

ArzneimForsch DrugRes

Arzneimittel Forschung Drug Research

Sicherheit und Wirksamkeit der komplementären Langzeitbehandlung von primären malignen Melanomen mit mittlerem bis hohem Risiko (UICC/AJCC-Stadium II und III) mittels standardisiertem fermentierten Mistelextrakt (*Visum album L.*)

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

Matthias Augustin^a, Paul R. Bock^b, Jürgen Hanisch^b, Marita Karasmann^b, und Berthold Schneider^c

Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum^a, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg/Brsg. (Deutschland), Institut für angewandte Gesundheitsforschung, IFAG Basel AG^b, Rümelingen (Schweiz) und Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover^c, Hannover (Deutschland)

Sonderdruck / Reprint

Arzneim.-Forsch./Drug Res. **55**, No. 1, 38–49 (2005)

Sicherheit und Wirksamkeit der komplementären Langzeitbehandlung von primären malignen Melanomen mit mittlerem bis hohem Risiko (UICC/AJCC-Stadium II und III) mittels standardisiertem fermentierten Mistelextrakt (*Viscum album L.*)

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

Matthias Augustin^{a,*}, Paul R. Bock^b, Jürgen Hanisch^b, Marita Karasmann^b und Berthold Schneider^c

Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum^a, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg/Brsg. (Deutschland), Institut für angewandte Gesundheitsforschung, IFAG Basel AG^b, Rümlingen (Schweiz) und Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover^c, Hannover (Deutschland)

* Derzeitige Adresse: Siehe Korrespondenzadresse.

Zusammenfassung

Hintergrund: Misteltherapie ist die am häufigsten angewendete komplementäre Behandlung bei Krebspatienten in Deutschland und in der Schweiz. Ihre Sicherheit und Wirksamkeit wurden jedoch kontrovers diskutiert, auch im Falle vom malignen Melanom.

Ziele: Die vorliegende Studie sollte die therapeutische Sicherheit und Wirksamkeit einer langfristigen Therapie mit einem standardisierten, fermentierten Mistelextrakt (*Viscum album L.*, Iscador[®], FME) bei Patienten mit malignem Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko (UICC-/AJCC-Stadium II-III) im Rahmen der onkologischen Nachsorge, nach vollständiger Tumorresektion, im Vergleich mit einer unbehandelten parallelen Kontrollgruppe aus derselben Kohorte, untersuchen.

Methoden: Die Studie wurde geplant und durchgeführt als multizentrische, vergleichende, retrolektive, epidemiologische Kohortenstudie mit Parallelgruppen, entsprechend den Richtlinien für Gute Epidemiologische Praxis (GEP). Alle Patienten, hatten ein reseziertes, histopathologisch bestätigtes, primäres, mali-

gnes Melanom in UICC-/AJCC-Stadien II-III ohne Fernmetastasen. In der Prüfgruppe wurde FME subkutan 2- bis 3mal wöchentlich für mindestens drei Monate verabreicht, während die unbehandelte Kontrollgruppe lediglich beobachtet wurde („watchful waiting“). In beiden Gruppen erhielten einige Patienten auch Radio-, Chemo-, und/oder Immuntherapie. Die Patienten wurden bis zum letzten Besuch oder bis zum Tod dokumentiert. Unselektierte, chronologisch geordnete, standardisierte und anonymisierte Daten aus medizinischen Aufzeichnungen, welche die vordefinierten Teilnahme-kriterien erfüllten, wurden in die „Per-Protocol“-Analyse eingeschlossen. Die Sicherheit wurde entsprechend der Patientenanzahl mit FME-bedingten Nebenwirkungen (UAR) und ggf. durch einen Nachweis einer therapiebedingten Tumorstimulation („Tumor-Enhancement“) bewertet. Das primäre Zielkriterium der Wirksamkeit war das adjustierte tumorabhängige Überleben der Patienten.

Sekundärkriterien der Wirksamkeit waren das Gesamtüberleben, tumorfreies Überleben und das Überleben ohne Ge-

Schlüsselwörter

- IscadorTM
- Melanom
- Mistel, Sicherheit, vergleichende Kohortenstudie, Wirksamkeit, Überleben
- *Viscum album L.*

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 55, Nr. 1, 38–49 (2005)

hirnmetastasen. Die Überlebensanalysen erfolgten nach Adjustierung für Unterschiede in der Ausgangslage, bei den Therapieverfahren und bei anderen potentiellen Störvariablen („Confounder“) mit der Cox Proportional Hazard Regression-Methode mit Berechnung des adjustierten „Hazard Ratio“ (HR) mit 95 % Vertrauensintervall.

