

Wirksamkeit und Sicherheit der komplementären Langzeitbehandlung mit einem standardisierten Extrakt aus Europäischer Mistel (*Viscum album L.*) zusätzlich zur konventionellen adjuvanten onkologischen Therapie bei primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom

Ergebnisse einer multizentrischen, komparativen, epidemiologischen Kohortenstudie in Deutschland und der Schweiz

Paul R. Bock^a, Walter E. Friedel^b, Jürgen Hanisch^a, Marita Karasmann^a und Berthold Schneider^c

Institut für Angewandte Gesundheitsforschung, IFAG Basel AG^a, Basel (Schweiz), Krankenhaus Bad Bocklet, Abteilung Innere Medizin und Onkologie^b, Bad Bocklet, und Institut für Medizinische Statistik, Medizinische Hochschule Hannover^c, Hannover

Zusammenfassung

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der langfristigen komplementären Therapie mit einem standardisierten Extrakt aus Europäischer Mistel (*Viscum album L.*, Iscador[®], „Mistel-extrakt“) zusätzlich zur konventionellen adjuvanten onkologischen Therapie (Chemo-, Radio- und Hormontherapie, „konventionelle Therapie“) bei Patientinnen mit primärem, nicht-metastasiertem Mammakarzinom (UICC-Stadien I–III).

Methoden: Als Studiendesign wurde eine multizentrische, kontrollierte, retropektive, pharmakoepidemiologische Kohortenstudie mit Parallelgruppensign und zufällig ausgewählten Zentren aus Deutschland und der Schweiz gewählt,

die nach den Richtlinien der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) durchgeführt wurde. Die Prüfgruppe erhielt subkutane Injektionen des Mistelextraktes über mindestens 3 Monate zusätzlich zur konventionellen Therapie, während die parallele Kontrollgruppe nur mit konventioneller Therapie behandelt wurde. Die Nachbeobachtungszeit dauerte mindestens 3 Jahre bzw. bis zum Tod. Das primäre Zielkriterium der Wirksamkeit war die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der konventionellen Therapie. Die sekundären Zielkriterien waren die krankheits- und therapiebedingten Symptome sowie das Überleben. Die Therapiesicherheit wurde nach der Häufigkeit und dem Schweregrad der

Key words

- Iscador[®]
- Mammary carcinoma
- Mistletoe, adjuvant therapy, cohort study, efficacy, safety
- *Viscum album L.*

Arzneim.-Forsch./Drug Res.
54, No. 8, 456–466 (2004)

durch die Mistelextrakt-Therapie bedingten UAW sowie dem evtl. Auftreten eines Tumor Enhancement bewertet. Die Ergebnisse der Zielkriterien wurden auf Ungleichgewichte der Ausgangslage, Therapiemaßnahmen und auf sonstige Einflußfaktoren („confounder“) mit Hilfe der logistischen Regression bzw. der „Cox proportional hazard regression“ multivariat adjustiert. Die Auswertung erfolgte nach der „per protocol“-Methode.

Ergebnisse: In die Studie wurden 1442 Patientinnen aus 16 Zentren aufgenommen, davon 732 in die Kontrollgruppe, die nach der primären Operation ausschließlich eine konventionelle Therapie erhalten hatten, und 710 in die Prüfgruppe, die zusätzlich Mistelextrakt bekamen, der zwei bis dreimal wöchentlich subkutan über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten injiziert wurde. In der Ausgangslage hatte die Prüfgruppe mit dem Mistelextrakt eine mehr fortgeschrittene Krankheit und ein ungünstigeres Profil der Prognosefaktoren. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67 bzw. 61 Monaten und einer medianen

Dauer der Mistelextrakt-Therapie von 52 Monaten bekamen signifikant weniger Patientinnen der Mistelextrakt-Gruppe (16,3 %) durch konventionelle Therapie bedingte Nebenwirkungen als die Kontrollgruppe (54,1 %; adjustierte Odds Ratio (95 % Vertrauensintervall): OR = 0,47 (0,32–0,67), $p < 0,0001$). In der Mistelextrakt-Gruppe bildeten sich die meisten krankheits- und therapiebedingten Symptome signifikant häufiger zurück als in der Kontrollgruppe, der Karnofsky-Index besserte sich häufiger, das Körpergewicht nahm mehr zu und die adjustierte relative Hazard Rate für Mortalität (adjusted hazard ratio, HR) war signifikant geringer (Cox regression (95 % Vertrauensintervall): HR = 0,46 (0,23–0,96), $p = 0,038$). Durch Mistelextrakt-Therapie bedingte systemische Nebenwirkungen entwickelten sich bei 0,8 % und lokale Nebenwirkungen bei 17,3 % der Patientinnen. Alle Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig (WHO/CTC Grad 1–2). Schwere Nebenwirkungen der Mistelextrakt-Therapie oder ein Tumor Enhancement wurden nicht beobachtet.

Schlußfolgerungen: Die Ergebnisse der vorliegenden Kohortenstudie bestätigen, daß die komplementäre Langzeitbehandlung mit dem standardisierten Mistelextrakt bei Patientinnen mit primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom allgemein gut vertragen wird und als sicher angesehen werden kann. Im Vergleich mit einer parallelen Kontrollgruppe wurden in der Mistelextrakt-Gruppe signifikant weniger Nebenwirkungen der konventionellen Therapie, weniger krankheits- und therapiebedingte Symptome und eine längere Überlebenszeit beobachtet.

Summary

Efficacy and Safety of Long-term Complementary Treatment with Standardized European Mistletoe Extract (*Viscum album L.*) in Addition to the Conventional Adjuvant Oncologic Therapy in Patients with Primary Non-metastasized Mammary Carcinoma / Results of a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland

Objectives: The purpose of the study was to evaluate the therapeutic efficacy and safety of long-term complementary therapy in primary, non-metastatic mammary carcinoma patients in UICC stage I–III with a standardized European mistletoe extract (*Viscum album L.*, Iscador[®], “mistletoe extract”) given in addition to conventional adjuvant oncologic therapy (i.e. chemo-, radio-, and hormonal therapy; “conventional therapy”).

Methods: The multicenter, comparative, retrospective, pharmaco-epidemiological cohort study with parallel groups design and randomly selected centers was carried out according to Good Epidemiological Practice (GEP) rules. The test group patients received subcutaneous mistletoe extract injections for at least three months in addition to the conventional therapy, while the control group was treated with conventional therapy

only. The patients were followed up for at least three years or until death. The primary endpoint for efficacy was the overall incidence of adverse drug reactions (ADRs) attributed to the conventional therapy. Secondary endpoints were symptoms associated with disease and treatment, as well as the survival. All endpoints were adjusted to baseline imbalance, therapy regimen and other confounders by the logistic regression or the Cox proportional hazard regression. Safety was assessed by the number of patients with ADRs attributed to the mistletoe extract treatment, the ADR severity and the evaluation of a possible tumor enhancement.

Results: 1442 patients (710 tests and 732 controls) were eligible for the “per protocol” analysis of efficacy and safety. At baseline, the mistletoe extract group had a more advanced disease and worse prognostic factors profile. After a median follow up of 67 vs. 61 months, and a median mistletoe extract therapy duration of 52 months, significantly fewer test group patients (16.3 %) than control patients (54.1 %) developed one or more ADRs attributed to the conventional therapy (adjusted odds ratio (95 % confidence interval, CI): OR = 0.47 (0.32–0.67), $p < 0.001$). In the mistletoe extract

group, several symptoms more frequently disappeared, and the overall estimated survival was significantly longer (adjusted mortality hazard ratio (95 % CI): HR = 0.46 (0.22–0.96), $p = 0.038$). Systemic ADRs attributed to the mistletoe extract treatment developed 0.8 %, and local ADRs 17.3 % of the patients. The ADR severity was mild to intermediate (WHO/CTC grade 1–2). Severe mistletoe extract therapy-related ADRs or tumor enhancement were not observed.

