

Studienvalidität: Gibt es Unterschiede zwischen Schul- und Komplementärmedizin?

Einleitung

Diskussionen über die Validität von Forschungsergebnissen werden zwischen Vertretern der Komplementärmedizin und der Schulmedizin kontrovers geführt. Von der schulmedizinischen Seite wird dabei den komplementärmedizinischen Methoden oft vorgehalten, sie seien nach den anerkannten Standards der Evidenz-basierten Medizin (EBM) nicht ausreichend wissenschaftlich dokumentiert [1]. Vertreter dieser Methoden werfen ihrerseits der Gegenseite vor, deren Ergebnisse leiden unter einer mangelnden Anwendbarkeit im Praxisalltag. Außerdem, so ein häufig vorgebrachtes Argument, lassen sich die komplementären Methoden nicht mit den üblichen Forschungsansätzen (EBM) adäquat darstellen, für ihre Aufarbeitung bedarf es vielmehr eigener spezifischer Vorgehensmethoden [6,9].

Da es bisher keinen Konsensus zu den Kriterien der Validität wissenschaftlicher Beiträge zwischen Schulmedizin und Komplementärmedizin gibt, hat das Komitee Forschung Naturmedizin e.V. (KFN) den Vorschlag aufgegriffen, eine Arbeitsgruppe zur Untersuchung dieser Frage zusammenzurufen. In die Arbeitsgruppe wurden Experten beider Bereiche eingeladen, deren jeweiliger Arbeitsschwerpunkt in der systematischen Aufarbeitung von Forschungsergebnissen liegt.

Die Arbeitsgruppe hat sich zu sechs protokollierten Sitzungen getroffen. Ziel war, einen Konsens zu den Kriterien zu erreichen, die zum Nachweis der Validität von schulmedizinischen und komplementärmedizinischen Verfahren angewandt werden können.

Definitionen

Schulmedizin und Komplementärmedizin

Unter „Schulmedizin“ (synonym auch als konventionelle Medizin bezeichnet) lassen sich weitgehend unproblematisch alle akademisch etablierten Methoden subsummieren. Schwieriger ist die Beschreibung des nichtkonventionellen Bereichs der Medizin. Die häufigsten Begriffe, die hier in Diskussionen und Veröffentlichungen verwendet werden, sind „Naturheilverfahren“, „Komplementärmedizin“, „Alternativmedizin“ und „besondere Therapierichtungen“.

International hat sich für diesen Bereich der Begriff „komplementäre und alternative Medizin“ (Complementary and Alternative Medicine=CAM) durchgesetzt. Die weltweit wichtigste öffentliche Forschungsfördereinrichtung in diesem Be-

reich ist das zu den US-amerikanischen „National Institutes of Health“ (NIH) gehörige „National Center of Complementary and Alternative Medicine“ (NCCAM). Das NCCAM definierte CAM als eine heterogene Ansammlung unterschiedlicher Verfahren, die derzeit nicht als Teil der konventionellen Medizin angesehen werden [7].

Das Forum „Pluralismus in der Medizin“ hat vorgeschlagen, unter dem Begriff „Komplementärmedizin“ eine Vielzahl unterschiedlicher Theorie- und Praxisansätze zusammenzufassen, die nicht zur konventionellen, wissenschaftlich etablierten Medizin gerechnet werden und bei deren Vertretern nicht über hinreichende Akzeptanz verfügen [21].

Komplementärmedizin ist demzufolge keine eigenständige Therapierichtung, sondern eine Sammelbezeichnung für gut etablierte Verfahren mit langer Tradition in Deutschland, aber auch für Verfahren aus anderen Kulturen wie beispielsweise der Chinesischen Medizin.

Für den Begriff „Naturheilverfahren“ gibt es in der englischen Sprache keine eindeutige Entsprechung. Laien interpretieren Naturheilverfahren und CAM in der Regel synonym. In Deutschland werden zu den klassischen Naturheilverfahren die Phyto-, Ordnungs-, Bewegungs-, Ernährungs- und Balneotherapie gerechnet [18].

Die Bezeichnung „besondere Therapierichtungen“ ist in Deutschland regulatorisch bedeutsam. Sie wird im Arzneimittelgesetz (AMG) von 1976 als Überbegriff für Phytotherapie, Homöopathie und anthroposophische Medizin definiert. Da diese Definition mit der wissenschaftlichen Definition nicht übereinstimmt, ergeben sich immer wieder Abgrenzungsprobleme, wenn politische Entscheidungen durch wissenschaftliche Ergebnisse unterstützt werden sollen.