Ergebnisse: Insgesamt 686 Patienten (329 FME vs. 357 Kontrollen) aus 35 Zentren wurden über eine mediane Zeit von 81 vs. 52 Monaten beobachtet. Die durchschnittliche Therapiedauer mit FME betrug 30 Monate. Bei der Ausgangslage waren beide Gruppen bezüglich Demographie, Tumorvorgeschichte und Risikofaktoren vergleichbar. Zusätzliche adjuvante Chemotherapie war häufiger in der Prüfgruppe, während die Immuntherapie häufiger in der Kontrollgruppe verabreicht wurde. 11 (3,3 %) der Patienten entwickelten systemische und 42 (12,8 %) lokale UAR, die auf FME-Behandlung, zurückgeführt wurden. Die UAR waren

überwiegend mild (WHO/CTC-Klasse 1–2) mit Spontanheilung in den meisten Fällen. Bei sechs Patienten führten die UAR zum Therapieabbruch. Lebensbedrohliche UAR, UAR-bedingte Mortalität oder ein Tumor-Enhancement wurden nicht beobachtet. Im Gegenteil, die Häufigkeit der Lungenmetastasen und das adjustierte HR für Gehirnmetastasen waren in der FME-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Im Verlauf der Studie und der Nachbeobachtung kam es bei insgesamt 212 (30,9 %) der Patienten zu Rezidiven oder einer Progression und insgesamt 107 (15,6 %) starben.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde ein signifikant längeres tumorabhängiges Überleben in der FME-Gruppe beobachtet (unadjustierte tumorbedingte Mortalitätsrate 8,9 % vs. 10,7 %, Kaplan-Meier-Methode, Log-Rank-Test, $p = 0,017$). Dieses Ergebnis wurde nach Adjustierung für potentielle Confounder mit der Cox Proportional Hazard Regression-Methode bestätigt. Das adjustierte HR

für tumorabhängiges Überleben betrug (HR, 95 % Vertrauensintervall) 0,41 (0,23–0,71), $p = 0,002$.

Die adjustierten HR-Ergebnisse für das gesamte, das tumorfreie Überleben und das Gehirnmetastasen-freie Überleben waren in der FME-Gruppe ebenfalls signifikant überlegen.

Schlussfolgerung: Eine langfristige FME-Behandlung bei Patienten mit primärem malignem Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko, scheint sicher zu sein. Ein Tumor-Enhancement wurde nicht beobachtet. Im Vergleich mit einer unbehandelten parallelen Kontrollgruppe aus der gleichen Kohorte zeigen die Ergebnisse der FME-Behandlung einen signifikanten Überlebensvorteil in den UICC-/AJCC-Stadien II–III. Diese positiven Ergebnisse bezüglich des Überlebens sollten in einer prospektiven, randomisierten klinischen Prüfung mit optimiertem Studiendesign und optimierten Behandlungsbedingungen bestätigt werden.

1. Einleitung

Das maligne Melanom ist ein melanozytärer Tumor, der hauptsächlich die Haut befällt. Der Tumor tritt bei Erwachsenen jeder Altersstufe auf, ist aber zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr am häufigsten. Die Inzi-

denz des malignen Melanoms ist in den vergangenen 40 Jahren weltweit ständig gestiegen [1] (Australien: [82]; USA: [3, 4], Europa: [5–10]). Die Prognose des primären, nicht metastasierten malignen Melanoms ist im Wesentlichen vom Tumorstadium, von der Tumordicke, von der Lymphknotenbeteiligung und vom histologischen Grad abhängig [11, 12]. Entsprechend ist die frühe Diagnose ein Hauptziel bei der Behandlung betroffener Patienten. Screening-Untersuchungen auf malignes Melanom gehören daher mittlerweile weltweit zum Programm der öffentlichen Gesundheitsfürsorge, und ebenso finden weltweit Präventionskampagnen statt [2, 13, 14]. Um den Erfolg der Screening-Programme zu erhöhen und ihre Kosten zu senken, werden sie zum Teil durch Schulungskampagnen ergänzt, bei denen die Bevölkerung in der Ganzkörper-Eigenuntersuchung geschult wird [14, 15]. Durch diese präventiven Maßnahmen konnte die Inzidenz maligner Hauttumoren sehr effektiv gesenkt werden. Darüber hinaus werden heute mehr Tumoren bereits in einem frühen Stadium entdeckt [16, 17].