Conclusions: The results of the present study confirmed the safety of the complementary therapy of patients with primary, non-metastatic mammary carcinoma with a standardized mistletoe extract and showed considerably fewer ADRs attributed to concurrent conventional therapy, as well as reduced disease and treatment-associated symptoms, and suggested a prolonged overall survival in the mistletoe extract group as compared with controls.

1. Einleitung

Mammakarzinom hat die höchste Inzidenz (25,9 %) und Mortalität (17,1 %) aller Krebsarten bei Frauen in Deutschland. In den Vereinigten Staaten treten jährlich ca. 175 000 neue Fälle auf und sterben ca. 43 000 Frauen an Mammakarzinom; weltweit ca. 1 Million Frauen [1, 2]. Die Behandlung des Mammakarzinoms erfordert eine multimodale Therapie mit primärer Operation, gefolgt von adjuvanter Strahlen-, Chemo- und/oder Hormontherapie in Abhängigkeit von den individuellen Kriterien des Tumor-Status, Lymphknotenbefalls, der Menopause und des Hormon-Rezeptorstatus (adjuvante Therapie) [3–6]. Wegen der häufigen Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie [7, 8] und dem Risiko einer substantiellen Einschränkung der Lebensqualität [9–14] gewinnt eine komplementäre Therapie zur Einschränkung oder Verhinderung der mit der Erkrankung oder Therapie assoziierten Symptome zunehmend an Bedeutung, wenn auch eine überzeugende Evidenz ihrer Wirksamkeit zur Verminderung der Krankheitsprogression und Verlängerung der Lebenszeit noch aussteht [15–17]. Unter den komplementären Therapien von Krebspatienten werden in Europa, speziell in Deutschland, die Extrakte aus der Europäischen Mistel (*Viscum album L.*) am häufigsten eingesetzt [18, 19]. In neueren Untersuchungen konnten die wichtigsten Inhaltsstoffe der Mistel (Lektine, Viskotoxine und andere Komponenten) genauer definiert, ihre Eigenschaften in pharmakologischen und toxikologischen Versuchen erforscht und der Extrakt auf Inhaltsstoffe standardisiert werden. In-vitro- und In-vivo-Versuche haben immunmodulatorische und zytostatische Effekte nachgewiesen (Übersicht in [20–23]). Für eine Prophylaxe gegen Tumorrezidive und Verlängerung der Überlebenszeit sprechen bisher allerdings nur einzelne Fallberichte und Ergebnisse kleinerer, nicht randomisierter Studien. Die publizierten kontrollierten klinischen Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse und weisen methodische Schwächen auf (Übersicht in [24–26]). Die Sicherheit und mögliche Toxizität von Mistelextrakten werden ebenfalls kontrovers diskutiert [27–29]. Der Durchführung von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) zum Nachweis der Lebensverlängerung stehen praktische und ethische Bedenken entgegen, da diese Studien über eine lange Zeit (5 bis 10 Jahre) angelegt sein und wegen der relativ guten Prognose des nicht-metastasierten Mammakarzinoms sehr viele Patienten umfassen müssten.

Deshalb entschlossen wir uns, eine retrolektive, kontrollierte, epidemiologische Kohortenstudie nach dem optimierten Konzept Retrospect™ von IFAG durchzuführen [30]. Diese Studienart ist in der epidemiologischen Forschung anerkannt [31, 32] und erlaubt es, nach der EU-Richtlinie valide Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln, die bereits länger auf dem Markt sind („well established use“), zu machen [33]. Kontrollierte epidemiologische Studien können

auch EBM-Evidenzlevel II erreichen und damit zur klinischen Evidenz der Wirksamkeit beitragen [34, 35]. Ausführliche Literaturvergleiche der Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien mit denen von kontrollierten epidemiologischen Beobachtungsstudien haben gezeigt, daß gut geplante, durchgeführte und ausgewertete epidemiologische Studien meistens zu ähnlichen Ergebnissen wie randomisierte, kontrollierte Studien kommen [36–40].

Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit des standardisierten Extraktes aus der Europäischen Mistel (*Viscum album L.*, Iscador®¹⁾, „Mistelextrakt“) bei der Langzeit-Nachsorge von primärem, nicht-metastasiertem Mammakarzinom als Komplementärmittel zur konventionellen Therapie unter den Bedingungen der Praxis zu untersuchen. Dieser Mistelextrakt ist seit langem auf dem Markt und wird häufig als komplementäre Therapie bei Krebserkrankungen, vor allem in Deutschland und der Schweiz eingesetzt.

2. Material und Methoden

2.1. Studienanlage

Es handelt sich um eine multizentrische, kontrollierte, retrolektive Kohortenstudie. Die Prüfgruppe bilden Patientinnen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, die nach der Operation zusätzlich zur konventionellen Chemo-, Radio-, oder Hormontherapie mit dem Mistelextrakt behandelt wurden, die Kontrollgruppe Patientinnen, die nur die konventionelle Therapie erhielten.

2.2. Auswahl der Zentren

Es wurde eine Zufallsstichprobe von Kliniken der onkologischen Primärversorgung, onkologischen Nachsorgekliniken (Reha-Kliniken) und onkologischen Schwerpunktpraxen in Deutschland und der Schweiz ausgewählt, die eine Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom durchführen und bereit waren, an der Studie teilzunehmen. In den Zentren wurde entweder der Mistelextrakt als Komplementärmittel zusätzlich zur konventionellen Therapie eingesetzt oder es wurde nur eine konventionelle Therapie durchgeführt. Bezüglich der Art der konventionellen Therapie oder sonstiger Zusatzmaßnahmen (z. B. physikalische Therapie) wurden keine Einschränkungen gemacht.

2.3. Auswahl der Patientendaten

In den Zentren wurden die Krankenakten aller Patientinnen herausgesucht, die seit 1988 bis 2000 im Rahmen der Mammakarzinom-Nachsorge behandelt wurden. Die Behandlung konnte bei Studienbeginn abgeschlossen sein oder noch andauern (retrolektives Konzept). In die Studie wurden chronologisch, ohne jede weitere Selektion, die Daten von Patientinnen eingeschlossen, die wegen einem histologisch gesicherten, nicht-metastasierten Mammakarzinom (UICC Stadium I–III)

¹⁾ Hersteller: Weleda AG, Arlesheim (Schweiz).

operiert wurden, bei denen für mindestens 6 Monate eine Nachsorge verbunden mit konventioneller Therapie (Chemo-, Radio- und Hormontherapie) mit oder ohne zusätzliche Mistel-extrakt-Behandlung durchgeführt worden war, die für mindestens 3 Jahre (oder bis zum Tod) nachbeobachtet werden konnten und bei denen folgende essentielle Daten dokumentiert waren: a) Basisdaten (Alter, Menopause, Hormonrezeptor-Status, Tumorstadium), b) OP- und Tumorbefunde (Zeitpunkt, Art, Lokalisation, Multiplizität, UICC-Stadium, Grad), c) Therapieangaben (konventionelle Therapie, Mistel-extrakt-Therapie, Zusatztherapien) und d) Verlaufsbeobachtungen (Karnofsky-Index, therapie- oder krankheitsbedingte Symptome, Tumorstatus, Nebenwirkungen (UAW) der konventionellen Therapie und des Mistel-extraktes, Auftreten von Rezidiven, Metastasen oder Tod).

2.4. Durchführung der Studie

Daten der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden aus den Krankenakten von klinischen Untersuchern nach Einweisung durch geschulte Monitore anonymisiert in standardisierte Datenerhebungsbögen (case report forms, CRFs) übertragen. Angaben zu den therapie- und krankheitsbedingten Symptomen wurden ergänzt mit einer Bewertung des Krankheitsverlaufes durch den Arzt. Die Angaben der CRFs wurden auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft, ggf. korrigiert, Textangaben (z. B. Medikamente, Diagnosen, UAW) in eindeutige Kodenummern umgewandelt (z. B. Kode von ROTE LI-STE®, ICD-10, WHO/CTC u. a.) und in ein Datenbanksystem eingegeben. Die Übereinstimmung der Daten des CRF mit den Krankenakten wurde in Stichproben überprüft (Audits).

