

Contra – Pro: Homöopathie-Studiendiskussion an der Medizinischen Universität Wien HOMÖOPATHIE STUDIEN BESTÄTIGT

Beim Wort Homöopathie gehen die Emotionen hoch. Daher wurde erstmals an der MedUniWien eine wissenschaftliche Diskussion zu 5 Studien aus dem Bereich Homöopathie durchgeführt. Diskutiert haben Dr. Norbert Aust und ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Frass.

An der Medizinischen Universität Wien fand am 29. März 2017 eine dreistündige Diskussion über zwei Metaanalysen sowie drei klinische Studien aus dem Bereich Homöopathie zwischen Dr. Norbert Aust und ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Frass statt. Die Auswahl der fünf Studien oblag Dr. Aust. Nach einem anfänglichen Statement wurden die fünf Studien jeweils kurz vorgestellt, dabei wurde zunächst der Contra- und dann der Pro-Standpunkt erläutert.

Skeptiker der Homöopathie

Dr.-Ing. Norbert Aust, studierter Maschinenbauer in Pension, Spezialist für Vakuumpumpen und Kompressoren sowie Inhaber des Blogs „Beweisaufnahme in Sachen Homöopathie“ und Initiator des „Informationsnetzwerk Homöopathie“ sieht die Sache anders.

Befürworter der Homöopathie

Prof. Michael Frass, Internist und Internistischer Intensivmediziner, hat deshalb zu einer Diskussionsveranstaltung an der Medizinischen Universität Wien (MUW) eingeladen. Die dreistündige Veranstaltung war keine der üblichen allgemeinen „Homöopathiediskussionen“, sondern ein Disput über fünf Studien auf höchstem Niveau.

Shang Studie 2005 (1)

Die Diskussion begann mit der Kritik von Frass, dass die Studie nicht, wie im Titel behauptet, vergleichend gewesen sei, sondern dass konventionelle Medizin und Homöopathie getrennt voneinander evaluiert worden sind. Die für 220 homöopathische und konventionelle Studien geplante Meta-Analyse hatte bei beiden Methoden positive Wirkungen gefunden. Verblüffenderweise sind zu diesem Hauptzielkriterium keine Odds Ratios in der Publikation zu finden. Erst nach Ausschluss von 94% der eingeschlossenen Studien ergab sich ein negatives Ergebnis für die Homöopathie, das durch Analysen der Studiendaten widerlegt wurde. Die Überlegung zur Reduktion auf 8 Studien in der Homöopathie und 6 Studien in der konventionellen Medizin ist in der Methodik nicht erwähnt, so dass es sich hier um eine nachträglich durchgeführte Berechnung (sogenannte „Post hoc Hypothese“) handelt, was eben schon vorher im Protokoll festgelegt und danach als solche deklariert hätte werden müssen. Die Studie sei zwar sehr gut durchgeführt, jedoch falsch interpretiert worden. Tatsächlich besteht eine Wirksamkeit sowohl für die konventionelle als auch für die homöopathische Medizin, dies zeigt sich schon ganz einfach bei den Funnel-Plots für die jeweils 110 Studien. Frass war auch über die Ablehnung seines damaligen Letters gemeinsam mit Prof. Dr. Ernst Schuster, Biometriker an der MUW, an Lancet verwundert, strotzte diese Ablehnung doch von mehreren Merkwürdigkeiten.

Danach versuchte Aust, kleine Kritikpunkte der Lancet-Studie zu widerlegen ohne auf die großen Kritikpunkte einzugehen. Er wies darauf hin, dass *larger trials* als Studien definiert

wurden, deren Standardfehler innerhalb der kleinsten Quartile liegt. Dieses Kriterium wurde von den Studienautoren willkürlich festgelegt. *Post hoc* meint aber nicht „willkürlich“, wie von Aust verwendet, sondern ein statistisches Testverfahren. Diese Hinweise ändern nichts an der Grundproblematik, nämlich dass sowohl konventionelle Medizin als auch Homöopathie in dieser Studie eine über den Placeboeffekt hinausgehende Wirksamkeit gezeigt haben.

