

# Problematik randomisierter Studien in der Komplementärmedizin dargestellt am Beispiel der Misteltherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom

I. Gerhard<sup>a</sup> U. Abel<sup>b</sup> A. Loewe-Mesch<sup>a</sup> S. Huppmann<sup>a</sup> J.J. Kuehn<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Ambulanz für Naturheilkunde, Universitäts- Frauenklinik, Heidelberg

<sup>b</sup>Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim, Abt. Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg

<sup>c</sup>Lukasklinik, Arlesheim, Schweiz

## Schlüsselwörter

Mistel · Randomisation · Klinische Studie · Mammakarzinom

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Erfahrungen mit prospektiven randomisierten Studien zur Misteltherapie haben gezeigt, dass neben vielen anderen Erschwernissen ein grundsätzliches Problem immer wieder auftaucht: die Frage der Rekrutierbarkeit einer grösseren Zahl von Probanden innerhalb eines vertretbaren Zeitraums. Die meisten Studien haben mit diesem Problem zu kämpfen. Für die Misteltherapie wurde aufgrund ihrer weiten Verbreitung und grossen Beliebtheit vermutet, dass diese Problematik im Vergleich zu anderen Therapiestudien in verschärfter Form auftritt. **Fragestellung:** Rekrutier- und Randomisierbarkeit von Brustkrebspatientinnen für eine Mistelstudie. **Patienten:** In einem Zeitraum von 28 Monaten wurde jede Patientin erfasst, die wegen Verdacht auf Brustkrebs stationär in die Universitäts-Frauenklinik in Heidelberg aufgenommen wurde. **Ergebnisse:** Von 1922 operierten Patientinnen erfüllten 521 zunächst die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. 154 der 521 Patientinnen waren zur Studienteilnahme bereit. Nach vollständigem Vorliegen des Tumorstadiums und des Therapieplans für die konventionelle Behandlung mussten von den 154 Frauen sekundär 80 aus der Studie ausgeschlossen werden. Von den in der Studie verbliebenen 74 Patientinnen (48%) wären jedoch nur 29 (39%) bereit gewesen, an einer randomisierten Mistelstudie teilzunehmen. **Schlussfolgerungen:** Somit konnte die Vermutung bestätigt werden, dass die Rekrutierung für eine Randomisation bei Studien zur Misteltherapie schwieriger ist als bei Studien in der konventionellen Onkologie. Die Gründe dafür und Möglichkeiten für alternative Studienansätze werden diskutiert.

## Key Words

Mistletoe · Randomization · Clinical study · Breast cancer

## Summary

*Problems of Randomized Studies in Complementary Medicine Demonstrated in a Study on Mistletoe Treatment of Patients with Breast Cancer*

**Background:** Prospective randomized studies on mistletoe therapy repeatedly demonstrated that there is a basic problem in the matter of enrolling the appropriate number of patients within a reasonable amount of time. Most studies have to face this problem. However, recent experience suggests that this problem is more pronounced in the case of mistletoe treatment of cancer patients. **Objective:** Possibility of recruitment and randomization of breast cancer patients for a mistletoe study. **Patients:** During a period of 28 months every patient was registered who was admitted to the Gynecological Hospital of the University of Heidelberg because of suspected cancer. **Results:** Out of 1,922 patients who were operated on for breast tumor, 521 first met the inclusion and exclusion criteria. 154 out of these 521 patients agreed to take part in the study. After availability of the final results on tumor staging and the therapy plan for conventional treatment, 80 out of the 154 women had to be excluded from the study. From the remaining 74 patients (48%), however, only 29 (39%) would have agreed to take part in a randomized mistletoe study. **Conclusions:** This confirms our suspicion that the difficulties of enrolment and randomization in the case of mistletoe studies exceed those of studies conducted in conventional oncology. The reasons for this dramatic effect and the possibility of alternative study designs are discussed.

## Einleitung

Die Mistel ist eine der ältesten Heilpflanzen. Bereits im 1. Jahrhundert nach Christus beschrieb sie Plinius der Ältere in seinen botanischen Werken. Im Mittelalter wurde sie von allen grossen Heilern wertgeschätzt. Hildegard von Bingen setzte sie bei Frauenleiden ein, Paracelsus bei Epilepsie, Hieronymus Bock bei Bluthochdruck und Leberleiden. Erst Anfang des 20. Jahrhunderts machte Rudolf Steiner auf ihre Bedeutung als Krebsheilmittel aufmerksam. In Zusammenarbeit mit Ita Wegmann entstand der erste Mistelgesamtextrakt (Iscar, später Iscador®).

Die medizinisch bedeutsame Mistel, *Viscum album*, liegt in drei botanischen Untergruppen vor (Laubholz-, Kiefern- und Tannemistel), die sich in der Quantität und Qualität ihrer Inhaltsstoffe unterscheiden. Man geht heute davon aus, dass Mistellektin I für die immunmodulierende Wirkung verantwortlich ist und Viscotoxin bei der Tumorzelllyse eine Rolle spielt. Weitere Inhaltsstoffe des Gesamtextraktes und besondere Herstellungsverfahren sind an der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit beteiligt. Ein aktuelles lückenloses Update zu Wirkung und klinischer Wirksamkeit der Mistel zeigt das breite Profil auf, das bis heute erarbeitet worden ist [1, 2]. Sowohl in vitro als auch in vivo wurden Wirkungen auf das Immunsystem, die Tumorzelle und die Lebensqualität (LQ) beobachtet [3–14].

