

Wissenschaftliches Gutachten¹
zum Antrag V-01
„Echter Patient*innenschutz: Bevorteilung der Homöopathie beenden!“
Antrag zur Bundesdelegiertenkonferenz von Bündnis90/DieGrünen
am 15.-17. November 2019 in Bielefeld

Dr. med. Harald J. Hamre, Dr. med. Helmut Kiene
Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie
an der Universität Witten/Herdecke
Zechenweg 6, 79111 Freiburg i. Brsg.

Zusammenfassung

Der Antrag „Bevorteilung der Homöopathie beenden!“ enthält falsche bzw. irreführende Aussagen. Das vorliegende Gutachten stellt den drei zentralen Aussagen des Antrags die entsprechenden wissenschaftlichen Fakten gegenüber:

1. Zum Wirkungsnachweis von hochverdünnten (homöopathisch *potenzierten*) Lösungen:

Die Aussage „*Eine Änderung der Wirksamkeit eines Stoffes durch die sogenannte Potenzierung ist nicht nachweisbar*“ ist falsch. Wirkungen homöopathisch potenziierter Substanzen wurden in vielen Laborexperimenten mittels verschiedener Testverfahren nachgewiesen und auch bei wiederholten Untersuchungen bestätigt.

2. Zur Wirksamkeit in Placebo-kontrollierten klinischen Studien:

Die Aussage „*Die fehlende Wirksamkeit homöopathischer Verfahren über den Placebo-Effekt hinaus wurde mehrfach in sehr großen und qualitativ hochwertigen Studien dargelegt*“ ist falsch. Eine solche Wirksamkeit wurde in vielen klinischen Studien und in entsprechenden Meta-Analysen gefunden, auch bei Studien bzw. Meta-Analysen von höherer methodischer Qualität.

3. Zu „Gefahren“ der Homöopathie:

Die Aussage über ein „*gesundheitliche[s] Risiko der verspäteten Behandlung durch Symptomverschleppung, wenn Homöopathika bei gefährlichen bzw. chronischen Erkrankungen anstatt eines Medikaments mit pharmazeutischen Wirkstoffen eingenommen werden*“ beruht auf spekulativen Behauptungen ohne Evidenzgrundlage und ist von daher irreführend. Dass erforderliche Therapien nicht in Anspruch genommen werden, ist ein Allgemeinproblem in der Medizin. Ob dieses Problem im Kontext der Homöopathie häufiger als sonst vorkommt, ist offen. Die diesbezügliche Datenlage aus Fallberichten und vergleichenden Studien spricht gegen eine solche Hypothese.

Auffällig ist die Diskrepanz: Diese Aussagen sollen ein „*Bekenntnis zu einer auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierenden Gesundheitspolitik*“ sein, es wird aber die tatsächliche Datenlage ignoriert und es werden lediglich ungeprüfte populäre Meinungsäußerungen übernommen.

¹ Erstellt für die Internationale Akademie für Integrative Wissenschaftlich Orientierte Homöopathie, Berlin

1. Zum Wirkungsnachweis von hochverdünnten (homöopathisch *potenzierten*) Lösungen:

„In den meisten Fällen wird [die] Substanz zur Herstellung eines Homöopathikums mehrfach unter Zugabe von Wasser oder Alkohol verdünnt und nach jedem Schritt stark geschüttelt (sogenannte Potenzierung). Eine Änderung der Wirksamkeit eines Stoffes durch die sogenannte Potenzierung ist nicht nachweisbar.“

Die Aussage „eine Änderung der Wirksamkeit eines Stoffes durch die sogenannte Potenzierung ist nicht nachweisbar“ ist falsch. Wirkungen homöopathisch potenzierten Substanzen wurden in vielen Laborexperimenten mittels verschiedener Testverfahren nachgewiesen und auch bei wiederholten Untersuchungen bestätigt:

2007: In einem systematischen Review zur Laborforschung (in vitro) mit homöopathischen Hochpotenzen wurden 67 Experimente ausgewertet, ein Drittel hiervon waren Replikationen: Drei Viertel der Experimente und auch der Replikationen zeigten Hochpotenzeffekte.¹

