



# KARL UND VERONICA CARSTENS-STIFTUNG

Fördergemeinschaft: NATUR UND MEDIZIN

Die folgende Information wird Ihnen von der Karl und Veronica Carstens-Stiftung zur Verfügung gestellt. Ziel der Stiftung ist die Integration von Naturheilkunde und Homöopathie in die Schulmedizin. Wir verfolgen dieses Ziel, indem wir Forschung fördern und eigene Projekte verwirklichen, unter anderem durch:

- ▶ [Nachwuchsförderung](#)
- ▶ Europas größte wissenschaftliche [Fachbibliothek](#) für Naturheilkunde und Homöopathie
- ▶ [KVC Verlag](#) – medizinischer Fachbuchverlag für Homöopathie, Naturheilkunde und andere komplementärmedizinische Verfahren

Wir freuen uns über Ihr Interesse an unserer Arbeit.

## Kontakt:

Karl und Veronica Carstens-Stiftung  
Am Deimelsberg 36  
45276 Essen

Telefon: +49 (0)201-56305-0

Fax: +49 (0)201-56305-30

e-Mail: [info@carstens-stiftung.de](mailto:info@carstens-stiftung.de)

Internet: [www.carstens-stiftung.de](http://www.carstens-stiftung.de)

Bitte besuchen Sie auch die Homepage  
unserer Fördergemeinschaft [NATUR UND MEDIZIN](#).

# **Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen**

## **Methodische Untersuchungen und Anwendungsbeispiele**

*K. Linde und S. N. Willich*

### **Hintergrund**

Systematische Übersichtsarbeiten (syn. systematische Reviews) erlangen im Rahmen der Evidenz-basierten Medizin immer größere Bedeutung bei der Beurteilung von diagnostischen und therapeutischen Interventionen (Chalmers und Altman 1995). Übersichtsarbeiten werden als systematisch bezeichnet, wenn sie nach einem vorab erstellten Protokoll durchgeführt werden, in dem die genaue Fragestellung, Suchmethoden, Einschlusskriterien sowie die Methoden zu Qualitätsbeurteilung und Ergebniszusammenfassung festgelegt werden. Werden in einer systematischen Übersichtsarbeit die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien integrierend statistisch ausgewertet, spricht man von einer Meta-Analyse bzw. von einer quantitativen Meta-Analyse.

Die Methodik von systematischen Übersichtsarbeiten wurde in den vergangenen 10 Jahren erheblich weiterentwickelt. Dennoch ist die Entwicklung bei weitem nicht abgeschlossen (Mulrow und Cook 1998). Im Rahmen des im Folgenden beschriebenen Habilitationsvorhabens sollen voraussichtlich 11 systematische Übersichtsarbeiten zu komplementärmedizinischen und konventionellen Therapien (Propranolol, Metoprolol, Flunarizin, Akupunktur, Mutterkraut und Homöopathie bei Migräne; Johanniskraut bei Depression; Echinacea bei Erkältung; Homöopathie und Akupunktur bei Asthma; Enzymtherapie und Mistel bei Karzinomerkrankungen) erstellt, miterstellt bzw. aktualisiert und gleichzeitig methodische Probleme, die sich auf verschiedenen Ebenen bei der Erstellung und Interpretation ergeben, empirisch untersucht werden.

### **Untersuchungen zu Literatursuche, Sprache und Aktualisierung**

Der erste Teil der Untersuchungen beschäftigt sich mit den Auswirkungen des Umfangs der Literatursuchen, von Sprachbeschränkungen und der Frage der regelmäßigen Aktualisierung von systematischen Übersichtsar-

beiten. Es gibt eine Reihe von Übersichtsarbeiten, die sich – meist aufgrund beschränkter Ressourcen – auf Literatursuchen in der gängigsten Datenbank (Medline) und Studien in englischer Sprache beschränken, obwohl dadurch nicht alle verfügbaren Studien identifiziert werden. Umfassende Literatursuchen sind jedoch sehr aufwendig, und es ist unklar, ob sich der höhere Aufwand tatsächlich lohnt. Ein weiteres Problem ist, dass systematische Übersichtsarbeiten in Bereichen mit hoher Forschungsaktivität schnell veralten. Regelmäßige Aktualisierungen sind daher wünschenswert; auch hier ist der Aufwand jedoch erheblich, und Autoren haben nur ein begrenztes Interesse an solchen Aktualisierungen, da sie kaum Renommée bringen.

Anhand der oben genannten Beispielübersichtsarbeiten soll untersucht werden,

- wie oft und in welchem Ausmaß Ergebnisse und Schlussfolgerungen sich unterscheiden, wenn ausschließlich in der Datenbank Medline oder mit einer umfangreicheren Strategie gesucht wird;
- wie oft und in welchem Ausmaß Ergebnisse und Schlussfolgerungen sich unterscheiden, wenn ausschließlich in englischer Sprache verfügbare oder alle Studien einbezogen werden;
- in welchem Ausmaß sich Ergebnisse und Schlussfolgerungen verändert hätten, wenn die Originalversion der jeweiligen Übersicht 1990 abgeschlossen und dann jeweils alle zwei Jahre aktualisiert worden wäre.

