



# Vom Nutzen und Nachteil von Run-in-Phasen für klinische Studien

## Immer sinnvoll und ethisch vertretbar?

Peter Kleist

PFC Pharma Focus AG, Volketswil

### Quintessenz

- Sogenannte Run-in-Phasen können die Effizienz von klinischen Studien steigern.
- Der Ausschluss von Patienten am Ende einer Run-in-Phase kann jedoch die Interpretation der Studienergebnisse erschweren: Die Wirksamkeit und Sicherheit der untersuchten Therapie werden potentiell überschätzt, während die Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag eingeschränkt ist.
- Einfachblinde Placebo-Run-in-Phasen sind aus ethischer Sicht umstritten.

### Summary

#### Advantages and disadvantages of run-in phases for clinical trials. Are run-in phases always useful and ethically justifiable?

- *Run-in phases may enhance the efficiency of clinical trials.*
- *However, the exclusion of patients at the end of a run-in phase can complicate the interpretation of study results: the potential for overestimation of both the efficacy and safety of the investigational treatment limits the extent to which the trial results can be applied to everyday clinical practice.*
- *Single-blinded, placebo run-in phases are debatable from an ethical point of view.*

### Die Run-in-Phase: Was? Wie? Und warum?

Als Run-in-Phase bezeichnet man generell eine wenige Wochen umfassende Einleitungsphase einer klinischen Studie. In aller Regel ist sie ein vorgeschalteter Bestandteil von randomisierten und kontrollierten Studien, das heisst jener Zeitraum, bevor die Patienten auf verschiedene Behandlungsgruppen randomisiert werden. Run-in-Phasen weisen ein grosses Variationsspektrum auf. Sie können offen, einfachblind oder, falls mehrere Behandlungen bzw. Dosierungen untersucht werden, sogar doppelblind sein. Es wird entweder eine wirksame Therapie verabreicht oder vorenthalten. Häufig kommt Placebo zum Einsatz. Ist dies der Fall, erfolgt die Verabreichung einfachblind, also für den Patienten verdeckt.

Die vielfältigen Ausdrucksformen von Run-in-Phasen spiegeln die mit ihnen verbundenen unterschiedlichen Fragestellungen wider. Oftmals ver-

folgen Run-in-Phasen mehrere Ziele gleichzeitig, die im folgenden kurz skizziert und der Einfachheit halber getrennt beschrieben werden.

Das Ziel von reinen Auswaschphasen besteht hauptsächlich darin, von der Vortherapie unbeeinflusste Ausgangswerte zu gewinnen; somit sind die Ausgangsbedingungen für die nachfolgende Versuchsphase klarer standardisiert, der Randomisierungserfolg wird besser überprüfbar, und die später erzielten Ergebnisse lassen sich eindeutiger den randomisiert verabreichten Studienbehandlungen zuordnen [1].

Wird während der Run-in-Phase eine wirksame Therapie verabreicht, lassen sich vorab das individuelle Ansprechen (Response), die Verträglichkeit und die Einnahmetreue (Compliance) untersuchen. Letzteres ist auch durch die Gabe von Placebo möglich. Zusätzlich lassen sich mit einer Placebo-Run-in-Phase sogenannte Placebo-responder identifizieren.

Die während einer Run-in-Phase vorgenommenen Untersuchungen zur Therapie- bzw. Placebo-response, zur Verträglichkeit oder Compliance dienen häufig der Selektionierung und dem anschliessenden Ausschluss von Patienten von der eigentlichen Studie, das heisst der randomisierten Versuchsphase. Damit sollen die Teststärke (Power) einer Studie erhöht, die notwendige Patientenzahl reduziert, die Durchführung erleichtert und die Erfolgswahrscheinlichkeit vergrössert werden [2].

Run-in-Phasen bieten vielfältige Vorteile und erscheinen auf den ersten Blick rational; dennoch werfen sie – wie dieser Beitrag aufzeigen möchte – einige Fragen auf. Während der vorzeitige Ausschluss von Patienten die Interpretation und die praktische Anwendbarkeit der Ergebnisse erschwert, sind lange therapiefreie Auswaschphasen und die einfachblinde Placebogabe unter ethischen Gesichtspunkten umstritten.