2010: In einem systematischen Review wurden 107 biochemische, immunologische, zellbiologische und zoologische Experimente hinsichtlich Reproduzierbarkeit ausgewertet: In der Hälfte davon (53mal) zeigten Nachfolgestudien vergleichbare Effekte.²

Gegenwärtig ist der Forschungsstand, dass sich Effekte von Hochpotenzen auch nach neuen, höheren Standards mit validierten Modellen aufzeigen und replizieren lassen.³⁻⁷

2. Zur Wirksamkeit in Placebo-kontrollierten klinischen Studien

„Die fehlende Wirksamkeit homöopathischer Verfahren über den Placebo-Effekt hinaus wurde mehrfach in sehr großen und qualitativ hochwertigen Studien dargelegt.“

Die Aussage ist falsch. Eine Wirksamkeit homöopathischer Therapie über den Placebo-Effekt hinaus wurde in vielen klinischen Studien und in entsprechenden Meta-Analysen gefunden, auch bei Studien von höherer methodischer Qualität.

Seit 1996 wurden **sechs Meta-Analysen** von randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Homöopathiestudien zu jeglicher Behandlungsindikation aus dem Bereich der Humanmedizin veröffentlicht, davon drei zu jeglicher Art von Homöopathie (Boissel 1996 und Cucherat 2000^{8,9}), (Linde 1997 und 1999^{10,11}) (Shang et al 2005/Lüdtke 2008^{12,13}), zwei nur zu individualisierter Homöopathie (Linde 1998¹⁴) (Mathie et al 2014¹⁵) und eine zu nicht-individualisierter Homöopathie (Mathie et al 2017¹⁶).

Erläuterungen zur Methodik randomisierter Placebo-kontrollierter klinischer Studien bzw. deren Meta-Analysen: → siehe Seite 3.

Alle **Primäranalysen** dieser sechs Meta-Analysen zeigten einen positiven Therapieeffekt der Homöopathie über Placebo hinaus. Diese Therapieeffekte waren in fünf der sechs Meta-Analysen^{9,10,14-16} statistisch signifikant, in der sechsten Meta-Analyse¹² wurde die statistische Signifikanz nicht explizit erwähnt, ist aber angesichts der sonstigen veröffentlichten Daten wahrscheinlich.

Zu allen sechs Meta-Analysen wurden **Sensitivitätsanalysen** hinsichtlich der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien durchgeführt. Verwendet wurden dabei jeweils 1 bis 9 Studienqualitätsindikatoren. So entstanden insgesamt mehr als 50 Sensitivitätsanalysen. Wenn wir hier die Sensitivitätsanalysen mit jenen Qualitätsindikatoren ausklammern, die nicht

Fortsetzung S. 4

Erläuterungen zur Methodik Placebo-kontrollierter klinischer Homöopathiestudien und ihrer Meta-Analysen

Homöopathische Therapie kann individualisiert oder nicht-individualisiert erfolgen: **Individualisierte Homöopathie** umfasst eine eingehende Befragung der Patienten zur Art ihrer Krankheitssymptome, anderer Beschwerden usw., um jeweils eine dazu passende „individualisierte“ homöopathische Behandlung auszuwählen. **Nicht-individualisierte Homöopathie** erfolgt nach anderen Kriterien und erfordert weniger Zeitaufwand.

In einer **randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Homöopathiestudie** werden die Patienten durch ein spezielles Verfahren zufällig (Engl. „**random**“) an eine Behandlungs- und eine Kontrollgruppe verteilt. Durch die Zufallsverteilung sollen andere Faktoren, die zusätzlich zu der Behandlung das Studienergebnis beeinflussen könnten (z.B. Dauer und Schweregrad der zu behandelnden Erkrankung) in beiden Gruppen gleich verteilt werden. – Die Behandlungsgruppe erhält ein homöopathisches Arzneimittel (Homöopathikum), die Kontrollgruppe erhält eine **Placebo**-Substanz, die möglichst exakt gleich wie das Homöopathikum aussieht, im Munde schmeckt usw. Zweck der Placebobehandlung ist es, dass beide Patientengruppen nicht wissen sollen, welche Therapie sie erhalten, so dass eventuelle psychologische Faktoren, die das Studienergebnis beeinflussen könnten (z.B. die Erwartung einer Besserung), in beiden Gruppen gleich verteilt sind, ebenso auch sonstige Therapiekomponenten (z.B. Erhebung der Krankengeschichte, Untersuchung, Aufklärung und Beratung). Deswegen sollen möglichst nicht nur die Patienten, sondern auch die Ärzte bzw. Therapeuten und sonstige an der Datenerhebung beteiligte Personen über die Zugehörigkeit der Patienten zur Homöopathie- bzw. Placebogruppe „verblindet“ sein (**Doppelblindstudie**).

