

Anmerkungen zu Grossarth et al. 2001

Im Rahmen einer umfangreichen epidemiologischen Langzeitstudie (10.226 Krebspatienten) wurden u.a. auch zur Iscadorbehandlung prospektive Matched-Pair Studien und eingebettete randomisierte Studien durchgeführt [16, 19, 20]. Patienten, die Iscador nahmen, wurden mit nicht-Iscador-nehmenden Patienten gematcht (nach Krankheits- und Therapie-spezifischen Kriterien, Begleittherapien, Diagnosedatum und Aufnahmezeitpunkt in die Studie). In der prospektiven Nachbeobachtung zeigten sich für die Iscadorgruppen signifikant längere Überlebenszeiten. Dies zeigte sich auch in den eingebetteten RCTs, bei denen entsprechend der o.g. Kriterien vergleichbare Patientenpaare gebildet und je einem per Randomisation ausgewählten Zwilling eine Iscadorbehandlung nahegelegt worden war. Außerdem fand sich in den Iscadorgruppen ein Anstieg der psychosomatischen Selbstregulation (Eigenaktivität des Menschen, Wohlbefinden, inneres Gleichgewicht, bedürfnisgerechte Anregung, Kompetenzgefühl und das Gefühl der Fähigkeit zur Kontrolle von Stresssituationen herbeizuführen [14]). Die Patientenrekrutierung erfolgte bereits in den 70er, teils auch noch 80er Jahren (Nachbeobachtung bis 1998). Dies hat zur Konsequenz, dass moderne Anforderungen an klinische Studien (insbesondere hinsichtlich GCP) teils nicht eingeplant waren.

Eine kritische Rezension dieser Studie im Deutschen Ärzteblatt enthielt eine Vielzahl falscher und irreführender Aussagen [7], die Autoren der Studie publizierten eine Richtigstellung [18].

Richtigstellung seitens der Studienautoren zu dem Beitrag von L. Edler („Mistel in der Krebstherapie“) im Deutschen Ärzteblatt 101, A 44-A 49 (2004).

Ronald Grossarth-Maticek, Dr. med., Dr. phil., Dr. h.c., Professor für präventive Medizin/ Postgraduierte Studien ECPD

Helmut Kiene, Dr. med.

Stephan Baumgartner, Dr. rer. nat.

Renatus Ziegler, Dr. rer. nat.

Der Beitrag von L. Edler („Mistel in der Krebstherapie“[8]) zur Iscador-Studie von Grossarth et al. [15-17] enthält viele unzutreffende und irreführende Aussagen, z.B.:

1. Entgegen dem Publikationstitel von Grossarth et al. („Prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study“) besteht Edler nachdrücklich darauf, es handle sich um eine „retrospektive Studie“. Dies ist falsch. Tatsache ist: Nach der Aufnahme in die Matched-Pair-Studien (Matching entsprechend prognostischer Faktoren und Jahr der Diagnostik) wurden die Patienten bis zum Todeszeitpunkt weiter verfolgt. Somit ging die Blickrichtung von der Vergangenheit in die Zukunft (= Definitionskriterium prospektiver Studien nach Feinstein [12] und nach Last's Dictionary of Epidemiology [23]); zudem lagen die maßgeblichen Zielparameter – Überlebenszeit und Änderung der psychosomatischen Selbstregulation – bei Planung und Beginn der Studien jeweils in der Zukunft (= zweites Definitionskriterium prospektiver Studien nach Feinstein [12], aber auch nach Dawson-Saunders & Trapp [4]); nach Spilker wäre zu spezifizieren als „prospective study with historical baseline“ [25]. Es handelt sich eindeutig um prospektive Studien.
2. Laut Edler sei das beschriebene Matching-Verfahren nicht möglich, da man bei mehr als 40 Prognosefaktoren mehr als 2⁵⁰ Klassen erhalte. Diese Aussage ist falsch. Wie in der Publikation deutlich beschrieben, gab es z.B. für Patienten mit Kolonkarzinom nur 6 (nicht 40) gematchte Prognose-Faktoren, ähnlich bei anderen Tumorarten. Zudem waren die Faktoren nicht gänzlich unabhängig voneinander. Ergo: Das beschriebene Matching war möglich.
3. Edler schreibt, es seien von 622 nicht-randomisierten Paaren nur 396 ausgewertet worden. Dies trifft nicht zu. Beide Ergebnisse (die der 396 eng gematchten und der 622 weit gematchten Paare)