Neben der Tumor-Früherkennung liegt ein weiterer Schwerpunkt der Tumorprävention auf der frühen Diagnose einer erneuten Tumorprogression im Rahmen der Melanom-Nachsorge. Es konnte nachgewiesen werden, daß eine frühe Diagnose und die operative Entfernung lokaler Metastasen bei Patienten mit malignem Melanom das Überleben verlängert [18]. Die 10-Jahres-Überlebensrate des malignen Melanoms beträgt bei Patienten ohne Metastasen ca. 75 % und nimmt bei Patienten mit lokalen/regionalen Metastasen auf 20–40 % und bei Patienten mit Fernmetastasen auf 3 % ab [12,

Abkürzungen

AMJJ	American Joint Committee on Cancer
Cox-Regression	Cox Proportional Hazard Regression
CRF	Standardisierter Prüfbogen
CTC	Common Toxicity Criteria (NIH, NCI, WHO)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EORTC	Europäische Gesellschaft für Krebsforschung und Krebsbekämpfung
FME	Standardisierter, fermentierter Extrakt aus Europäischer Mistel
GCP	Leitlinien für die Gute Klinische Praxis
GEP	Leitlinien für die Gute Epidemiologische Praxis
HR	Hazard Ratio
Kontrolle	Unbehandelte Kontrollgruppe („watchful waiting“)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SA	Standardabweichung der Stichprobe
SOP	Standard Operating Procedure, Standardarbeitsanweisung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung („Nebenwirkung“), die auf die FME-Therapie zurückgeführt wird
UICC	International Union Against Cancer
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall

19–21]. Entsprechend konzentriert sich die Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom auf die frühzeitige Diagnose einer Tumorprogredienz.

Aus diesem Grund wurden in Deutschland ebenso wie in den meisten anderen westlichen Ländern Leitlinien und Empfehlungen für die Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom erarbeitet [22, 23]. Diesen Leitlinien zufolge wird bei dieser Erkrankung eine Nachsorge über einen Zeitraum von 10 Jahren nach primärer Exzision oder Nachweis einer Tumorprogredienz empfohlen.

Wie in vielen anderen Ländern ist die Nachsorge in Deutschland in den ersten 5 Jahren besonders intensiv. So werden zum Beispiel bei einem malignen Melanom mit mittlerem Risiko dreimonatliche Kontrollen empfohlen. Im sechsten bis zehnten Jahr nach der Diagnose finden die Kontrolluntersuchungen in Abständen von einem Jahr statt.

Die Basistherapie des primären malignen Melanoms besteht in der operativen Exzision mit Sicherheitsabstand [24–28]. Der Wert einer prophylaktischen Lymphadenektomie wird unterschiedlich beurteilt [29–32]. Allerdings liegen Hinweise darauf vor, daß sich die Sentinel-Lymphknoten-Dissektion wahrscheinlich günstig auf die Prognose auswirkt [33–35].

Da Melanome kaum auf Strahlen ansprechen, wird eine Strahlentherapie lediglich als Secondline-Therapie (bei inoperablen Hirnmetastasen) durchgeführt [36].

Die adjuvante Chemo-Immuntherapie wird in unterschiedlichen Varianten angewendet. Eine eindeutige Überlegenheit gegenüber einer rein operativen Therapie im Hinblick auf die Überlebensdauer und die Rezidivhäufigkeit konnte bisher nur in wenigen Studien nachgewiesen werden, und dies auch nur bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen [31, 37–48]. Neuere Verfahren wie Tumorimpfung und adoptiver Immuntransfer befinden sich noch im Prüfstadium [12, 49].

Extrakte der Europäischen Mistel (*Viscum album L.*) fanden insbesondere zwischen 1970 und 1990 als adjuvante Therapie des malignen Melanoms im Rahmen der Alternativmedizin, aber auch in der schulmedizinischen Dermatologie breite Anwendung. Die chemischen, biochemischen, pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Eigenschaften der Mistel sind in [50, 51] zusammengefaßt. Schlüssige klinische Daten zur Wirksamkeit der Mistel beim Melanom wurden zwar bislang nicht veröffentlicht, doch lieferten In-vitro-Studien [51] sowie einige kleine klinische Studien und Fallberichte (Übersicht in [50]) Argumente für die Therapie.