Als **klinisches Studienergebnis** werden zum Beispiel die Anzahl gebesserter Patienten oder das Ausmaß der Besserung (nach vorab festgelegten Kriterien) in den zwei Gruppen gemessen. Der **Therapieeffekt** des Homöopathikums ist der Unterschied der zwei Gruppen, d.h. das Therapieergebnis in der Homöopathiegruppe abzüglich des Ergebnisses in der Placebogruppe, nach festgelegten Berechnungsverfahren wie Subtraktion, Division usw. Das Ergebnis enthält u.a. ein Maß für die Größe des Unterschieds (Effektgröße) und ein Maß für die **statistische Signifikanz**. Ein Unterschied bzw. Therapieeffekt gilt als **signifikant**, wenn die Wahrscheinlichkeit eines statistisch zufällig vorkommenden Unterschieds weniger als 5% beträgt ($p < 0.05$). Sowohl kleinere als auch größere Prozentwerte sind möglich. In der hier vorliegenden Übersicht werden die üblichen 5% verwendet.

In **systematischen Reviews** werden die Ergebnisse aller auffindbaren Studien zu einer bestimmten Fragestellung (in unserem Fall „**randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studien zu homöopathischen Therapieverfahren bei jeglicher Erkrankung**“) zusammengestellt und bewertet.

In **Meta-Analysen** werden darüber hinaus die Ergebnisse der Einzelstudien – große und kleine Studien, Studien mit statistisch signifikanten und nichtsignifikanten Ergebnissen – zu einem quantitativen Durchschnitts-Therapieeffekt zusammengefasst, ebenfalls mit Effektgröße und Signifikanz.

In der **Primäranalyse** wird das zusammengefasste Ergebnis für alle in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien ermittelt und dargestellt.

Durch zusätzliche **Sensitivitätsanalysen** kann untersucht werden, ob der Therapieeffekt in der Untergruppe der Studien mit höherer methodischer Qualität größer ist als in der Gesamtheit der Studien, oder ähnlich oder geringer (und dann ggf. nicht mehr signifikant). Die methodische Qualität wird anhand unterschiedlicher **Qualitätsindikatoren** bewertet, z.B. bezüglich Zufallsverteilung der Patienten, Verblindung der Patienten und Ärzte, Umgang mit fehlenden Daten wegen Patientendropouts. Oft, aber nicht immer, zeigen methodisch bessere Studien geringere Effekte. Dies wird gerne so interpretiert, dass es in methodisch schlechteren Studien zu einer Überschätzung der Therapieeffekte komme. Es können aber auch andere Ursachen die gleiche Konstellation ergeben, z.B. bessere Therapieergebnisse durch erfahrenere Homöopathen in den „schlechteren Studien“ oder umgekehrt. Außerdem kann die Einschränkung der analysierten Studien auf solche mit höherer Qualität andere Änderungen bewirken, die ebenfalls das Ergebnis verändern, z.B. in den vorliegenden Meta-Analysen eine Änderung des Indikationsspektrums.¹³ Deshalb sind Ergebnisse von methodisch besseren Studien nicht notwendigerweise „korrekter“ als die Ergebnisse von Studien, die weniger Qualitätskriterien erfüllen, und man sollte immer die Ergebnisse der Primäranalyse mit berücksichtigen.

empfohlen werden (Korrekturverfahren aufgrund von Funnel-Plot-Diagnostik^{17,18}, Beschränkung auf Studien mit einer bestimmten Dropout-Rate¹⁹) oder bei denen ein Qualitätsindikator wiederholt schrittweise geändert wird, ohne dass zugleich ein Wechsel von statistischer Signifikanz zu Nicht-Signifikanz oder umgekehrt erfolgt, bleiben 19 Sensitivitätsanalysen.