- wurden ausgewertet und publiziert [15-17].
4. Da in der Studie die Überlebenszeit ab Diagnosedatum und nicht ab Behandlung gemessen wurde, sei das Prinzip von Intention-to-treat verletzt. Die Aussage ist falsch. Die Art der Überlebenszeiterfassung hat mit dem Prinzip von Intention-to-treat (= Auswertung entsprechend initialer Gruppenzuordnung [24]) nicht das geringste zu tun. Im übrigen kann es auch gute Gründe geben, vom Intention-to-treat-Prinzip abzuweichen. [24]
 5. Edler zitiert aus einer ihm von irgendwoher zugespielten Vorversion der Studienpublikation, daß ein Kontrollpatient gleichzeitig in mehreren der Studien als Kontrolle dienen könne; dies würde jede statistische Auswertung korrumpieren. Edler hat übersehen, daß diese Formulierung sich nicht auf die Iscadorstudien, sondern auf das weiterreichende methodische Gesamtprinzip der sog. Systemischen Epidemiologie bezog. Innerhalb der Iscadorstudien gab es selbstverständlich keine Mehrfachverwendung eines Kontrollpatienten.
 6. In der statistischen Auswertung der Studie gebe es die bekannte Problematik multipler Vergleiche. – Diese Kritik geht ins Leere: a) Sie gilt nicht für die (statistisch signifikanten) Ergebnisse der beiden randomisierten Matched-Pair-Studien, da diese *unabhängige* Studien waren. b) Für die nicht-randomisierte Matched-Pair-Studie (mit statistisch signifikantem Gesamtergebnis) war eine Untergruppenanalyse entsprechend der 8 enthaltenen Tumorarten vollauf angezeigt – und legitim, denn die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse war gering: Erstens waren die Iscadorarme *stets* (= 8mal) überlegen, hiervon 6mal signifikant ($p < 0,05$) und 4mal hochsignifikant ($p < 0.001$). Zweitens war die durchgeführte Statistik (Log-rank-Test, ohne Berücksichtigung der Stratifizierung nach dem Matched-Pair-Design) konservativ, d.h. *zuungunsten* der Iscador-Gruppe. Zum Vergleich: Eine Analyse nach dem Wilcoxon-Matched-Pair-Test, die in der Originalarbeit nicht dargestellt ist, ergibt auch nach Korrigieren für multiples Testen (Bonferoni) signifikante Überlegenheiten für *alle* einzelnen Teilstudien ($p < 0,05$).
 7. Edler spekuliert über die Folgen eines möglichen Ausschlusses von Kontrollpatienten nach Erhalt einer Iscadortherapie. Wie allerdings aus der Publikation ersichtlich ist (alle Ausschlußgründe sind explizit angeführt), kamen solche Fälle nicht vor. Edler spekuliert weiter über verschiedene Möglichkeiten der prognostischen Begünstigung der Iscadorpatienten durch das Matching-Verfahren; er reflektiert aber nicht, daß solche Möglichkeiten gleichermaßen für die Kontrollpatienten gelten.
 8. Die Berechnung arithmetischer Mittelwerte sei bei Überlebenszeiten unzulässig, u.a. wegen zensierter Daten. Auch diese Aussage ist falsch. Wie in der Publikation erwähnt, lebten bei Studienabschluß nur noch Iscadorpatienten ($n=23$); die Zensierung führte also zu einem konservativem Ergebnis *zuungunsten* der Mistelgruppe und war deshalb legitim. Überhaupt ermittelt der eingesetzte log-rank-Test nicht eigentlich den Unterschied der mittleren Überlebenszeiten, sondern der gesamten Absterbekurven.
 9. Die nicht-randomisierten und randomisierten Matched-pair-Studien hätten keine externe Validität, weil sie nur einen relativ geringen Teil der Ausgangspopulation umfassen („die Verallgemeinerung verbietet sich schon numerisch“). Diese Kritik berücksichtigt nicht die Architektur von Matched-Pair-Studien; außerdem gilt diese Kritik gleichermaßen für fast alle konventionellen randomisierten Krebstherapiestudien, in die immer nur ein kleiner Teil der betreffenden Krebspatienten eingeht. Im übrigen ist illusorisch anzunehmen, das allgemeine Dilemma externer Verallgemeinerung mittels eines numerischen Modells lösen zu können.
 10. Nach Edler sei die Untersuchung nicht nach GCP durchgeführt und deshalb problematisch. Jedoch: Die Aufnahme gematchter Paare erfolgte von 1971 bis 1988, GCP wurde in Deutschland aber erst im Dezember 1987 eingeführt [5]. Auch bei sehr vielen anderen Studien, deren Durchführung oder Patientenrekrutierung vor 1988 lag, fehlt GCP-Konformität, dennoch werden solche Studien regelmäßig z.B. in Cochrane-Reviews eingeschlossen, also im heutigen Standard von Evidence-based Medicine positiv gewürdigt.