Mathie Metaanalyse (2)

Bezüglich der Metaanalyse von Mathie et al. 2014, sprach Aust von mehreren Unzulänglichkeiten der Studie: Die Autoren sind ohne Zweifel Vertreter der Homöopathie; Studieninhalte werden einfach umgedeutet und sehr eigenwillig bewertet, was dazu führt, dass kritische Studien nicht im vorderen Feld der hochwertigen Arbeiten zu liegen kommen; die besten Studien sind in der überwiegenden Mehrzahl nur Pilotstudien, die per se keinen zuverlässigen Nachweis darstellen können; zwei von den drei Studien, die als ‚zuverlässige Evidenz‘ bewertet wurden, enthalten nur statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Aust erscheint auch der Ausschluss von z.B. der Kopfwehstudie von Walach et al. Unbegründet, Mathie hat andere Zielkriterien als die Autoren verlangt, die in der Arbeit jedoch nicht zu finden sind. Das vermeintlich positive Ergebnis kommt durch das Zusammenwerfen von Studien zustande, die völlig verschiedene Beschwerden betreffen.

Frass konstatierte, dass die Expertise in einem Fach keine Kontraindikation zur Durchführung einer Studie oder Metaanalyse darstellt, vor allem, da die Autoren diesen Bezug ja klar definiert haben; die Verwendung von anderen als von den jeweiligen Studien-Autoren angegebenen Zielkriterien ist eine legitime von Cochrane angewandte Technik; bezüglich Pilotstudien wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt und dabei unter anderem auch überprüft, ob Pilotstudien andere Ergebnisse aufweisen als Nicht-Pilotstudien, wobei sich kein Unterschied zeigte; die gemeinsame Verwendung mehrerer Studien zur biometrischen Ermittlung dient ja dazu, die geringen Fallzahlen der Einzelstudien zu kompensieren; die Metaanalyse dient dazu, die Homöopathie nicht in einzelnen Krankheitsbildern sondern in ihrer Gesamtheit zu untersuchen, daher werden unterschiedliche Studien zusammen genommen. Insgesamt ist die Mathie-Studie laut Frass viel zu streng durchgeführt worden: eine Studie wurde deswegen nicht als „verlässlich“ klassifiziert, weil nicht dokumentiert war, dass der Tod der Patienten von unabhängigen Personen festgestellt worden war. Die Mathie Metaanalyse ist zwar positiv für die Homöopathie aber viel zu streng durchgeführt worden.

Homöopathie bei PatientInnen mit fortgeschrittenen Tumoren (3-6)

Als nächstes wurde die Studie von Gärtner und Gleiss verhandelt. Diese retro-spektive Studie zeigte einen Überlebensvorteil für additive Homöopathie bei PatientInnen mit fortgeschrittenen Tumoren. **(3)** Dr. Aust hatte schon vor längerer Zeit folgende Einwände:

Der Beginn der homöopathischen Therapie sei zum Teil erst nach dem Tod der PatientInnen erfolgt; PatientInnen wurden zum Teil erst nach Überschreiten des Medians für die erwartete Überlebenszeit behandelt, eine Behandlung zu diesem Zeitpunkt sei somit sinnlos; anstelle der Überlebenszeiten aus der Literatur hätten Daten der MUW zum Vergleich herangezogen werden sollen; es wurden PatientInnen nicht berücksichtigt, die vor dem Eintritt in den Beobachtungszeitraum verstorben sind: „Offensichtlich das sehr

wahrscheinliche Auftreten eines möglicherweise substantiellen „Immortal Time Bias“ nicht bedenkend, vergleichen die Autoren jährliche Überlebensraten und mediane Überlebenszeit der aktiven Behandlungsgruppe mit nicht homöopathisch behandelten Kontrollen auf Basis deren 1. Diagnose und 1. Therapie. Die Differenz der Zeit zwischen 1. Diagnose und 1. Therapie bei den homöopathisch unbehandelten Kontrollen ist unbekannt aber wahrscheinlich sehr klein im Vergleich zur medianen Überlebenszeit, diese Verzögerung dürfte von geringerem Einfluss sein.“ Dieses Problem des sogenannten „Immortal Time Bias“ oder „Delayed Entry“ hat Dr. Aust als Replik auf den Artikel von Gaertner veröffentlicht. **(4)**

Frass nahm zu den Punkten folgendermaßen Stellung: Es stimmt naturgemäß nicht, dass Patientinnen erst nach ihrem Tod homöopathisch behandelt worden sind, es wurde lediglich fälschlicherweise in der Tabelle 3 auch bei PatientInnen mit metastasiertem Nierenkarzinom (mRCC) und metastasiertem Sarkom (mSARC) „Zeit von der Diagnose bis zur homöopathischen Behandlung“ angegeben, anstatt „Zeit von der Diagnose der Metastasierung bis zur homöopathischen Behandlung“; betreffend Behandlung nach dem Median heißt ja nicht, dass PatientInnen nicht länger leben können und Homöopathie nicht doch noch einen Einfluss haben kann; der berechtigte Einwand der fehlenden Daten der MUW konnte inzwischen behoben werden, diese Daten sind nunmehr in der Short Communication von DI Dr. Andreas Gleiss, Biometriker an der MUW, enthalten; da zudem bei Erstellung der Arbeit 14 PatientInnen noch gelebt haben, wurden diese nunmehr in einer Neuberechnung mit aktualisierten Sterbedaten berücksichtigt.

