Second Edition. PSG Publishing Company. Inc. 1985
- (16) Frischenschlager O.: Beiträge zur Psychoonkologie. Schriften für med. Psychol.3 (1986)
- (17) Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976, zuletzt geändert durch das Zweite Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 16. August 1986
- (18) Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln. Bundesanzeiger 39, 243, 16618 (1987)
- (19) Hippus H., K. Überla, G. Laakmann, J. Hasford (Hrsg.): Das Placebo Problem. Fischer 1986
- (20) Hornung J.: Statistische und ethische Probleme beim Wirkungsnachweis der Misteltherapie. In: Jungi W.F., H.J. Senn (Hrsg.): Krebs und Alternativmedizin, Springer 1989

- (21) Hornung J.: Methodisches zu den klinischen Studien zur Misteltherapie des Krebses. *therapeutikon* 3 (1) 16-21 (1989)
- (22) Karlowski Th. R., Th. C. Chalmers, L.D. Frenkel, A.Z. Kapikian, Th. L. Lewis, J. M. Lynch: Ascorbic Acid for the Common Cold. *J. Amer. Med. Ass.* 231 (10) 1038-1042 (1975)
- (23) Kleinsorge H. (Hsrg.): *Kontrollierte Arzneimittelstudien und ihre Alternativen.* Fischer, 1986
- (24) Kleinsorge H., P. Schölmerich: *Arzneimitteltherapieforschung.* Fischer 1987
- (25) Kleinsorge H., C. Steichele, A. Sander (Hsrg.): *Klinische Arzneimittelprüfung.* Kohlhammer, 1987
- (26) Kuhn Th. S.: *Die Struktur wissenschaftlicher Revolution.* 4. Aufl. Suhrkamp 1997
- (27) Küppers H. (Hsrg.): *Leitfaden der Arzneimittelprüfung am Menschen.* Fischer, 1988
- (28) Locke St. u. a. (Hsrg.): *Foundations of Psychoneuroimmunology.* De Gruyter 1985
- (29) Martini P.: *Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung.* 3. Aufl., Springer 1953
- (30) Meerwein F. (Hsrg.): *Einführung in die Psycho-Onkologie.* 2. Aufl., Huber 1981
- (31) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Interventionsstudie über multiple Risikofaktoren. *JAMA-D2*, 5, 157-160, 173-182 (1983)
- (32) O'Neill, R.T.: *Guideline for the Format and Content of the Clinical and Statistical Section of an Application.* Entwurf. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Departement of Health and Human Services. Rockville, Maryland, May 1988
- (33) Piantadosi, St., D. P. Byar: A Proposal for Registering Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 9, 82-84 (1988)
- (34) Pocock, St. J.: *Clinical Trials,* John Wiley & Sons 1983
- (35) Rosenthal R.: *Experimenter Effects in Behavioral Research.* Irvington, New York 1976

– Prof. Dr. Joachim Hornung, Klinikum Benjamin Franklin, 12200 Berlin –

– Ende meines Artikels von 1989: „Zur Problematik der Doppelblindstudien, Teil I“ –

D8. Mein Artikel von 1990

Hornung, J.: „Zur Problematik der Doppelblindstudien“,
2. Mitteilung: „Unorthodoxe Studienpläne“.

Zeitschrift „therapeutikon“ Band 4 (No.6): Seiten 355-360, Juni 1990.