2.5. Zielgrößen und statistische Auswertung

Das primäre Zielkriterium der Wirksamkeit war die Häufigkeit der Nebenwirkungen (UAW) der konventionellen Therapie. Die sekundären Zielkriterien waren die krankheits- und therapiebedingten Symptome sowie das Überleben. Die Therapiesicherheit wurde mit der Häufigkeit und dem Schweregrad der durch die Mistel-extrakt-Therapie bedingten UAW sowie dem evtl. Auftreten eines Tumor Enhancement bewertet. Da die Zuteilung zu Prüf- und Kontrollgruppe nicht randomisiert erfolgte, war anzunehmen, daß sich beide Gruppen in wesentlichen Ausgangs- und Behandlungsbedingungen unterscheiden. In der statistischen Auswertung wurden die Unterschiede in allen wesentlichen Bedingungen ermittelt und ihr Einfluß auf die Zielgrößen analysiert. Vor dem Vergleich von Prüf- und Kontrollgruppe wurden die Zielkriterien auf gleiche Bedingungen adjustiert. Die multivariate Adjustierung auf Ungleichgewichte der Ausgangslage, Therapiemaßnahmen und auf sonstige Einflußfaktoren („confounder“) erfolgte mit Hilfe der logistischen Regression (bei UAW und Symptomen) bzw. mit der Cox proportional hazard regression (beim Überleben). Die Auswertung erfolgte nach der „per protocol“-Methode.

3. Ergebnisse

3.1. Studienzentren und Patientenzahlen

An der Studie beteiligten sich 16 Zentren in Deutschland und der Schweiz; 9 der Zentren waren Kliniken, davon 5 Kliniken der Primärversorgung und 4 onkologische Nachsorgekliniken (Reha-Zentren), sowie 7 Praxen mit onkologischem Schwerpunkt. 4 Zentren hatten so-

wohl eine Komplementärtherapie mit dem Mistel-extrakt additiv zur konventionellen Therapie als auch die konventionelle Therapie allein angewandt, 9 Zentren hatten nur konventionelle Therapie ergänzt durch die Komplementärtherapie mit dem Mistel-extrakt und 3 Zentren nur die konventionelle Therapie allein eingesetzt.

Insgesamt wurden die Daten von 1442 Patientinnen erfaßt, die die Einschlusskriterien erfüllten. Davon hatten 710 zusätzlich zur konventionellen Therapie den Mistel-extrakt erhalten (Prüfgruppe) und 732 nur die konventionelle Therapie (Kontrollgruppe).

3.2. Basisdaten

Die Basisdaten der Patientinnen getrennt nach Therapiegruppen zeigt Tab. 1. Signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen in der Zeit zwischen Diagnose und Operation (1,32 zu 0,14 Monaten), einem positiven Östrogen-Rezeptorstatus (72 % zu 65 %), einem Zustand nach Menopause (62 % zu 82 %) und der Häufigkeit nicht-onkologischer Erkrankungen (36 % zu 54 %). Tab. 2 zeigt die Befunde bei Operation. Die Patientinnen der Prüfgruppe hatten deutlich schlechtere prognostische Werte bei Tumorstadium (pT), Tumorgrad (pG) und hatten häufiger multilokuläre Tumore (25 % zu 9 %) als die der Kontrollgruppe. Postoperativ lag ein Residualtumor bei 3 % der Prüfgruppe und 0,5 % der Kontrollgruppe vor. Insgesamt waren die Patientinnen der Prüfgruppe schwerer erkrankt und hatten mehr ausgeprägte Risikofaktoren für Progression.

Tab. 1: Demographische und anamnestische Daten.

Demographische und anamnestische Daten	Prüfgruppe n = 710	Kontrollgruppe n = 732
Alter (Jahre), Mittelwert	53	57
Gewicht (kg), Mittelwert	67	72
Monate zwischen Diagnose und Operation, Mittelwert	1,32	0,14
Östrogenrezeptor-positiv	72,5 %	65,1 %
Postmenopause	61,6 %	82,4 %
Allergien in Anamnese	12,8 %	7,6 %
Nicht-onkologische Krankheiten	36,0 %	53,9 %

Tab. 2: Operations- und Tumorbefunde.

Operations- und Tumorbefunde	Prüfgruppe n = 710	Kontrollgruppe n = 732
Tumorstadium pT2-4	61,4 %	50,3 %
Lymphknotenbefall N > 0	46,3 %	40,7 %
Tumorgrad pG3-4	36,1 %	18,0 %
Tumorstadium II + III (UICC)	73,0 %	62,0 %
Tumor multilokulär	25,0 %	8,9 %
Operation mit Axilla-Revision/Ausräumung	59,3 %	76,0 %
Mehrfache Tumor-Operation	7,7 %	1,6 %
Residualtumor nach Operation	2,7 %	0,5 %

3.3. Basisbehandlung (konventionelle Therapie)

Die mediane Beobachtungsdauer in der Nachsorge betrug in der Prüfgruppe 66, in der Kontrollgruppe 60 Monate. Sie war also für beide Gruppen vergleichbar. Einen Überblick über die onkologische Basisbehandlung gibt Tab. 3. Hierbei zeigen sich klinisch relevante Unterschiede zwischen den Studiengruppen. In der Prüfgruppe hatten 156 Patientinnen (22 %), in der Kontrollgruppe 42 (6 %) keine konventionelle Therapie erhalten. Eine Radiotherapie wurde in der Prüfgruppe bei 44 %, in der Kontrollgruppe bei 76 % angewandt. Eine Chemotherapie wurde in der Prüfgruppe bei 33 %, in der Kontrollgruppe bei 23 % angewandt, während eine Hormontherapie in beiden Gruppen bei 50 % der Patientinnen gegeben wurde.

Der Medianwert der Mistelextrakt-Behandlungsdauer in der Prüfgruppe betrug 52 Monate, die mittlere kumulative Mistelextrakt-Dosis war 4,367 mg.

3.4. Reduktion der Nebenwirkungen (UAW) der konventionellen Therapie

Bei 112 Patientinnen der Prüfgruppe (16 % von allen, 20 % von Patientinnen mit erfolgter konventioneller Therapie) wurden insgesamt 152 und bei 395 Patientinnen der Kontrollgruppe (54 % von allen, 57 % von Patientinnen mit erfolgter konventioneller Therapie) insgesamt 780 UAW der konventionellen Therapie erfasst. Die UAW-Rate der Basistherapie war also in der Prüfgruppe erheblich und statistisch hochsignifikant geringer als in der Kontrollgruppe (adjustierte relative Quote (Odds Ratio, 95 % Vertrauensintervall): OR = 0,47 (0,32–0,67), $p < 0,0001$) (Abb. 1). Dieser Effekt war bei Patientinnen, die eine Radio-, Chemo-, oder Kombinationstherapie erhielten ähnlich stark ausgeprägt. Von den 152 UAW der konventionellen Therapie in der Prüfgruppe wurden 40 (27 %) der Radiotherapie (davon 17 Hautreaktionen), 89 (60 %) der Chemotherapie (davon 42 Übelkeit/Erbrechen und 10 Leukopenie/Leukozytose), 8 (5 %) der Hormontherapie und 12 (8 %) sonstigen Therapien zugeordnet. 3 UAW konnten nicht zugeordnet werden. Von den 782 UAW der konventionellen Therapie in der Kontrollgruppe wurden 541 (69 %) der Radiotherapie (davon 243 Hautreaktionen), 184 (24 %)

Tab. 3: Konventionelle und adjuvante onkologische Therapie.

