Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Langzeitbehandlung von Melanompatienten mit einem Mistelpräparat (Iscador)

Ronald Grossarth-Maticsek¹, Renatus Ziegler²

¹ Institut für Präventive Medizin, Europäisches Zentrum für Frieden und Entwicklung (ECPD), DE-Heidelberg

² Verein für Krebsforschung, Institut Hiscia, CH-Arlesheim

Die Misteltherapie gehört zu den am häufigsten angewendeten komplementären Behandlungen bei Krebstherapie im deutschsprachigen Europa [1, 2]. Trotz guter Datenlage von Studien mit klinischem Outcome [3–9] werden Wirksamkeit und Sicherheit immer noch kontrovers diskutiert [10]. Dies ist insbesondere beim malignen Melanom der Fall [11], so dass in einer Leitlinie ausdrücklich vor einer Iscador-Behandlung gewarnt wurde [12].

Unter den frühen, prospektiv kontrollierten Studien zum malignen Melanom ist eine prospektive nicht randomisierte Studie ohne vergleichende statistische Auswertung [13] und eine randomisierte Studie [14]. Insbesondere bei der letzteren Studie wurde die vorgesehene 12-monatige Behandlungsdauer mit Iscador in den meisten Fällen nicht erreicht; es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Iscador behandelten Patienten und der Kontroll-Gruppe sowohl bezüglich tumorfreiem Intervall als auch im Gesamtüberleben. In keiner der bisherigen Studien wurde ein signifikant erhöhtes Sicherheitsrisiko bei der Behandlung von Melanompatienten mit Iscador festgestellt, insbesondere keine Therapie-induzierte Tumorprogression. Dies trifft ebenfalls für die Ergebnisse der beiden kontrollierten Studien [11, 15] auf der Grundlage von Archivdaten zu.

Hintergrund: Mistelpräparate, wie z. B. Iscador, werden häufig komplementär eingesetzt, insbesondere für solide Tumore. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit solcher Therapien wird kontrovers diskutiert. **Fragestellung:** Hat Langzeitanwendung des Mistelpräparates Iscador in prospektiven Studien einen Effekt auf Gesamtüberleben, Tumorprogression und psychosomatische Selbstregulation von Patienten mit malignen Melanomen? **Patienten und Methoden:** Prospektive Rekrutierung und langjährige Nachverfolgung in zwei kontrollierten Studien: (1) Randomisierte Matched-Pair-Studie (22 Paare): Patienten mit konventionell behandelten malignen Melanomen ohne Mistelverwendung wurden nach prognostischen Faktoren gematcht. Durch paarweise randomisierte Zuweisung wurde einem der Partner eines Paares eine Misteltherapie empfohlen. (2) Nichtrandomisierte Matched-Pair-Studie (32 Paare): Patienten mit konventionell behandelten malignen Melanomen, die bereits zusätzlich Misteltherapie erhielten, wurden mit Kontrollpatienten ohne Misteltherapie gemäss denselben Kriterien gematcht. **Ergebnisse:** Für das Gesamtüberleben zeigte keine der beiden Studien einen signifikanten Unterschied zwischen Iscador- und Kontroll-Gruppe. Die Gesamtauswertung der Tumorprogression zeigte für beide Studien einen signifikanten Vorteil für die Iscador-Gruppe, Schätzung des *hazard ratio* mit 95% Konfidenzintervall (KI): 0.49 (0.32, 0.75) bzw. 0.72 (0.54, 0.97). In der randomisierten Studie verbesserte sich nach 12 Monaten die psychosomatische Selbstregulation auf einer Skala von 1 (tief) bis 6 (hoch) in der Iscador-Gruppe relativ zur Kontrollgruppe signifikant: Schätzung des Medians der Differenzen mit KI: 0.55 (0.15, 0.85). **Schlussfolgerungen:** Das Mistelpräparat Iscador zeigte in diesen Studien einen klinisch relevanten signifikanten Effekt auf die Progression des malignen Melanoms. Kurzfristig nimmt die Selbstregulation unter Iscador-Therapie signifikant mehr zu als unter konventioneller Therapie allein.

Schlüsselwörter: Misteltherapie, malignes Melanom, Tumorprogression, Gehirnmetastasen, Gesamtüberleben, Selbstregulation

Efficacy and Safety of the Long-term Treatment of Melanoma with a Mistletoe Preparation (Iscador)

Background: Mistletoe preparations such as Iscador are in common use as complementary medication for solid cancers. Efficacy and safety of this therapy is still controversial. **Objective:** Does the long-term application of the mistletoe preparation Iscador show any effect in prospective controlled studies on survival, tumor progression, and psychosomatic self-regulation of patients with melanoma? **Patients and Methods:** Prospective recruitment and long-term follow-up of two controlled cohort studies: (1) Randomised matched-pair study (22 pairs): patients with melanoma, treated with conventional therapies who had never used any kind of mistletoe therapy were matched for prognostic factors. By pairwise random allocation, a mistletoe therapy was suggested to one of the patients. (2) Non-randomised matched-pair study (32 pairs): patients with melanoma, treated with conventional therapies who already received mistletoe (Iscador) therapy were matched by the same criteria to control patients without Iscador therapy. **Results:** For overall survival, neither study shows a significant effect in favour of the Iscador therapy. The overall assessment of the effect of long-term Iscador therapy on tumor progression, however, is significant in favour of the Iscador group in both studies, hazard ratio estimate and 95% confidence interval (CI): 0.49 (0.32, 0.75) and 0.72 (0.54, 0.97) respectively. In the randomised study, the psychosomatic self-regulation improves within 12 months on a scale from 1 (low) to 6 (high) significantly in the Iscador group relative to the control group: estimate of the median of differences with CI: 0.55 (0.15, 0.85). **Conclusion:** The mistletoe preparation Iscador shows in these studies a clinically relevant and significant therapeutic effect on the progression of melanoma. In the short term, self-regulation rises more under Iscador therapy than under conventional therapy alone.