11. Nach Edler sei die Studie „nicht unter den Bedingungen der Deklaration von Helsinki“ durchgeführt. Diese Aussage ist nicht richtig. Die Studie verletzt keinen einzigen Satz der Deklaration von Helsinki, wie sie bis Ende der Patientenrekrutierung (1988) formuliert war [6]. Erst durch den Zusatz von Hongkong (1989) wurden formale Anforderungen entsprechend GCP in die Deklaration aufgenommen [9]. Hierzu gilt, was bereits unter Punkt 10 gesagt wurde.
12. Ein Problem sei, daß keine GCP-konforme schriftliche Festlegung der Fragestellungen, der Effekthypothesen und keine Fallzahlplanung vorliege. Jedoch: Die Wahl der primären Fragestellung (Überlebenszeit) ist eine Selbstverständlichkeit. Zudem: Die Fallzahlen führten in 6 der 8 (bei weniger konservativem statistischem Test in 8 der 8) nicht-randomisierten und in beiden randomisierten Matched-Pair-Studien zu statistisch signifikanten Ergebnissen, waren also ausreichend.
13. Edler zitiert einseitig zwei Literaturstellen von 1991 [13, 27], welche die Datenqualität einer Untersuchung von Grossarth-Maticek in Abrede gestellt hatten, er zitiert aber nicht die ausführliche, auf diese Kritiken eingehende Apologie der Grossarthschen Studien seitens des international renommierten Wissenschaftlers Eysenck (1992) [11].
14. Edler ordnet die Studien von Grossarth et al. unter die Rubrik „nicht randomisiert“ (Tabelle 2) und beschränkt die Eignung für schlüssige Evidenz auf randomisierte Studien. Tatsache ist aber, daß zwei der Studien prospektiv randomisiert waren, außerdem anerkennt Evidence-based Medicine auch nicht-randomisierte Studien, spricht jedenfalls stets von mehreren Evidenzstufen (was seine Berechtigung hat [1-3]). Darüber hinaus ergeben sich besondere Vorteile durch, wie hier geschehen, die Vernetzung nicht-randomisierter und randomisierter Studien.
15. Den von ihm kritisierten Mistelstudien, die positive Ergebnisse haben, stellt Edler zwei „korrekt durchgeführte randomisierte Studien“ mit negativen Ergebnissen [10, 26] entgegen, ohne aber die in systematischen Reviews genannten, zum Teil schwerwiegenden Probleme dieser Studien zu erwähnen [21, 22]. Edler behauptet, es gebe bisher kein systematisches Review aller Mistelstudien. Dies trifft nicht zu; ein Blick in Medline zeigt, daß im Februar 2003 ein systematisches Review aller kontrollierten klinischen Studien (n = 23) publiziert wurde [21]; darüber hinaus enthält das umfangreiche Standardwerk zur Mistelforschung („Die Mistel in der Onkologie“) ein systematisches Review aller klinischen Studien (n = 93)[22].

Literatur

- [1] Benson, K. and A. J. Hartz, *A comparison of observational studies and randomized, controlled trials*. N Engl J Med 342, 1886 (2000).
- [2] Britton, A., M. McKee, N. Black, K. McPherson, C. Sanderson and C. Bain, *Choosing between randomised and non-randomised studies: a systematic review*. Health Technol Assessment 2, 1-124 (1998).
- [3] Concato, J., N. Shah and R. I. Horwitz, *Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs*. N Engl J Med 342, 1887-1892 (2000).
- [4] Dawson-Saunders, B. and R. G. Trap, *Basic & Clinical Biostatistics*, Prentice-Hall International Inc., London 1994.
- [5] Der Bundesminister für Jugend, F. F. u. G., *Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln*. Bundesanzeiger 16617 (1987).
- [6] Der Bundesminister für Jugend, F. F. u. G., *Deklaration von Helsinki (1964), ergänzt in Tokio (1975) u. Venedig (1983)*. Bundesanzeiger (1987).
- [7] Edler, L., *Mistel in der Krebstherapie*. Deutsches Ärzteblatt 101, A 44-A 49 (2004).
- [8] Edler, L., *Mistel in der Krebstherapie. Fragwürdige Ergebnisse neuerer Studien*. Deutsches Ärzteblatt 101, A44-A49 (2004).
- [9] EG-GCP, EG-GCP-Note for Guidance. *Klinische Arzneimittelprüfungen in der EG.*, Edition Cantor Verlag, Aulendorf 1991.