Konventionelle Therapie	Prüfgruppe n = 710	Kontrollgruppe n = 732
Keine konventionelle Therapie	22,0 %	5,7 %
Radiotherapie	43,9 %	75,7 %
Chemotherapie	32,8 %	23,2 %
Hormontherapie	50,1 %	50,3 %
Antiemetika	8,6 %	4,9 %
Analgetika	4,5 %	6,0 %
Sonstiges (z. B. Vitamine)	24,8 %	7,9 %
Physikalische Therapie	18,9 %	35,1 %
Monate zwischen Operation und Therapiebeginn (Mittelwert)	1,4	1,2

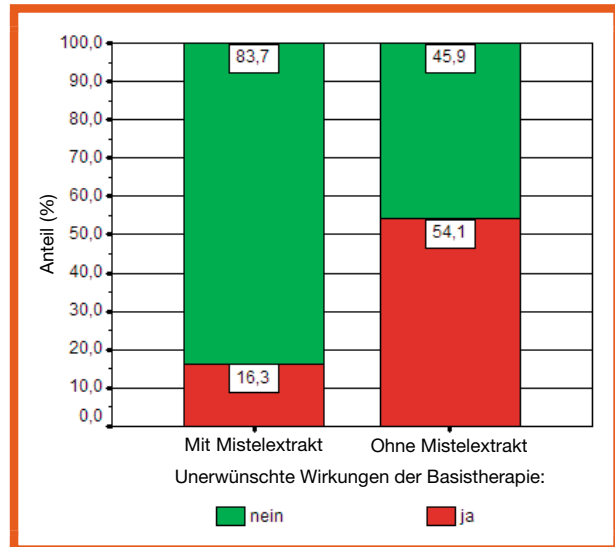


Abb. 1: Anteil der Patientinnen mit unerwünschten Wirkungen (UAW) der konventionellen Therapie. Adjustierte relative Quote (Odds Ratio): OR = 0,47 (0,32–0,57), $p < 0,0001$.

der Chemotherapie (davon 71 Übelkeit/Erbrechen, 6 Leukopenie/Leukozytose), 15 (2 %) der Hormontherapie und 40 (5 %) sonstigen Therapien zugeordnet. 2 UAW konnten nicht zugeordnet werden.

3.5. Reduktion der krankheitsbedingten Symptome in der Nachsorge

Aus den Krankenakten wurde festgestellt, welche krankheitsassoziierten Symptome seit dem Beginn der Nachsorge aufgetreten waren und ob diese Symptome am Ende der Nachsorge noch vorhanden oder verschwunden waren. Als krankheitsassoziierte Symptome wurden gewertet: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schmerzen am Ort der Tumor-OP, Kopfschmerzen, Müdigkeit/Erschöpfung, Antriebsmangel/Depression, Konzentrations-/Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen, Schwindel/Gleichgewichtsstörungen, Abgespanntheit/Reizbarkeit, Kurzatmigkeit bei Belastung und Infektionen. Die Anzahl (n) der Patienten, bei denen in der Nachsorge die jeweiligen Symptome aufgetreten sind, die Zahl und Häufigkeit, bei denen sie verschwunden sind (d. h. Patienten, die am Ende der Nachbeobachtung symptomfrei wurden) und die auf gleiche Bedingungen adjustierten relativen Quoten (Odds Ratio) zwischen Prüf- und Kontrollgruppe, sowie deren 95 %-Konfidenzintervalle, sind für die einzelnen Symptome in Tab. 4 angegeben. Die Konfidenzintervalle für die adjustierten relativen Quoten sind in Abb. 2 dargestellt. Tabelle und Abbildung zeigen, daß bei allen Symptomen der Schätzwert der relativen Quote größer als 1 ist. Das bedeutet, daß die Quote an symptomfreien Patienten am Ende der Nachsorge in der Prüfgruppe größer ist als in der Kontrollgruppe. Bei vielen Symptomen liegt die untere Grenze des Konfidenzintervalls über 1, was eine

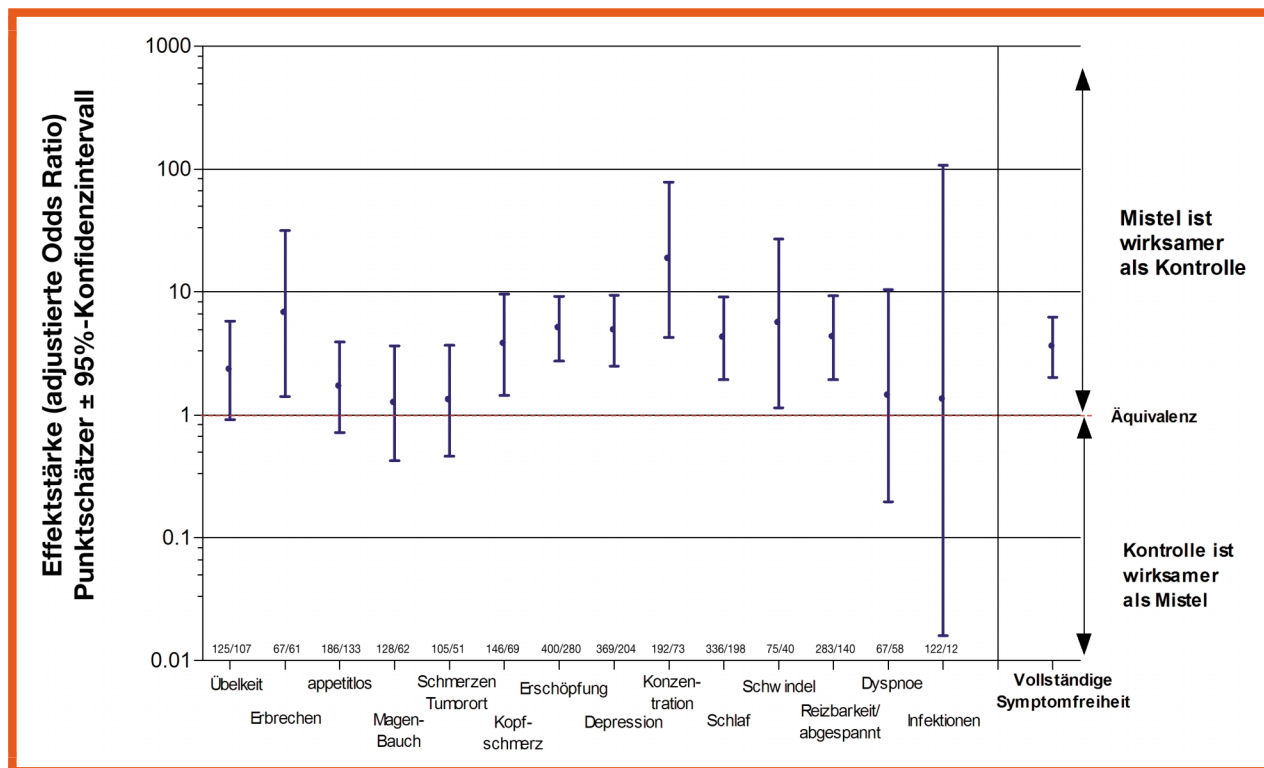


Abb. 2: Symptommhäufigkeiten, adjustierte relative Quote (Odds Ratio) und 95 %-Konfidenzintervall für die vollständige Rückbildung („Heilung“) der anfangs vorhandenen einzelnen Symptome am Ende der Nachsorge.

signifikant höhere Quote für die Prüfgruppe anzeigt. Von den 558 Patientinnen der Prüfgruppe, die in der Nachsorge Symptome hatten, waren am Ende der Nachsorge 436 (78 %) symptomfrei, von den 569 Patientinnen der Kontrollgruppe mit Symptomen waren 219 (39 %) symptomfrei. Durch die zusätzliche Therapie mit dem Mistelextrakt konnte somit die Symptommhäufigkeit im Verlauf der Nachsorge deutlich reduziert werden.