Key words: Mistletoe therapy, melanoma, disease progression, brain-metastases, overall survival, self-regulation

Abb. 1. Flussdiagramm für den Pool der Studienpatienten mit primärem malignem Melanom für die randomisierten und nicht randomisierten Matched-Pairs Studien.

Methoden

Patienten und Methoden

In den zwei vorliegenden prospektiv geplanten und durchgeführten kontrollierten Studien wurden gemäss klinisch relevanter prognostischer Faktoren gepaarte (gematchte) Patienten auf langfristiger Basis hinsichtlich Tumorprogression und Gesamtüberleben untersucht. Für die nicht randomisierte Studie wurden die zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Iscador behandelten Melanom-Patienten gematcht mit nur konventionell behandelten Melanom-Patienten. Für die randomisierte Studie wurden aus der Gruppe der nicht mit Mistel behandelten Patienten aus demselben Datenpool (ohne Überschneidungen) Paare entnommen, die gemäss derselben prognostischen Kriterien gematcht wurden. Nach einer paarweisen Randomisierung innerhalb jedes sukzessiv gemachten Paares wurde einem der Partner zuhause des Hausarztes eine Iscador-Therapie empfohlen.

Der generelle Hintergrund der zwei präsentierten prospektiven Studien, insbesondere das Studiendesign sowie die Methoden des Matching, werden

hier nur sehr knapp beschrieben. Für nähere Informationen und Details verweisen wir auf [6, 16–18].

Hintergrund

Die zwei Studien waren Teil einer umfassenden prospektiv veranlagten epidemiologischen Studie zur explorativen Untersuchung des Einflusses von physiologischen, psychologischen, psychosozialen, individuellen und therapeutischen Faktoren für das Gesamtüberleben von Krebspatienten [19, 20]. In beiden Studien wurde die Lebensqualität mit dem psychosomatischen Konzept der «Selbstregulation» erfasst [21, 22].

Studienziel

Die primäre Frage war: Kann eine Langzeittherapie mit dem Mistelpräparat Iscador, in Verbindung mit einer konventionellen onkologischen Basistherapie, das Gesamtüberleben von Patienten mit malignen Melanomen, im Vergleich zu einer ausschliesslich konventionellen Behandlung, beeinflussen?

Als sekundäre Fragen wurden untersucht, ob unter denselben Voraussetzungen auch ein Einfluss auf die

Tumorprogression (Auftreten von Rezidiven, Lymphknoten- und Gehirnmastasen) sowie kurzfristig auf die psychosomatische Selbstregulation feststellbar ist.

Studiendesign

Die Studienpatienten mit malignem Melanom wurden aus einem Pool bestehend aus drei Studienzentren rekrutiert (Abb. 1).

Die beiden Studien waren prospektiv geplante und kontrollierte Kohortenstudien. Die Studienpatienten wurden von 1973 bis 1988 rekrutiert und erfasst sowie paarweise gematcht gemäss vor Studienbeginn festgelegter prognostischer Faktoren. Die einzige verbleibende Differenz der Matching-Partner betraf die vorhandene oder nicht vorhandene Therapie mit dem Mistelpräparat Iscador. Die zeitlich engmaschige Nachverfolgung ging bis zum Jahre 1998. Eine letzte Erfassung der Todesdaten erfolgte im Jahre 2001.

Es gab kein schriftliches Studienprotokoll, keine Fallzahlberechnungen, keinen Auswertungsplan und keine Beurteilung dieser Studien durch eine Ethikkommission. Zur Zeit ihrer Konzeption Anfang der 70er

Jahre waren die Bedingungen der Good Clinical Practice noch nicht festgelegt. Nichtsdestoweniger wurde die Struktur der Datenerfassungen (für das Erstinterview und die Follow-up Datenerhebungen), die zu messenden und zu erhebenden Parameter sowie die Matching-Kriterien vor Studienbeginn spezifiziert.

Patienten

Nur Patienten mit malignen Melanomen ohne Rezidive, ohne nachgewiesene Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen und mit weitgehend vollständigen medizinischen Daten wurden in die Studien eingeschlossen (**Abb. 1**), mit der zusätzlichen Bedingung, dass sie nicht gleichzeitig an anderen Studien teilnahmen. Alle Studienpatienten erhielten eine ihrer Situation angemessene konventionelle Therapie, einschliesslich, falls notwendig und sinnvoll, Operation, Chemotherapie, Radiotherapie und Immuntherapie. Da die Matching-Kriterien das Jahr der Erstdiagnose (± 3 Jahre) umfassten, konnte sichergestellt werden, dass die gematchten Patientenpaare ihre Diagnosen und Therapien in derselben Zeitperiode erhielten und somit innerhalb der Paare diagnostische und behandlungsbedingte Unterschiede aufgrund medizinischen Fortschritts ausgeschlossen werden konnten.