Kiene beurteilte 46 klinische Studien zu *Viscum album* (6 Kollektivkasuistiken, 35 kontrollierte Studien) [15]. Neun der 35 kontrollierten Studien ergaben statistisch signifikante positive Ergebnisse für die Mistel. Jedoch war die Studienqualität häufig unbefriedigend. Auch Kleijnen und Knipschild fanden in einem Review klinischer Studien den Hinweis auf positive Wirkungen der Misteltherapie [16]. Kienle et al. veröffentlichten eine systematische Übersicht über kontrollierte Studien zur Misteltherapie [17]. Sie identifizierten 23 Studien mit relevanten Zielkriterien, 16 waren randomisiert, 2 halb randomisiert und 5 nicht randomisiert. 12 der Studien zeigten ein oder mehrere statistisch signifikante positive Ergebnisse, 3 keinen Effekt, die übrigen 8 waren unklar. Alle Studien wiesen methodische Mängel auf. Stauder und Kreuser beurteilten klinische Studien mit standardisierten Mistelextrakten (ohne anthroposophische Präparate) und mussten feststellen, dass nur 2 GCP-Standards entsprachen, obwohl die GCP-Standards 1987 in Deutschland eingeführt worden waren [18]. Bei Brustkrebs gab es Hinweise auf positive Wirkungen in Bezug auf die LQ [3, 19, 20], bei Kopf/Hals-Tumoren konnten keine Effekte nachgewiesen werden [21]. Kürzlich wurden von Schumacher et al. in einer multizentrischen retropektiven Kohortenstudie bei Brustkrebspatientinnen Verbesserungen der LQ und eine statistisch allerdings nicht auffällige Verzögerung lokaler Tumorrezidive durch einen lektinnormierten Mistelextrakt (Eurixor®) beschrieben [22]. Auch Bock et al. fanden in einer multizentrischen retropektiven Kohortenstudie, dass Iscador® die Nebenwirkungen der konventionellen Therapie-

verfahren bei Mammakarzinompatientinnen reduzierte, die LQ verbesserte und die Überlebensrate erhöhte [23].

Trotz einer über 80 Jahre währenden Erfahrung mit der Misteltherapie ist bis heute durch Studien nicht zweifelsfrei geklärt, für welche Tumoren welche Misteltherapie am besten geeignet ist, ob und in welchem Ausmass sich die LQ verbessern und/oder eine Lebensverlängerung erwarten lässt und ob mit Interaktionen gerechnet werden muss, wenn die Mistel zusätzlich zur Chemo- oder Strahlentherapie verabreicht wird [24–26].

Da aufgrund früherer Studien eine günstige Wirkung der Misteltherapie besonders beim Brustkrebs vermutet werden konnte [20, 27–29] und Brustkrebs der häufigste Tumor der Frau ist (jede 10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens daran), lag es nahe, eine prospektive, randomisierte Studie bei dieser Erkrankung zu planen. An der Universitäts-Frauenklinik in Heidelberg werden jährlich ca. 1000 Frauen mit neu aufgetretenem Brustkrebs operiert und mit standardisierten schulmedizinischen Methoden nachbehandelt. Wegen dieser grossen Patientenzahlen sollte hier eine prospektive, randomisierte Mistelstudie durchgeführt werden, deren Ziel es war, den Einfluss einer Misteltherapie auf die Verträglichkeit der Chemotherapie, die LQ und immunologische Parameter zu überprüfen. Es sollte ein standardisiertes Mistelpräparat eingesetzt werden, mit dem weltweit die meisten Tumorpatienten behandelt werden (Iscador®). Vom Biometriker wurde zur Klärung der Durchführbarkeit einer randomisierten Studie eine Befragung zur Randomisationsbereitschaft und zur Rekrutierbarkeit der Patientinnen empfohlen.

## Material und Methodik

Von Mai 1999 bis August 2001 wurden alle Frauen, die mit Verdacht auf ein primäres Mammakarzinom stationär aufgenommen und operiert wurden, dokumentiert. Unmittelbar postoperativ wurden die Frauen, noch in Unkenntnis der endgültigen Histologie, von den Prüfarzten der Klinik aufgesucht und über die Möglichkeit einer Teilnahme an einer Mistelstudie informiert. Ihnen wurden standardisiert die beiden folgenden Fragen gestellt: «Sind Sie generell zur Teilnahme an einer Mistelstudie bereit?» und «Würden Sie bei einer Teilnahme auch einer Therapiestudie zustimmen, in der nach dem Zufallsprinzip eine Gruppe die Mistel und die andere Gruppe keine Mistel erhält?»

Der Rekrutierungsverlauf erfolgte in mehreren Schritten, wurde postoperativ während des Krankenhausaufenthalts begonnen und nach Festlegung des Tumorstadiums und der konventionellen Therapie abgeschlossen. Die frühe postoperative Rekrutierung war für den Beginn der Misteltherapie erforderlich, die einen Vorlauf von mindestens sieben Tagen vor dem ersten Chemotherapiezyklus haben sollte. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden bis zu ihrer vollständigen Kenntnis zu mehreren postoperativen Zeitpunkten überprüft. Eine Studienteilnahme war bei nicht metastasiertem primärem Mammakarzinom unter einer üblichen postoperativen Standardchemotherapie für Patientinnen ohne schwere Begleiterkrankungen und ohne immunwirksame Begleitmedikation möglich (Tab. 1, 2). Die Frauen, die zu einer Mistelstudie bereit waren, wurden in eine Machbarkeitsstudie («feasibility») als Vorbereitung für eine sich eventuell anschliessende randomisierte Studie aufgenommen. Ziel dieser Machbarkeitsstudie war die Auswahl eines Hauptzielkriteriums für

**Tab. 1.** Einschlusskriterien

Primäres Mammakarzinom
Alter der Frau unter 75 Jahre
Tumorgrösse T <sub>1-3</sub> (Sonographie, Mammographie, Klin. Untersuchung)
Invasion histologisch gesichert
Lymphknotenstatus N <sub>0-2</sub>
Keine Fernmetastasen (M <sub>0</sub> )
Ro-Resektion
Karnovsky-Index >60
Hormonelle Substitutionstherapie abgebrochen
Patientin geeignet für Chemo- und Misteltherapie
Chemotherapie nach dem CMF- oder EC-Schema
Follow-up gewährleistet
Patienteneinwilligung