3.6. Überleben

Von den 710 Patientinnen der Prüfgruppe verstarben im Verlauf der Beobachtung 97 (13,7 %), von den 732 der Kontrollgruppe 49 (6,7 %). Die höhere Mortalitätsrate in der Prüfgruppe ist größtenteils durch die Unterschiede in der Ausgangslage und der konventionellen Therapie zwischen beiden Gruppen mit deutlich schwererer Erkrankung in der Prüfgruppe (siehe Tab. 2 und 3) be-

Tab. 4: Häufigkeit von krankheitsbedingten Symptomen und Symptomfreiheit (Erläuterung im Text).

Symptom	Prüfgruppe			Kontrollgruppe			Adjustierte Odds Ratio „symptomfrei“	95%-Konfidenzintervall
	n	Symptomfrei am Ende	%	n	Symptomfrei am Ende	%		
Übelkeit	125	104	83	107	51	48	2,305	0,916–5,800
Erbrechen	67	62	93	61	29	48	6,677	1,414–31,525
Appetitlosigkeit	186	139	75	133	58	44	1,679	0,719–3,924
Magen-/Oberbauchbeschwerden	128	85	66	62	32	52	1,244	0,427–3,624
Lokale Schmerzen am Tumorort (Mamma)	105	73	70	51	34	67	1,305	0,464–3,666
Kopfschmerzen	146	99	68	69	15	22	3,734	1,446–9,642
Müdigkeit/Erschöpfung	400	275	69	280	88	31	5,020	2,730–9,232
Antriebsmangel/Depression	369	258	70	204	77	38	4,845	2,493–9,418
Konzentrations-/Gedächtnisstörungen	192	111	58	73	19	26	18,355	4,284–78,647
Schlafstörungen	336	154	46	198	87	44	4,210	1,946–9,109
Schwindel/Gleichgewichtsstörung	75	44	59	40	13	33	5,557	1,138–27,141
Abgespanntheit/Reizbarkeit	283	219	77	140	50	36	4,228	1,929–9,268
Kurzatmigkeit bei Belastung	67	5	7	58	5	9	1,431	0,197–10,417
Infektionen	122	99	81	12	3	25	1,322	0,016–107,11
Symptomfreiheit am Ende der Nachsorge	558	436	78	569	219	39	3,563	2,026–6,268

dingt. Die beobachteten unadjustierten Mortalitätsraten geben daher ein verzerrtes Bild und können nicht direkt interpretiert werden. Um den Einfluß der Ausgangslage, des Risikoprofils und der konventionellen Therapie auf die Mortalität zu ermitteln und eine unverzerrte Schätzung des Überlebensverlaufes zu erhalten, wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Bei dieser Regression wird angenommen, daß sich die Hazard Rate (d. h. die von der Zeit abhängige Wahrscheinlichkeit, zu einem Zeitpunkt zu sterben, wenn die Person bis zum Zeitpunkt überlebt hat) multiplikativ aus einer nur von der Zeit abhängigen Funktion und einer zeitlich unabhängigen Funktion der Einflußfaktoren zusammensetzt (proportional hazard rate model). Damit kann der zeitlich unabhängige Einfluß der einzelnen Faktoren („confounder“) auf das Überleben (die Hazard Rate) getrennt ermittelt und der in der Prüf- und Kontrollgruppe zu erwartende Überlebensverlauf für gleiche Bedingungen in beiden Gruppen (adjustierter Verlauf) geschätzt werden. Der Einfluß eines Faktors (im Verhältnis zum Fehlen des Faktors) wird durch die Hazard Ratio HR quantifiziert. Diese gibt an, um welchen Wert die Hazard Rate bei Vorliegen des Faktors im Vergleich zum Fehlen verändert wird. Bei einer HR größer als 1 wird durch den Faktor die Sterblichkeit vergrößert, bei HR kleiner als 1 verringert. Bei HR = 1 hat der Faktor keinen Einfluß auf die Sterblichkeit. Die in dieser Studie ermittelten wichtigsten Einflußfaktoren („confounder“) (mit Angabe des Schätzwertes der HR und des 95%-Konfidenzintervalls in Klammern) sind wie folgt:

a) Fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC = III): HR = 3,61 (1,61–8,12), $p = 0,002$; b) Durchführung einer prophylaktischen konventionellen Therapie (d. h. Therapie vor dem erstmaligen Auftreten von Rezidiven oder Metastasen): HR = 0,34 (0,17–0,69), $p = 0,003$; c) Durchführung einer begleitenden physikalischen Therapie oder Balneotherapie: HR = 0,41 (0,25–0,69), $p = 0,001$. Gleicht man den Einfluß dieser und weiterer Faktoren (Alter, Hormonrezeptorstatus, Menopause, Zeitpunkt der OP nach Diagnose, Risikoprofil aus Tumorstadium, Grad, Multiplizität und Residualtumor, Zusatzkrankungen und Zentrum) auf die Sterblichkeit aus, dann ergibt sich für den Einfluß der Prüf- zur Kontrollgruppe auf die Gesamtmortalität eine Hazard Ratio (HR) von 0,46 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,22 bis 0,96 ($p = 0,038$). Nach dem geschätzten HR würde also die Hazard Rate (d. h. das geschätzte Risiko zu sterben) in der Prüfgruppe nur etwa die Hälfte der Hazard Rate der Kontrollgruppe betragen. Allerdings reicht das obere Konfidenzintervall für HR fast bis 1; d. h. mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % kann u. U. die „wahre“ Hazard Rate der Prüfgruppe auch nur unwesentlich kleiner als die der Kontrollgruppe sein. Die mit der adjustierten HR (und dem aus allen Daten geschätzten Zeitfaktor der Hazard Rate) berechneten Überlebenskurven für die Prüf- und Kontrollgruppe sind in Abb. 3 dargestellt. Die berechnete Überlebenskurve der Prüfgruppe liegt stets über der Kurve der Kontrollgruppe,

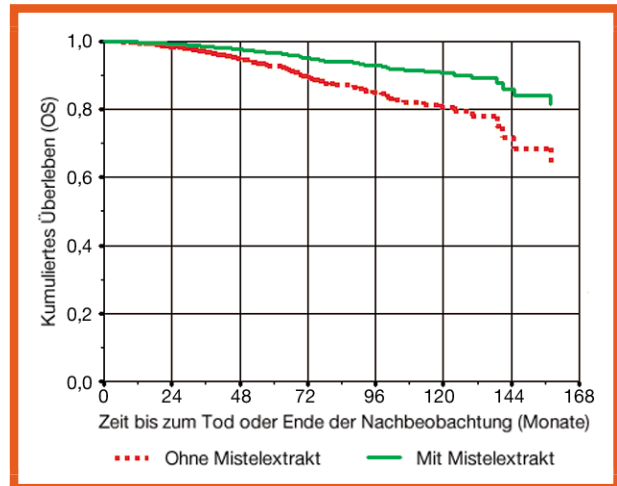


Abb. 3: Gesamtüberleben (Cox proportional hazard regression). Adjustierte Hazard Ratio: HR = 0,46 (0,22–0,96), $p = 0,038$. OS: overall survival.

was eine höhere geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit bedeutet. Beim tumorbedingten Tod ergibt sich nach Ausgleich der Inhomogenitäten und Bezug auf gleiche Bedingungen für beide Gruppen ein Schätzwert für HR von 0,44 (0,17–1,15), der nicht signifikant von 1 verschieden ist ($p = 0,093$). Die auf gleiche Bedingungen adjustierte tumorbedingte Mortalität ist für die Prüfgruppe jedoch geringer als für die Kontrollgruppe. Da die Unterschiede nicht signifikant sind, kann man allenfalls von einem Trend zugunsten der Mistelextrakt-Therapie sprechen. Die tumorabhängigen Überlebenskurven beider Gruppen sind in Abb. 4 gezeigt. Bezüglich des Auftretens von Rezidiven sind die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant (Rezidive: HR = 0,98 (0,60–1,62), $p = 0,947$).