Datenerhebung und Studientherapie

Die Primärdaten wurden während eines strukturierten Erstinterviews mit standardisierten Checklisten erfasst und stammen aus Angaben der Patienten, der behandelnden Ärzte und den medizinischen Unterlagen. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch nach dem generellen Einverständnis zur Teilnahme an einer epidemiologischen Studie gefragt. Die Zeit zwischen der Erstdiagnose des malignen Melanoms und der Studienrekrutierung mit dem Erstinterview und der Einverständniserklärung betrug höchstens drei Jahre. Der Nullpunkt für die Überlebenszeitanalyse ist das Datum der Erstdiagnose.

Die Lebensqualität wurde durch die psychosomatische Selbstregulation erfasst anhand eines Fragebogens mit

16 Fragen. Unter Selbstregulation wird die Fähigkeit eines Individuums verstanden, durch Eigenaktivität zu Bedürfnisbefriedigung und Harmonisierung der körperlichen, seelischen und geistigen Funktionen zu gelangen. Ein in diesem Sinne sich selbst regulierender Mensch ist in der Lage, durch die Kreation von bestimmten Bedingungen in Körper, Seele, Geist und sozialem Umfeld spezifische Anregungen zur Steigerung eines umfassenden Wohlbefindens zu schaffen [16, 22]. Die Beantwortung der Fragen besteht in der Angabe einer Tendenz gemäss einer Skala von 1 bis 6. Anschliessend werden die entsprechenden Punktzahlen addiert und durch die Anzahl der beantworteten Fragen dividiert. Daraus ergibt sich eine Zahl zwischen 1 und 6, die als Mass für den Grad der Selbstregulation interpretiert wird.

Selbstregulation wurde im Erstinterview zur Erfassung des Autonomie-Status zu Beginn der Therapie erfasst und in der randomisierten Studie auch 12 Monate später zur Prüfung einer eventuellen Veränderung dieses Status.

Für Informationen zur Mistel und zur Misteltherapie verweisen wir auf die Literatur [2, 23, 24]. Für diese Studien wurden keine Details zur Misteltherapie mit Iscador registriert. Es wurde nur festgehalten, ob und wie lange ein Patient das Mistelpräparat Iscador erhalten hat.

Matching oder Paarbildung

Für die sukzessiv von 1973 bis 1988 in die *nicht randomisierte* Studie rekrutierten konventionell behandelten Melanompatienten mit zusätzlicher Iscador-Therapie wurden im sich im selben Zeitraum laufend vergrössernden Patientenpool von Patienten ohne Misteltherapie (und ohne irgendeine andere immunstimulierende Therapie) Kontrollpatienten gesucht. Die Paarbildung fand höchstens 12 Monate nach dem Erstinterview statt; hier wurde noch einmal spezifisch nach dem Einverständnis zur Teilnahme an der Melanomstudie gefragt. Falls kein Kontrollpatient gefunden werden konnte, wurde der entsprechende Iscador-Patient aus der Studie ausgeschlossen. Kontrollpatienten fanden

nur einmal Verwendung: sie wurden in keine andere Studie mehr aufgenommen.

Die Matching- oder Paarbildungskriterien umfassten (siehe **Tabelle 1**): Jahr der Erstdiagnose mit Abweichungen von ± 3 Jahren (Daten nicht angeführt), Tumorkategorie, Breslow-Dicke (vier Kategorien), Alter bei Erstdiagnose mit Abweichungen von ± 3 Jahren, Geschlecht, konventionelle Therapien. Um nicht zu viele Patienten ausschliessen zu müssen, wurden ausser im Jahr der Erstdiagnose bei der Paarbildung Abweichungen in bis zu zwei Kriterien in Kauf genommen. Falls für einen Iscador-Patienten mehr als ein passender Kontrollpatient gefunden werden konnte, wurde derjenige mit der kleinsten Altersdifferenz ausgewählt.

Für die *randomisierte Studie* wurden nur Melanompatienten ohne jede Misteltherapie (und ohne irgendeine andere immunstimulierende Therapie) rekrutiert und nach denselben oben genannten Kriterien gematcht. Auch hier fand die Paarbildung höchstens 12 Monate nach der Rekrutierung (Erstinterview) statt und es wurde die spezifische Einverständniserklärung eingeholt. Unmittelbar danach wurde durch einen Zufallsprozess einem der beiden Partner eine Iscador-Therapie empfohlen: Der Studienleiter (G.-M.) legte zwei Zettel mit den Namen der Patienten des betreffenden Paares in einen Hut und liess durch einen Assistenten blind einen davon herausziehen. Im Vorfeld wurde festgelegt, dass der Patient des zuerst gezogenen Zettels gebeten wird, seinen Hausarzt zu fragen, ob er ihm eine Iscador-Therapie verschreiben könne.