Frass bestätigte, dass das „Immortal Time Bias“ tatsächlich nicht berücksichtigt worden war. Diesbezüglich hat Dr. Gleiss anhand des Landmark Modells **(5)** eine Neuberechnung durchgeführt. In seiner Short communication **(6)** wurde das „Immortal Time Bias“ durch adäquate statistische Methoden berücksichtigt. Bei dieser Methode für verschiedene Landmark-Zeiten wurden nur PatientInnen inkludiert, deren Überleben oder Zensierungsdatum jenseits der Landmark liegt und PatientInnen mit Beginn der homöopathischen Therapie nach der Landmark wurden als KontrollpatientInnen gezählt um eine strenge Auswertung zu garantieren. Für jede Landmark wurde ein Cox proportional-hazards Modell gerechnet mit Alter und Geschlecht als Adjustierungs-Variablen und dem Stadium-spezifischen Tumor-Typ als Stratifizierungsfaktor (die proportional-hazards Annahme wurde anhand von Residuen-Plots überprüft). Dabei zeigte sich, dass PatientInnen, die bis zum Zeitpunkt von 6 oder 12 Monaten noch am Leben waren einen Überlebensvorteil genießen, wenn sie eine homöopathische Therapie vor der jeweiligen Landmark in Anspruch genommen haben, unabhängig davon, ob per-protocol oder per intention to-treat ausgewertet wurde. Bei 6 Monaten betrug das Sterberisiko ein Drittel (0,35) bei Homöopathie- vs. KontrollpatientInnen. Die Limitationen sind die retrospektive Auswertung sowie eine fehlende Randomisierung; weiters nicht berücksichtigte mögliche Confounding factors so wie z.B. sozio-ökonomische Faktoren: Bildung, Intelligenz, Geschlecht, Einkommen, "offene Einstellung" zur Homöopathie, die sowohl "Gang zum Homöopathen" als auch Überleben günstig beeinflussen könnten, auch ein aktiver Umgang mit der Krankheit. Zusammenfassend führt die Nachberechnung zu ähnlichen Ergebnissen wie die ursprüngliche Berechnung, nämlich einer verlängerten Überlebenszeit bei PatientInnen mit fortgeschrittenen schweren Tumoren.

Kalium bichromicum bei trachealen Hypersekretionen (7)

Die in Chest erschienene Arbeit untersuchte den Einfluss von Kalium bichromicum auf zähe, fadenziehende tracheale Sekretionen bei IntensivpatientInnen mit COPD und Nikotinabusus. **(7)** Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der Sekretionen mit konsekutiv rascherer Extubation sowie Entlassung von der Intensivstation.

Aust bemängelte, dass der Zustand vor Krankenhausaufenthalt unterschiedlich war, da mehr PatientInnen in der Placebogruppe eine Sauerstoffbehandlung bekamen. Das wichtigste Argument gegen die Studie war für Dr. Aust, dass in der Publikation die gemessenen Sekretmengen in drei Klassen eingeteilt worden waren. Durch nahe beieinander liegende Werte wäre dadurch eine Verzerrung möglich. Zudem wies er darauf hin, dass aus seiner Sicht die Zeit der Absaugung zu kurz gewählt worden sei und dadurch Verschiebungen beim zeitlichen Ablauf der Absaugung möglich gewesen seien. Zudem fehlt Aust der Erkenntnisgewinn aus der Studie.