In der Hautklinik des Universitätsklinikums Freiburg wurden zwischen 1980 und 1995 etwa 1200 Patienten mit malignem Melanom in standardisierter Form mit FME behandelt [53]. Die Patienten befanden sich im Stadium II oder III der Erkrankung und erhielten dreimal wöchentlich subkutane FME-Injektionen der Sorte P („Pini“). Dabei wurden keine prospektiven Daten erhoben. Frühe Berichte über mögliche Nebenwirkungen

der FME-Therapie bei Melanom-Patienten, insbesondere der Verdacht auf eine Verstärkung des Wachstums (Enhancement) von Hirnmetastasen [54], führten jedoch dazu, daß die FME-Therapie 1996 in der Hautklinik des Universitätsklinikums Freiburg vollständig eingestellt wurde. Diese negativen Berichte wurden zwar nie durch die Publikation entsprechender klinischer Daten bestätigt [50], aber es blieb ein deutlicher Verdacht hinsichtlich eines möglichen Tumor-Enhancements bei Melanom-Patienten bestehen.

Viele Patienten, die jahrelang FME erhalten hatten, waren mittlerweile besorgt, daß sich ihre Prognose durch die Behandlung verschlechtert haben könnte. Aus diesem Grund wurde in Freiburg 1998 eine erste retrospektive Studie durchgeführt, die Daten zu der Fragestellung eines möglichen Tumor-Enhancements liefern sollte. In dieser Studie, bei der historische Daten aus der Melanom-Datenbank als Kontrolle dienten, konnte kein Tumor-Enhancement nachgewiesen werden [55]. Allerdings lieferte die Studie auch keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von FME.

Da diese retrospektive Studie einige methodische Schwächen aufwies, wurde ein anderer Untersuchungsansatz mit einer validierten, optimierten Methode für die Beurteilung kontrollierter klinischer Beobachtungsdaten geplant: eine vergleichende retrolektive epidemiologische Kohortenstudie [56–58].

Wir entschieden, die Sicherheit und Wirksamkeit einer komplementären Behandlung mit FME (Iscador^{TM 1)}) im Rahmen der postoperativen Therapie von Patienten mit primärem malignem Melanom in Stadium II–III in einer großen observationellen Kohortenstudie zu untersuchen. Da FME seit mehreren Jahren in Deutschland und der Schweiz zugelassen ist und bei Krebserkrankungen, unter anderem auch beim malignen Melanom, häufig als komplementäre Behandlung verordnet wird, war zu erwarten, daß für die retrolektive Datenerhebung und die vergleichende Analyse gut geführte Patientenakten in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen würden.

Die Studie sollte die folgenden Fragen beantworten: (1) Hat die FME-Therapie beim malignen Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko relevante Langzeitnebenwirkungen? (2) Gibt es insbesondere Hinweise auf ein Tumor-Enhancement? (3) Läßt sich, neben den Sicherheitsaspekten, anhand der klinischen Verlaufsparemeter, insbesondere der Überlebensdaten, die Wirksamkeit der FME-Therapie beim malignen Melanom schlüssig nachweisen?

2. Methodik

2.1. Ziel der Studie

Ziel der Studie war die Beurteilung von Sicherheit und therapeutischer Wirksamkeit einer langfristigen FME-Therapie im

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

Rahmen der postoperativen Nachsorge bei Patienten mit primärem malignen Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko in UICC-/AJCC-Stadium II-III durch Vergleich mit einer parallel laufenden unbehandelten Kontrollgruppe.

2.2. Studiendesign

Die Studie wurde als multizentrische, vergleichende, retrolektive, epidemiologische Kohortenstudie mit Parallelgruppen-Design ohne Intervention durchgeführt. Die Daten, bei denen der Startpunkt (die primäre Tumoroperation) in der Vergangenheit lag, wurden ohne vorherige Kenntnis des Erkrankungsverlaufs („retrolektiver“ Kohortenansatz) [56–60] in die Zukunft erhoben und aus anonymisierten Patientenakten in standardisierte Prüfbögen (CRFs) eingetragen. Der bei den mit FME behandelten Patienten zu beobachtende Erkrankungsverlauf wurde mit dem Verlauf bei den unbehandelten Kontrollpatienten der gleichen Kohorte verglichen, die über einen ähnlich langen Zeitraum sorgfältig beobachtet wurden („watchful waiting“). Der präspezifizierte Prüfplan wurde im Einklang mit den Leitlinien der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) [61, 62] und den IFAG-Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für retrolektive Kohortenstudien erstellt [57, 60]. Ähnliche optimierte Ansätze für vergleichende Beobachtungsstudien wurden wiederholt gegenüber randomisierten kontrollierten (klinischen) Studien validiert und erfolgreich zur Beurteilung klinischer Therapien [63–67] und komplementärer Krebstherapien [68–72] eingesetzt. Vergleichende epidemiologische Kohortenstudien können in der EU als Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln, die bereits seit längerem in Gebrauch („well-established“) und auf dem Markt sind, akzeptiert werden [73]. Sie können zudem die Erfordernisse der Evidence-Based Medicine erfüllen und den EBM-Evidenzlevel II erreichen [74, 75].