Ausschluss von Paaren

Wenn aus irgendeinem Grund (keine Realisierung der Empfehlung für eine Iscador-Therapie in der randomisierten Studie, Tod aufgrund eines bestätigten nicht mit dem Tumor assoziierten Ereignisses, Verweigerung der Studienteilnahme nach Paarbildung, Dropouts vor Lebensende, nicht mehr auffindbare Patienten) ein Patient aus der Studie ausschied, so wurde der Matching-Partner ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Beide Patienten wur-

den nicht mehr weiterverfolgt und nicht in andere Studien integriert.

Nachverfolgung (Follow-up)

Bis 1998 wurden die Patienten in regelmässigen Zeitintervallen durch Mitarbeiter des Instituts für präventive Medizin in Heidelberg nachverfolgt, wobei Matching-Partner innerhalb weniger Wochen kontaktiert wurden. Vor dem Auftreten von Metastasen wurden etwa alle 3 bis 5 Jahre anhand von Telefoninterviews oder Hausbesuchen strukturierte Checklisten abgefragt über: allgemeines Befinden, Tumorstatus, weitere Erkrankungen, Fortsetzung der konventionellen Behandlung, Fortsetzung komplementärer Behandlungen, insbesondere mit Iscador, Beginn neuer Behandlungen.

Nach dem Auftreten von Metastasen wurde diese Periode auf 1 bis 6 Monate verkürzt. In der letzten Nachverfolgung 1999–2001 wurden die noch ausstehenden Todesdaten und -ursachen durch Kontakte zum Einwohnermeldeamt und den lokalen Gesundheitsämtern eruiert.

Statistik

Wegen der langen Nachverfolgungszeit kam es zu keinen zensierten Daten, das heisst alle Patienten waren bei Abschluss der Datenerhebung (2001) bereits verstorben. Deshalb wurden zu Vergleichszwecken neben der statistischen Modellierung der Überlebenszeiten (siehe unten) auch nichtparametrische Tests verwendet. Insbesondere wurde für die Schätzung des Me-

dians der paarweisen Differenzen der Überlebenszeiten und des dazugehörigen zweiseitigen 95% Konfidenzintervalls die Methode von HODGES-LEHMANN [25] verwendet, ergänzt durch einen P-Wert anhand des Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben. Für die Schätzung des Medians der paarweisen Differenzen der Selbstregulation wurde dasselbe Verfahren angewendet.

Die statistische Modellierung der zeitabhängigen Daten (Überleben, Tumorprogression) erfolgte durch das Cox Regressions-Modell auf der Grundlage der «proportional hazard assumption» gemäss den methodischen Empfehlungen in [26, 27] und mit einer Stratifizierung gemäss den matched pairs. Gemäss den Empfehlungen in [27] wurde die Überprüfung der Mo-

Tab. 1. *MelanomRand* (22 randomisierte Matched-Pairs) und *Melanom* (32 Matched-Pairs): Patientencharakteristiken mit den Matching-Variablen und anderen Variablen (SD = Standardabweichung) für die Iscador-Gruppen und die Kontroll-Gruppen. Tests: ¹ Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, ² Marginal homogeneity test, ³ McNemar test

Studie		MelanomRand		Melanom		Test p =	
		Iscador n = 22	Kontrolle n = 22	Iscador n = 32	Kontrolle n = 32		
Prognostische Variablen							
Gemachte Variablen	Tumorkategorie					0.99 ²	
	Superfiziell spreitendes Melanom		18	18	22		22
	Lentigo-maligna Melanom		4	4	3		3
	Noduläres malignes Melanom		0	0	7		7
	Breslow-Dicke (mm)						0.99 ²
	≤ 0.75				11	11	
	> 0.75 und ≤ 1.50				3	4	
	> 1.50 und ≤ 4.0		8	8	11	9	
	> 4.0		14	14	7	8	
	Alter bei Erstdiagnose						0.42 ¹
	Durchschnitt		52.00	52.00	51.78	51.66	
	SD		6.68	6.68	9.94	9.47	
	Range		40–63	40–63	29–68	30–66	
	Geschlecht						0.99 ³
Männer		14	14	18	18		
Frauen		8	8	14	14		
Konventionelle Therapien						0.99 ³ 0.11 ³ 0.69 ³ 0.07 ³ 0.13 ³	
Operation		22	22	32	32		
Chemotherapie		19	19	20	25		
Radiotherapie		7	7	12	14		
Immuntherapien		11	11	11	16		
Andere		6	6	7	11		
Baseline Variablen	Selbstregulation					0.61 ¹	
	Durchschnitt / Median		3.71 / 3.70	3.71 / 3.70	3.59 / 3.70		3.65 / 3.65
	SD		0.19	0.19	1.30		1.33
	Range		3.4–4.1	3.4–4.1	1.1–5.9		1.5–5.9
Iscador-Therapie	Iscador Anwendung in Jahren					n = 0	
	Durchschnitt / Median		n = 22 9.46 / 9.40		n = 32 6.51 / 3.55		
	SD		3.29		6.27		
	Range		1.9–17.6		0.5–22.0

Abb. 2. *MelanomRand* (22 randomisierte Matched-Pairs) und *Melanom* (32 Matched-Pairs): Kaplan-Meier Überlebenskurven bzw. mit der psychosomatischen Selbstregulation adjustierte Überlebenskurven für das Gesamtüberleben der Patienten der Iscador-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe.

dellannahme des *proportional hazard* sowohl graphisch als auch statistisch vorgenommen; falls nur eine der beiden Methoden ein positives Resultat zeigte, wurde die Erfüllung der Modellannahme als «mässig» bezeichnet. Das als geschätztes Resultat angeführte «hazard ratio» ist grösser als 1, wenn die Wahrscheinlichkeit der Sterblichkeit (oder das Auftreten eines tumorbedingten Ereignisses) durch die Iscador-Behandlung vergrössert wird und kleiner als 1, wenn die Wahrscheinlichkeit der Sterblichkeit verringert wird. Der Vergleich der tumorbedingten Ereignisse Rezidiv, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen (insbesondere Gehirnmetastasen) und Tod wurde durch eine Analyse geordneter und ungeordneter multipler Ereignisse pro Patient analysiert [28].