Kurzfassung. *In (6-15) wurden die Grenzen der Anwendbarkeit von Doppelblindstudien aufgezeigt. Im vorliegenden Beitrag werden neue, ungewöhnliche Studienkonzepte vorgestellt, die für typische Situationen entwickelt wurden, wie sie nicht nur in der konventionellen Medizin, sondern auch in den besonderen Therapierichtungen häufig auftreten.*

Summary. *In (6-15) the limits of the applicability of double-blind studies have been demonstrated. In this paper, new and unusual concepts of clinical studies are worked out. They are designed to meet typical situations occurring not only in conventional medicine but also in naturopathy and holistic medicine.*

Schlüsselwörter: Doppelblindstudien, Kontrollierte klinische Studien, unorthodoxe Studienpläne

Einführung. Die randomisierte Doppelblindstudie gilt heute allgemein als die Idealform des kontrollierten klinischen Versuchs. Jedoch sind ihre Anwendungsmöglichkeiten begrenzt (6-15): Bei allen nicht-medikamentösen Therapieformen, bei denen die Art der Behandlung offensichtlich ist, kommt sie von vornherein nicht in Betracht. Bei Prüfung von Arzneimitteln müssen ununterscheidbare Vergleichspräparate (oder Placebos) herstellbar sein, was nicht immer der Fall ist (6,10-12). Weiterhin ist das Doppelblindverfahren nicht durchführbar, wenn der Arzt die Therapie in jedem Einzelfall kennen muss, um Dosierung, Applikationsintervalle und Begleittherapien dem jeweiligen Behandlungsverlauf anzupassen. Das herkömmliche Studienschema versagt auch dann, wenn die Therapie für jeden einzelnen Patienten individuell ausgewählt werden soll.

Die Doppelblindstudie stört das Arzt-Patienten-Verhältnis.

Im ersten Teil dieser Untersuchung (13) wurde ausführlich dargelegt, wie durch die Doppelblindanlage das Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt sowie das Vertrauen beider in die Wirksamkeit der Therapie gestört sein kann. Dadurch können Therapieerfolge und Studienergebnisse unvorhersehbar verändert werden. Hinzu kommt, dass der Arzt die zu vergleichenden Therapien oftmals nicht als gleichwertig ansehen wird, z.B. dann, wenn Verum gegen Placebo geprüft wird oder eine ganzheitlich-biologische Therapie gegen eine konventionell schulmedizinische. Er wird dann nicht beiden Therapien, die er

anwendet, innerlich voll zustimmen. Dann ist der Arzt versucht, bei der Aufklärung dies nicht deutlich werden zu lassen, um genügend Patienten für die Studie zu gewinnen. Es ist noch zu bedenken, dass dem Patienten nicht nur eine Person gegenübertritt, sondern ein leitender Arzt, wahrscheinlich mehrere Assistenzärzte und das Pflegepersonal, die alle durch ihre Einstellungen und Verhaltensweisen Einfluss auf das Behandlungsergebnis nehmen.

Die hier kurz angedeuteten Gedanken, die in (6-15) entwickelt wurden, sprechen tatsächlich gegen das Doppelblindkonzept. Es soll hier aber noch einmal ausdrücklich der weitverbreiteten Meinung widersprochen werden, eine Blindprüfung sei schon dann entbehrlich, wenn die Zielgrößen der Studie sogenannte harte Daten sind, wie z.B. Tod, Tumorremission, Laborwerte u.ä. (14,16).

Angepasste Studienkonzepte

Aus dem Gesagten ergeben sich der Wunsch und die Notwendigkeit, Studienkonzepte zu finden, die in ihrer Grundstruktur einfach sind und es erlauben, dass Ärzte und Patienten die Therapie kennen. Im folgenden werden in fünf Beispielen Alternativen zur herkömmlichen Doppelblindstudie erarbeitet, die der jeweiligen Situation und Fragestellung angepasst sind.