Frass entgegnete, dass die Sauerstoffbehandlung zwischen den Gruppen nicht signifikant differierte. Zudem wurde eine Berechnung nach Ausschluss der PatientInnen mit Sauerstoffbehandlung und Heimrespiratortherapie durchgeführt, auch hier zeigten sich dieselben Ergebnisse. Die nicht-invasive Heimbeatmungsbehandlung war bei jeweils einem Patienten pro Gruppe notwendig und somit auch nicht unterschiedlich. Bezüglich Klassifikation stellte Frass fest, dass diese von einem akademischen Statistiker (= kein Homöopath) der MUW vorgeschlagen worden war. Es ist nicht unüblich, Daten in Gruppen zu kategorisieren. Erfreulicherweise zeigte sich auch nach Berechnung mit Absolutzahlen der Sekretmengen dasselbe Ergebnis wie bei Klassifikation. Auch hier war es bei der Homöopathiegruppe im Vergleich zur Placebogruppe innerhalb von 2 Tagen zu einer signifikanten Reduktion der Menge an trachealem Sekret gekommen. Selbst bei Berechnung der Unterschiede mittels Wilcoxon Rangsummen-Tests (= Mann-Whitney U-Test) sowohl per protocol als auch bei intention-to-treat waren die Ergebnisse konsistent ($p < 0,001$). - Auch in der 2-Weg-ANOVA, in der der Gruppenunterschied nach Langzeitsauerstoffbehandlung adjustiert wurde, war der Gruppeneffekt statistisch signifikant ($p < 0,001$). Wenn alle PatientInnen mit Langzeitsauerstoffbehandlung und Heimrespiratorbehandlung weggelassen wurden, dann ergab ein Wilcoxon Rangsummen-Test ebenfalls $p < 0,001$. Es bestand also keine Verzerrung der Daten durch die Klassifizierung, ob Absolutwerte oder Klassifizierung: Das Ergebnis ist das Gleiche. – Zur Methodik der Absaugungen bemerkte Frass, dass diese durch die drei ersten Messungen am Tag 2 klar definiert und daher keine willkürliche Auswahl gewesen sei. Bei allen PatientInnen erfolgten die ersten drei Absaugungen in einem Zeitraum von 12 Stunden. Auch hier besteht also kein Unterschied zwischen den Gruppen. Auch war die Anzahl der Absaugungen pro Tag nicht statistisch signifikant unterschiedlich, so dass hier kein Bias besteht. Auch wenn man ganzen Tag herangezogen hätte, wären die Ergebnisse nicht anders ausgefallen. – Der Erkenntnisgewinn besteht darin, dass ein PatientInnentag an der Intensivstation (konservativ gerechnet) mindestens € 1.500 bis 2.000 kostet und somit deutlich höher als an der Normalstation ist. Durch eine frühzeitige Entlassung entsteht eine große Ersparnis, die in Zeiten der Finanzknappheit der Krankenkassen nicht zu vernachlässigen ist.

Homöopathie bei schwerster Sepsis (8)

Bei der Studie von Frass et al. **(8)** zum Einfluss einer additiven homöopathischen Behandlung bei PatientInnen mit schwerster Sepsis wies Aust auf die nicht ausreichende Angabe der

Diagnosen sowie der Vorerkrankungen hin. Seiner Meinung nach wäre es möglich, dass die PatientInnen sowohl eine leichte als auch eine schwere Sepsis gehabt haben könnten. Auch die Zahl der PatientInnen erschien Aust zu gering.

Frass widersprach, dass die Diagnosen nicht ausreichend dargestellt worden wären. Er zeigte folgende Tabelle zusätzlich zu den publizierten Daten:

Per Protocol: Homöopathiegruppe vs. Placebogruppe

Pulmonale Infektion	27	28
Abdominelle Infektion	4	5
Harnwegsinfektion	2	1

Intention-to-treat:

Pulmonale Infektion	29	29
Abdominelle Infektion	4	5
Harnwegsinfektion	2	1

Auch die Tumor-Vorerkrankungen sind nicht unterschiedlich:

Homöopathiegruppe vs. Placebogruppe

Brustkrebspatientinnen	6	6
Kolonkarzinom	5	6
Bronchuskarzinom	1	1

Zudem sind die Stadien der Tumoren vergleichbar. Zwei Wochen vor Aufnahme und während des Aufenthaltes an der Intensivstation erfolgten weder eine Operation noch eine Chemotherapie. Beide Gruppen sind somit vergleichbar.

Bezüglich Schweregrades der Sepsis widersprach Frass heftig: die StudienpatientInnen hatten alle eine schwere Sepsis wobei neben dem Nachweis einer Infektion mindestens 3 (statt üblicherweise 2) Sepsiskriterien sowie mindestens 2 (statt üblicherweise 1) Organdysfunktionen vorgelegen haben. Damit ist eindeutig, dass die Kriterien einer schweren Sepsis sogar übererfüllt gewesen sind.

