

Frass M, Lechleitner P, Gründling C, Pirker C, Grasmuk-Siegl E, Domayer J, Hochmair M, Gaertner K, Duscheck C, Muchitsch I, Marosi C, Schumacher M, Zöchbauer-Müller S, Manchanda RK, Schrott A, Burghuber O. Homeopathic Treatment as an Add-On Therapy May Improve Quality of Life and Prolong Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Three-Arm, Multicenter Study. *Oncologist* 2020;25:e1930-e1955. doi: 10.1002/onco.13548. Epub 2020 Nov 7.)

Hier folgt eine Zusammenfassung der wichtigsten Punkte in Kürze gefolgt von einer detaillierteren Stellungnahme, weshalb die Arbeit so außergewöhnlich robust und valide ist. Jede Fälschung, Erfindung oder Manipulation der Daten kann daher ausgeschlossen werden:

- 1) Die Studie wurde durch den planenden Statistiker mit Hilfe des computergestützten Randomisierungsprogramms "Randomizer" der Medizinischen Universität Graz begleitet und überwacht. Dieses Programm schreibt automatisch ein Protokoll (= Audit Trail), so dass jeder Ein- oder Ausschlussvorgang protokolliert worden ist. Der nachträgliche Ausschluss ("post-hoc exclusion") ist daher nicht möglich, da jeder Schritt überwacht worden ist.
- 2) Die Großteils nicht Homöopathie-affinen AutorInnen hatten zu jeder Zeit Kontrolle und Einsicht in die Daten der Studie.
- 3) Die Auswertung der Studie erfolgte in einem, für eine akademische Studie außergewöhnlichen, vierstufigen Verfahren: Die Daten wurden in die fälschungssichere "Research, Documentation and Analysis" (RDA) Plattform der Medizinischen Universität Wien eingegeben, danach vom planenden Statistiker mittels aufwendigen Clearing Prozesses der Medizinischen Universität Wien an die auswertende Statistikerin weitergeleitet. Diese Quadruple-Auswertungskontrolle beweist die außerordentliche Güte der Ergebnisse.

Wir bestätigen daher die Zuverlässigkeit, Wahrhaftigkeit und Genauigkeit der Daten, die in unserem in *The Oncologist* veröffentlichten Artikel präsentiert werden.

Detailliertere Stellungnahme zu oft geäußerten Fragen:

1. Wie valide sind die Vorwürfe der Prüfkommision aus Ihrer Sicht?

MF: Zunächst darf festgehalten werden, dass es sich um ein „Final Statement“ (FS) des privaten Vereins „Österreichische Agentur für wissenschaftliche Integrität“ (ÖAWI) handelt und nicht um ein wissenschaftliches Gutachten. Der Unterschied liegt unter anderem darin, dass den AutorInnen keine Gelegenheit zur Stellungnahme nach Veröffentlichung des FS gegeben worden ist, obwohl die Bereitschaft unsererseits klar kundgegeben worden ist.

Bei einem so vorwurfsvollen Bericht würde man ein fehlerfreies FS erwarten. Nun hat aber die Kommission der ÖAWI auf Seite 2 des FS eine Chronologie der von ihr selbst durchgeführten Tätigkeiten veröffentlicht. Erstaunlicherweise finden sich darin gleich 5 (in Worten fünf!) fehlerhafte Zeitangaben, z.B.: „Re-analysis of part of the data of the Study and preliminary report on the inquiry by F. R. Rosendaal: 28 November 2022“: Dies würde bedeuten, dass die Re-Analyse 2 Monate NACH dem Abgabetermin, nämlich dem 21. September 2022, erfolgt sei. Diese 5 Zeitfehler werfen für Wissenschaftler ein bezeichnendes Licht auf das offensichtlich in großer Eile erstellte FS.

Die Kommission stellt Behauptungen auf, die sofort und mit minimalem Aufwand geklärt werden hätten können: Der Leiter der Kommission, Prof. Dr. Rosendaal, ist nach eigenen Angaben sogar persönlich in Wien gewesen ohne ein Gespräch mit den StudienautorInnen, insbesondere mit dem planenden Statistiker der Medizinischen Universität Wien (MUW) zu suchen. Am Beginn des FS wird z.B. die Behauptung aufgestellt, die AutorInnen hätten nicht von Beginn weg doppel-blind gearbeitet. Hier gibt es allerdings mehrere Kontrollmechanismen, die die Doppel-Verblindung überwachen und garantieren, bis heute leicht nachweisbar z.B. in dem weiter unten detailliert angeführten Randomisierungsprogramm oder in den umfangreichen Unterlagen der kooperierenden Apotheke. Die Kommission hat die von den StudienautorInnen an die Ethikkommission der MUW gemeldeten und von ihr akzeptierten Eingaben offensichtlich nicht berücksichtigt oder unrichtig interpretiert.

Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden doppelblind behandelt. Die Verblindungscodes wurden vom unabhängigen und nicht als Studienautor aufscheinenden Statistiker in der unten genauer erläuterten Randomisierungsplattform gespeichert, zu der die AutorInnen keinen Zugang hatten. Es hätten daher keine PatientInnen unbemerkt aufgrund ihrer Ergebnisdaten aus dem Datensatz entfernt werden können: Alle Ein- und Ausschlussereignisse sind ja automatisiert protokolliert und im Audit Trail bis heute nachvollziehbar registriert.

Aufgrund der Aufrechterhaltung der Verblindung bis zur eigentlichen statistischen Analyse durch eine zweite, bis dahin unbeteiligte Statistikerin wäre eine selektive Datenmanipulation innerhalb des einen oder anderen Studienarms nicht möglich gewesen. Apropos Verblindung: Die Übergabe der Studienmedikation ist nicht durch die Apotheke, sondern per Post erfolgt. Dieses einzigartige Studiendesign, das eine Einflussnahme durch die Apotheke ausgeschlossen hat, ist ein weiteres außergewöhnliches Qualitätsmerkmal.

2. Konkret: Ihnen wird vorgeworfen, die Ergebnisse geschönt zu haben, indem Sie Patienten, die nicht den erhofften Krankheitsverlauf zeigten, im Nachhinein aus der Auswertung entfernt haben. Stimmt das? Wenn ja: Inwiefern? Wenn nein: Wie lassen sich die Befunde der Kommission dann erklären?

MF: Die Studie wurde durch den planenden Statistiker mit Hilfe des computergestützten Randomisierungsprogramms "Randomizer" der Medizinischen Universität Graz begleitet und überwacht. Dieses international anerkannte hochkarätige Programm schreibt automatisch ein Protokoll (= „Audit Trail“), so dass jeder Vorgang bei den StudienpatientInnen unbeeinflussbar und nachhaltig festgehalten worden ist. Daher ist der nachträgliche Ausschluss ("post-hoc exclusion"), wie von der Kommission vermutet, technisch nicht möglich, da ja jeder Schritt permanent überwacht worden ist. Lediglich der planende Statistiker hatte Einsicht in dieses Randomisierungsprogramm, es ist daher sowohl theoretisch als auch praktisch ein Eingreifen der StudienautorInnen in dieses Programm schlicht und einfach nicht möglich, womit die hohe Qualität der Studie unter Beweis gestellt ist. Der Kommission der ÖAWI ist offensichtlich dieses innovative Alleinstellungsmerkmal des Randomisierungsprogramms nicht bewusst gewesen.

Ein weiterer Beweis für die Top-Qualität: Die Auswertung der Studie erfolgte in einem, für eine akademische Studie außergewöhnlichen, vierstufigen Verfahren: Die Daten wurden in die fälschungssichere "Research, Documentation and Analysis" (RDA) Plattform der MUW eingegeben, danach vom planenden Statistiker mittels aufwendigen Clearing Prozesses von der MUW an die auswertende Statistikerin weitergeleitet. Diese außergewöhnliche Quadruple-Auswertungskontrolle beweist die Verlässlichkeit der Ergebnisse. Diese Sicherheitsprüfung gewährleistet, dass die Integrität der erfassten Daten gewahrt bleibt. Wir stellen kategorisch fest, dass es keine „selektive Löschung von Datensätzen“ gegeben hat, und unsere Behauptungen werden durch den objektiven Prüfpfad voll und ganz bestätigt.

Eine Manipulation wäre auch schwerlich machbar gewesen: Hier hätten 16 verdiente StudienautorInnen, die zu jedem Zeitpunkt die Studie überwacht haben, bei einer Fälschung mitmachen müssen. Darunter 2 Top-Wissenschaftlerinnen der MUW ohne Bezug zur Homöopathie sowie der Erstautor, der ja durch die viele Leben rettende Welterfindung des Combitube® zur Sicherung der Atemwege und zur Beatmung im Notfall in allen gängigen Textbüchern sowie in den Richtlinien der American Heart Association (AHA) sowie der Society of Anesthesiologists (ASA) international als europäisches Aushängeschild für alternative Atemwegsgeräte bekannt ist. Die durch die Kooperation zwischen konventionell und komplementär tätigen StudienautorInnen, von denen die Mehrzahl keine Affinität zur Homöopathie hat, garantierte beständige gegenseitige Kontrolle ist ein weiteres Gütesiegel für die Studienqualität.