Beispiel Schmerztherapie. Zwei Schmerzmittel sollen in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit miteinander verglichen werden. Die beiden Präparate unterscheiden sich in ihrer chemischen Zusammensetzung: Es bestehen jedoch bei Ärzten und Patienten keine Präferenzen für das eine oder das andere Mittel. Dies ist eine typische Aufgabe, die durch eine herkömmliche randomisierte Doppelblindstudie gelöst wird. In einem so einfach gelagerten Fall kann der Einfluss der Kenntnis der Medikation auf das Therapieergebnis ohne Schwierigkeiten ausgeschaltet werden. (Gerade die Empfindung und Beurteilung von Schmerz ist durch Vorurteile und Placebo-Effekt stark beeinflussbar.) In den folgenden, komplexeren Situationen sind jedoch andere Lösungen erforderlich, da dort andere, therapiespezifische Erfordernisse vorrangig werden: In erster Linie muss das natürliche Behandlungs- und Vertrauensverhältnis aufrecht erhalten werden.

Beispiel Klassische Homöopathie. Einhundert Patienten mit einer definierten klinischen Diagnose (z.B. rheumatoider Arthritis) sollen zur Hälfte mit einem individuellen, durch Repertorisation gefundenen Homöopathikum, zur anderen Hälfte mit Placebo behandelt werden.

Zunächst wird für alle 100 Patienten das jeweils passende homöopathische Arzneimittel bestimmt. Sodann werden die Patienten durch Randomisation je zur

Hälfte der Behandlungsgruppe und der Placebo-Gruppe zugewiesen. Nur eine Hälfte der Patienten wird also tatsächlich mit dem gewählten Mittel behandelt. Nach Abschluss der Behandlung werden die Ergebnisse der beiden Gruppen miteinander verglichen.

Dieses Verfahren wurde mit Erfolg von Gibson et al. (3) und von Brigo (1) angewendet. Die oft zu hörende Meinung, dass die Homöopathie wegen der Individualität der Mittelwahl einem wissenschaftlichen Wirksamkeitsnachweis nicht zugänglich sei, ist damit widerlegt.

Besondere Eigenschaften des Verfahrens sind (19): Es wird nicht nur die Wirksamkeit der homöopathischen Arzneien, sondern zugleich auch die Fähigkeit des Arztes mitgeprüft, das richtige Mittel auszuwählen. Die ganze homöopathische Methode, die Repertorisation, die Arzneimittel und der Arzt stehen zugleich auf dem Prüfstand. Ein Nachteil des Verfahrens ist es, dass der Arzt nicht weiss, welcher Patient eine wahre Medikation erhält, so dass er in den Behandlungsverlauf nicht korrigierend und ergänzend eingreifen kann. Im Falle einer Placebo-Behandlung in der Kontrollgruppe ist es unbefriedigend, dass die Hälfte der Patienten unbehandelt bleibt.

Beispiel Fiebertherapie. Es soll überprüft werden, ob der Krankheitsverlauf bei Patienten mit Kolonkarzinom durch künstliches Fieber (5) günstig beeinflusst werden kann. Durch Randomisation werden 50 von 100 Patienten einer onkologischen Klinik der Station I zugewiesen und dort über 14 Tage mit Fieberschüben behandelt, bevor mit einer Chemotherapie begonnen wird. Die anderen 50 Patienten kommen auf Station II, wo sofort mit der Chemotherapie begonnen wird. Die Ärzte auf der Station I sind in der Fiebertherapie erfahren, doch deren Befürworter, die Ärzte auf Station II, dagegen nicht.

Eigenschaften dieses Verfahrens sind: Es ist nicht blind; die Patientengruppen sind qua Randomisation vergleichbar; jeder Arzt führt die Therapie durch, die er für die beste hält und kann dem Patienten offen gegenüber treten; die Einwilligung der Patienten in die Zufallszuteilung kann problematisch sein. Alle Patienten unterliegen den Einflüssen desselben Hauses; jedoch können in die Behandlungsergebnisse Unterschiede zwischen den Stationen und den dort tätigen Ärzten einfließen. Ist ein Patient erst einmal einer Station zugewiesen, so kann dort ein vollkommenes Vertrauensverhältnis aufgebaut werden. Die Ärzte auf Station II können ihren Patienten wahrheitsgemäss versichern, dass nach ihrer Auffassung der sofortige Beginn der Chemotherapie den möglichen Nutzen der Fiebertherapie zumindest aufwiegt.