Betreff Zahl der StudienteilnehmerInnen wies Frass darauf hin, dass nach dem Statement eines akademischen Biometrikers eine sauber durchgeführte kleine Studie mindestens ebenso wertvoll wie eine große Studie ist. Unabhängig von der Auswertung mittels Kruskal-Wallis oder Chi-Quadrattests und per-protocol oder intention-to-treat waren die Ergebnisse statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Diskussion:

Die 2 Metaanalysen **(1, 2)** sprechen für eine Wirksamkeit der Homöopathie die über die eines Placebo hinausgeht. Insbesondere die Shang-Arbeit, verfasst von AutorInnen, die der Homöopathie sehr kritisch gegenüber stehen, zeigt nach Ergänzung der fehlenden Odds-rations ein klare Wirksamkeit der homöopathischen Methode, ein Ergebnis, das mit der

Untersuchung von konventionellen Studien übereinstimmt. Die Mathiestudie ist ebenso positiv für die Homöopathie, nach Ansicht von Frass aber viel zu streng angelegt.

Bezüglich der retrospektiven Untersuchung von PatientInnen mit weit fortgeschrittenen Tumoren **(3)** ist nach berechtigter Kritik durch Dr. Aust **(4)** eine Neuberechnung mittels Landmarkmodells **(5)** erfolgt, dabei zeigte sich wieder ein Ergebnis, das für den sinnvollen Einsatz der additiven Homöopathie bei KrebspatientInnen bis zu 12 Monaten nach Diagnosestellung spricht **(6)**.

Die Studie über den Einfluss von Kalium bichromicum auf zähe tracheale Sekretionen **(7)** ergibt unabhängig von der Auswertung mittels Absolutmengen der Sekrete oder der Einteilung nach Klassifikation sowohl per intention-to-treat oder per protocol ein klar positives Ergebnis zugunsten der Homöopathie.

Bei der Sepsisstudie **(8)** konnte der Einwand, dass es sich um eine Mischung von leichten und schweren SepsispatientInnen gehandelt hätte, ausgeräumt werden. Auch hier zeigt die Auswertung per intention-to-treat oder per protocol das gleich signifikante Ergebnis.

Fazit der Diskussion:

Sämtliche diskutierten zwei Metaanalysen **(1, 2)** als auch drei klinische Studien **(6-8)** sprechen dafür, dass Homöopathie mehr kann als Placebo. Die Einwände von Dr. Aust konnten alle wissenschaftlich widerlegt werden. Dass die Wirksamkeit des Placebo selbst nicht unumstritten ist, war ein zusätzlicher Aspekt der Diskussion.

Dr. Aust ist der mit Abstand profilierteste und am besten informierte Homöopathiekritiker. Zudem möchte ich seine hochstehende Art der Diskussion besonders hervorheben. Aber auch seine Einwände konnten ausnahmslos wissenschaftlich entkräftet werden. Somit steht fest, dass die diskutierten Studien in ihrer Aussagekraft bestätigt werden konnten.

Quellenangaben:

(1) Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M.. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. Lancet 2005;366:726-732

(2) Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JR, Ford I. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: Systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2014 Dec 6;3:142. doi: 10.1186/2046-4053-3-142. Review.

(3) Gaertner K, Müllner M, Friehs H, Schuster E, Marosi C, Muchitsch I, Frass M, Kaye AD. Additive homeopathy in cancer patients: Retrospective survival data from a homeopathic outpatient unit at the Medical University of Vienna. Complement Ther Med. 2014 Apr;22(2):320-32. doi: 10.1016/j.ctim.2013.12.014. Epub 2014 Jan 8.

(4) Aust N. Prolonged lifetime by adjunct homeopathy in cancer patients-A case of immortal time bias. Complement Ther Med. 2016 Feb;24:80. doi: 10.1016/j.ctim.2015.12.011. Epub 2015 Dec 30.

(5) Bernasconi DP, Rebora P, Iacobelli S, Valsecchi MG, Antolini L. Survival probabilities with time-dependent treatment indicator: Quantities and non-parametric estimators *Statistics in Medicine* 2016; 35:1032-1048

(6) Gleiss A, Frass M, Gaertner K. Re-analysis of survival data of cancer patients utilizing additive homeopathy. *Complement Ther Med* 2016 Aug;27:65-7. doi: 10.1016/j.ctim.2016.06.001. Epub 2016 Jun 7

(7) Frass M, Dielacher C, Linkesch M, Endler C, Muchitsch I, Schuster E, Kaye A. Influence of potassium dichromate on tracheal secretions in critically ill patients. *Chest* 2005;127:936-41

(8) Frass M, Linkesch M, Banyai S, Resch G, Dielacher C, Lobl T, Endler C, Haidvogel M, Muchitsch I, Schuster E. Adjunctive homeopathic treatment in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in an intensive care unit. *Homeopathy* 2005; 94:75-80