Die adjustierten Hazard Rates sind für beide Gruppen fast gleich. Für das Auftreten von Fernmetastasen

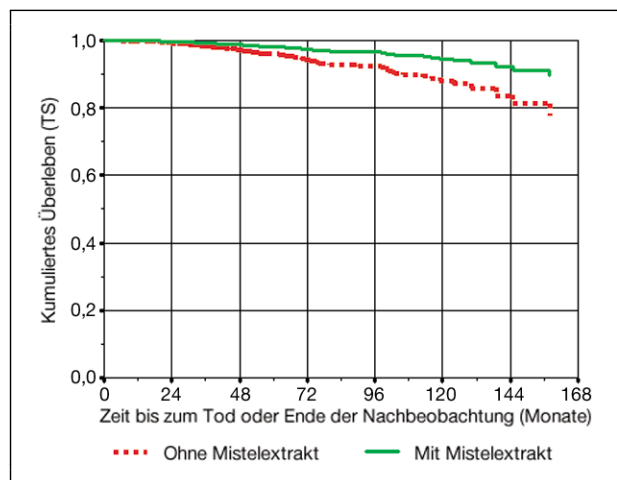


Abb. 4: Tumorabhängiges Überleben (Cox proportional hazard regression). Adjustierte Hazard Ratio: HR = 0,44 (0,17–1,15), $p = 0,093$. TS: tumor-related survival.

ist die adjustierte Hazard Rate für metastasenfrees Überleben zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich mit $HR = 0,65$ ($0,35-1,21$), $p = 0,172$.

3.7. Sicherheit der Mistelextrakt-Therapie

Bei 6 der 710 Patientinnen aus der Prüfgruppe (0,8 %) wurden systemische UAW mit einem gesicherten oder wahrscheinlichen Zusammenhang zur Mistelextrakt-Therapie angegeben (Schwäche, Hyperaktivität, Zunahme der Neurodermitis, Müdigkeit/Erschöpfung, bakterielle Infektion der Haut, Unwohlsein, gastrointestinale Beschwerden). Der Schweregrad wurde als 'leicht' oder 'mäßig' eingestuft (WHO/CTC Grad 1–2). Die UAW dauerten meist einen Tag. Schwere systemische UAW kamen nicht vor. Bei 123 Patientinnen (17,3 %) wurden lokale Reaktionen an der Einstichstelle beobachtet (Erythem, Induration, Ödem, Juckreiz, Schmerz, manchmal mit leichter Fieberreaktion). 71 % der Lokalreaktionen waren leicht und hatten sich spontan zurückgebildet. Bei 7 Patientinnen war eine Therapieänderung erforderlich, bei 4 wurde die Mistelextrakt-Therapie abgebrochen. Anzeichen für ein Tumor Enhancement wurden nicht beobachtet.

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Kohortenstudie, bei der in 16 verschiedenen Zentren Deutschlands und der Schweiz die Daten von 1442 Patientinnen mit primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom erfaßt wurden, zeigen, daß bei einer komplementären Behandlung mit dem standardisierten Mistelextrakt, zusätzlich zu einer konventionellen Basistherapie (Radio-, Chemo-, Hormontherapie), die Nebenwirkungen der konventionellen Therapie und die krankheitsbedingten Symptome substantiell und signifikant reduziert werden können. Die Ausgangslage und die Therapiebedingungen unterschieden sich jedoch zwischen den mit und ohne Mistelextrakt behandelten Patientinnen und variierten auch zwischen den Zentren. Diese Unterschiede beeinflussen auch die Therapieergebnisse, vor allem beim Überleben. Bei einem Ausgleich der Unterschiede und einer Adjustierung der Hazard Rates (d. h. die Wahrscheinlichkeit zu einem Zeitpunkt zu sterben, wenn die Patientin bis zu diesem Zeitpunkt gelebt hat) auf gleiche Bedingungen mit einer Cox-Regression ergab sich für die Gesamtmortalität eine signifikant geringere Hazard Rate für die Prüfgruppe mit Mistelextrakt-Therapie im Vergleich zur Behandlung ohne Mistelextrakt. Der Unterschied ist allerdings in den einzelnen Untergruppen für den tumorbedingten Tod, Rezidive und Fernmetastasen nicht mehr signifikant, obwohl auch beim tumorbedingten Tod und bei den Fernmetastasen weiterhin ein sichtbarer Trend zu günstigeren Ergebnissen in der Mistelextrakt-Gruppe bestehen bleibt. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, daß es sich bei den adjustierten Hazard Rates nicht um

unmittelbar beobachtete Ergebnisse, sondern um anhand der beobachteten Daten rechnerisch ermittelte Erwartungswerte unter angenommenen gleichen Bedingungen handelt. Die beobachtete nicht-adjustierte Mortalität variierte erheblich zwischen den Zentren im Bereich von 0 bis 33 %. In einer Untergruppenanalyse konnte ein direkter Vergleich der Mortalität zwischen Prüf- und Kontrollgruppe innerhalb der Zentren nur bei 3 Nachsorgekliniken durchgeführt werden, die sowohl mit als auch ohne Mistelextrakt behandelt hatten (73 mit und 293 ohne Mistelextrakt) und in der Ausgangslage der Patientinnen und der Basistherapie vergleichbar waren. Die nicht-adjustierte Gesamtmortalität betrug in diesen Zentren bei Behandlung mit dem Mistelextrakt 2,7 % (2 von 73) und ohne Mistelextrakt 6,5 % (19 von 293). Das Verhältnis der Hazard Rates zwischen Prüf- und Kontrollgruppe (die adjustierte Hazard Ratio, HR) beträgt in diesen Zentren 0,38 (95 %-Konfidenzintervall 0,08–1,74) und ist daher mit der adjustierten HR für die Gesamtmortalität aller Zentren ($HR = 0,46$) vergleichbar. Dies kann als Indiz dafür gewertet werden, daß eine solche relevante Reduktion der Gesamtmortalität unter der Mistelextrakt-Therapie in der Realität bei entsprechenden Bedingungen durchaus vorkommen kann.

Über die Therapie maligner Tumore mit Mistelextrakten wurden in der Vergangenheit bereits viele, überwiegend empirische, Ergebnisse aus Kasuistiken, Fallberichten und kleinen bzw. nicht kontrollierten Studien veröffentlicht. Die kritische Würdigung der Methoden und Ergebnisse offenbarte jedoch oft ernste methodische Schwächen [24–26]. In neueren, kontrollierten, randomisierten Studien bei Kopf- und Hals-Tumoren und bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) wurde keine signifikante Wirkung der Behandlung mit Mistelextrakten auf Tumorrezidive und auf das Überleben gefunden [41, 42]. Eine der möglichen Erklärungen für die nicht aussagekräftigen Ergebnisse dieser Studien könnte die suboptimale Mistelextrakt-Therapiedauer von einem Jahr oder weniger sein, während nach der vorliegenden Kohortenstudie optimale Ergebnisse beim Überleben erst nach drei oder mehr Jahren der Mistelextrakt-Therapie erwartet werden können. Es gibt jedoch auch mehrere kontrollierte, prospektive Studien, in welchen eine klinische Wirksamkeit der Mistelextrakte auf die tumorbedingten Ereignisse belegt werden konnte. In einer prospektiven, vergleichenden, klinischen Prüfung bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die entweder eine Mistelextrakt-Therapie oder eine kombinierte Chemotherapie erhielten und mit einer unbehandelten Mammakarzinom-Gruppe verglichen wurden, konnte ein signifikant längeres Überleben in der Mistelextrakt- und der Kombinationschemotherapie-Gruppe festgestellt werden [43]. Signifikant längeres Überleben unter einer Mistelextrakt-Therapie wurde auch in einer randomisierten „matched-pairs“-Studie festgestellt, die eingebunden war in eine prospektive nicht-randomisierten Studie mit soliden Tumoren, ins-