Bei dieser Studienanlage werden die beteiligten Ärzte mitgeprüft; andere Ärzte würden vielleicht andere Ergebnisse erzielen. Das gilt aber auch dann, wenn beide Therapien von denselben Ärzten durchgeführt werden!

Ganz falsch ist es, wenn in einer Studie dieselben Ärzte die zu vergleichenden Therapien durchführen, aber mit unterschiedlichen Erwartungshaltungen und mit unterschiedlichem Übungsgrad für die verschiedenen Therapien.

Dann haben die beiden Therapien von vornherein ungleiche Erfolgschancen! Einer der wichtigsten Grundsätze der Therapieprüfung sollte sein:

Jede Therapie wird nur von solchen Ärzten angewendet, die in ihr erfahren sind und ihr positiv gegenüberstehen.

Die Verletzung dieses Grundsatzes ist besonders deutlich bei der Verwendung von Placebo in einer Vergleichsgruppe. Wenn die geforderten Eigenschaften sich nicht in einer Person vereinigen, dann müssen die zu vergleichenden Therapien von verschiedenen Ärzten und gegebenenfalls an verschiedenen Orten durchgeführt werden. Unter dieser Voraussetzung ist der oben geschilderte Versuchsplan der bestmögliche.

Eine endgültige Entscheidung über die Wirksamkeit oder die Überlegenheit einer Therapie wird man nicht auf Grund einer einzigen klinischen Studie treffen. Dafür haben wir zu unterschiedliche Erfahrungen mit klinischen Studien gemacht. Fiele die obige Studie zugunsten der Fiebertherapie aus, so würde man die Studie andernorts und mit anderen Ärzten wiederholen. Dann kann man erwarten, dass die Faktoren Arzt und Ort sich schliesslich herausheben werden.

Das Arzneimittelgesetz für die Bundesrepublik Deutschland (2) und die Grundsätze für eine ordnungsgemässe Durchführung von Therapiestudien (4) fordern für den Nachweis der Wirksamkeit von Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen, dass deren Besonderheiten berücksichtigt werden. Welches aber sind diese Besonderheiten? Und wie werden sie berücksichtigt? Das ist nirgends kodifiziert. Neben der Individualität und Flexibilität der Therapie gehört hierher sicherlich auch, dass in der Ganzheitsmedizin selten eine therapeutische Massnahme allein, sondern meist eine ganze Palette von Basis-, Haupt-, Begleit- und Ergänzungstherapien zugleich angesetzt wird.

Beispiel Onkologie. Ein ganzheitsmedizinisches Konzept beinhaltet diätetische und physikalische Massnahmen, eine Sanierung der Darmflora, Organotherapie zur Immunstimulation und Kanzerostase sowie Psychotherapie nach Simonton

und Familientherapie. Dieses Konzept soll als Ganzes gegen eine herkömmliche Behandlung geprüft werden. Man verteilt 100 Patienten mit gleicher Diagnose nach einem Zufallsverfahren je zur Hälfte auf eine ganzheitsmedizinische und eine schulmedizinische Klinik.

Diese Vorgehen hat wieder den Vorzug, dass oben genannter Grundsatz erfüllt wird: Jeder Arzt und jede Klinik behandelt nach bestem Können, Wissen und Gewissen. Der Vorteil gegenüber einem gewöhnlichen Vergleich der Erfolgsstatistiken zweier Kliniken liegt darin, dass die Patientengruppen streng vergleichbar sind, da sie durch Randomisation aus einem Gesamtkollektiv erzeugt wurden.