Die Beschreibung der Überlebenskurven als unplausibel in ihrem Verlauf ist eine willkürliche Meinungsäußerung ohne wissenschaftliche Unterstützung. Im Vergleich zu anderen veröffentlichten Kaplan-Meier Überlebenskurven in Lungenkrebsstudien liegen unsere veröffentlichten Daten durchaus im erwarteten Bereich. Insbesondere die prompte Trennung der Überlebenskurven unmittelbar nach Beginn der Studie ist ein häufig beobachtetes Muster. Man kann leicht Beispiele für ähnliche Überlebenskurven wie die in unserer Studie gezeigten finden. Eintrittsdaten in die

Studie sowie das Ableben sind bekanntlich markante Daten, die fälschungssicher sind.

Der Vorwurf der Schönung respektive Fälschung von Fragebögen zur Lebensqualität lässt sich durch die Faktizität sowie durch statistisches Verständnis unmittelbar entkräften: PatientInnen haben, wie es bei schriftlichen Fragebögen immer wieder vorkommt, den einen oder anderen Punkt neu bewertet und dabei die vorige Bewertung von Hand ausgebessert. Bei über 26.000 (!) vorliegenden Daten ist dies in 90 Fällen passiert. Dass diese über verschiedene Parameter verteilten ca. 3,5 ‰ Änderungen keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben können, wird von jedem Biometriker bescheinigt. Eventuelle Datumsänderungen auf den Fragebögen sind auf das Verschieben der Untersuchungsdaten zurückzuführen, die z.B. einer Verschiebung der Chemotherapie, einer akuten Erkrankung der StudienpatientInnen, etc. geschuldet gewesen sind. Diese Fragebögen wurden vom Erstautor der Kommission unverzüglich und vollumfänglich nach deren Anforderung zur Verfügung gestellt, was wiederum beweist, dass es sich um unverfälschte Originalfragebögen gehandelt hat, die von den StudienpatientInnen ohne Einsichtnahme oder Korrektur 1:1 übernommen worden sind.

Die Kommission wirft vor, dass mehrere Patienten, die den maximalen Gesundheitszustand angaben, innerhalb weniger Monate verstorben sind, was höchst unplausibel sei. Die Wahrnehmung der Lebensqualität durch die Patienten wird jedoch durch den Prozess der Bewältigung erklärt: Eine der StudienautorInnen hat auf der Palliativstation beobachtet, dass PatientInnen selbst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ihre Situation als sehr zufriedenstellend erleben und beschreiben, offensichtlich dadurch, dass sie wohl behütet und schmerzfrei ihre letzten Lebenstage verbringen können.

Die in der Arbeit beschriebenen Ausschlusskriterien sind Standard in der onkologischen Behandlung und daher selbstverständlich von Anfang an befolgt worden. Der Ausschluss von den anfangs geplanten PatientInnen mit Glioblastom und metastasiertem Sarkom wurde der Ethikkommission der MUW wegen mangelhafter Rekrutierung gemeldet und von dieser akzeptiert. Die Änderung ist auch in der „History of Changes“ auf clinicaltrials.gov transparent festgehalten. Diese Punkte sind in der 26 Seiten umfassenden Arbeit nicht beschrieben, da sie keine Mehrinformation für die Leserschaft bedeutet hätten.

Zugute halten muss man der Kommission der ÖAWI, dass diese auf höchstem Niveau durchgeführte Studie sehr komplex gewesen ist und deshalb Adaptionen durch neue Erkenntnisse der Medizin durchlaufen hat. Diese durch die ständigen Fortschritte der konventionellen Medizin erforderlichen und von der Ethikkommission der MUW akzeptierten und damit von höchster ethischer Seite anerkannten Adaptionen sind ein weiterer Beweis für die Qualität der Studie.

Fazit: Die Kommission der ÖAWI hat sich sehr bemüht die Studie zu durchleuchten, konnte aber mangels Kommunikation mit den StudienautorInnen die Komplexität der

Studie nicht erfassen und ist daher zu nicht nachvollziehbaren Schlüssen gekommen. Das FS ist daher eine Ansammlung von nicht belastbaren Vermutungen und Verdächtigungen, die durch die Fakten leicht widerlegt werden können. Die Studie ist daher valide und bestätigt frühere Studien hinsichtlich Lebensqualität und Überleben.

PS: Oftmals berichten die PatientInnen in meiner Praxis, dass sie im Vergleich zu anderen PatientInnen mit vergleichbaren Tumoren die konventionellen Behandlungen, z.B. Chemotherapie, deutlich besser überstanden haben.

Link zur Studie: <https://doi.org/10.1002/onco.13548>

Kontakt: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Frass im Namen der StudienautorInnen

Umfängliche Literatur liegt beim Verfasser