2.3. Auswahl der Studienzentren

Die Studienzentren bestanden aus einer Zufallsstichprobe von Krankenhäusern und Arztpraxen in Deutschland und der Schweiz, die seit mehreren Jahren Patienten mit primärem malignen Melanom mit oder ohne adjuvante FME-Therapie behandelt hatten. Voraussetzung war, daß sie den Prüfplan einschließlich Monitoring und Daten-Audit anerkannten und in die Teilnahme an der Studie einwilligten.

2.4. Auswahl der Patienten

In der Studie wurde eine Kohorte von Patienten mit primärem, histopathologisch gesichertem malignen Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko in den Stadien II und III untersucht, die anhand der Ein- und Ausschlusskriterien des Prüfplans ausgewählt wurden. Die Patienten hatten sich zwischen 1985 und 2001 einem tumorchirurgischen Eingriff unterzogen und waren mindestens drei Jahre oder bis zu ihrem Tod nachbeobachtet worden. In allen Zentren wurden alle in Frage kommenden Patienten in chronologischer Reihenfolge und ohne weitere Selektion sowie unabhängig vom Verlauf der Studie und der Erkrankung eingeschlossen. Einzige Beschränkung war die im Voraus festgelegte maximale Stichprobengröße von insgesamt 800 Patienten.

In dieser nicht-interventionellen Studie erfolgte die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen mit bzw. ohne FME auf der Basis des Gesundheitszustands und der Präferenz der einzelnen Patienten nach dem Ermessen des behandelnden Arztes. Die Behandlung wurde vor Beginn der Studie abgeschlossen. Da die Patienten der einzelnen Studienzentren unterschied-

liche Präferenzen bezüglich der FME-Therapie zeigten, wurden alle Endpunkt-Ergebnisse für mögliche Zentrums-abhängige Störeffekte adjustiert.

2.5. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium unserer Untersuchung war die histopathologisch gesicherte Diagnose eines primären malignen Melanoms in UICC/AJCC-Stadium II–III mit hohem Risiko nach operativer Therapie. Definitionsgemäß handelte es sich beim AJCC-Stadium II (UICC T3-4N0M0) um lokalisierte Melanome mit einer vertikalen Läsionsdicke (Breslow) von > 1,5 mm und der Invasionstiefe IV–V (nach Clark), beim Stadium III (UICC T_{beliebig}N1M0) um Melanome mit beliebigem T-Stadium und regionalen Lymphknotenmetastasen, aber ohne Fernmetastasen [12, 25, 76–78].

Alle vollständig dokumentierten Patienten der Kohorte, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden unabhängig von ihrem Alter und Geschlecht, von der Art des operativen Eingriffs, vom Erkrankungsverlauf und von ihrer Compliance mit der Therapie eingeschlossen, sofern sie zwischen 1985 und 2001 nach einem operativen Eingriff mindestens sechs Monate mit oder ohne adjuvante FME-Therapie behandelt und mindestens drei Jahre oder bis zu ihrem Tod nachbeobachtet worden waren. Einziges Ausschlusskriterium war ein schwerwiegender Protokollverstoß, wie z. B. frühere Tumorerkrankung in der Anamnese, Vorliegen eines Melanomrezidivs oder eines metastasierten Melanoms bei Studienbeginn, Fehlen eines operativen Eingriffs, Therapie mit einem anderen Mistelprodukt als FME oder unvollständige Dokumentation mit Fehlen wichtiger Daten.

Patienten, die aus irgendeinem Grund vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden bis zu dem letzten Zeitpunkt, von dem Daten vorlagen, in der Studie belassen und beurteilt. Der Grund für das Ausscheiden wurde dokumentiert, und die ausgeschiedenen Patienten wurden nicht ersetzt.

2.6. Behandlung

Die Patienten der FME-Gruppe erhielten zwei- bis dreimal wöchentlich eine subkutane Injektion. Die Wahl des FME-Produkts (P, M oder Q) (P: FME-Wirtsbaum „Pini“; M: „Mali“, Q: „Quercus“), der Dosis und des Behandlungsschemas lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

Die parallel laufende unbehandelte Kontrollgruppe wurde sorgfältig beobachtet („watchful waiting“). Das FME-Behandlungsschema sowie andere medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlungen während des Studienzeitraums wurden dokumentiert und analysiert.