Bei 7 dieser 19 Sensitivitätsanalysen^{5,10,11} war jeweils nur ein einziger Qualitätsindikator verwendet worden; alle 7 zeigten einen signifikanten positiven Therapieeffekt der Homöopathie über Placebo hinaus.

Bei 12 dieser 19 Sensitivitätsanalysen waren jeweils mehrere Qualitätsindikatoren verwendet worden. Alle 12 Analysen zeigten einen positiven Therapieeffekt der Homöopathie über Placebo hinaus, und zwar 9mal statistisch signifikant^{10,11,13,15,16} und 3mal nicht signifikant.^{11,14,16}

- 3 dieser 12 Sensitivitätsanalysen hatten eine geringe Anzahl (jeweils 3) Qualitätsindikatoren. 9 dieser 12 Analysen verwendeten eine hohe Anzahl (7 oder 9) Qualitätsindikatoren; in diesen 9 Analysen war der Therapieeffekt 7mal signifikant^{10,11,15,16} und 2mal nicht signifikant.^{11,16}
- 4 dieser 12 Sensitivitätsanalysen hatten besonders strikte Qualitätsindikatoren. 3mal war der Therapieeffekt signifikant,^{10,11} 1mal war er nicht signifikant.¹¹
- 8 dieser 12 Sensitivitätsanalysen gehören zu vier Meta-Analysen aus dem Zeitraum 1996-2008,⁸⁻¹⁴ 4 der Analysen gehören zu zwei Meta-Analysen aus dem Zeitraum von 2017-2019.^{15,16} In diesen 21 Jahren gab es eine beachtliche Entwicklung der methodischen Standards für Meta-Analysen. Sie betreffen auch andere Aspekte als die Qualitätsindikatoren. Die zwei jüngsten Meta-Analysen (Mathie 2014 und 2017^{15,16}) wurden unter Befolgung neuerer Qualitätsstandards durchgeführt: vorab definiertes Studienprotokoll; Qualitätsbewertung der Studien nach dem Cochrane "Risk-of-Bias"-Instrument; vorab definierte Zielparameter nach WHO-Empfehlungen; Berichterstattung gemäß der PRISMA-Richtlinien. In den 4 Sensitivitätsanalysen aus diesen zwei Meta-Analysen war der Therapieeffekt 3mal statistisch signifikant^{15,16} und einmal nicht signifikant.¹⁶

Zusammenfassung: Meta-Analysen von Placebo-kontrollierten Homöopathiestudien zu jeglicher Indikation zeigen positive Therapieeffekte der Homöopathie über Placebo hinaus (6 von 6 Meta-Analysen), die statistisch signifikant sind (explizit 5 von 6, wahrscheinlich 6 von 6 Meta-Analysen). Bei Beschränkung der Meta-Analysen auf Studien mit höherer methodischer Qualität sind die positiven Therapieeffekte weiterhin überwiegend signifikant (16 von 19 Sensitivitätsanalysen), auch bei Analysen mit einer hohen Anzahl von Qualitätsindikatoren (7 von 9 Analysen), mit besonders strikten Kriterien (3 von 4 Analysen) und nach den neueren, verbesserten Standards (3 von 4 Analysen).

3. Zu „Gefahren“ der Homöopathie

„Einige betonen das gesundheitliche Risiko der verspäteten Behandlung durch Symptomverschleppung, wenn Homöopathika bei gefährlichen bzw. chronischen Erkrankungen anstatt eines Medikaments mit pharmazeutischen Wirkstoffen eingenommen werden.“

Diese Aussage beruht auf spekulativen Behauptungen ohne Evidenzgrundlage, sie ist von daher irreführend.

Allgemein gilt: Es gibt in der Medizin ärztliche Kunstfehler, auch ist die Compliance der Patienten nicht immer optimal. Dass erforderliche Therapien bisweilen nicht in Anspruch genommen werden, ist ein Allgemeinproblem in der Medizin. Ob dieses Problem häufiger vorkommt, wenn „Homöopathika ... eingenommen werden“, ist eine empirische Frage, weswegen statt bloßer Mutmaßungen ein kritischer

Blick auf die tatsächliche Evidenzlage und hierbei letztlich auf vergleichende Studien zur Behandlungspraxis erforderlich ist.