besondere mit Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden mit konventioneller Therapie, entweder mit oder ohne zusätzlicher Mistelextrakt-Therapie behandelt [44]. Diese Studie wurde jedoch wegen methodischer Probleme kritisch diskutiert. In einer randomisierten klinischen Studie bei Patienten mit Gliomen im fortgeschrittenen Stadium III/IV wurde ein signifikant längeres Überleben in der Behandlungsgruppe mit Mistelextrakt gefunden [45]. Die wichtigsten Gründe für die Kontroverse über die genannten Studien wurden bei Kiene und Edler diskutiert [24, 46]. In einer neueren, multizentrischen, vergleichenden, retroaktiven Kohortenstudie bei Patientinnen mit primärem, nicht metastatischem Mammakarzinom, die mit kurzfristiger (Median ein Jahr) Komplementärtherapie mit einem anderen standardisierten Mistelextrakt behandelt wurden, konnte im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten signifikant weniger Tumorrezidive, jedoch keine Wirkung auf das Überleben festgestellt werden. Dies könnte durch die zu kurze Mistelextrakt-Therapie- und Nachbeobachtungsdauer erklärt werden [47]. Trotz aller Schwächen der genannten Studien besteht übereinstimmend der Hinweis auf die Möglichkeit einer Verlängerung des Überlebens im Zusammenhang mit der Mistelextrakt-Therapie, zumindest bei bestimmten Tumorarten und Therapieregimen. Zur weitergehenden Klärung der Wirksamkeit der Misteltherapie auf das Überleben von Patienten mit Malignomen sollten weitere kontrollierte Studien mit optimiertem Therapiedesign durchgeführt werden.

Hinsichtlich des Einflusses der Komplementärtherapie mit Mistelextrakten auf Lebensqualitätskriterien und auf die krankheits- und therapieassoziierten Symptome bei Tumorpatienten sind die veröffentlichten Ergebnisse über einen häufig signifikanten klinischen Vorteil der Komplementärtherapie mit Mistelextrakten mehr überzeugend und schlüssig. Die Ergebnisse der vorliegenden Kohortenstudie belegen einen relevanten und signifikanten Vorteil der Komplementärtherapie mit standardisiertem Mistelextrakt auf die Symptome und Lebensqualität bei Patientinnen in frühen Stadien des Mammakarzinoms. Das wird durch prospektive, kontrollierte Studien unterstützt. In der erwähnten randomisierten NSCLC-Studie wurde der allgemeine subjektive Gesundheitsstatus in der Mistelextrakt-Gruppe signifikant mehr verbessert als in der Placebo-Gruppe [41]. In einer weiteren prospektiven offenen Kohortenstudie mit 884 Tumorpatienten, davon 36 % mit Mammakarzinom, haben sich die meisten Lebensqualitätskriterien bereits innerhalb von 3 Monaten nach Beginn einer Behandlung mit einem auf Lektin-1 standardisierten Mistelextrakt beträchtlich verbessert [48]. In einer prospektiven randomisierten klinischen Prüfung mit 50 Mammakarzinom-Patientinnen, die adjuvant mit Radio- und/oder Chemotherapie behandelt wurden, hatte sich bereits nach zwei Monaten einer zusätzlichen Behandlung mit einem Mistelextrakt eine bedeutsam bessere Lebensqualitätseinschätzung als in der Placebo-

Gruppe gezeigt [49]. Die krankheits- und therapiebedingten Symptome sowie die mit Chemotherapie assoziierte Leukopenie haben sich in einer prospektiven, randomisierten klinischen Prüfung bei 21 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die standardisierte Mistelextrakte zusätzlich zur adjuvanten VEC-Chemotherapie erhielten, im Vergleich mit 19 Kontrollpatientinnen signifikant verbessert [50]. In einer prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie mit Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung eines auf Lektin-Gehalt standardisierten Mistelproduktes, zusätzlich zur adjuvanten CMF-Chemotherapie, wurde bei 272 chirurgisch behandelten Mammakarzinom-Patientinnen eine signifikante, dosisabhängige Verbesserung bei validierten Lebensqualitätskriterien und bei Lymphozyten-Subpopulationen berichtet [51]. In den genannten Studien ist übereinstimmend eine relevante therapeutische Wirksamkeit der Mistelextrakt-Therapie bei der Verbesserung der Lebensqualitätskriterien berichtet worden. Wegen der unterschiedlichen Methoden, Tumorarten und Therapieregime wäre zur weiteren Klärung und Quantifizierung die Durchführung einer prospektiven, randomisierten klinischen Prüfung zur Verbesserung der Lebensqualität unter einer Mistelextrakt-Therapie sehr zu empfehlen.

Bezüglich der Toxizität wurde in der gegenwärtigen Studie die Mistelextrakt Behandlung gut vertragen, ohne schwerwiegende oder lebensbedrohliche UAW, insbesondere auch ohne schwere allergische Reaktionen. Ein Tumor Enhancement wurde nicht beobachtet. Die Häufigkeit der systemischen UAW und der Lokalreaktionen an der Injektionsstelle hatte dasselbe Ausmaß und die gleiche Qualität wie in vorher veröffentlichten klinischen Studien mit Mistelextrakten [27–29, 52]. Folglich kann die Komplementärtherapie mit dem standardisierten Mistelextrakt beim Mammakarzinom als sicher angesehen werden.

5. Literatur

- [1] Abeloff, M. D., Lichten, A. S., Niederhuber, J. E. et al., *Breast. In: Clinical Oncology*, Abeloff, M. D., Armitage, J. O., Lichten, A. S. et al. (Hrsg.), S. 2051–2159. Churchill Livingstone, New York (2000)
- [2] *Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends*, S. 1–104. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland; Robert Koch Institut, Berlin-Saarbrücken (2002)
- [3] Kreienberg, R., Möbus, V., Alt, D., *Management des Mammakarzinoms*, S. 1–471. Springer Verlag, Heidelberg-Berlin etc. (1998)
- [4] Eifel, P., Axelson, J. A., Costa, J. et al., National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1–3, 2000. *J. Natl. Cancer Inst.* **93**, 979 (2001)
- [5] Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D. et al., Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **19**, 3817 (2001)