Die statistischen Analysen wurden mit S-Plus 7.0 für Windows (Insightful Corp. 2005, Seattle, Washington) durchgeführt. Die Wilcoxon-Tests und die Berechnung der Hodges-Lehman-Konfidenzintervalle wurden mit den exakten Prozeduren von StatXact 7 (Cytel Inc. 2005, Cambridge, Massachusetts) berechnet.

Ergebnisse

Datensätze und Patientencharakteristiken

Randomisierte Matched-Pair-Studie MelanomRand: 2 × 22 Patienten mit primärem malignem Melanom ohne Rezidiv und ohne Metastasen (Tab. 1). Die Rekrutierung und erste Datenerfassung fand zwischen 1973 und 1988 statt. Von den 1130 verfügbaren Patienten mit malignem Melanom ohne Misteltherapie bleiben nach Abzug der als Kontrollen für die nicht randomisierte Studie verwendeten 40 Patienten 1090 Patienten für die Paarbildung übrig. Bei den resultierenden 22 Paaren gab es weder Verweigerer, Drop-outs oder Verluste (*lost-to-follow-up*). Mit anderen Worten, nach Bekanntgabe des Randomisierungsergebnisses wurden keine Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung 2001 bereits verstorben. Das Matching war nahezu perfekt (Tabelle 1).

Nichtrandomisierte Matched-Pair-Studie Melanom: 2 × 32 Patienten mit primärem malignem Melanom ohne Rezidiv und ohne Metastasen (Tab. 1). Die Rekrutierung und erste Datenerfassung fand zwischen 1973 und 1988

statt. Anhand der 182 mit Iscador behandelten Patienten (Abb. 1) konnten 40 gematchte Paare gebildet werden. In 2 Paaren wurden Patienten in der Nachverfolgung nicht mehr aufgefunden; bei 6 Paaren wurden die Limite von 2 Abweichungen in den Matching-Kriterien überschritten, so dass für die Analyse 32 Paare übrig blieben.

Das Matching war nahezu perfekt, ausser in der Breslow-Dicke und in den Therapien. Im letzteren Fall war die Iscador-Gruppe eher benachteiligt, da die Patienten der Kontroll-Gruppe mehr konventionelle Therapien erhielten. Im ersten Fall wurden zur Bildung einer «balancierten Gruppe» von 30 Paaren zwei Paare eliminiert. Werden alle Matching-Kriterien streng eingehalten, so blieben 10 Paare übrig.

Gesamtüberleben

Eine deskriptive Auswertung des Gesamtüberlebens ist adäquat, da keine zensierten Daten vorliegen. Für *MelanomRand* ergab sich eine Schätzung der medianen Differenz und des 95% Konfidenzintervalls (nach Hodges-Lehmann) zugunsten der Iscador-Gruppe mit 1.30 (0.10, 2.95) in Jahren mit einem P-Wert $P = 0.038$ auf der Grundlage des Wilcoxon-Tests für gepaarte

Abb. 3. *MelanomRand* (22 randomisierte Matched-Pairs) und *Melanom* (32 Matched-Pairs): Kaplan-Meier Überlebenskurven bzw. mit der psychosomatischen Selbstregulation adjustierte Überlebenskurven für das Auftreten von Gehirnmastasen bei Patienten der Iscador-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe.

Stichproben (Abb. 2 links). Für *Melanom* ergab sich für den vollen Datensatz (32 Paare), den balancierten Datensatz (30 Paare) und den Datensatz mit striktem Matching (10 Paare) in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen Iscador- und Kontroll-Gruppe.

Die statistische Modellierung durch das mit keiner Variable aus Tabelle 1 adjustierte Cox *proportional-hazard*-Modell mit einer Stratifikation gemäss dem Matching ergab für *MelanomRand* folgende Schätzung des «hazard ratio» für Iscador vs. Kontrolle mit dem 95% Konfidenzintervall: 0.47 (0.19, 1.14), $P = 0.096$ (Modellannahme des *proportional hazard* erfüllt). Für *Melanom* waren die Ergebnisse sowohl nach Adjustierung mit der Selbstregulation (Abb. 2 rechts) als auch ohne Adjustierung nicht wesentlich verschieden und nicht signifikant: 0.76 (0.43, 1.33) bzw. 0.78 (0.39, 1.56). Andere mögliche Einflussfaktoren gemäss Tabelle 1 waren nicht signifikant. Die Modellannahme des *proportional hazard* war im ersten Fall mässig erfüllt, im zweiten gar nicht.