**Tab. 2.** Ausschlusskriterien

Neoadjuvante- und Hochdosischemotherapie
Simultanes Karzinom der Gegenseite oder sequentielles Mammakarzinom
Vorliegen eines Zweitkarzinoms oder einer früheren Krebserkrankung, die chemotherapeutisch oder radiotherapeutisch behandelt wurde
Phlebothrombose, Thrombophlebitis
Nicht kompensierte Herzinsuffizienz, Herzinfarkt während der letzten 6 Monate
Hepatitis (chronisch oder akut)
Sonstige schwere internistische Begleiterkrankungen
Tuberkulose; generalisierte therapierefraktäre Infekte
Hyperthyreose mit unausgeglichenem Stoffwechsellage
Schwere allergische Erkrankungen, die eine häufige Behandlung mit Steroiden erforderlich machen, z.B. Asthma
Patientinnen, bei denen eine Langzeittherapie mit Prednison und Prednisonderivaten aufgrund von anderen Erkrankungen durchgeführt werden muss (rheumatischer Formenkreis, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen); Ausnahme: Fortecortin-Injektionen im Rahmen der Chemotherapie
Therapie mit nicht steroidal Antiphlogistika bzw. Analgetika im Zeitraum von 3 Monaten vor Studienbeginn
Andere Immuntherapeutika (Thymus-, Milz/Leberextrakte)
Einnahme oraler Kontrazeptiva
Schwangerschaft und Stillzeit
Psychische oder hirnorganische Erkrankung
Schlechter Allgemeinzustand der Patientin, der auf andere medizinische Ursachen zurückzuführen ist, so dass keine Studientherapie in Frage kommt
Bekannt Allergie auf <i>Viscum album</i>
Kurzfristig zurückliegende Mistelbehandlung (≤ ein Jahr)
Eingeschränkte Compliance

die Bewertung der Misteltherapie (Laborparameter, Lebensqualität). Im Studienprotokoll waren die Bedingungen für eine protokollgerechte Befragung und Behandlung festgelegt. Die Patientinnen konnten wählen, ob sie begleitend mit Mistel behandelt werden wollten oder nicht (Kontrollgruppe). Dieser zweite Teil der Studie (Therapiestudie) ist abgeschlossen und ausgewertet, die Veröffentlichung in Vorbereitung [30].

## Ergebnisse

In den 28 Rekrutierungsmonaten wurden 1922 Frauen mit Verdacht auf ein primäres Mammakarzinom aufgenommen, operiert und dokumentiert. In mehr als einem Viertel der

**Tab. 3.** Gründe für den Rekrutierungsverlust von 883 Patientinnen aus 1404 gesicherten Mammakarzinomen durch Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien

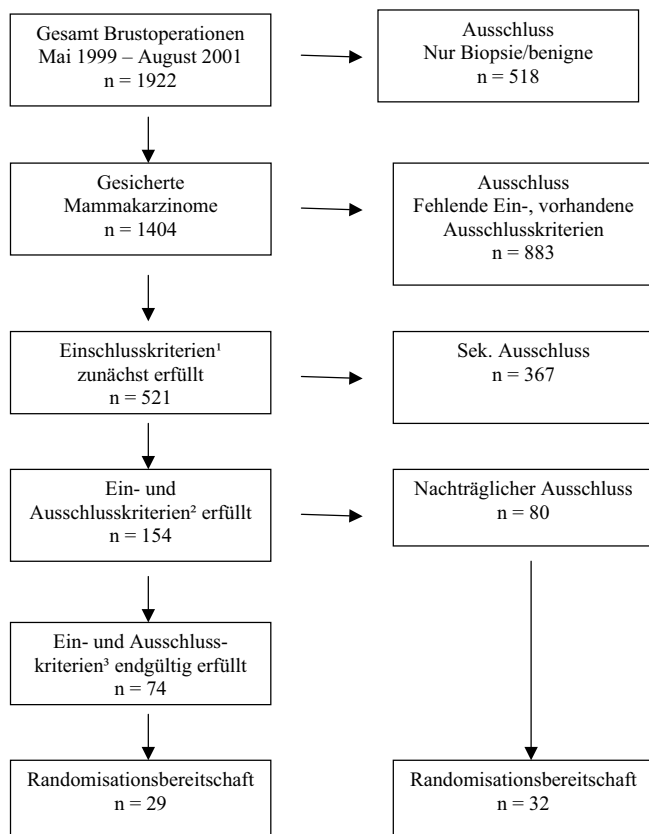
Gründe	n	% von 883	% von 1404
Kein primäres Mammakarzinom	316	35,8	22,5
Anderes Stadium	105	11,9	7,5
Präoperative Chemotherapie	72	8,2	5,1
Alter	63	7,1	4,5
Fehlen anderer Einschlusskriterien	73	8,2	5,2
Andere Ausschlusskriterien	254	28,8	18,1
Total	883	100	62,9

**Tab. 4.** Gründe für die Nichtaufnahme der 367 Patientinnen von 521, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten

Gründe	n	% von 367	% von 521
Grundsätzliche Ablehnung einer Studienteilnahme	184	50,2	35,1
Organisatorische Gründe	74	20,2	14,2
Bereits Misteltherapie oder Mistelwunsch	51	13,9	9,8
Histologie noch nicht vorliegend	42	11,4	8,2
Teilnahme an anderer Studie	13	3,5	2,5
Patientin lehnt Chemotherapie ab	3	0,8	0,6
Total	367	100	70,4

Fälle blieb es bei der Probeexzision (n = 477) oder es handelte sich um einen benignen Tumor (n = 41). Von den 1404 Patientinnen mit gesichertem Mammakarzinom konnten 883 wegen Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien nicht rekrutiert werden (Abb. 1, Tab. 3). In der grössten Gruppe handelte es sich nicht um ein primäres Mammakarzinom (n = 316) oder um ein anderes Tumorstadium (n = 105). In einer weiteren grösseren Gruppe lagen andere Ausschlusskriterien vor (n = 254), wie schwere Begleiterkrankungen oder eine immunwirksame Begleitmedikation, bzw. es fehlten andere Einschlusskriterien (n = 73). Zu hohes Alter (n = 63) und präoperative Chemotherapie (n = 72) führten zu weiteren Ausschlüssen.

Bei der ersten Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien direkt postoperativ anhand der Krankenakte erfüllten 521 Frauen bezüglich der Anamnese, des präoperativen Tumorstagings und der Ergebnisse der Operation die Aufnahmekriterien in die Studie. 154 der 521 Patientinnen waren zur Studienteilnahme sowie zur Beantwortung der Fragen bereit. Die Gründe, die zur Nichtaufnahme der restlichen 367 Patientinnen führten, sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Die Hälfte dieser Patientinnen (184) lehnte eine Studienteilnahme grundsätzlich ab. In etwa einem Viertel der Fälle verhinderten organisatorische Gründe die Studienaufnahme. Jeweils über 10% der Patientinnen wollten erst das Ergebnis der Histologie abwarten



**Abb. 1.** Rekrutierungsverlauf der Gesamtstudie; <sup>1</sup>direkt postoperativ anhand der Krankenakte; <sup>2</sup>nach Patientenbefragung; <sup>3</sup>nach vollständiger Kenntnis von Tumorstadium und geplanter konventioneller Therapie.

oder bestanden auf einer Misteltherapie zu einer Zeit, als nur noch für die Kontrollgruppe rekrutiert wurde.