Wirkung und Wirksamkeit

In Diskussionen über wünschenswerte Effekte medizinischer Interventionen werden verschiedene Begriffe verwendet. Im Rahmen des Arzneimittelrechts wird in Deutschland der Begriff „Wirkung“ für Effekte verwendet, die ein Stoff bzw. eine Substanz unter experimentellen Bedingungen in vitro oder in vivo erzeugt. Als Wirksamkeit wird dagegen die Fähigkeit einer therapeutischen Maßnahme bezeichnet, den Verlauf einer Krankheit gezielt positiv zu beeinflussen.

F. Porzolt¹
K. Linde²
C. Witt³
I. Mühlhauser⁴
F. Runkel⁵
M. Habs⁶

Medizinisches Publizieren

Institut

¹Klinische Ökonomik, Universität Ulm
²Institut für Allgemeinmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
³Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité Berlin
⁴Gesundheitswissenschaften, Universität Hamburg
⁵Institut für Biopharmazeutische Technologie, Fachhochschule Giessen-Friedberg
⁶Experimentelle Medizin und Toxikologie der Ludwig-Maximilians-Universität München und Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG Karlsruhe

eingereicht 10.5.2010

akzeptiert 20.5.2010

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0030-1262440
Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 1503–1506 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. Franz Porzolt
Klinische Ökonomik
Universitätsklinikum Ulm
Frauensteige 6
89075 Ulm
Tel. 0731/500-69250
Fax 0731/500-69252
eMail franz.porzolt@uniklinik-ulm.de

Sicherheit

In politischen Stellungnahmen hat es sich eingebürgert, über Sicherheit zu sprechen. Dabei ist zu bedenken, dass das Risiko, einen unerwünschten Arzneimittel-Effekt zu erleiden oder nicht zu erleiden, durch eine Wahrscheinlichkeit quantifiziert werden kann (dabei handelt es sich um eine Beschreibung). Es ist aber streng genommen nicht möglich, die Sicherheit eines Patienten mit Wahrscheinlichkeiten zu beschreiben (dabei handelt es sich um eine Bewertung). Sicherheit kann auf zwei Wegen beschrieben werden. Entweder man definiert einen Faktor, um welchen ein bekanntes Risiko nicht erhöht werden sollte, und bezeichnet dieses Restrisiko als Sicherheit (wie in den Ingenieurwissenschaften üblich), oder man misst mit psychometrischen Methoden die subjektiv wahrgenommene, „gefühlte“ Sicherheit. Die „gefühlte“ Sicherheit ist letztlich die Grundlage vieler unserer Entscheidungen [14, 16].

Evaluationsebenen

Im Rahmen der medizinischen und pharmazeutischen Forschung schlagen wir vor, lediglich zwischen den beiden Evaluationsebenen der präklinischen Forschung und der klinischen Forschung zu unterscheiden, wobei letztere in die Bereiche Sicherheit und Wirksamkeit unterteilt werden sollte. Den Schwerpunkt unserer Diskussion haben wir dem Aspekt der Wirksamkeit gewidmet. Ökonomische Aspekte wurden nicht einbezogen.

Die Reihenfolge der Evaluationsschritte muss dabei nicht zwangsläufig der nachfolgenden Aufzählung folgen. Bei bereits bewährten Verfahren und bei Medikamenten, die seit Längerem in der Anwendung sind, ist eine andere Reihenfolge der einzelnen Forschungsschritte sinnvoll, als bei neuen Methoden bzw. Wirkstoffen.

Präklinische Forschung

Präklinische Untersuchungen dienen der Klärung von Wirkungsmechanismen sowie der Feststellung erwünschter und unerwünschter Effekte. Das gilt für medikamentöse wie für nichtmedikamentöse Verfahren. Da die Wirkmechanismen komplementärmedizinischer Verfahren häufig a priori wenig plausibel erschei-

nen, ist deren Aufklärung für die wissenschaftliche Akzeptanz der Ergebnisse klinischer Studien bedeutend.

Der Unterschied zwischen Komplementärmedizin und Schulmedizin wurde am Beispiel der Phytopharmaka diskutiert. Dazu gehören Daten zur Qualität anhand pharmazeutischer Dokumentation, wissenschaftliches Erkenntnismaterial zur Toxikologie, pharmakologischem Wirkprofil, Wirkungsmechanismus, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und soweit möglich zur Pharmakokinetik.