2.7. Zielgrößen

Das Hauptzielkriterium für die Beurteilung der FME-Sicherheit war die Inzidenz systemischer und lokaler unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs), die vom Arzt explizit auf die FME-Therapie zurückgeführt wurden. Art, Anzahl, Schweregrad und Verlauf aller der FME-Therapie zugeschriebenen UAWs wurden nach den WHO/CTC-Kriterien evaluiert [79]. Darüber hinaus wurde die FME-Gruppe im Hinblick auf Zeichen eines Tumor-Enhancements mit der Kontrollgruppe verglichen, wobei insbesondere jeder Anstieg der Inzidenz von Hirnmetastasen dokumentiert und analysiert wurde. Die Ergebnisse der Sicherheitsbewertung wurden mittels Sensitivitätsanalyse aller ursprünglich ausgewählten Kohortenpatienten, einschließlich solcher mit schwerem Protokollverstoß („Intention-to-treat“-Ansatz), nochmals überprüft.

Hauptzielkriterium für die Beurteilung der *Wirksamkeit* war die Melanom-assoziierte Mortalität, d. h. das tumorbezogene Überleben, das explizit durch den Prüfarzt bestätigt wurde. Das Ergebnis wurde als adjustierte Hazard Ratio (HR) ausgedrückt. Die sekundären Endpunkte der Wirksamkeitsanalyse waren das Gesamtüberleben, das tumorfreie Überleben, d. h. die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Tumorrezidivs oder einer Progression (Rezidiv, Lokal- oder Fernmetastasen), und das Hirnmetastasen-freie Überleben während der Studie und des Nachbeobachtungszeitraums. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte über einen „Per-Protocol“-Ansatz, d. h. Fälle mit schwerem Protokollverstoß und fehlenden wichtigen Daten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

2.8. Datenerhebung und Qualitätssicherung

Klinische Prüfarzte, die gemäß GEP- und GCP-Regeln von geschulten Monitoren angeleitet und beaufsichtigt wurden, übertrugen die anonymisierten Daten aus den Patientenakten aller geeigneten Patienten in standardisierte Prüfbögen (CRFs). Die Daten aller CRFs wurden unter Einhaltung der standardisierten SOPs auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft.

Darüber hinaus erfolgte ein Audit der Datenqualität durch einen unabhängigen Auditor.

2.9. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse wurden gemäß der im Prüfplan festgelegten Vorgaben statistisch ausgewertet. Bei der Sicherheitsanalyse kamen deskriptive Methoden zur Anwendung. Dagegen erfolgte die Berechnung der Hazard Ratio für den Verlauf unter Adjustierung für Unterschiede in der Ausgangslage, für die Behandlungsgruppe und für eventuelle Störeffekte im Rahmen der Überlebensanalyse mit Hilfe des Cox Proportional Hazard Regressionsmodells. Darüber hinaus wurde eine explorative Kaplan-Meier-Analyse der nicht adjustierten Daten vorgenommen. Die Endpunkt-Ergebnisse wurden für potenzielle Störeffekte von Studienzentrum oder Alter und Geschlecht des Patienten sowie für bekannte prognostisch relevante Faktoren wie initiales Tumorstadium (UICC/AJCC), Typ und Lokalisation des Melanoms, vertikale Tumordicke (Breslow), Begleiterkrankungen bzw. andere adjuvante Begleittherapien wie z. B. Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie adjustiert. Die Wahl der Kovariablen basierte auf den Angaben zur prognostischen Relevanz in den einschlägigen Veröffentlichungen [11, 80] und wurde darüber hinaus in einer Sensitivitätsanalyse durch schrittweisen Ein- und Ausschluß in die Cox Proportional Hazard Regression nochmals überprüft. Bei der abschließenden Interpretation wurden nur adjustierte Daten berücksichtigt. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe der Software SPSS for Windows™, Testimate™, StatXact™ und LogXact™ (SPSS Software).

3. Ergebnisse

3.1. Studienzentren

Es wurde eine Zufallsstichprobe von 35 in Deutschland und der Schweiz liegenden Krankenhäusern und Arztpraxen ausgewählt, die Patienten mit malignem Melanom mit oder ohne adjuvante FME-Therapie behandeln und die das Studienprotokoll anerkannt und der Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten.