### Anmerkungen zur Interpretation der Studienergebnisse

#### Überschätzung der Sicherheit einer Therapie durch vorgeschaltete Verträglichkeitsprüfungen

Falls ein Arzneimittel, insbesondere zu Beginn der Therapie, unerwünschte Wirkungen hervor-

ruft, lassen sich die Patienten, welche die Therapie nicht vertragen, in einer Run-in-Phase ermitteln. Das erscheint prinzipiell sinnvoll. Vorzeitige Therapieabbrüche oder der aktive Ausschluss von Patienten mit vorab definierten Unverträglichkeitsreaktionen vor der Randomisierung können jedoch die Interpretation einer Studie erschweren. Die in der Studie verbleibenden Patienten sind nämlich nicht mehr repräsentativ für die Gesamtgruppe, da sie ein selektionspositives Verträglichkeitsprofil des Arzneimittels widerspiegeln. Die während der randomisierten Studienphase auftretenden unerwünschten Wirkungen unterschätzen die tatsächliche Inzidenz, mit der in einer unselektierten Patientengruppe zu rechnen wäre. Das folgende Beispiel zum Betablocker Carvedilol, der bekanntermaßen eine bestehende Herzinsuffizienz initial verschlechtern kann, soll dies verdeutlichen.

Im Rahmen einer plazebokontrollierten Studie [3] wurden 1197 herzinsuffiziente Patienten zunächst in eine offene zweiwöchige Run-in-Phase überführt. Während dieser Phase, in der alle Patienten Carvedilol erhielten, schieden 103 Patienten (8,6%) aus der Studie aus, davon 67 Patienten (5,6%) aufgrund unerwünschter Wirkungen. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz trat bei 17 Patienten (1,4%) auf, 7 Patienten (0,6%) verstarben in dieser Zeit. In der anschließenden randomisierten Studienphase mit den verbliebenen 1094 Patienten führte Carvedilol zu weniger nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen als Plazebo (5,7 vs. 7,8%). Rechnet man jedoch – im Sinne eines «Worst-case-Szenarios» für die Substanz – die mit einem Therapieabbruch verbundenen unerwünschten Wirkungen aus der Run-in-Phase hinzu, würde sich dieser Unterschied ins Gegenteil verkehren [2].

Ein zusätzliches Problem mit Run-in-Phasen zu einer aktiven Therapie besteht in dem unkontrollierten Ansatz von «einer Sammlung» unerwünschter Ereignisse. Ohne Kontrollgruppe bleibt die Frage unbeantwortet, ob deren Häufigkeit arzneimittelbezogen ist oder nur den natürlichen Verlauf der Grunderkrankung widerspiegelt [2].

### **Überschätzung des Nutzens einer Therapie durch vorgeschaltete Responseuntersuchungen**

#### *Ansprechen auf die aktive Therapie*

Man benutzt Run-in-Perioden auch zur Selektionierung von solchen Patienten, die ein messbares Ansprechen auf die Therapie oder zumindest keine klinische Verschlechterung zeigen. Der Ausschluss von Nonrespondern führt jedoch wiederum zu einer Positivauswahl von Patienten, die nicht mehr als stellvertretend für alle Patienten mit der Erkrankung angesehen werden können. Als Folge davon ist potentiell mit einer Überschätzung der Therapieeffekte gegenüber den Alltagsbedingungen zu rechnen. Hierzu ein weiteres Beispiel:

Um das Ansprechen auf die Therapie zu untersuchen und die individuell optimale Dosis zu ermitteln, erhielten Studienpatienten mit einer Alzheimer-Demenz zunächst in einem Cross-over-Design während einer sechswöchigen, doppelblinden Run-in-Phase zwei unterschiedliche Tacrindosierungen sowie Plazebo [4]. Von initial 632 Patienten wurden allerdings 417 Patienten vom weiteren Verlauf der Studie ausgeschlossen, weil sie keine klinische Verbesserung zeigten oder die Tacrintherapie nicht vertrugen. Lediglich ein Drittel der ursprünglichen Patientengruppe ging also in die randomisierte Versuchsphase über, welche die Wirksamkeit von Tacrin gegenüber Plazebo untersuchte. Obwohl der präliminäre Charakter der erzielten Ergebnisse in der Publikation klar wiedergegeben wurde, gehen die Autoren nicht auf ihre Übertragbarkeit in den klinischen Alltag ein.