Allerdings mussten von den 154 Frauen nach Festlegung von Tumorstadium und konventioneller Therapie sekundär 80 aus der Studie ausgeschlossen werden, die Mehrzahl ( $n = 55$ ) weil keine Chemotherapie erfolgte oder weil sie in der Zusammensetzung nicht den Einschlusskriterien entsprach ( $n = 19$ ). Bei den übrigen 6 Patientinnen lagen unterschiedliche Gründe vor (Tumorstadium 4, Einnahme nicht studienkonformer Medikamente). Somit verblieben 74 Patientinnen in der Studie. Von diesen 74 Patientinnen wären jedoch nur 29 (39%) bereit gewesen, an einer randomisierten Mistelstudie teilzunehmen. Die Gründe, die die 45 Patientinnen für die Ablehnung der Randomisation angaben, sind in Tabelle 5 aufgelistet: Die Hälfte der Patientinnen möchte die Therapie nicht dem Zufall überlassen, ein Drittel möchte auf jeden Fall mit Mistel behandelt werden. Von den 80 sekundär aus der Studie ausgeschlossenen Patientinnen wären 32 (40%) mit einer Randomisation einverstanden gewesen. Die Gründe, die die 46 Patientinnen dieser Gruppe für ihre fehlende Randomisationsbereitschaft angaben, entsprechen denen in der Studiengruppe (Tab. 5).

## Diskussion

Von 1922 Patientinnen mit operativem Eingriff bei Verdacht auf Mammakarzinom würden nach den vorgestellten Zahlen nur 29 (1,5%) randomisiert für eine Mistelstudie mit den vorgesehenen Ein- und Ausschlusskriterien infrage kommen. Bei differenzierter Betrachtung des Rekrutierungsverlaufs ergeben sich daraus aber noch andere Erkenntnisse. Man war vor Beginn der Studie davon ausgegangen, dass bei 1000 Patientinnen mit neu aufgetretenem Mammakarzinom, die vermutlich (es existierte kein Register) pro Jahr in der Frauenklinik der Universität Heidelberg behandelt werden, genügend Frauen in einem angemessenen Zeitrahmen rekrutiert werden können. Die Realität zeigt anhand der konkreten Zahlen ein anderes Bild. Von den 1922 Frauen erhielten 477 nur eine Probeexzision. Es ist davon auszugehen, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um benigne Prozesse handelte, da die Patientinnen sonst zur Weiterbehandlung in die Klinik gekommen wären. Ein unbekannter Prozentsatz dieser Patientinnen liess sich in anderen Kliniken weiterbetreuen. Aus organisatorischen Gründen konnte diese Gruppe nicht nachverfolgt werden, da es primär um eine Studie bei gesicherter Brustkrebs-erkrankung ging. Berücksichtigt man auch die 73 sicher benignen Tumoren, so waren in den 28 Monaten 1404 Operationen bei gesichertem Brustkrebs durchgeführt worden, jedoch nur 1088 bei primärem Mammakarzinom. Pro Jahr standen also nur halb so viele Patientinnen wie vermutet zur Verfügung. Diese Überschätzung der Häufigkeit bestimmter Krankheitsbilder findet sich in Klinik und Praxis bei allen Erkrankungsentitäten. Durch die zunehmend detailliertere Datenerfassung im Gesundheitswesen werden solche Ungenauigkeiten in Zukunft seltener auftreten.

Ein wesentlicher Kritikpunkt betrifft die Tatsache, dass die Aussagekraft einer Studie abhängig ist vom Prozentsatz an primären Ausschlüssen. Im Fall dieser Studie beträgt er 63% (883 von 1404 Brustkrebspatientinnen), ein Prozentsatz, der auch nach Abzug der vermeidbaren Ausschlüsse viel zu hoch liegt. Weiter handelte es sich bei den 29 zur Randomisation bereiten Patientinnen um 2,1% aller Brustkrebspatientinnen bzw. um 18,8% der Frauen, die die Ein- und Ausschlusskriterien nach der Patientenbefragung ( $n = 154$ ) erfüllten oder um 39% der endgültig studienkonformen Frauen ( $n = 74$ ). Diese unerwartet niedrige Zahl wird neben den strengen Ein- und Ausschlusskriterien im Wesentlichen durch die grundsätzliche Ablehnung einer Studienteilnahme, der Ablehnung einer Randomisierung aus Gründen der Selbstbestimmung und des Wunsches nach einer Misteltherapie verursacht. Eine Multizentrität einer Studie, wie hier beschrieben, würde die genannten Probleme nicht grundsätzlich beseitigen. Die hier angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind somit auch für eine multizentrische Studie kaum geeignet. Eine randomisierte Studie könnte nur unter grössten Schwierigkeiten und mit hohem finanziellem Aufwand verwirklicht werden, das Ergebnis wäre nahezu bedeutungslos. Für die Anwendung eines

**Tab. 5.** Gründe für die Ablehnung der Randomisation der 45 Patientinnen (von 74), die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, und der 46 Patientinnen (von 80), die nachträglich ausgeschlossen werden mussten

Gründe	Kriterien				
	erfüllt, n	nicht erfüllt, n	gesamt, n	% von 91	% von 154
Möchte die Therapie selbst wählen	22	24	46	51	30
Möchte in jedem Fall Mistel	14	16	30	33	19
Angst vor Spritzen	4	1	5	5	3
Misteltherapie nicht bekannt	3	3	6	7	4
Angst vor NW der Misteltherapie	2	0	2	2	1
Bevorzugt Homöopathie	0	1	1	1	1
Unentschlossen	0	1	1	1	1
Gesamt	45	46	91	100	59

Studienergebnisse im klinischen Alltag des Arztes ist Voraussetzung, dass es anhand einer wenigstens annähernd ähnlichen Patientenpopulation, die er täglich zu behandeln hat, gewonnen wurde. Andernfalls hat man es mit einem wertlosen künstlichen Ergebnis zu tun, das als Entscheidungshilfe für das therapeutische Handeln nicht nutzbar ist.