Von Kritikern der Phytopharmaka wird pflanzlichen Extrakten insgesamt eine uneinheitliche, unklare, undefinierte Mischung vorgeworfen. Mit heterogen zusammengesetzten Materialien sei der Beleg der experimentellen Einzelwirkungen und die Aufklärung der Wirkungsmechanismen nicht möglich.

Im Gegensatz zu chemisch definierten Einzelsubstanzen sind diese Produkte tatsächlich Vielstoffgemische. Diese Besonderheit führt dazu, dass der Extrakt den Wirkstoff darstellt. Um die Vergleichbarkeit dieser Vielstoffgemische in klinischen Studien zu gewährleisten, muss bei der Herstellung dieser Produkte der gleiche Extrakt verwendet werden.

Ein großes Problem entsteht generell bei der Übertragung experimenteller In-vitro-Daten auf den Menschen. Ihre Übertragbarkeit erscheint zwar plausibel, ist aber generell nicht zulässig, da ihr wichtige Faktoren wie Resorption, Biotransformation und Spezifität fehlen. Das Verständnis des Wirkmechanismus kann jedoch helfen, geeignete Endpunkte für klinische Studien zu definieren. Für valide Aussagen zur Anwendung beim Patienten sind deshalb experimentell gewonnene humanpharmakologische Nachweise zwar erforderlich, für den indikationsbezogenen Beleg der Wirksamkeit bleibt aber letztlich die klinische Prüfung ausschlaggebend.

Experimentell lassen sich stets zahlreiche Wirkungen eines Stoffes aufzeigen. Sie spiegeln aber nicht zwangsläufig den Einfluss auf ein Krankheitsgeschehen wider. Das gilt für alle Therapieverfahren.

kurzgefasst

Dank moderner analytischer Verfahren können Präparate aus Naturstoffen ähnlich geprüft werden wie chemisch-definierte Arzneimittel. Bezüglich der präklinischen Testung und der plausiblen Übertragbarkeit der Daten auf den Menschen bestehen zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede. Präklinische Untersuchungen unterstützen Aussagen zur Unbedenklichkeit und zur Wirkung von Arzneimitteln, sie sind aber kein Ersatz für den Beleg der Anwendungssicherheit beim Patienten oder für den indikationsspezifischen Wirksamkeitsnachweis. Letzter kann nur durch klinische Studien erfolgen.

Klinische Forschung

Es ist üblich, die Sicherheit von Therapien in verschiedenen Ebenen zu prüfen, die jeweils unterschiedliche Studiendesigns erfordern:

- ▶ Einzelfallberichte, Kasuistiken und Fallserien für gravierende Ereignisse,
- ▶ präklinische Untersuchungen sowie kontrollierte, nicht randomisierte Studien zu definierten Fragestellungen,
- ▶ randomisierte, kontrollierte Studien,
- ▶ große, nicht interventionelle Studien zur Bewertung der Sicherheit in der Routineversorgung und zur Erfassung seltener Nebenwirkungen, sowie
- ▶ Post-Marketing-Surveillance-Studien.

Diese Studiendesigns können sowohl zur Überprüfung von CAM-Methoden als auch konventioneller Methoden angewandt werden.

„Periodic Safety Update Reports“ (PSURs) stellen darüber hinaus die weltweite Risiko-Bewertung eines Wirkstoffs dar [10]. Sie fassen den Kenntnisstand zur Risiko-Bewertung wirkstoffspezifisch zusammen, müssen regelmäßig durch die Hersteller aktualisiert und den Überwachungsbehörden zugestellt werden. Für Deutschland ist diese Verpflichtung in AMG §63b Abs. 5 geregelt: Die regelmäßig aktualisierten Berichte umfassen eine wissenschaftliche Bewertung des Arzneimittel-Risikos.