Bei solchen Run-in-Phasen, in der die später plazebokontrolliert untersuchte aktive Therapie einer Vorprüfung unterliegt, dürfen zwei weitere Aspekte nicht ausser Acht gelassen werden: Erstens können Carry-over-Effekte der aktiven Therapie auf die Patienten in der Plazebogruppe auftreten, die dort zu einer Überschätzung der vor Randomisierung erhobenen Ausgangswerte führen können. Spielen zweitens noch Absetzphänomene eine Rolle, muss darüber hinaus mit einer Verschlechterung des klinischen Zustandes unter Plazebo gerechnet werden. Beide Aspekte können daher zusätzlich die Ergebnisse der randomisierten Studienphase systematisch zugunsten der aktiven Therapie verzerren, insofern die Run-in-Periode nicht um eine zusätzliche Auswaschphase erweitert wird [2].

#### *Ansprechen auf Plazebo*

Manche Erkrankungen zeichnen sich durch eine hohe Plazeborespondderate aus, die den Wirksamkeitsnachweis einer aktiven Therapie erschweren kann. Vor allem bei Studien zur Behandlung von Schmerzen, Depressionen und Angstzuständen sind daher einfachblinde Plazebo-Run-in-Phasen gebräuchlich, deren Ziele in der Identifikation und im nachfolgenden Ausschluss von Plazeborespondern bestehen. Mit dieser Massnahme soll die Erfolgswahrscheinlichkeit für den Wirksamkeitsbeleg einer Therapie vergrössert werden.

In der «wirklichen Welt» geht man jedoch nicht in dieser Weise mit Plazeborespondern um. Es ist ausserdem nicht selbstverständlich davon auszugehen, dass die von der Studie ausgeschlossenen Patienten auch auf die wirksame Therapie angesprochen hätten [5]. Wie der Ausschluss von Therapienonrespondern kann auch der Ausschluss von Plazeborespondern potentiell zu einer Überschätzung von Therapieeffekten im Vergleich zu den Normalbedingungen führen, wie das folgende Beispiel unterstreicht: Einer randomisierten Studie zum Vergleich der

antidepressiven Wirkung von Fluoxetin mit oder ohne zusätzliche Gabe von Pindolol wurde eine siebentägige Plazebo-Run-in-Phase vorgeschaltet [6]. Von 132 Patienten zu Beginn wurden 19 Patienten wegen deutlicher Verbesserungen des Depression-Scores auf der Hamilton-Skala von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Am Ende des randomisierten Studienteils mit 111 Patienten fanden sich statistisch signifikant mehr Therapieresponder unter der Kombinationstherapie (41/55 Patienten = 75%) als unter der Fluoxetinmonotherapie (33/56 Patienten = 59%;  $p = 0,04$ ).

Nun gehen wir hypothetisch davon aus, dass die 19 Plazeboresponder nicht von der Studie ausgeschlossen, sondern zu gleichen Teilen auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt worden wären (ich bitte um Nachsicht dafür, dass dabei ein Patient virtuell «halbiert» werden musste). Selbst unter der Annahme, dass alle Plazeboresponder auch auf die aktive Therapie angesprochen hätten, wäre nur noch ein Trend zugunsten der Kombinationstherapie erkennbar, dem keine Signifikanz mehr zukäme (50,5/64,5 [78%] vs. 42,5/65,5 Patienten [65%];  $p = 0,09$ ) [2].