Zu dem speziellen Thema der verspäteten Behandlung bzw. Symptomverschleppung gibt es **ein systematisches Review zu Fallberichten und Fallserien**. Es konnten in der Weltliteratur 8 Publikationen zu insgesamt 16 Patienten gefunden werden. Laut der Autoren seien bei diesen Patienten durch die Anwendung von Homöopathie statt konventioneller Medizin verschiedenste Komplikationen verursacht worden.²⁰ Die gesicherte Datenlage ist allerdings anders. Wir haben die Originalpublikationen dieses Reviews überprüft: Nur in einem einzigen (!) der 16 Fälle konnte bestätigt werden, dass bei Einnahme von Homöopathika und Nichtanwendung eines indizierten Medikaments Komplikationen aufgetreten sind (Nichtanwendung von früher schlecht vertragenen Malariaprophylaktika bei Reise in Gegend mit endemischer Malaria, gefolgt durch Malaria – wobei die Nichtanwendung von Malariaprophylaxe auch völlig unabhängig von Homöopathie ein Problem in der Reisemedizin sein kann^{21,22}).

Bei den anderen 15 Patienten: 6mal eindeutig überhaupt keine homöopathische Behandlung bzw. überhaupt keine Nicht-Inanspruchnahme konventioneller Therapie; 4mal mit großer Wahrscheinlichkeit überhaupt keine homöopathische Behandlung bzw. keine Komplikationen wegen fehlender wirksamer Behandlung, sondern wegen Eliminationsdiät von Säuglingen; 5mal ungesichert, ob die angebliche Behandlung durch „Homöopathen“ eine tatsächliche homöopathische Behandlung beinhaltete.

In **vergleichenden Studien von homöopathischer und konventioneller Therapie bzw. Placebo** (verschiedene Indikationen: randomisierte Studien²³⁻²⁵, Beobachtungsstudien²⁶⁻³³) waren Nebenwirkungen bzw. Komplikationen unter Homöopathie vergleichbar häufig^{23-26,28,30-33} oder signifikant seltener (^{27,29} + Erwachsene in²⁸) als unter konventioneller Therapie bzw. Placebo.

Fazit und Kommentar

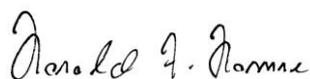
Die drei hier untersuchten Aussagen

- es sei eine Wirkung sogenannter Potenzierung nicht nachweisbar,
- es sei die fehlende Wirksamkeit homöopathischer Verfahren über Placebo hinaus mehrfach dargelegt,
- es bestehe durch homöopathische Behandlungen das gesundheitliche Risiko einer verspäteten Behandlung durch Symptomverschleppung,

sind wissenschaftlich falsche bzw. irreführende Aussagen über ein komplementärmedizinisches Therapieverfahren. Die entsprechenden Fakten wurden oben dargestellt.

Auffällig ist die Diskrepanz: Diese Aussagen sollen ein „*Bekenntnis zu einer auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierenden Gesundheitspolitik*“ sein, es wird aber die tatsächliche Datenlage ignoriert und es werden lediglich ungeprüfte populäre Meinungsäußerungen übernommen.