Tumorprogression

Bei der Nachverfolgung wurde das Auftreten von Rezidiven, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen

untersucht. Die Schätzung des Überlebensvorteils einer Iscador-Behandlung mit Berücksichtigung aller dieser (geordneten) Ereignisse ergab ein signifikantes Resultat sowohl für *MelanomRand* als auch für *Melanom*: Schätzung des «hazard ratio» für Iscador vs. Kontrolle mit 95% Konfidenzintervall: 0.49 (0.32, 0.75) bzw. 0.72 (0.54, 0.97). Dabei erfüllte das Modell in beiden Fällen die Annahme des *proportional hazard*. Der einzige für die statistische Adjustierung signifikante Faktor für *Melanom* war die Selbstregulation. Dasselbe trifft zu für die Analyse gemäss ungeordneter Ereignisse.

Insbesondere konnte für das Auftreten von Gehirnmastasen kein signifikanter Nachteil der Iscador-Gruppe gefunden werden. Für *MelanomRand* (Abb. 3 links) und für *Melanom* (Abb. 3 rechts) war der Unterschied zwischen der Iscador- und der Kontroll-Gruppe nicht signifikant: Schätzung des «hazard ratio» für Iscador vs. Kontrolle mit 95% Konfidenzintervall: 0.50 (0.09, 2.73) bzw. 0.79 (0.35, 1.77). Im ersten Fall war die Modellannahme des *proportional hazard* erfüllt und im zweiten Fall mässig erfüllt. Der einzige für die statistische Adjustierung signifikante Faktor für *Melanom* war die Selbstregulation.

Selbstregulation

Die psychosomatische Selbstregulation wurde nur für *MelanomRand* zweimal erfasst, bei Studienbeginn (Erstinterview) und 12 Monate danach. Das Ergebnis der Verbesserung der Selbstregulation war signifikant: Schätzung des Medians der Differenzen mit 95% Konfidenzintervall gemäss Hodges-Lehmann: 0.55 (0.15, 0.85), mit $P = 0.0048$ gemäss dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die systematische Erfassung und Klassifikation aller Arten von unerwünschten Ereignissen sowohl während konventioneller Therapie (Kontroll-Gruppe) als auch während zusätzlicher Iscador-Therapie (Iscador-Gruppe) war im ursprünglichen Studiendesign vom Anfang der 70er Jahre nicht vorgesehen. Alle Patienten wurden jedoch informiert, dass eine Therapie mit dem Mistelextrakt Iscador zu milden bis mässig starken unerwünschten Ereignissen führen könne, wie unter anderem lokale Reaktionen am Injektionsort oder Fieber. Sie wurden angewiesen, nur solche Fälle von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Iscador-Therapie an die

Studienleitung weiter zu melden, welche mehr als einen Besuch beim behandelnden Arzt notwendig machten, wie zum Beispiel schwere Allergien, anaphylaktische Reaktionen etc.. Es wurden keinen solche Fälle gemeldet.

Diskussion

Für eine ausführlichere Diskussion des Studiendesigns, der möglichen Verzerrungen (bias) dieser Studien siehe [6, 16], und für Eigenschaften der Evaluation der psychosomatischen Selbstregulation siehe [22].

Auf der Grundlage der parallelen Durchführung der Studien können die Ergebnisse der randomisierten Matched-Pair-Studie mit denjenigen der aus demselben Datenpool stammenden nicht randomisierten Studie verglichen werden. Die bessere interne Validität der randomisierten Studien kann auf diese Weise mit der besseren Generalisierbarkeit der nicht randomisierten Studie kombiniert werden [29, 30].

Die für die Iscador-Therapie positiven Studienergebnisse in der Überlebenszeit bei der randomisierten Matched-Pair-Studie *MelanomRand* konnten durch die nicht randomisierte Studie *Melanom* nur im Sinne eines Trends bestätigt werden. Bei *MelanomRand* ergab sich jedoch ein hochsignifikant ($p < 0.01$) positiver Effekt der Iscador-Therapie auf die psychosomatische Selbstregulation.

Eine signifikant negative Auswirkung der Iscador-Therapie auf die Tumورprogression im Allgemeinen konnte nicht festgestellt werden. Im Gegenteil: Bei der Berücksichtigung aller Ereignisse war Iscador der konventionell behandelten Kontroll-Gruppe sowohl bei *MelanomRand* als auch bei *Melanom* signifikant überlegen. Allerdings ergaben sich für das Auftreten von Gehirnmetastasen im Besonderen keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen mehr. Die geringen Fallzahlen lassen jedoch keine weitergehenden Schlussfolgerungen zu.

Da die entsprechenden Paare innert 12 Monaten nach der ersten Datenerfassung nach dem Diagnosejahr (± 3 Jahre) gematcht wurden, ist eine Verzerrung wegen unterschiedlicher Be-

handlungen aufgrund medizinischen Fortschritts auszuschliessen. Mögliche Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher konventioneller Behandlungen wurden in der statistischen Analyse berücksichtigt und als nicht signifikant ausgewiesen. Es besteht kein Grund zur Annahme, dass die Tumörprogression in den verschiedenen Gruppen nach unterschiedlichen Kriterien diagnostiziert wurde. Falls das der Fall gewesen wäre, wären eher die unkonventionell behandelten Patienten genauer untersucht worden, was zu einer häufigeren oder frühzeitigeren Feststellung einer Tumörprogression geführt hätte und sich insgesamt zu Ungunsten der Iscador-Gruppen ausgewirkt hätte.