Es spricht jedoch vieles dafür, dass das oben geschilderte Beispiel eher die Ausnahme als die Regel darstellt: Vier Metaanalysen, drei bezüglich Antidepressiva und eine bei generalisierten Angststörungen, haben keinen Beweis dafür erbringen können, dass der Ausschluss von Plazeborespondern in einer Run-in-Phase generell einen Einfluss auf den plazebokorrigierten Effekt von Antidepressiva bzw. Anxiolytika hat [7–10]. Von den Autoren wird der Nutzen einer einfachblinden Plazebo-Run-in-Phase zur Effizienzsteigerung einer Studie daher grundsätzlich in Zweifel gezogen.

Hat der Ausschluss von Plazeborespondern einen Einfluss auf das Studienergebnis, so wie im zuvor kommentierten Beispiel, dann favorisiert dieser Ansatz die aktive Therapie und erschwert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Praxis. Hat er keinen Einfluss, so sind der hohe Screening-Aufwand, die Verlängerung der Studie und die verbrauchten Ressourcen als unnötig zu betrachten. In beiden Fällen sind somit Fragezeichen hinter den Sinn von einfachblinden Plazebo-Run-in-Phasen zu setzen.

#### **Überschätzung des Nutzens einer Therapie durch vorgeschaltete Compliance-Untersuchungen**

Andere Studien schalten eine Run-in-Phase vor, um die Compliance bezüglich der Studieneinnahme zu untersuchen und solche Patienten mit unzureichender Einnahme der Medikation (aktiv oder Plazebo) von der Studie auszuschliessen. Ist eine Therapie wirksam, erhöht sich damit natürlich die Wahrscheinlichkeit, dies durch den randomisierten Teil der Studie auch tatsächlich zu belegen.

Die ausschliessliche Berücksichtigung von Patienten mit einer hohen Compliance stellt jedoch Idealbedingungen dar und spiegelt nicht die Alltagsbedingungen wider. Eventuell unterscheiden sich diese Patienten von den Ausgeschlossenen auch bezüglich anderen Faktoren, zum Beispiel einer gesünderen Lebensführung. Generell ist zu erwarten, dass die in der Studie beobachteten Therapieeffekte – bei einem selektionierten Patientenkollektiv – grösser sind als die durchschnittlichen Effekte bei einem Alltagspatientenkollektiv. Praktisch lässt sich das an zwei Studien zur Primärprävention der koronaren Herzkrankung durch Acetylsalicylsäure (ASS) demonstrieren:

In der «Physicians' Health Study» [11] ging der plazebokontrollierten Studienphase eine 18wöchige Run-in-Phase voran. Patienten mit unzureichender Compliance, und dies waren 34% der Teilnehmenden, wurden vor der Randomisierung von der Studie ausgeschlossen. Während des fünfjährigen Studienverlaufs betrug die Compliance bei den randomisierten Patienten im Mittel 90%. Am Studienende zeigte sich durch die Behandlung mit ASS im Vergleich zu Plazebo eine Reduktion der Myokardinfarkte von 44%.

Einer ähnlichen Studie, der «British Physicians' Study» [12], ging keine Run-in-Phase voran. Gemäss Randomisierung erhielten die Patienten entweder Acetylsalicylsäure oder wurden dazu angehalten, ASS enthaltende Produkte zu vermeiden. Die Compliance der ASS-Einnahme betrug im Mittel nur 70%. Letztlich konnte die Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen demonstrieren.

Die unterschiedliche Compliance in den beiden zitierten Studien wird als ein massgeblicher Grund für die voneinander abweichenden Ergebnisse betrachtet.

#### **Anmerkungen aus ethischer Sicht**

Die Frage, wann therapiefreie Intervalle zu Beginn einer Studie vertretbar sind oder nicht, kann generell nicht beantwortet werden. Viele Faktoren gehen in die entsprechenden Überlegungen ein, zum Beispiel die Schwere der Grunderkrankung, das akute Risiko in Verbindung mit dem Absetzen der Vortherapie und der Länge der Run-in-Phase sowie die klinische Symptomatik. Patienten mit stark erhöhten Blutdruckwerten und assoziiertem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen sollte beispielsweise eine wirksame antihypertensive Therapie nur für kurze Zeit vorenthalten werden. Eine andere Frage ist, wie lange medikamentös vortherapierten Typ-2-Diabetikern nur eine Diät verordnet werden kann – mit dem Ziel, stabile hohe HbA1c-Ausgangswerte zu erreichen.