Als relevante Veränderungen sind Veränderungen der Studienzahl von mehr als 25%, eine deutliche Verbesserung der Studienqualität, Neudurchführbarkeit einer Meta-Analyse, Veränderung des Gesamtergebnisses und der Schlussfolgerungen definiert.

## **Untersuchungen zur Beurteilung der Qualität von klinischen Studien**

Die Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien ist ein zentraler Teil des Reviewprozesses. Wie Qualität zu definieren und formal zu beurteilen ist, ist jedoch ein großes Problem. In der Regel beschränken sich gängige Beurteilungsmethoden auf methodische Kernbereiche wie Randomisation, Verblindung, und Bericht und Behandlung von Studienabbrüchen (Moher et al. 1996a). Die methodische Qualität randomisierter Studien zu komplementären Therapien wird häufig kritisch beurteilt. Es

gibt jedoch keine empirischen Untersuchungen, die über verschiedene Therapien hinweg Qualitätsaspekte untersucht und mit schulmedizinischen Studien verglichen haben.

Im Rahmen von 5 bereits fertiggestellten systematischen Übersichtsarbeiten zu Homöopathie, Phytotherapie und Akupunktur wurden Aspekte der methodischen Qualität bei insgesamt 209 randomisierten klinischen Studien bewertet. Diese Daten wurden nun vergleichend ausgewertet (Linde et al. 2001). Bei der Auswertung fiel auf, dass insbesondere die Berichterstattung zu Studienabbrüchen und deren Berücksichtigung bei der Auswertung ein großes Problem in allen drei untersuchten Therapien darstellt. Insbesondere bei älteren Studien zur Homöopathie ist häufig unklar, ob sie wirklich randomisiert durchgeführt wurden. Bei Akupunkturstudien ist besonders oft zweifelhaft, ob der die Patienten in die Studie aufnehmende Arzt bzw. Beobachter wirklich nicht wusste, welcher Gruppe der jeweilige Patient zugeteilt werden würde. Studien zur Phytotherapie erfüllten im Mittel mehr Qualitätskriterien als Studien zur Homöopathie. Insgesamt waren neuere Studien, solche, die in englischer Sprache veröffentlicht und in der weltweit führenden medizinischen Datenbank Medline gelistet worden waren, sowie größere Studien von besserer Qualität. Der Versuch, die methodische Qualität der komplementärmedizinischen Studien mit der von schulmedizinischen Studien zu vergleichen, war nur beschränkt möglich. Hierfür wurde auf zwei methodische Analysen von ca. 300 schulmedizinischen Studien zurückgegriffen, die nach denselben methodischen Kriterien beurteilt worden waren (Moher et al. 1996b und 1998). Da es jedoch nicht möglich war, genauere Daten zu den schulmedizinischen Studien von den Autoren zu erhalten, konnte nur auf die publizierten Daten zurückgegriffen werden. Dieser nur eingeschränkt interpretierbare Vergleich ergab, dass die schulmedizinischen Studien insgesamt nicht deutlich mehr Qualitätskriterien erfüllten.

Aufgrund der bei der Beurteilung der Studien gemachten Erfahrungen sind aus Sicht der Autoren formale Qualitätsbeurteilungen zwar unabdingbar, können aber lediglich orientierenden Charakter haben.

## **Untersuchungen zur Frage, wie oft quantitative Meta-Analysen möglich und sinnvoll sind**

Nach Möglichkeit wird in systematischen Übersichten eine Meta-Analyse durchgeführt, d.h. die einzelnen Studien werden wie eine einzige große Studie ausgewertet, um die Ergebnisse möglichst prägnant und objektiv

zusammenzufassen. Damit dies möglich und sinnvoll ist, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Die Studien sind ausreichend ähnlich in allen für die Fragestellung relevanten Aspekten (Patienten, Interventionen, Zielkriterien, Qualität).
2. Die Ergebnisse sind ausreichend detailliert präsentiert, sodass für jede Studie ein sogenannter Effektschätzer berechnet werden kann.

Bei den zu erstellenden Übersichtsarbeiten wird detailliert untersucht, wie häufig die einzelnen Vorbedingungen tatsächlich gegeben sind.

## **Methoden zur Untersuchung des Einflusses der methodischen Qualität auf das Studienergebnis**

Häufig wird die Vermutung geäußert, dass methodisch unsaubere Studien aufgrund verschiedener Verzerrungen zu positive Ergebnisse erbringen. In der Tat konnte gezeigt werden, dass Studien, die wichtige methodische Kriterien erfüllen, im Mittel weniger große Effekte zeigen als Studien, die diese Kriterien nicht erfüllen (Moher et al. 1998, Schulz et al. 1995).