Für künftige Studien ergeben sich daraus Konsequenzen. Sie bestehen vor allem in einer realitätsgerechteren Einschätzung der Risikogröße Rekrutierungsverlust. Wie nicht anders zu erwarten, ist die Größe des Risikos limitiert durch die Ein- und Ausschlusskriterien. Diese Tatsache wird bei nahezu allen Studien vernachlässigt. Der Grund dafür liegt vermutlich in der diesbezüglich undurchsichtigen Situation bei der täglichen Arbeit des Arztes, bei der Erkenntnisse, die für Studienbelange relevant sind, selten gewonnen und als Erfahrung gespeichert werden. Es ist aber sehr wichtig, einzuplanen, welchen Einfluss die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien auf das Studienergebnis haben können. Es muss analysiert werden, wie sie gefasst sein müssen, damit sie die gewählten Ziel- und Nebenzieldkriterien nicht beeinflussen. Neben der Wahl der Zielkriterien spielen zusätzlich der Endpunkt der Studie und dessen Zusammenhang mit den Zielkriterien eine Rolle.

Deshalb sollen im Folgenden die Ein- und Ausschlusskriterien näher analysiert werden. Insgesamt 883 Frauen mit Brustkrebs erfüllten von Anfang an nicht die Studienbedingungen. Bei 316 Patientinnen handelte es sich nicht um primäre Mammakarzinome. Bei diesen Patientinnen kommen in der Regel die verschiedensten Chemotherapien zur Anwendung, so dass für eine Mistelstudie nicht vergleichbare Ausgangssituationen vorgelegen hätten. Eine solche Klientel mit schlechter Prognose mag günstig für die Fragestellung der Verbesserung der LQ und der Lebensverlängerung unter Misteltherapie sein, führt jedoch zur Zunahme der Stratifizierungsgruppen. Berücksichtigt werden muss auf Grund unserer Erfahrung, dass ein Grossteil dieser Patientinnen bereits Medikamente mit umstrittener Wirksamkeit einnimmt bzw. wegen der lebensbedrohlichen Situation nicht bereit ist, an einer randomisierten Studie teilzunehmen, die das Risiko der Nichtbehandlung mit möglicherweise hochwirksamen Substanzen mit sich bringt. Bei 105 Frauen lag ein anderes Stadium vor, meist ein

Carcinoma in situ, für das eine Chemotherapie nicht infrage kommt.

72 Patientinnen erhielten eine präoperative Chemotherapie. Hierbei handelt es sich um ein interessantes Kollektiv, denn man könnte die Misteltherapie randomisiert einsetzen, ohne dass vorher eine Operation das Immunsystem verändert hätte. Voraussetzung wäre allerdings, dass mit der Misteltherapie wenigstens 1–2 Wochen vor der Chemotherapie begonnen wird. Neben der LQ und den Immunparametern könnten auch Einflüsse auf die Effizienz der am Operationspräparat geprüften Wirkung der neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit einer Misteltherapie als Zielkriterien herangezogen werden.

Fehlende Ein- und vorhandene Ausschlusskriterien (73 und 254 Patientinnen) sorgten für die Nichtberücksichtigung von 327 Frauen. Ob Risiken der Mistelbehandlung bei gleichzeitiger Chemotherapie durch das Vorliegen internistischer Begleiterkrankungen auftreten können, ist nicht bekannt. Je nach Zielkriterium der Studie wäre eine weniger strenge Handhabung von diesbezüglichen Ausschlusskriterien durchaus diskussionswürdig. Dies gilt auch für ältere Frauen, von denen 63 wegen des Alters über 75 Jahre ausgeschlossen wurden. Inwieweit es berechtigt war, für diese Feasibility-Studie die Ein- und Ausschlusskriterien in der hier aufgestellten Form zur Anwendung zu bringen, ohne dass die Auswirkung auf die gewählten Zielkriterien und Surrogatmarker geprüft wurde und die Frage gestellt wurde, ob sie überhaupt eine Auswirkung auf das Ergebnis haben können, bleibt zu hinterfragen.

Von den 521 Frauen, die zunächst die Aufnahmekriterien der Studie bzgl. Anamnese, des präoperativen Tumorstagings und des Operationsergebnisses erfüllten, waren 184 (35,1%) grundsätzlich nicht bereit, an einer Studie teilzunehmen. Diese Patientinnen wären auch mit anderen Studiendesigns wahrscheinlich nicht zu rekrutieren gewesen. Diese geringe Bereitschaft rührte sicher zum Teil daher, dass sich diese Frauen in einer sehr frühen Phase der Auseinandersetzung mit ihrer frisch diagnostizierten, psychisch stark belastenden Erkrankung befanden. Ausserdem wurden sie bereits mit verschiedenen schulmedizinischen Therapien konfrontiert, so dass sie sich möglicherweise überfordert fühlten.

Weitere 51 Frauen wurden schon mit Mistel behandelt oder bestanden auf einer Misteltherapie. Der allgemeine Trend zu «natürlichen Heilmethoden» macht sich auch in der Onkologie bemerkbar. Hier stehen Mistelpräparate in Bezug auf die Häufigkeit der Anwendung mit an erster Stelle. Dieser Trend besteht unabhängig vom Nachweis der klinischen Wirksamkeit von Studienergebnissen [31, 32].

Der frühe Termin für die Entscheidung zur Mistelstudie war für weitere 42 Frauen mit ausstehender Histologie ein Grund, nicht an dieser Studie teilzunehmen. Da mit der Misteltherapie möglichst früh vor der ersten Chemotherapie begonnen werden sollte, um dem Immunsystem die Chancen einer Reaktion zu geben, musste die Studienaufnahme gelegentlich vor dem endgültigen histologischen Ergebnis stattfinden. Wäre es möglich, mit der Chemotherapie mindestens eine Woche später zu beginnen, hätten sicher weitere Patientinnen für diese Studie gewonnen werden können.