Freiburg, 8. November 2019



Dr. med. Harald J. Hamre



Dr. med. Helmut Kiene

Literatur

1. Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weissshuhn TE, Baumgartner S, Willich SN. The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies - a systematic review of the literature. *Complement Ther Med* 2007; **15**(2): 128-38.
2. Endler P, Thieves K, Reich C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond 10(-23): a bibliometric study. *Homeopathy* 2010; **99**(1): 25-36.
3. Baumgartner S. Stand der Grundlagenforschung in der Homeopathie. Der aktuelle Stand der Forschung zur Homöopathie: Versorgungsforschung, randomisierte kontrollierte klinische Studien, Meta-Analysen, Grundlagenforschung. Köthen (Anhalt): Wissenschaftliche Gesellschaft für Homöopathie; 2016: 43-50.
4. Harrer B. Replication of an experiment on extremely diluted thyroxine and highland amphibians. *Homeopathy* 2013; **102**(1): 25-30.
5. Majewsky V, Scherr C, Arlt SP, et al. Reproducibility of effects of homeopathically potentised gibberellic acid on the growth of *Lemna gibba* L. in a randomised and blinded bioassay. *Homeopathy* 2014; **103**(2): 113-26.
6. Jäger T, Wurtenberger S, Baumgartner S. Effects of homeopathic preparations of *Mercurius corrosivus* on the growth rate of severely mercury-stressed duckweed *Lemna gibba* L. *Homeopathy* 2019; **108**(2): 128-38.
7. Doesburg P, Andersen JO, Scherr C, Baumgartner S. Empirical investigation of preparations produced according to the European Pharmacopoeia monograph 1038. *Eur J Pharm Sci* 2019; **137**: 104987.
8. Boissel JP, Cucherat M, Haugh M, Gauthier E. Critical literature review on the effectiveness of homoeopathy: overview of data from homoeopathic medicine trials. Homoeopathic Medicine Research Group, Report of the Commission of the European Communities, Directorate-General XII – Science, Research and Development, Directorate E – RTD Actions: Life Sciences and Technologies – Medical Research. Brussels; 1996: 195-210.
9. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; **56**(1): 27-33.
10. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997; **350**: 834-43.
11. Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 1999; **52**(7): 631-6.
12. Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; **366**(9487): 726-32.
13. Lütke R, Rutten AL. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol* 2008; **61**(12): 1197-204.
14. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med* 1998; **4**(4): 371-88.
15. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014; **3**: 142.
16. Mathie RT, Ramparsad N, Legg LA, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017; **6**(1): 63.
17. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001; **323**(7304): 101-5.
18. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ* 2006; **333**(7568): 597-600.

19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., editors. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. 2. ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.
20. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract* 2012; **66**(12): 1178-88.
21. Kwon HY, Lee H, Im JH, et al. Determinants of compliance of travelers with vaccination and malaria prophylaxis at a travel clinic. *J Korean Med Sci* 2019; **34**(33): e217.
22. Rodrigues KMP, Costa A, Santoro-Lopes G. Adherence to malaria prophylaxis among travelers from a middle-income country. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019; **52**: e20190014.
23. Stub T, Musial F, Kristoffersen AA, Alraek T, Liu J. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2016; **26**: 146-63.
24. Frass M, Friehs H, Thallinger C, et al. Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients - A pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2015; **23**(3): 309-17.
25. Macias-Cortes EC, Llanes-Gonzalez L, Aguilar-Faisal L, Asbun-Bojalil J. Individualized homeopathic treatment and fluoxetine for moderate to severe depression in peri- and postmenopausal women (HOMDEP-MENOP study): a randomized, double-dummy, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2015; **10**(3): e0118440.
26. Friese KH, Kruse S, Ludtke R, Moeller H. The homoeopathic treatment of otitis media in children - comparisons with conventional therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; **35**(7): 296-301.
27. Riley D, Fischer M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Altern Complement Med* 2001; **7**(2): 149-59.
28. Haidvogel M, Riley DS, Heger M, et al. Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: a comparative study on outcome in the primary care setting. *BMC Complement Altern Med* 2007; **7**: 7.
29. Schneider C, Schneider B, Hanisch J, van Haselen R. The role of a homoeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med* 2008; **16**(1): 22-7.
30. Witt CM, Ludtke R, Willich SN. Homeopathic treatment of children with atopic eczema: a prospective observational study with two years follow-up. *Acta Derm Venereol* 2009; **89**(2): 182-3.
31. Pomposelli R, Piasere V, Andreoni C, et al. Observational study of homeopathic and conventional therapies in patients with diabetic polyneuropathy. *Homeopathy* 2009; **98**(1): 17-25.
32. Roll S, Reinhold T, Pach D, et al. Comparative effectiveness of homoeopathic vs. conventional therapy in usual care of atopic eczema in children: long-term medical and economic outcomes. *PLoS One* 2013; **8**(1): e54973.
33. Rossignol M, Begaud B, Engel P, et al. Impact of physician preferences for homeopathic or conventional medicines on patients with musculoskeletal disorders: results from the EPI3-MSD cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**(10): 1093-101.