Bei 89 placebokontrollierten Studien zur Homöopathie wurden verschiedene Methoden getestet, um den Einfluss methodischer Qualitätsaspekte auf die Studienergebnisse zu untersuchen. Die Bewertung der methodischen Qualität erfolgte über sogenannte Scores (Kriterienlisten, bei denen für die Erfüllung einzelner Kriterien Punkte gegeben und dann addiert werden) sowie über Einzelkriterien (angemessene Randomisation, Doppelblindbedingungen, angemessene Behandlung von Studienabbrüchen, Publikation in einer Medline-gelisteten internationalen Zeitschrift). Es wurde geprüft,

1. ob Studien, die höhere Scorepunktzahlen erreichen, andere Ergebnisse haben als Studien mit geringeren;
2. ob die Erfüllung einzelner Kriterien mit unterschiedlichen Ergebnissen assoziiert ist;
3. ob eine „kumulative“ Meta-Analyse, bei der zuerst nur die Studien mit den höchsten Scorepunktzahlen und dann nach und nach auch Studien mit niedrigeren Scores einbezogen werden, Hinweise auf einen Einfluss der methodischen Qualität ergibt.

Alle drei Vorgehensweisen zeigten eindeutig, dass methodisch bessere Studien weniger positive Ergebnisse hatten (Linde et al. 1997 und 1999).

In einer Untersuchung von 59 kontrollierten und nichtkontrollierten Studien zur Akupunktur bei chronischen Kopfschmerzen wurde untersucht, ob der Anteil an Patienten, die nach der Behandlung eine deutliche Besserung erfuhren, bei Studien mit unterschiedlichen Designs bzw. im Zusammenhang mit anderen Qualitätsaspekten variiert (Publikationsmanuskript eingereicht). Es ergab sich, dass Studien besserer Qualität und randomisierte Studien weniger positive Ergebnisse berichteten. Die Qualität der überwiegenden Zahl der nicht-randomisierten Studien war äußerst unbefriedigend. Die Tatsache, dass Patienten in randomisierten Studien zur Akupunktur bei chronischen Kopfschmerzen unabhängig sonstiger Qualitätsaspekte eine schlechtere Prognose als Patienten in anderen Studien hatten, ist ein interessantes Ergebnis. Da randomisierte und nichtrandomisierte Studien sich jedoch in verschiedenen Faktoren unterschieden, muss die Interpretation zurückhaltend erfolgen.

Bei randomisierten und nichtrandomisierten Studien zu Johanniskraut bei Depression soll nun überprüft werden, ob ein derartiger Zusammenhang zwischen Design und Prognose auch hier besteht.

## **Untersuchung zur Frage der „Objektivität“ systematischer Übersichtsarbeiten**

Ein Hauptargument für die Durchführung systematischer Übersichtsarbeiten ist, dass durch die Anwendung vordefinierter, zum Teil standardisierter Methoden Verzerrungen durch subjektive Einschätzungen des Reviewers vermindert werden. Unterschiedliche Reviewer sollten daher zu gleichen Schlussfolgerungen kommen. An systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der Homöopathie, Phytotherapie und Akupunktur, die sich mit der gleichen Fragestellung befassen, soll im Rahmen einer qualitativen Studie überprüft werden, wo im Reviewprozess Diskrepanzen auftreten, welche Auswirkungen diese haben und inwieweit die Ergebnisse und Schlussfolgerungen übereinstimmen. In einem ersten Schritt werden aus einer umfangreichen Sammlung von systematischen Übersichtsarbeiten zu den obengenannten Therapien diejenigen ausgewählt, die gleiche bzw. sehr ähnliche Fragestellungen bearbeiten. Danach werden Literatursuche, Einschlusskriterien, Selektionsprozess, Qualitätsbewertung, Datenextraktion, Methodik zum Zusammenfassen der Primärstudienergeb-

nisse, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der einzelnen Übersichten halbstandardisiert dokumentiert und verglichen.

## Ausblick

Die geplanten Vorhaben sollen bis Herbst 2001 abgeschlossen und Basis einer Reihe von Publikationen in internationalen Fachzeitschriften sein.

## Literatur

- Chalmers I, Altman DG (Hrsg) (1995): Systematic reviews. London: BMJ Publishing
- Mulrow C, Cook D (Hrsg) (1998): Systematic review – synthesis of best evidence for health care decisions. Philadelphia: American College of Physicians
- Moher D, Jadad AR, Tugwell P (1996): Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions. *Int J Technol Assessment Health Care* 12: 195–208
- Moher D, Fortin P, Jadad AR, et al (1996): Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 347: 363–366
- Moher D, Pham B, Jones A, et al (1998): Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 352: 609–13
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al (1995): Empirical evidence of bias. *JAMA* 273: 408–12
- Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al (1997): Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials? *Lancet* 350: 834–843
- Linde K, Scholz M, Ramirez G, et al (1999): Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 52:631–636
- Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich SN (2001): The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol* 30: 526–531

Dr. Klaus Linde<sup>1</sup> und Prof. Dr. Stefan N. Willich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Naturheilkunde, Forschung „Münchener Modell“ der TU München, Kaiserstr. 9, 80801 München

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Charité, Med. Fakultät der Humboldt-Universität, Direktor des Instituts für Arbeits-, Sozialmedizin und Epidemiologie, Luisenstr. 57, 10098 Berlin