Im Rahmen der Arzneimittelzulassung werden neue Medikamente meist in doppelblinden, randomisierten Studien unter idealisierten Bedingungen mit Placebo oder Standardtherapie verglichen [19]. In derartigen „Efficacy-Studien“ werden in häufig hoch kompetenten Studienzentren

nach strengen Kriterien ausgewählte Patienten aufgenommen. Liegt ein Wirksamkeitsnachweis auf dieser Ebene nicht vor, wird Arzneimitteln eine Zulassung versagt. Da in der Regel aber unklar ist, ob die Ergebnisse von „Efficacy-Studien“ in die Praxis übertragbar sind, werden zunehmend auch pragmatische Studien („Effectiveness-Studien“) gefordert, in die z.B. auch multimorbide Patienten und/oder zahlreiche Zentren aus der Primärversorgung einbezogen werden [23]. Nichtmedikamentöse schulmedizinische Verfahren unterliegen in der Regel keiner derartig strengen Prüfung, dennoch erfolgt häufig auch hier eine mehr oder weniger rigorose Evaluation, bevor das Verfahren in den Leistungskatalog der GKV übernommen wird.

Komplementärmedizinische Verfahren wurden in aller Regel bereits klinisch angewandt, bevor sie wissenschaftlich untersucht werden. Daher sind Unterschiede bezüglich der Forschungsstrategien und Interpretation zwischen Komplementärmedizin und Schulmedizin zu beachten. Während Placebo-kontrollierte Studien bzw. doppelt- oder dreifach-verblindete Vergleichsstudien bei der Prüfung von neuen Arzneimitteln essentiell sind, d.h. diese ohne Nachweis der Wirkung (efficacy) in der Versorgung nicht verfügbar wären, sollen sich diese Kriterien bei den meisten komplementärmedizinischen Verfahren nicht anwenden lassen [4]. Eine negative Doppelblindstudie führt beispielsweise meist nicht dazu, dass ein Verfahren aus der Versorgung genommen wird. Dementsprechend ist das hierarchische Vorgehen der Arzneimittelprüfung von Phase I bis Phase IV für die Prüfung bereits implementierter komplementärmedizinischer Verfahren nicht sinnvoll. Daher wurde vorgeschlagen, die in der Schulmedizin übliche Sequenz umzukehren [2] bzw. ein zirkuläres Vorgehen zu nutzen [20], bei dem das jeweilige Forschungsdesign abhängig vom jeweiligen Wissensstand ohne klare Sequenz gewählt wird.

Die Nichtanwendbarkeit der Sequenz auf viele komplementärmedizinische Verfahren scheint jedoch zu Schwierigkeiten bei der Interpretation der Studienresultate zu führen. So zeigte beispielsweise die Akupunktur in großen randomisierten Studien eine der Standardtherapie ähnliche oder sogar überlegene Wirksamkeit bei chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule [5] oder Migräne [12], die aber der üblicherweise als Placebo interpretierten Schein- oder Minimalakupunktur nicht überlegen war.

Grundsätzlich gelten bei der Bewertung der Validität einzelner Studien in der Komplementärmedizin die gleichen Kriterien wie in der Schulmedizin. Dennoch sind zum einen Besonderheiten der jeweiligen Therapie, zum anderen grundsätzliche methodische Fragen zu beachten. Die Expertengruppe vertritt einheitlich die Ansicht, dass in Studien zur Wirksamkeit unter idealisierten Bedingungen (efficacy) nach Möglichkeit immer eine Randomisation angestrebt werden sollte. Bei Studien zur Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (effectiveness) vertritt die Expertengruppe (explizit mit Ausnahme eines Teilnehmers) die gleiche Ansicht, da sonst prognostische Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen wahrscheinlich sind. Da aber bei komplementärmedizinischen Verfahren häufig starke Patientenpräferenzen und Überzeugungen bei den Behandlern bestehen, ist eine zufällige Zuteilung nicht immer möglich oder die normale Behandlungssituation wird derart verfremdet, dass die Validität auf diesem Wege in Frage gestellt wird [6]. Solche Probleme gibt es zum Teil auch in der Schulmedizin [17,22]. Ein Teilnehmer der Expertenrunde vertritt den Standpunkt, dass die Wirksamkeit – nicht die Wirkung – durch den Kunstgriff der Randomisation artifizial und messbar beeinflusst wird, so dass eine Darstellung der Alltagsbedingungen nicht mehr gewährleistet ist.