Für nicht randomisierte Studien kommen die schwerwiegendsten Verzerrungen durch die Gruppenselektion und unbekannte oder nicht berücksichtigte Einflussfaktoren zustande [31]. Insbesondere können vorliegen: (i) nicht perfektes Matching, (ii) nicht gematchte prognostische Faktoren und (iii) nicht erfasste bekannte und unbekannte prognostische Faktoren. Für *Melanom* erfolgte die Berücksichtigung von (i) durch Modellierungen mit dem Cox-Modell sowie durch eine vergleichende Auswertung verschiedener Gruppen von gemachten Paaren mit dem Log-rank-Test und dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben: volle Gruppe (32 Paare), balancierte Gruppe (30 Paare), streng gematchte Gruppe (10 Paare); im Falle der vergleichenden Auswertung ergaben sich keine wesentlich unterschiedlichen Resultate. Die Fälle (ii) und (iii) sind ernster. Es wurden nicht alle medizinisch relevanten prognostischen Faktoren erfasst (etwa der Clark Level), die zu einer genauen Stadieneinteilung nach UICC dienen könnten; die Lokalisation ist ebenfalls unbekannt. Darüber hinaus wurden die exakten Daten (nicht nur Jahre) der ersten Datenerfassung (Erstinterview), des Matching, der Follow-ups nicht registriert; ebenso wenig gibt es Daten zum sozioökonomischen Status, zum sozialen Umfeld und zur Spiritualität/Religiosität der Patienten. Die genauen Rekrutierungsquellen der einzelnen Patienten konnten aus Gründen der Anonymisie-

rung nicht berücksichtigt werden. Der Einfluss all dieser Faktoren auf die Schätzung der Ergebnisse muss offen gelassen werden.

Die kurzzeitige Verbesserung der psychosomatischen Selbstregulation in *MelanomRand* war nicht nur signifikant, sondern auch klinisch relevant: Der Median der paarweisen Differenz ist grösser als ein halber Punkt auf einer Skala von 1 bis 6 bei nahezu identischer Ausgangslage (**Tabelle 1**) [32].

Insbesondere bezüglich Tumörprogression sind die Ergebnisse der beiden Studien gut vergleichbar: Die starke interne Validität der randomisierten Studie *MelanomRand* kann durch die starke Generalisierbarkeit der nicht randomisierten Studie *Melanom* komplettiert werden.

Die neueren Studien [11, 14] bestätigen im Wesentlichen diese Tatsachen. Der in der Archivdaten-Studie [11] gefundene Vorteil der Iscador-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe bezüglich Gesamtüberleben, tumorbedingtem Überleben und tumorfreiem Überleben konnte vermutlich aufgrund zu geringer Patientenzahlen in den vorliegenden Studien nicht reproduziert werden. Dasselbe trifft für das Auftreten von Gehirnmetastasen zu. Allerdings war das zusammengefasste Auftreten aller Arten von Tumörprogressionen (Rezidive, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen) in den hier vorgestellten Studien in der Iscador-Gruppe signifikant geringer als in der Kontroll-Gruppe.

Die randomisierte Studie [14] konnte keinen Vorteil der Behandlung durch Iscador nachweisen, aber auch keinen Schaden im Sinne einer Tumörprogression oder einem Auftreten von Gehirnmetastasen. Für einen ausführlichen Vergleich dieser Studien und eine Diskussion der unterschiedlichen Ergebnisse, siehe [2, 11, 33].

Schlussfolgerung

Ein klarer Effekt der Iscador-Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit malignem Melanom konnte in den vorliegenden Studien nicht nachgewiesen werden. Dagegen

zeigte sich sowohl in der randomisierten als auch in der nicht randomisierten Studie ein signifikanter Vorteil in der Iscador-Gruppe relativ zur Kontroll-Gruppe bezüglich Tumorprogression. Allerdings liess sich bezüglich des Auftretens von Gehirnmetastasen im Besonderen kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen feststellen. Die psychosomatische Selbstregulation nahm in der randomisierten Studie in der Iscador-Gruppe signifikant stärker zu als in der nur konventionell behandelten Kontroll-Gruppe.

Insgesamt zeigte sich Iscador in diesen Studien als sichere Therapie, die eine Verlangsamung der Tumorprogression und eine Verbesserung der psychosomatischen Selbstregulation bewirken kann.