Im Zusammenhang mit Run-in-Auswaschphasen stellt sich grundsätzlich eine ähnliche Pro-

blematik wie bei der Durchführung von plazebo-kontrollierten Untersuchungen. Gemäss der 2002 vom Weltärztebund veröffentlichten «Note of Clarification» zum § 29 der «Deklaration von Helsinki» [13] ist die Vertretbarkeit eines Plazeboeinsatzes in einer Studie eng an seine methodologische Notwendigkeit gekoppelt. Analog ist – neben der medizinischen Vertretbarkeit – auch bei Run-in-Phasen die Frage nach deren Erforderlichkeit für die Beweiskraft der Studie positiv zu beantworten.

Ethische Überlegungen zu Run-in-Phasen ergeben sich insbesondere im Zusammenhang mit der Aufklärung von Patienten und ihrem informierten Einverständnis. Letzteres setzt voraus, dass den Patienten das Ziel und der genaue Ablauf einer Studie bekannt sind. Bei der bereits zitierten «Physicians' Health Study» hatten die Teilnehmer von einer Run-in-Phase keine Kenntnis. Sie gingen davon aus, dass die eigentliche Studie bereits begonnen habe. Unter einem Vorwand wurde die Therapie zu einem späteren Zeitpunkt umgestellt, um mit der randomisierten Studienphase starten zu können [14].

Kritisch sind einfachblinde Plazebo-Run-in-Phasen zu betrachten. Wüssten die Patienten, dass sie Plazebo erhalten, würde der Plazeboeinsatz ad absurdum geführt. Der Aufklärungsprozess kann also nicht vollständig sein. Somit geben die Patienten im Grunde auch kein Einverständnis zu diesem Teil der Studie. Professor Stephen Senn stellt die Frage: «Wenn die Studienärzte unehrlich zu ihren Patienten sind – wie können sie umgekehrt Ehrlichkeit von ihnen erwarten?» [15].

Die Gabe von Plazebo in der Run-in-Phase erweckt den Anschein einer aktiven Behandlung, obwohl kein Patient die Chance hat, diese zu bekommen [1, 15]. Hier nämlich liegt der wesentliche Unterschied zu randomisierten plazebo-kontrollierten Studien(phasen): Jeder Patient hat durch die Randomisierung die gleiche Chance, die aktive Behandlung oder Plazebo zugeteilt zu bekommen. Der Studienarzt kann völlig offen zu seinen Patienten sein; er kann ihnen sogar das Studienprotokoll aushändigen, da er nichts zu verbergen hat.

Ein weiteres Problem von einfachblinden Plazebo-Run-in-Phasen stellt der Umgang mit Plazeborespondern dar. Beinhaltet die Aufklärung den möglichen Studienausschluss, obwohl sich ein Behandlungserfolg zeigt und der Patient mit dem Studienabbruch nicht einverstanden sein könnte? Und was sagt man diesen Patienten, nachdem sie gut auf ihre «Therapie» angesprochen haben [16]?

## Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Es ist unbestritten, dass eine Run-in-Phase die Effizienz einer klinischen Studie steigern kann. Die Gewährleistung einer ausreichenden Compliance der Versuchsteilnehmer kann es zum Beispiel überhaupt erst möglich machen, den tatsächlichen Wert einer Intervention zu erkennen und einen bedeutenden Bias bei der Ermittlung des Effektes zu eliminieren [17]. Eine separate Publikation zur «Physicians' Health Study» machte den Einfluss der Run-in-Phase auf die Teststärke der Studie deutlich: Die Compliance wurde um bis zu 40% erhöht, die Stichprobengrösse nahm um 34% ab, und die Dauer des Follow-up wurde um 7% verkürzt [18].