Pragmatische randomisierte Studien, in denen Therapien unter Alltagsbedingungen geprüft werden, erlauben die Untersuchung komplexer Therapien, die aus mehreren Interventionen bestehen. Komplexe Therapien können auch in konventionellen randomisiert-kontrollierten Studien untersucht werden [13]. Bei der Planung müssen allerdings neben der konventionellen Studienmethodik die theoretischen Grundlagen der jeweiligen Behandlungsmethode berücksichtigt werden [11]. Eine klare Festlegung der optimalen Beobachtungszeit und eine Beschränkung der Ergebnisse auf solche, die eine Praxis- bzw. Patientenrelevanz besitzen, ist dabei wichtig. Das gilt für die konventionelle Medizin allerdings im gleichen Maße wie für CAM. Wenn in einer Studie Parameter erhoben werden, die für ein komplementärmedizinisches Verfahren spezifisch sind, müssen zusätzlich auch Messinstrumente genannt werden, die geeignet sind, die Parameter zu objektivieren.

Es ist weder sinnvoll noch machbar, für die verschiedenen Elemente einer kom-

plexen Intervention eine Placebokontrolle zu entwickeln. Sinnvoller ist der Vergleich mit der Standardtherapie. Da sich die geprüften Interventionen in der Regel deutlich unterscheiden, lässt sich eine Verblindung häufig nicht durchführen [8,24,25]. Allerdings könnte in vielen Fällen die Bewertung des Therapieerfolgs wenigstens durch einen verblindeten, unabhängigen Beurteiler erfolgen, was die Validität der Ergebnisse verbessern würde.

Die Verletzung von Validitätskriterien kann von Partnern mit unterschiedlichen Interessen übereinstimmend festgestellt werden, ohne dass es zu einer übereinstimmenden Bewertung der erhobenen Befunde führen muss. Zwei Wissenschaftler mit unterschiedlichen Interessen (Universität und Industrie) haben die Validitätskriterien von fünf Studien analysiert, die in renommierten Zeitschriften publiziert waren („Twin Assessment of Clinical Trials“). Anschließend nahm man eine Bewertung der Validität dieser Studien nach einem standardisierten Verfahren vor. Die Ergebnisse wurden erst publiziert, nachdem beide Schritte – die Analyse und die Bewertung der fünf Studien – wiederholt wurden. Das Ergebnis: Die Beschreibung der verletzten Validitätskriterien war reproduzierbar, nicht aber die Interpretation der erhobenen Befunde [15]. Diese Studie zeigt ein allgemeingültiges ethisches Problem auf, das entsteht, wenn wissenschaftliche und wirtschaftliche Interessen gleichzeitig vertreten werden [3].

kurzgefasst

Für alle Stufen der klinischen Forschung zeigt sich, dass bei strittigen Ergebnissen oft die Fragestellung nicht hinreichend klar war. Nach Klärung der Fragestellung gibt es für jede Frage ein besonders gut geeignetes Design. Dabei gibt es keine methodischen Unterschiede zwischen Komplementärmedizin und Schulmedizin. Die Interpretation der Befunde kann dagegen wegen bestehender Unterschiede in den Annahmen – je nach Therapierichtung – unterschiedlich ausfallen. Die Unterschiede in den Annahmen sind zwar zu akzeptieren, sie berechtigen aber nicht zur Ableitung allgemeingültiger Interpretationen.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Es gibt keine methodischen Unterschiede zum Nachweis von Nutzen und Schaden aufgrund der Zuordnung einer Intervention zu einer Therapie- richtung. Auch die Komplexität von Maßnahmen begründet keinen Unterschied. Sowohl schulmedizinische als auch komplementärmedizinische Maßnahmen können einfach sein (z. B. chemisch definierte Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel) oder komplex (z. B. strukturierte Behandlungs- und Schulungsprogramme und Chinesische Medizin).
- ▶ Die Fragestellung bestimmt die Methode, nicht aber umgekehrt. Das gilt auch für klinische Studien.
- ▶ Im Bezug auf die Forschungsstrategie unterscheiden sich beide Therapie- richtungen, weil es von Bedeutung ist, ob – was bei der Komplementärmedi- zin meist der Fall ist – ein bereits seit Jahren eingesetztes Verfahren unter- sucht werden soll oder ob eine neue Therapie geprüft wird.
- ▶ Bei der Interpretation von Ergebnissen klinischer Studien kann es auch dann zu Differenzen zwischen Vertretern von Komplementärmedizin und Schulmedizin kommen, wenn deren Beschreibung der verletzten Validi- tätskriterien übereinstimmt, weil sie an Annahmen gebunden ist, die je nach Therapierichtung unterschied- lich ausfallen. In solchen Fällen ist eine allgemeingültige Interpretation nicht möglich.