Literatur

- [1] Moschen R, Kemmler G, Schweigkofler H, Holzner B, Dünser M, Richter R, et al. Use of alternative / complementary therapy in breast cancer patients - a psychological perspective. *Support Care Cancer*. 2001;9(4):267–74.
- [2] Kienle GS, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie: Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Stuttgart: Schattauer 2004.
- [3] Kienle GS, Berrino R, Büssing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H. Mistletoe in cancer: A systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res*. 2003;8:109–19.
- [4] Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res*. 2007;12:1–17.
- [5] Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. 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, retrospektiven, epidemiologischen Kohortenstudie in Deutschland und der Schweiz. *Arzneim / Drug Res*. 2004;54(8):456–66.
- [6] Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementarmed*. 2006;13:285–92.
- [7] Carlsson M, Arman M, Backman M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. Evaluation of quality of life/life satisfaction in women with breast cancer in complementary and conventional care. *Acta Oncol*. 2004;43(1):27–34.
- [8] Carlsson M, Arman M, Backman M, Hamrin E. Coping in women with breast cancer in complementary and conventional care over 5 years measured by the mental adjustment to cancer scale. *J Altern Complement Med*. 2005;11(3):441–7.
- [9] Carlsson M, Arman M, Backman M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. A five-year follow-up of quality of life in women with breast cancer in anthroposophic and conventional care. *eCAM*. 2006;3(4):523–31.
- [10] Cassileth BR, Deng G. Complementary and alternative therapies for cancer. *Oncologist*. 2004;9(1):80–9.
- [11] Augustin M, Bock PR, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album* L.) extract: Results from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Arzneim / Drug Res*. 2005;55(1):38–49.
- [12] Dummer R, Bösch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G. Guideline zur Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2001;82(21):1080–6.
- [13] Schuppli R. Die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms mit Iscador c. Hg. In: Jungi WF, Senn HJ, eds. *Krebs in der Alternativmedizin*, Band II. Berlin: Springer 1990: 84–7.
- [14] Kleeberg U, Suci S, Bröcker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Liénard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial: rIFN- α 2b versus rIFN- γ versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3mm) or regional lymph node metastasis. *Europ J Cancer*. 2004;40: 390–402.
- [15] Feuchtinger T. Ergebnisse der Internistischen Therapie des malignen Melanoms (Stadium II und III) mit Iscador. In: Rilling S, ed. *Malignes Melanom*. Heidelberg: Verlag für Medizin Dr. E. Fischer 1979:51–8.
- [16] Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pairs studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med*. 2001;7(3):57–78.
- [17] Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R. Verlängerung der Überlebenszeit von Krebspatienten unter Misteltherapie (Iscador) – Ergebnisse einer epidemiologischen Langzeitstudie. *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin* 2001;13(4):217–25.
- [18] Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Randomisierte Kohortenstudien im Matched-Pair-Design zur Misteltherapie (Iscador) bei gynäkologischen Karzinomen. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelman V, Kemper FH, Schilcher H, eds. *Fortschritte in der Misteltherapie: Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. Essen: KVC Verlag 2005: 611–23.
- [19] Grossarth-Maticek R. Systemische Epidemiologie und präventive Verhaltensmedizin chronischer Erkrankungen. Strategien zur Aufrechterhaltung der Gesundheit. Berlin: Walter de Gruyter 1999.
- [20] Stierlin H, Grossarth-Maticek R. Krebsrisiken – Überlebenschancen. Wie Körper, Seele und soziale Umwelt zusammenwirken. Heidelberg: Carl-Auer-Systeme 1998.
- [21] Grossarth-Maticek R. Selbstregulation, Autonomie und Gesundheit. Krankheitsfaktoren und soziale Gesundheitsressourcen im sozio-psycho-biologischen System. Berlin: Walter de Gruyter 2003.
- [22] Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R. Synergieeffekte von Selbstregulation und Misteltherapie (Iscador) auf die Überlebenszeit bei Krebspatienten – Ergebnisse einer epidemiologischen Langzeitstudie, Teil II. *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin* 2004;16(2):81–9.
- [23] Overstolz A. Die Mistel in der Krebstherapie – Möglichkeiten der adjuvanten Behandlung am Beispiel von Iscador. *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin* 1998;10(7/8):352–6.
- [24] Overstolz A. Iscador: Mistelpräparate aus der anthroposophisch erweiterten Krebsbehandlung. 2. ed. Basel: Verlag für GanzheitsMedizin 2005.
- [25] Lehmann EL. *Non-parametrics: Statistical Methods Based on Ranks*. San Francisco: Holden-Day 1975.
- [26] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. New York: Wiley 1999.
- [27] Tableman M, Kim JS, Portnoy S. *Survival Analysis Using S: Analysis of Time-to-Event Data*. Boca Raton: Chapman & Hall / CRC 2004.
- [28] Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York: Springer 2000.
- [29] Walach H, Falkenberg T, Fønnebo V, Lewith G, Jonas WB. Circular instead of hierarchical: methodological principles for the evaluation of complex interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6(29):1–9.
- [30] Walach H. Zirkulär statt hierarchisch: Methodologische Grundprinzipien bei der Evaluation der therapeutischen Effekte von Komplementärmedizin und anderer komplexer Massnahmen. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*. 2004;35(4): 229–42.
- [31] Reeves BC. Reasons for caution when evaluating health care interventions using non-randomised study designs. *Forsch Komplementarmed*. 2004;11(Suppl 1):40–5.
- [32] Grossarth-Maticek R, Eysenck H-J. Self-regulation and mortality from cancer, coronary heart disease, and other causes: a prospective study. *Pers Individ Diff*. 1995;19(6): 781–95.
- [33] Ziegler R. Neuere klinische Studien mit Iscador zum Mammakarzinom und malignen Melanom. *Mistelteinn*. 2004;5:74–99.

Korrespondenzadresse:

Dr. Renatus Ziegler
 Verein für Krebsforschung, Institut Hiscia
 Kirschweg 9, CH-4144 Arlesheim
 e-mail ziegler@hiscia.ch