92 Patientinnen erhielten keine oder eine andere Chemotherapie oder wurden in eine neue Studie mit konventionellen Therapien aufgenommen, so dass sie für die Mistelstudie nicht mehr zur Verfügung standen. Dies war besonders im 2. Studienjahr der Fall. Da sich die Überlebensraten der Frauen mit Brustkrebs in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert haben, wird intensiv nach innovativen Behandlungsformen gesucht. Innerhalb weniger Jahre ändern sich die Therapiestrategien, so dass eine Untersuchung wie die vorliegende Mistelstudie, der eine längere Planungsphase vorausging, sehr rasch bezüglich der Aufnahmebedingungen überholt ist. Es muss deshalb das Ziel sein, in einem möglichst kurzen, überschaubaren Zeitfenster genügend Patientinnen zu rekrutieren, um valide Aussagen machen zu können. Da jedoch die verschiedenen Chemotherapeutika eine unterschiedlich starke emetogene und immunsuppressive Wirkung haben, müsste man auch Stratifikationen für die unterschiedlichen Kombinationen vornehmen.

Es muss bezweifelt werden, ob die Ein- und Ausschlusskriterien für die hier vorgelegte nicht randomisierte Studie zur simultanen Chemotherapie-/Misteltherapie Sinn machen, da nur Kurzzeiteffekte (LQ, Immunparameter) der Prüfmedikation gemessen wurden. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Kurzzeiteffekte durch die eingeschlossenen Aufnahmebedingungen beeinflusst worden wären. Da die Auswahlkriterien eine nicht unerhebliche Zahl von Patientinnen von der Studienteilnahme ausschlossen, hätte eine grössere Zahl von Probanden bei anderer Handhabung der Auswahlkriterien rekrutiert werden können. Zu bedenken ist jedoch, dass die Untersuchung als Feasibility-Studie geplant war und aus diesem Grunde im Falle einer sich anschliessenden Studie mit längerer Laufzeit und anderen Endpunkten (z.B. rezidiv- bzw. metastasenfreies Überleben) die Auswahlkriterien sehr wohl einen Einfluss auf die gemessenen Parameter haben könnten. Für Patientinnen mit Mammakarzinom wird es eine solche Studie jedoch wahrscheinlich nie geben können, weil eine ausreichend grosse Zahl von Probanden in einem vertretbaren

Zeitraum und einem realitätsnahen Stratifizierungsrahmen nicht rekrutierbar ist. Wenn man die Tatsache der bis jetzt weitgehend fehlenden Wirksamkeitskriterien einschliesslich möglicher Surrogatparameter für die Misteltherapie – abgesehen von der LQ – hinzunimmt, wird diese Aussage unterstrichen. Es handelt sich dabei um eine Schlussfolgerung, die nicht für alle Zukunft gültig sein muss. Sie zeigt aber, dass es notwendig ist, vor der Planung weiterer Studien zur Misteltherapie die Frage der Zielkriterien zu klären.

Organisatorische Gründe lagen bei 74 Patientinnen vor, die nicht in die Studie aufgenommen werden konnten. Dies hing unter anderem damit zusammen, dass auswärtige Patientinnen zu schnell nach der Operation entlassen wurden oder dass die immunologischen Voruntersuchungen aus labortechnischen Gründen nicht durchführbar waren. Würde man auf die Laboruntersuchungen verzichten und nur Zielkriterien zur LQ und zum persönlichen Befinden wählen, wäre eine Mistelstudie wesentlich leichter und schneller durchführbar. Es kann auch vermutet werden, dass sich ohne störende Blutentnahmen mehr Patientinnen, die eine Studienteilnahme ablehnten, beteiligt hätten. Ob es gerechtfertigt ist, auf Laboruntersuchungen ganz zu verzichten, kann ohne den therapeutischen Teil der Studie nicht entschieden werden.

In der vorliegenden Studie waren 154 Frauen mit primärem Mammakarzinom zur Randomisationsbereitschaft befragt worden, 39,6% antworteten positiv. Da von ihnen 80 nicht alle Studienkriterien erfüllten, hätten nur 29 (18,8%) für eine randomisierte Studie zur Verfügung gestanden. Durch die Häufigkeit der Brustkrebserkrankung werden schon viele Frauen vor der eigenen Erkrankung mit dem Problem konfrontiert. Sie sind aufgeklärt über die Prognose und die Therapiemöglichkeiten und wollen ihr Leben selbst in die Hand nehmen, und nicht etwa die Therapie dem Zufall überlassen. Es ist bekannt, dass Patientinnen mit starken Präferenzen für bestimmte Therapien nur selten an randomisierten Studien teilnehmen [33, 34]. Zwar konnten Donovan et al. demonstrieren, dass sich die Randomisationsbereitschaft von Patienten durch Training der Ärzte und geeignete Wortwahl steigern lässt (von 40% auf 70% bei Männern) [35]. Es ist jedoch fraglich, ob dies auch für deutsche Brustkrebspatientinnen zutreffen würde.

Angesichts der grossen Zahl von Patientinnen, die in ihrer Selbstbestimmtheit festgelegt sind, muss ein Studienergebnis, das an einer einseitig ausgewählten Population gewonnen wird, mit grosser Vorsicht interpretiert werden. Grossarth-Maticek et al. fanden Hinweise auf die Bedeutung der Selbstregulation und Selbstbestimmung für den Heilungsverlauf [29]. Eine einseitige Auswahl von selbstbestimmten Patientinnen aus der gesamten Studienpopulation entspricht einem Selectionsbias und verzerrt die Wirkung der Misteltherapie in der tatsächlichen Anwendungspopulation. Werden Überredungskünste angewendet, fügt man weitere unkalkulierbare Einflussfaktoren hinzu. Hier befindet man sich mitten in der Diskussion um die Realitätsverzerrung randomisierter Stu-

dien. Es ist die Frage, ob in der Zukunft Studien zur Misteltherapie in Form einer prospektiven randomisierten Untersuchung überhaupt möglich sind oder ob man an eine Machbarkeitsgrenze stösst, die nicht überschritten werden kann. Die geschilderte Situation ist nicht unbedingt auf andere Tumorarten zu übertragen, wenn sie auch wahrscheinlich typisch für tumorkranke Frauen ist. Die gute und breit gestreute Organisation in Selbsthilfegruppen stellt eine häufig genutzte Möglichkeit dar, Informationen zur Misteltherapie zu erhalten und am persönlichen Erfahrungsaustausch teilzuhaben. Das gilt ganz besonders für Frauen mit einem Mammakarzinom, die über unkonventionelle Methoden aufgeklärt sind und sie auch dann einfordern, wenn der wissenschaftliche Beweis noch nicht erbracht wurde [36].