- [6] Margolese, R. G., Fisher, B., Hortobagyi, G. N. et al., Neoplasms of the Breast. In: *Cancer Medicine*, Bast, R. C. Jr., Kufe, D. W., Pollock, R. E. et al. (Hrsg.), S. 1735–1822. B. C. Decker, Hamilton-London (2000)
- [7] Partridge, A. H., Burstein, H. J., Winer, E. P., Side Effects of Chemotherapy and Combined Chemohormonal Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs* **30**, 135 (2001)
- [8] Shapiro, C. L., Recht, A., Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1997 (2001)
- [9] Arora, N. K., Gustafson, D. H., Hawkins, R. P. et al., Impact of surgery and chemotherapy in younger women with breast cancer. *Cancer* **92**, 1288 (2001)
- [10] Crivellari, D., Bonetti, M., Caglistone-Gertsch, M. et al., Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J. Clin. Oncol.* **18**, 1412 (2000)
- [11] Ganz, P. A., Impact of tamoxifen adjuvant therapy. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs* **30**, 130 (2001)
- [12] Ganz, P. A., Desmond, K. A., Leedham, B. et al., Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow up study. *J. Natl. Cancer Inst.* **94**, 39 (2002)
- [13] Holzner, B., Kemmler, G., Kopp, J. et al., Quality of life in breast cancer patients – not enough attention for long-term survivors? *Psychosomatics* **42**, 117 (2001)
- [14] Longman, A. J., Braden, C. J., Mishel, M. H., Side effects burden, psychological adjustment, and quality of life in women with breast cancer: pattern of association over time. *Oncol. Nurs. Forum* **26**, 909 (1999)
- [15] Ernst, E., Cassileth, B. R., How useful are unconventional cancer treatments? *Eur. J. Cancer* **35**, 1608 (1999)
- [16] Ernst, E., Mistletoe for cancer? *Eur. J. Cancer* **37**, 9 (2001)
- [17] Jacobson, J. S., Workman, S. B., Kronenberg, F., Research on complementary/alternative medicine for patients with breast cancer: a review of the biomedical literature. *J. Clin. Oncol.* **18**, 668 (2000)
- [18] Schwabe, U., Paffrath, D., *Arzneiverordnungsreport 2003*, S. 548–550, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg etc. (2004)
- [19] Moschèn, R., Kemmler, G., Schweigkofler, H. et al., Use of alternative/complementary therapy in breast cancer patients – a psychological perspective. *Support Care Cancer* **9**, 267 (2001)
- [20] Büssing, A., Biological and pharmacological properties of *Viscum Album L.* In: *Mistletoe, The Genus *Viscum**, Büssing, A. (Hrsg.), S. 123–183. Harwood Academic Publishers, Amsterdam (2000)
- [21] Fischer, S., Scheffler, A., Kabelitz, D., Stimulation of the specific immune system by mistletoe extracts. *Anticancer Drugs* **8**, Suppl 1, S33 (1997)
- [22] Hajto, T., Hostanska, K., Saller, R., Mistletoe therapy from the pharmacologic perspective. *Forsch. Komplementärmed.* **6**, 186 (1999)
- [23] Stein, G. M., Toxicology of Mistletoe Extracts and their Components. In: *Mistletoe, The Genus *Viscum**, Büssing, A. (Hrsg.), S. 183–194. Harwood Academic Publishers, Amsterdam (2000)
- [24] Kiene, H., Beurteilung klinischer Studien zur Misteltherapie. In: *Grundlagen der Misteltherapie*, Scheer, R., Becker, H., Berg, P. A., S. 484–496. Hippokrates Verlag, Stuttgart (1996)
- [25] Kiene, H., Buschel, G., Hornebar, M., Mistletoe or not mistletoe is still the question. *Forsch. Komplementärmed. Klass. Naturheilkd.* **8**, 309 (2001)
- [26] Kleijnen, J., Knipschild, P., Mistletoe treatment for cancer: review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* **1**, 255 (1994)
- [27] Gorter, R. W., van Wely, M., Reif, M. et al., Tolerability of an extract of European mistletoe among immunocompromised and healthy individuals. *Altern. Ther. Health Med.* **5**, 37 (1999)
- [28] Huber, R., Thoma, D., Klein, R. et al., Klinische Wirkungen und Nebenwirkungen eines lektinreichen (Mistelextrakt Q spezial) und eines lektinarmen (Mistelextrakt pini) Mistelpräparates – Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Phase I Studie bei Gesunden. In: *Die Mistel in der Tumortherapie – Grundlagenforschung und Klinik*, Scheer, R., Bauer R. H., Becker, P. A. et al., S. 473–484. KVC Publishers, Essen (2001)
- [29] Van Wely, M., Stoss, M., Gorter, R. W., Toxicity of a standardized mistletoe extract in immunocompromised and healthy individuals. *Am. J. Ther.* **6**, 37 (1999)
- [30] Hanisch, J., Bock, P. R., Karasmann, M., Standard operating procedures and the operational manual for retrospective cohort studies according to the IFAG-standard (Retrospect™), Manual. IFAG, Basel (2000)
- [31] Feinstein, A. R., *Clinical Epidemiology, The Architecture of Clinical Research*, S. 1–811. W. B. Saunders, Philadelphia (1985)
- [32] Schneider, B., Analysis of therapeutic efficacy in observational cohort studies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **47**, 35 (2001)
- [33] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to human medicinal products. *Official Journal of the European Communities L* **311**, 67–128 (2001)
- [34] German Cochrane Center, Evidence hierarchy. www.cochrane.de/deutsch/ccevidenzhierarchie.htm (2002)
- [35] Oxford Centre for Evidence-based Medicine, Levels of Evidence and Grades of Recommendation, www.cebm.net/levels_of_evidence.asp (2001)
- [36] Benson, K., Hartz, A. J., A comparison of observational studies and randomized clinical trials. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1878 (2000)
- [37] Concato, J., Shah, N., Horwitz, R. I., Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research design. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1887 (2000)
- [38] Feinstein, A. R., The role of observational studies in the evaluation of therapy. *Stat. Med.* **3**, 341 (1984)
- [39] Hlatky, M. A., Califf, R. M., Harrell-Fe, J., Comparison of predictions based on observational data with the results of randomized controlled clinical trials of coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* **11**, 237 (1988)
- [40] Rosati, R. A., Lee, K. L., Califf, R. M. et al., Problems and Advantages of an Observational Data Base Approach to Evaluating the Effect of Therapy on Outcome. *Circulation* **65**, Suppl. II, 27 (1982)
- [41] Dold, U., Edler, L. H., Mäurer, C. et al., Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, Multizentrische kontrollierte Studie zur Prüfung der Wirksamkeit von Mistelextrakt und Polyerga. Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1991)
- [42] Steuer-Vogt, M. K., Bonkowsky, V., Ambrosch, P. et al., The effect of an adjuvant mistletoe treatment program in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur. J. Cancer* **37**, 23 (2001)
- [43] Gutsch, J., Berger, H., Scholz, G. et al., Prospective study in radically operated breast cancer with polychemotherapy,

Helixor and untreated control. *Dtsch. Zschr. Onkol.* **21**, 94 (1988)

[44] Grossarth-Maticek, R., Kiene, H., Baumgartner, S. M. et al., Use of Mistelextrakt, 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 (2001)

[45] Lenartz, D., Dott, U., Menzel, J. et al., Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res.* **20**, 2073 (2000)

[46] Edler, L., Randomisierte klinische Studien zur Mistletherapie bei Krebs: Ergebnisse, Erfahrungen und Perspektiven. In: *Grundlagen der Mistletherapie*, Scheer, R., Becker, H., Berg, P. A. Hippokrates Verlag, Stuttgart (1996)

[47] Schumacher, K., Schneider, B., Reich, G. et al., Post surgical complementary therapy of primary breast carcinoma with a lectin-standardized mistletoe extract – an epidemiological, controlled, multicenter, retrospective cohort study. *German J. Oncol.* **34**, 106 (2002)

[48] Finelli, A., Limberg, R., Scheithe, K., Mistel-Lektin bei Patienten mit Tumorerkrankungen. *Medizin im Bild* **1**, 1 (1998)

[49] Borrelli, E., Valutazione della qualità di vita in pazienti affette da adenocarcinoma mammario sottoposte a terapia con *Viscum album*. *La Medicina Biologica* **17**, 27 (1999)

[50] Heiny, B. M., Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema). *Krebsmedizin* **12**, 1 (1991)

[51] Wetzel, D., Results of a randomized placebo-controlled multicentre study with PS76A2 (standardized mistletoe preparation) in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Phytomedicine* **7**, Suppl. 2, 34 (2000)

[52] Stein, G. M., Berg, P. A., Adverse effects during therapy with mistletoe extracts. In: *Mistletoe, The Genus Viscum*, Büsing, A. (Hrsg.), S. 195–208. Harwood Academic Publishers, Amsterdam (2000)

Korrespondenz:

Prof. Dr. Berthold Schneider,
Institut für Medizinische Statistik,
Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover (Germany)

Fax: +49 (0)511 532 42 95

E-mail: schneider.berthold@mh-hannover.de

Redaktion: Prof. Dr. Hans-Georg Classen, Viktor Schramm, Sekretariat: Christine Schäffer, Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Postfach 12 55, 88322 Aulendorf (Germany), Tel. + 49 (0) 75 25 94 00, Fax + 49 (0) 75 25 94 01 80; e-mail: redaktion@ecv.de; http://www.ecv.de. Druck: VEBU Druck GmbH, Am Reutele 18, 88427 Bad Schussenried (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahres-Abonnement (inkl. MwSt., mind. 12 Hefte): Inland: Print € 290,-; Print + Online € 333,50. Ausland: Print € 328,-; Print + Online € 377,20. Versandkosten: Inland € 15,-; Ausland € 35,- (Luftpost € 80,-). Das Einzelheft kostet € 29,- zuzüglich Versandkosten. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Printed in Germany · ISSN 0004-4172