- [10] Eggermont, A., U. R. Kleeberg, D. J. Ruiter and S. Suci, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial experience with more than 2,000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b*. In *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. (Ed. American Society of Clinical Oncology) pp. 88-93, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD 2001.
- [11] Eysenck, H. J., *Reply to Criticism of the Grossarth-Maticek Studies*. *Psychol Inquiry* 297-323 (1992).
- [12] Feinstein, A. R., *Clinical epidemiology. The architecture of clinical research*, pp. 1-351, W. B. Saunders Company, Philadelphia 1985.
- [13] Fox BH, *Quandries created by unlikely numbers in some of Grossarth-Maticek's studies*. *Psychol Inquiry* 242-247 (1991).
- [14] Grossarth-Maticek, R. and H. J. Eysenck, *Self-regulation and mortality from cancer, coronary heart disease, and other causes: A prospective study*. *Personality and Individual Differences* 19, 781-795 (1995).
- [15] Grossarth-Maticek, R., H. Kiene, S. Baumgartner and R. Ziegler, *Addendum to Iscador article*. *Altern Ther Health Med* 7, 26 (2001).
- [16] Grossarth-Maticek, R., H. Kiene, S. Baumgartner and R. Ziegler, *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* 7, 57-78 (2001).
- [17] Grossarth-Maticek, R., H. Kiene, S. Baumgartner and R. Ziegler, *Verlängerung der Überlebenszeit von Krebspatienten unter Misteltherapie (Iscador)*. *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin* 217-225 (2001).
- [18] Grossarth-Maticek, R., H. Kiene, S. Baumgartner and R. Ziegler, *Richtigstellung*. *Deutsches Ärzteblatt* A2126 (2004).
- [19] Grossarth-Maticek, R. and R. Ziegler, *Randomisierte Experimente und nichtrandomisierte Kohortenstudien im Matched-Pair-Design zur Misteltherapie (Iscador) bei gynäkologischen Karzinomen*. In *Vorbereitung Korrespondenzadresse: ziegler@hiscia.ch, Tel : 0041-61-7067245* (2004).
- [20] Grossarth-Maticek, R. and R. Ziegler, *Randomisierte Kohortenstudien im Matched-Pair-Design zur Misteltherapie (Iscador) bei gynäkologischen Karzinomen*. In *Die Mistel in der Tumorthherapie*. (Ed. R. Scheer and et al.) p. Im Druck, KCV Verlag, Essen 2004.
- [21] Kienle, G. S., F. Berrino, A. Büssing, E. Portalupi, S. Rosenzweig and H. Kiene, *Mistletoe in cancer. A systematic review on controlled clinical trials*. *Eur J Med Res* 109-119 (2003).
- [22] Kienle, G. S. and H. Kiene, *Die Mistel in der Onkologie - Fakten und konzeptionelle Grundlagen*, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 2003.
- [23] Last, J. M., J. Abramson, G. Friedman, M. Porta, R. Spasoff and M. Thuriaux, *A dictionary of epidemiology*, pp. 1-180, Oxford University Press, New York, Oxford, Toronto 1995.
- [24] Sheiner, L. B. and D. B. Rubin, *Intention-to-treat analysis and the goals of clinical trials*. *Clin Pharmacol Ther* 57, 6-15 (1995).
- [25] Spilker, B., *Guide to clinical trials*, pp. 1-1156, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996.
- [26] Steuer-Vogt, M. K., V. Bonkowsky, P. Ambrosch, M. Scholz, A. Neiß, J. Strutz, M. Hennig, T. Lenartz and W. Arnold, *The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial*. *Eur J Cancer* 37, 23-31 (2001).
- [27] van der Ploeg, H., *What a wonderful world it would be: a reanalysis of some of the work of Grossarth-Maticek*. *Psychol Inquiry* 280-285 (1991).