Da es aber in der Literatur gewisse Hinweise auf immunologische Wirkungen und die Wirksamkeit der Misteltherapie gibt [18, 22, 23, 27, 37–40] und da diese Therapie von den Patienten gewünscht wird, ist es dringend erforderlich, weitere Anstrengungen zu unternehmen, die offenen Fragen zum Wirkmechanismus, der Dosierung, den Zielkriterien, einschliesslich möglicher Surrogatparameter, und den Studienendpunkten zu bearbeiten und nach innovativen Lösungen für eine der speziellen Situation der Misteltherapie angemessene Prüfmethode zu suchen. Dabei muss besonders auch die Tatsache eines hohen Anspruchs der Patientinnen hinsichtlich ihrer Selbstbestimmung Berücksichtigung finden [41–43]. Vorbereitende Studien nach den Methoden der «cognition-based medicine» (Einzelfälle und Fallserien) zur Wahl des Mistelpräparates, der Dosierung, des Wirtsbaums usw. sind sicher wertvoll [1]. Um der komplexen Situation der integrativen onkologischen Therapie gerecht zu werden, sowie der Individualität und den Wünschen der Patienten, sind multizentrische prospektive Kohortenstudien mit Parallelgruppen und genauester Erfas-

sung der verschiedenen Interventionen (auf allen Persönlichkeitsebenen) als Lösung denkbar [44–48].

Zusammengefasst ergeben sich daraus Feststellungen, die bei der Planung künftiger Studien zur Misteltherapie beim Mammakarzinom Berücksichtigung finden sollten.

1. Die Rekrutierbarkeit wurde stark überschätzt. Die Häufigkeit von Probeexzisionen ohne Mammakarzinom (27%) und die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien (46%) reduzierten bereits beim ersten Rekrutierungsschritt das verfügbare Patientenklientel massiv. Monozentrische Studien zur Misteltherapie beim Mammakarzinom sind auch bei grossen Patientenzahlen wegen des hohen Rekrutierungsverlustes nicht durchführbar. Multizentrität löst das Problem nicht grundsätzlich, wenn der finanzielle und zeitliche Rahmen nicht gesprengt werden soll. Die bisher zur Verfügung stehenden Zielkriterien sind darüber hinaus problematisch und wenig geklärt. Dadurch besteht die Gefahr, dass der Erkenntnisgewinn marginalisiert wird.
2. Die Randomisierbarkeit wurde ebenfalls überschätzt: Von 74 verbliebenen Patientinnen wollten sich nur 29 (39%) randomisieren lassen. Diese Tatsache macht deutlich, dass die Durchführbarkeit von Studien zur Misteltherapie zusätzlich erheblich unter dem Bekannt- und Beliebtheitsgrad dieser Therapie, aber auch unter dem Selbstbestimmungswunsch der Frauen leidet.
3. Die Konsequenz, die daraus abgeleitet werden kann, lautet: Es muss nach anderen Lösungen für die Prüfung der Misteltherapie gesucht werden. Wir sind es den Patientinnen schuldig, auf der Grundlage der vorhandenen Studienergebnisse diese weit verbreitete Therapie mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln zu erforschen. Lösungsmöglichkeiten wurden in dieser Arbeit ansatzweise diskutiert.

## Literatur

- 1 Kienle GS, Kiene H: Die Mistel in der Onkologie. Stuttgart, Schattauer, 2003.
- 2 Büssing A: Mistletoe. The Genus *Viscum*. Amsterdam, Harwood Academic Publisher, 2000.
- 3 Beuth J, Ko HL, Gabius HJ, Burrichter H, Oette K, Pulverer G: Behavior of lymphocyte subsets and expression of activation markers in response to immunotherapy with galactoside-specific lectin from mistletoe in breast cancer patients. *Clin Invest* 1992;70:658–661.
- 4 Kovacs E: The in vitro effect of *Viscum album* (VA) extract on DNA repair of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in cancer patients. *Phytother Res* 2002;16:143–147.
- 5 Hajto T, Hostanska K, Gabius HJ: Modulatory potency of the beta-galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscador) on the host defense system in vivo in rabbits and patients. *Cancer Res* 1989;49:4803–4808.
- 6 Stein GM, Pfuller U, Schietzel M, Büssing A: Intracellular expression of IL-4 and inhibition of IFN-gamma by extracts from European mistletoe is related to induction of apoptosis. *Anticancer Res* 2000;20:2987–2994.
- 7 Ribereau-Gayon G, Jung ML, Di Scala D, Beck JP: Comparison of the effects of fermented and unfermented mistletoe preparations on cultured tumor cells. *Oncology* 1986;43(suppl 1):35–41.
- 8 Ribereau-Gayon G, Jung ML, Frantz M, Anton R: Modulation of cytotoxicity and enhancement of cytokine release induced by *Viscum album* L. extracts or mistletoe lectins. *Anticancer Drugs* 1997;8(suppl 1):S3–S8.
- 9 Beuth J: Clinical relevance of immunoactive mistletoe lectin-I. *Anticancer Drugs* 1997;8(suppl 1):S53–S55.
- 10 Heiny BM, Albrecht V, Beuth J: Correlation of immune cell activities and beta-endorphin release in breast carcinoma patients treated with galactose-specific lectin standardized mistletoe extract. *Anticancer Res* 1998;18:583–586.
- 11 Büssing A, Schietzel M: Apoptosis-inducing properties of *Viscum album* L. extracts from different host trees, correlate with their content of toxic mistletoe lectins. *Anticancer Res* 1999;19:23–28.
- 12 Kuehn JJ, Fornalski M: Immunologische Reaktionen im peripheren Blut bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter *Viscum album* Therapie (Iscador M); in Kroppinigg U, Stacher A (Hrsg.): Ganzheitsmedizin und Psychoneuroimmunologie. *Vierter Wiener Dialog*. Wien, Facultas Universitätsverlag, 1997, pp 396–407.
- 13 Schumacher U, Stamouli A, Adam E, Peddie M, Pfuller U: Biochemical, histochemical and cell biological investigations on the actions of mistletoe lectins I, II and III with human breast cancer cell lines. *Glycoconj J* 1995;12:250–257.
- 14 Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, Lin HS: Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2004;24:303–309.
- 15 Kiene H: Klinische Studien zur Misteltherapie karzinomatöser Erkrankungen. Eine Übersicht. *Therapeutikon* 1989;3:347–353.
- 16 Kleijnen J, Knipschild P: Mistletoe treatment for cancer. Review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1994;1:255–260.