Eine vor der Randomisierung durchgeführte Run-in-Phase mit konsekutivem Ausschluss definierter Patienten schränkt auch nicht die interne Validität der Studie, also ihre wissenschaftliche Gültigkeit ein. Schwierigkeiten ergeben sich durch die limitierte externe Validität, das heisst eine durch die Selektion von Patienten reduzierte Verallgemeinerungsfähigkeit der Studienergebnisse [19]. Die Resultate lassen sich eben nur noch bedingt auf die therapeutische Praxis übertragen. Im Vergleich zu den Alltagsbedingungen überschätzen Studien mit Run-in-Phasen und anschliessendem Patientenausschluss sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit bzw. Verträglichkeit der untersuchten Therapie. Diese Überschätzung kann weiterhin in spätere Metaanalysen einfließen und die daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen verzerren, insofern ein möglicher Selektionsbias unberücksichtigt bleibt.

Bereits der wissenschaftliche Wert von einfachblinden Plazebo-Run-in-Phasen zur «Elimination» von Plazeborespondern wird – wie bereits dargestellt – kontrovers diskutiert. Vom ethischen Standpunkt aus gesehen, ist die Vorschaltung von einfachblinden Plazebo-Run-in-Phasen kritisch zu betrachten, da die Patientenaufklärung per se nicht den geforderten Standards entsprechen kann. Aber auch bei anderen Formen von Run-in-Phasen sollte grundsätzlich darauf geachtet werden, dass die Patientenaufklärung adäquat ist.

Um die Beurteilung von Studien mit einer Run-in-Phase zu erleichtern, sollten Publikationen unmissverständliche Angaben darüber machen, dass eine Run-in-Phase durchgeführt wurde, welche Konsequenzen diese für den randomisierten Studienteil hatte und wie die Ergebnisse vor diesem Hintergrund zu interpretieren sind. Wurde während der Run-in-Phase eine aktive Therapie verabreicht, sind die Art und die Häufigkeit der beobachteten unerwünschten Wirkungen klar darzustellen.

**Literatur**

- 1 Evans M. Justified deception? The single blind placebo in drug research. *J Med Ethics*. 2000;26:188–93.
- 2 Pablos-Méndez A, Barr RG, Shea S. Run-in periods in randomized trials. Implications for the application of results in clinical practice. *JAMA*. 1998;279:222–5.
- 3 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349–55.
- 4 Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1992;327:1253–9.
- 5 Van Marwijk HWJ, Ader HJ. Placebo washouts inflate antidepressant effects in general practice. *BMJ*. 2005;330:420.
- 6 Pérez V, Gilaberte I, Faries D, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*. 1997;349:1594–7.
- 7 Greenberg RP, Fisher S, Riter JA. Placebo wash out is not a meaningful part of antidepressant drug trials. *Percept Mot Skills*. 1995;81:688–90.
- 8 Lee S, Walker JR, Jakul L, et al. Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized clinical trials? A meta-analytic evaluation. *Depress Anxiety*. 2004;19:10–9.
- 9 Trivedi MH, Rush J. Does a placebo run-in or a placebo treatment cell affect the efficacy of antidepressant medications? *Neuropsychopharmacology*. 1994;11:33–4.
- 10 Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:141–50.
- 11 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129–35.
- 12 Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ*. 1988;296:313–6.
- 13 World Medical Association. Note of clarification on paragraph 29 of the WMA Declaration of Helsinki. Available from: [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm).
- 14 Lang JM. The use of a run-in to enhance compliance. *Stat Med*. 1990;9:87–93.
- 15 Senn S. Are placebo run ins justified? *BMJ*. 1997;1191–3.
- 16 Kaptchuk TJ. Concerns about run-in periods in randomized trials. Letter to the editor. *JAMA*. 1998;279:1526–7.
- 17 Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Concerns about run-in periods in randomized trials. Letter to the editor. *JAMA*. 1998;279:1526.
- 18 Lang JM, Buring JE, Rosner B, et al. Estimating the effect of the run-in on the power of the Physicians' Health Study. *Stat Med*. 1991;10:1585–93.
- 19 Rothwell PM. External validity of randomized controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" *Lancet*. 2005;365:82–93.

**Korrespondenz:**

Dr. med. Peter Kleist  
PFC Pharma Focus AG  
Chriesbaumstrasse 2  
CH-8604 Volketswil  
[peter.kleist@pfc.ch](mailto:peter.kleist@pfc.ch)