3.2. Patienten

Von den insgesamt 738 ursprünglich durchgesehenen Patientenakten wurden 52 (7,0 %) wegen schwerer Protokollverstöße (z. B. Vorliegen eines Melanomrezidivs oder eines metastasierten Melanoms bei Studienbeginn) oder wegen Fehlens wichtiger Daten ausgeschlossen. Damit blieben für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit nach dem „Per-Protocol“-Ansatz 686 auswertbare Patienten (329 in der FME-Gruppe und 357 in der Kontrollgruppe).

3.3. Eingangsmerkmale der Patienten

Tab. 1 bietet einen Überblick über die Merkmale der Patienten: Die FME-Gruppe bestand aus 41,9 % männlichen und 58,1 % weiblichen Patienten (Durchschnittsalter 51,4 Jahre), die Kontrollgruppe aus 46,5 % männlichen und 53,5 % weiblichen Patienten (Durchschnittsalter 53,7 Jahre). Demographische Daten und Ausgangsbefunde der Tumoren sowie prognostische Faktoren waren zwischen den Gruppen ausgeglichen.

In beiden Gruppen litt die Mehrzahl der Patienten an einem malignen Melanom im Stadium II (91,5 % vs. 95,0 %). Die mediane Zeit zwischen dem operativen Eingriff und dem Beginn der Nachsorge war identisch (2,0 vs. 2,0 Monate). Dagegen war der mediane Nachbeobachtungszeitraum in der FME-Gruppe signifikant länger (81 vs. 52 Monate).

3.4. Behandlungsschemata

Die Patienten der FME-Gruppe erhielten die FME-Therapie über eine mediane Dauer von 30 Monaten. Dabei wurden durchschnittlich 2–3 FME-Injektionen pro Woche verabreicht. In der FME-Gruppe erhielten 83,3 % der Patienten FME P und 16,7 % FME-Extrakte eines

Tab. 1: Eingangsmerkmale. Demographische Daten und prognostische Faktoren der Patienten bei Studienbeginn. „Kontrolle“ = Kontrollgruppe ohne FME-Therapie („watchful waiting“), SA = Standardabweichung.

Demographische und prognostische Merkmale bei Studienbeginn (Stichprobengröße 329 vs. 357)	Wert (SA bzw. Spanne) FME-Gruppe	Wert (SA bzw. Spanne) Kontrolle
Alter in Jahren, Durchschnitt (SA)	51,4 (15,1)	53,7 (15,5)
Geschlecht (männlich/weiblich) (%)	41,9 / 58,1	46,5 / 53,5
Fortgeschrittenes UICC-Tumorstadium T (pT3/pT4) (%)	81,5 / 16,1	78,4 / 21,3
UICC/AJCC-Tumorstadium (II/III) (%)	91,5 / 8,5	95,0 / 5,0
Lokalisation des Melanoms (Kopf-Hals/Extremitäten) (%)	15,5 / 35,9	11,8 / 37,0
Melanomtyp (SSM/nodulär) (%)	36,8 / 38,6	41,2 / 32,2
Dicke des Melanoms (Breslow) mm, Durchschnitt (SA)	2,7 (1,7)	2,9 (1,8)
Patienten mit chronischen Begleiterkrankungen (%)	36,2	42,0
Zeit zwischen Operation und Beginn der Nachsorge (Monate), Median (Spanne)	2,0 (1–4)	2,0 (1–4)
Dauer der Studie und der Nachbeobachtung (Monate), Median (Spanne)	81,0 (1–335)	52,0 (1–212)

Tab. 2: Angaben zu den Behandlungsgruppen. Überblick über die Behandlungsschemata. „Kontrolle“ = Kontrollgruppe ohne FME-Therapie („watchful waiting“), SA = Standardabweichung, FME-Wirtsbaum P = „Pini“, M = „Mali“, Q = „Quercus“.

Behandlungsschema (Stichprobengröße 329 vs. 357)	Wert (SA bzw. Spanne) FME-Gruppe	Wert (SA bzw. Spanne) Kontrolle
Dauer der FME-Therapie (Monate), Median (Spanne)	30 (1–336)	Nicht zutreffend
FME-Wirtsbaum: P („Pini“) / M, Q oder Kombination (%)	83,3 / 16,7	Nicht zutreffend
Patienten mit adjuvanter Begleittherapie, gesamt (%)	27,1	31,1
Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie (%)	7,9	5,9
Patienten mit adjuvanter Chemotherapie (%)	10,0	5,9
Patienten mit adjuvanter Immuntherapie (%)	9,1	17,6
Patienten mit kombinierter Chemo-Immuntherapie (%)	3,0	2,2
Patienten mit sonstiger Begleittherapie (%)	9,7	10,6

anderen Wirtsbaums (M, Q oder eine Kombination von beiden; Tab. 2). Im Studienzeitraum erhielten in der FME-Gruppe 27,1 % und in der Kontrollgruppe 31,1 % der Patienten mindestens einen Zyklus einer anderen adjuvanten Therapie. Eine Chemotherapie wurde 10,0 % vs. 5,9 %, eine Immuntherapie 9,1 % vs. 17,6 %, eine kombinierte Chemo-Immuntherapie 3,0 % vs. 2,2 % und eine Strahlentherapie 7,9 % vs. 5,9 % der Patienten verabreicht. Die Endpunktergebnisse wurden für alle adjuvanten Therapien adjustiert.