- 17 Kienle GS, Berrino F, Bussing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H: Mistletoe in cancer – a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res* 2003;8:109–119.
- 18 Stauder H, Kreuser ED: Mistletoe extracts standardised in terms of mistletoe lectins (ML I) in oncology: Current state of clinical research. *Onkologie* 2002;25:374–380.
- 19 Beuth J, Stoffel B, Ko HL, Buss G, Tunggal L, Pulverer G: Immunoactive effects of various mistletoe lectin-1 dosages in mammary carcinoma patients. *Arzneimittelforschung* 1995;45:505–507.
- 20 Heiny BM: Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema). *Krebsmedizin* 1991;12:1–14.
- 21 Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, Scholz M, Neiss A, Strutz J, Hennig M, Lenarz T, Arnold W: The effect of an adjuvant mistletoe treatment program in resected head and neck cancer patients: A randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 2001;37:23–31.
- 22 Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, Hanisch J, Beuth J: Postoperative komplementäre Therapie des primären Mammakarzinoms mit lektinnormiertem Mistelextrakt – eine epidemiologische, kontrollierte, multizentrische retrolektive Kohortenstudie. *Dtsch Z Onkol* 2002;34:106–114.
- 23 Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B: Efficacy and safety of the long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract Iscador administered in addition to conventional oncologic therapy in primary, non-metastatic breast carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2004 (submitted).
- 24 Kiene H: Mistletoe or not mistletoe is still the question. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2001;8:309–311.
- 25 Mengs U, Gothel D, Leng-Peschlow E: Mistletoe extracts standardized to mistletoe lectins in oncology: Review on current status of preclinical research. *Anticancer Res* 2002;22:1399–1407.
- 26 Resch KL, Windeler J: Studies in mistletoe therapy and cancer: Still waiting for the big step forward. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2001; 8:236–238.
- 27 Heiny BM, Beuth J: Mistletoe extract standardized for the galactoside-specific lectin (ML-1) induces beta-endorphin release and immunopotentialiation in breast cancer patients. *Anticancer Res* 1994;14: 1339–1342.
- 28 Gutsch J, Berger H, Scholz G, Denck H: Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, Helixor und unbehandelter Kontrolle. *Onkologie* 1988;7:94–100.
- 29 Grossarth-Maticsek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R: Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: Prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med* 2001;7:57–72, 74.
- 30 Loewe-Mesch A, Kuehn JJ, Abel U, Gerhard I: Feasibility-Studie zur Misteltherapie bei Mammakarzinompatientinnen unter Chemotherapie. Ergebnisse zu Laborparametern, Lebensqualität und Verträglichkeit. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004 (submitted).
- 31 Moschen R, Kemmler G, Schweigkofler H, Holzner B, Dunser M, Richter R, Fleischhacker WW, Sperner-Unterwiesing B: Use of alternative/complementary therapy in breast cancer patients – a psychological perspective. *Support Care Cancer* 2001; 9:267–274.
- 32 Munstedt K, Entezami A, Kullmer U: Oncologic mistletoe therapy: Physicians' use and estimation of efficiency. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:1222–1226.
- 33 Gerhard I: Problems of randomised treatment studies in complementary medicine. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2000;7:34–35.
- 34 Ellis PM: Attitudes towards and participation in randomised clinical trials in oncology: A review of the literature. *Ann Oncol* 2000;11:939–945.
- 35 Donovan J, Mills N, Smith M, Brindle L, Jacoby A, Peters T, Frankel S, Neal D, Hamdy F: Quality improvement report: Improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. Commentary: Presenting unbiased information to patients can be difficult. *BMJ* 2002;325:766–770.
- 36 Ellis PM, Butow PN, Tattersall MH: Informing breast cancer patients about clinical trials: A randomized clinical trial of an educational booklet. *Ann Oncol* 2002;13:1414–1423.
- 37 Huber R, Klein R, Berg PA, Lüdtke R, Werner M: Effects of a lectin- and a viscotoxin-rich mistletoe preparation on clinical and hematologic parameters: A placebo-controlled evaluation in healthy subjects. *J Altern Complement Med* 2002;8:857–866.
- 38 Gutsch J, Kühne A: Pharmakologische und klinische Erfahrung mit dem Mistelextrakt Helixor. *Heilkunst* 1989;9:156–172.
- 39 Lenarz D, Dott U, Menzel J, Schierholz JM, Beuth J: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 2000;20:2073–2076.
- 40 Friess H, Berger HG, Kunz J, Funk N, Schilling M, Buchler MW: Treatment of advanced pancreatic cancer with mistletoe: Results of a pilot trial. *Anticancer Res* 1996;16:915–920.
- 41 Schulz KF, Grimes DA: Allocation concealment in randomised trials: Defending against deciphering. *Lancet* 2002;359:614–618.
- 42 Jenkins V, Leach L, Fallowfield L, Nicholls K, Newsham A: Describing randomisation: Patients' and the public's preferences compared with clinicians' practice. *Br J Cancer* 2002;87:854–858.
- 43 Lüdtke R, Weber U, Fischer I, Friese KH, Moeller H: An example on the value of non-randomisation in clinical trials in complementary medicine. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2002;9:105–109.
- 44 Abel U, Koch A: The role of randomization in clinical studies: Myths and beliefs. *J Clin Epidemiol* 1999;52:487–497.
- 45 Benson K, Hartz AJ: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878–1886.
- 46 Britton A, McKee M, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C: Choosing between randomised and non-randomised studies: A systematic review. *Health Technol Assess* 1998;2:i-124.
- 47 Bellach BM: Guidelines and recommendations to ensure the good epidemiological practice (GEP). *Bundesgesundheitsblatt* 2000;43:475–486.
- 48 Kunz R, Oxman AD: The unpredictability paradox: Review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998;317: 1185–1190.