Des weiteren stimmen die Versuchspläne für beide Kliniken in allen Punkten überein, und die Untersuchungen laufen zeitlich parallel. Um die Vergleichbarkeit weiter zu erhöhen, kann man die Anfangs- und Schlussbefundung für beide Gruppen von neutralen Ärzten vornehmen lassen. Ebenso kann die Planung, Überwachung und Auswertung von einer neutralen Instanz durchgeführt werden. Die Beweiskraft einer solchen Studie ist dennoch dadurch eingeschränkt, dass das Ergebnis mitbeeinflusst sein kann durch Besonderheiten der beiden Häuser oder durch die Verschiedenheit der Ärzte. Hierzu ist im Prinzip dasselbe zu sagen, wie im vorigen Beispiel: Dieser Mangel muss in Kauf genommen werden, da die Kompetenz der Ärzte und Kliniken den absoluten Vorrang hat. Wenn sich das Ergebnis aber in verschiedenen Studien auch an anderen Kliniken bestätigt hat, wird es glaubwürdig, und das bessere Konzept wird sich durchsetzen.

Eine andere Überlegung kommt noch hinzu: Wenn eine der beiden Kliniken deutlich besser abschneidet, so kann dies an der Überlegenheit des betreffenden therapeutischen Konzepts oder an anderen klinikspezifischen Faktoren liegen. Hält man letzteres für wahrscheinlich, so wird man nicht die Studie verwerfen, sondern versuchen, diese Faktoren herauszufinden und für die Patienten allgemein nutzbar zu machen.

Beispiel *Viscum album*. Es soll geprüft werden, ob ein Mistelextrakt einen günstigen Einfluss auf den Verlauf bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom hat hinsichtlich Überlebenszeit und Lebensqualität (17,18). Können Misteltherapie und Vergleichstherapie am gleichen Ort durchgeführt werden?

Die Antwort hängt davon ab, ob man den Erfolg der Misteltherapie eher als abhängig oder als unabhängig von Kontext und Therapeuten ansieht. Nach konventioneller Auffassung möchte man sicher gerne die Wirksamkeit einer Therapie an sich nachweisen; eine solche gibt es jedoch in Strenge nicht (13,14).

Trotzdem kann man fragen, ob man die Wirksamkeit als schwach oder stark kontextabhängig versteht; je nachdem wird man sich für den gleichen oder für verschiedene Orte und für die gleichen oder für verschiedene Ärzte entscheiden.

Eine schwache Kontextabhängigkeit macht die Sache natürlich einfacher. Eine starke Kontextabhängigkeit kann zweierlei bedeuten:

- Die Wirksamkeit der speziellen Therapie (hier im Beispiel des Mistelextrakts) hängt von medizinischen und psychologischen Begleitumständen ab; diese ermöglichen oder begünstigen das Ansprechen des Phytopharmakons.
- Das Phytopharmakon muss gegeben werden, damit andere, zugleich angewandte Therapien (Diät, Entgiftung, Fieber, Psychotherapie usw.) ihre Wirkung entfalten können; Dies ist der umgekehrte Mechanismus.

Beide Mechanismen können auch zugleich wirksam sein. Jedenfalls wird man aber bei starker Kontextabhängigkeit ein Studienarrangement wie im Beispiel der Onkologie wählen. Die beteiligten Ärzte müssen bei jedem einzelnen Patienten ihr Bestes geben können, wenn eine Studie aussagekräftig sein soll.

Schlussbetrachtung

Bei der Planung kontrollierter klinischer Studien gibt es widerstreitende Anforderungen, die nicht alle zugleich erfüllt werden können. Man muss daher von Fall zu Fall die beste Lösung suchen.

Eine einzige, ideale, immer passende Lösung gibt es nicht.

Im Wesentlichen sind es zwei Erfordernisse, die im Widerstreit miteinander stehen:

- Die Unverfälschtheit der therapeutischen Situation unter Einschluss der Arzt-Patienten-Beziehung.
- Die Vergleichbarkeit der Gruppen nach ihrer Zusammensetzung, Information, Behandlung und Beurteilung.