Autorenerklärung: F. Runkel hat Honora- re von Engelhard Arzneimittel erhalten. Alle Autoren waren Teil der Arbeitsgrup- pe und haben eine Aufwandsentschädi- gung erhalten.

Literatur

- 1 Bausell RB. Snake oil science. The truth about complementary and alternative me- dicine. Oxford: Oxford University Press, 2007
- 2 Cardini F, Wade C, Regalia AL et al. Clinical research in traditional medicine: priorities and methods. *Complement Ther Med* 2006; 14: 282–287
- 3 Fangerau H. Research ethics, publication ethics and the dialectics of scientists trying not to behave badly: a comment on the advantages and limitations of Twin Assessment of Clinical Trials (TACT). *J Publ Health* 2009; 17: 433–434
- 4 Fønnebo V, Grimsgaard S, Walach H et al. Researching complementary and alternati- ve treatments—the gatekeepers are not at home. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 7
- 5 Haake M, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1892–1898
- 6 Heusser P. Probleme von Studiendesigns mit Randomisation, Verblindung und Placebogabe. *Forsch Komplementarmed* 1999; 6: 89–102
- 7 [http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/ overview.htm](http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/overview.htm)
- 8 Jena S, Witt C, Brinkhaus B, Wegscheider K, Willich S. Acupuncture in patients with headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 969–979
- 9 Kiene H. Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. *Cognition-based Medicine*. Berlin: Springer, 2001
- 10 Klapper MJ. The periodic safety update report as a pharmacovigilance tool. *Drug Saf* 2004; 27: 569–578
- 11 Lenz M, Steckelberg A, Mühlhauser I. Patient education programmes and decision aids – evaluation of complex interventions. *Av Diabetol* 2008; 24: 443–452
- 12 Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for mi- graine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1 CD001218
- 13 Mühlhauser I, Berger M. Patient education – evaluation of a complex intervention. *Di- abetologia* 2002; 45: 1723–1733
- 14 Porzsolt F. Gefühlte Sicherheit – Ein Ent- scheidungskriterium für Patienten. *Z Allg Med* 2007; 83: 501–506
- 15 Porzsolt F, de Bonotto O, Costa IC, Thomaz TG for the SHUFFLE group. Advantages and Limi- tations of Twin Assessment of Clinical Tri- als (TACT). *J Publ Health* 2009; 17: 425–435
- 16 Porzsolt F, Kilian R, Eisemann M. Gefühlte Sicherheit – Ein neuer gesellschaftlicher Wert. *Gesundh ökon Qual manag* 2007; 12: 7–10
- 17 Porzsolt F, Kliemt H. Ethische und empiri- sche Grenzen randomisierter kontrollier- ter Studien. *Medizin Klinik* 2008; 103: 836–842
- 18 Pschyrembel *Naturheilkunde und alterna- tive Heilverfahren*. 3. Auflage Berlin: De Gruyter, 2006
- 19 Sackett DL. The principles behind the tactics of performing therapeutic trials. In: Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P (Hrsg). *Clinical Epidemiology. How to do clinical practice research*. 3. Aufl. Philadel- phia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006: 173–243
- 20 Walach H, Falkenberg T, Fønnebo V, Lewith G, Jonas WB. Circular instead of hierarchi- cal: methodological principles for the eva- luation of complex interventions. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 29
- 21 Willich SN, Girke M, Hoppe JD et al. Schul- medizin und Komplementärmedizin: Ver- ständnis und Zusammenarbeit müssen vertieft werden. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 101: A1314/B-1087/C-1051
- 22 Windeler J, Lange S, Antes G, Seiler C. Leser- brief zu Franz Porzsolt and Hartmut Kliemt Ethische und empirische Grenzen randomisierter kontrollierter Studien. *Med Klin* 2009; 104: 411–415
- 23 Witt CM. Efficacy, effectiveness, pragmatic trials—quidance on terminology and the advantages of pragmatic trials. *Forsch Komplementmed* 2009; 16: 292–294
- 24 Witt CM, Jena S, Brinkhaus B et al. Acup- uncture for patients with chronic neck pain. *Pain* 2006; 125: 98–106
- 25 Witt CM, Jena S, Brinkhaus B et al. Acup- uncture in Patients with Osteoarthritis of the Knee and the Hip. *Arthritis and Rheu- matism* 2006; 54: 3485–3493