Eine Doppelblindanlage erfüllt zwar die zweite, nicht aber die erste Bedingung. Wenn die erste Bedingung den Vorrang hat, müssen neue Wege beschritten werden. Dogmatismus hilft dann nicht weiter.

Literatur zu Hornung, J.: „Zur Problematik der Doppelblindstudien“,**2. Mitteilung: „Unorthodoxe Studienpläne“, therapeutikon 1990**

- (1) Brigo, B.: Homoeopathic Treatment of Migraine, Vol. of Proceedings, Congress OMHI, Airlington 1987
- (2) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Das zweite Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Pharm. Ind. 49 (1) 17-28, § 25, 26 (1987)
- (3) Gibson R.G. et al.: Homoeopathic Therapy in Rheumatoid Arthritis. Brit. J. Clin. Pharmacol. 9, 453-459 (1980)
- (4) Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln. Bundesanzeiger 39, Nr. 243, Seite 16618, Absatz 1, 5 (1987)
- (5) Hager E.D., U. Abel (Hrsg.): Biomodulation und Biotherapie des Krebses 2: Endogene Fiebertherapie und exogene Hyperthermie in der Onkologie. Fischer, Heidelberg 1987
- (6) Hornung J.: Ist unser Konzept der Arzneimittelprüfung richtig? Ärztl. Praxis 34 (55)
- (7) Hornung J.: Misteltherapie bei Krebs: Wirksam oder nicht? Ärztl. Praxis 34 (55)
- (8) Hornung J.: Methodisches zum Wirksamkeitsnachweis der Misteltherapie. Krebsgeschehen 103-106 (1985)
- (9) Hornung J.: Statistischer Wirksamkeitsnachweis in der Homöopathie. In: Weiss H., F. Kaufmann (Hrsg.): Statistische Methoden in der experimentellen Forschung, Berlin 1989
- (10) Hornung J.: Methodisches zu den klinischen Studien zur Misteltherapie des Krebses. therapeutikon 3 (1), 16-21 (1989)
- (11) Hornung J.: Statistische und ethische Probleme beim Wirkungsnachweis der Misteltherapie. In: Jungi W.F. und H. J. Senn (Hrsg.): Krebs und Alternativmedizin II, Springer, 1990, 109-113
- (12) Hornung J.: Über den Stand der wissenschaftlichen Forschung zur Misteltherapie und zur Homöopathie. therapeutikon 3 (6), 335-338 (1989)
- (13) Hornung J.: Zur Problematik der Doppelblindstudien. therapeutikon 3 (12), 696-701 (1989)
- (14) Hornung J.: Aktuelle Probleme klinischer Studien. Manuskript 1990
- (15) Hornung J.: Probleme des klinischen Wirksamkeitsnachweises in den besonderen Therapieeinrichtungen. Med Organica 14 (1), März 1990, S.5-7
- (16) Jesdinski H. J.: Alternativen zum kontrollierten klinischen Versuch. In: Kleinsorge H. (Hrsg.): Kontrollierte Arzneimittelstudien und ihre Alternativen. Fischer, Stuttgart 1986
- (17) Kiene, H.: Klinische Studien zur Misteltherapie karzinomatöser Erkrankungen. therapeutikon 3 (6), 347-353 (1989)
- (18) Kiene, H.: Klinische Studien zur Misteltherapie der Krebserkrankung. Eine kritische Würdigung. Dissertation Universität Witten/Herdecke 1989
- (19) Schütte, A.: Persönliche Mitteilung vom 9.10.1989
- (20) Wiesenauer, M.: Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen – Probleme des Wirksamkeitsnachweises. In: Albrecht H.; G. Franz (Hrsg.): Naturheilverfahren – Zum Stand der Forschung. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1990

– Prof. Dr. Joachim Hornung, Klinikum Benjamin Franklin, 12200 Berlin –

– Ende meines Artikels von 1990: „Zur Problematik der Doppelblindstudien, Teil II“ –