3.5. Sicherheitsbewertung von FME

3.5.1. Systemische UAWs

In der FME-Gruppe kam es bei 11 (3,3 %) der auswertbaren Patienten zu systemischen UAWs, die der FME-Therapie zugeschrieben wurden. Die UAWs waren unspezifisch und meist leicht bis mittelstark ausgeprägt (WHO/CTC-Grad 1–2): Kopfschmerzen (4), Müdigkeit/Abgeschlagenheit (3), Fieber (3), Allergie (1), Juckreiz (1), Quincke-Ödem (1), Exanthem (1), Ekzem (1), Übelkeit (1), Haarausfall (1), Schlafstörungen (1) und Dyspnoe (1) sowie ein Pankreatitis-Rezidiv (1). In den meisten Fällen klangen die Reaktionen innerhalb einer Woche spontan ab. In einem Fall kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung wegen systemischer UAWs. Lebensbedrohliche UAWs traten nicht auf.

3.5.2. Lokale Reaktionen

Lokale UAWs an der Injektionsstelle wurden häufiger genannt. Bei 42 (12,8 %) der mit FME behandelten Patienten kam es zu mindestens einer lokalen Reaktion an der Injektionsstelle. Im Wesentlichen handelte es sich dabei um Erytheme (41 Fälle), Ödeme (12), Juckreiz oder lokale Schmerzen (3) oder andere lokale Reaktionen (3). Die lokalen UAWs waren vorwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt (WHO/CTC-Grad 1–2) und

klangen in den meisten Fällen spontan ab. In 5 Fällen wurde die FME-Therapie aufgrund lokaler Reaktionen vorzeitig abgebrochen.

3.5.3. Tumor-Enhancement

Die vergleichende Analyse der Überlebensdaten (siehe unten) ergab in der FME-Gruppe keine Hinweise auf irgendeine Art von Tumor-Enhancement. Insbesondere gab es keine Hinweise auf ein häufigeres oder früheres Auftreten von Hirnmetastasen in der FME-Gruppe. Im Gegenteil zeigte die FME-Gruppe trotz des längeren Nachbeobachtungszeitraums eine niedrigere Inzidenz (3,0 vs. 4,2 %) und eine signifikant niedrigere adjustierte Hazard Ratio für Hirnmetastasen [HR = 0,33 (0,13–0,86), p = 0,024] als die Kontrollgruppe. Auch war die Inzidenz von Metastasen in Lunge und Mediastinum in der FME-Gruppe signifikant niedriger (5,5 % vs. 10,4 %; p = 0,024).

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse darauf hin, daß die FME-Therapie sicher und gut verträglich war. Ein Tumor Enhancement war nicht zu beobachten, und es gab auch keine Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Hirnmetastasen oder anderen Metastasen in der FME-Gruppe.

3.6. Wirksamkeitsbewertung von FME

Im Studienzeitraum und in der Nachbeobachtungsphase kam es bei insgesamt 212 Patienten (30,9 %) zu einem Rezidiv oder einer Progredienz; 107 Patienten (15,6 %) verstarben. Die nicht adjustierte tumorbedingte Gesamt mortalität betrug 9,9 %.

3.6.1. Tumorbezogene Überlebensdaten

Hauptzielkriterium der Wirksamkeitsanalyse dieser Studie war das tumorbezogene Überleben (tumor-related survival – TS). Die nicht adjustierte tumorbedingte Mortalitätsrate betrug für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum in der FME-Gruppe 8,9 % und in der Kontrollgruppe 10,7 %. Die explorative Kaplan-Meier-Analyse der nicht adjustierten Daten zeigte für die FME-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikanten Überlebensvorteil (Log Rank Test, p = 0,017). Für das Hauptzielkriterium, die geschätzte adjustierte Hazard Ratio (95 %-Konfidenzintervall, KI) für die tumorbedingte Mortalität, wurde folgendes Ergebnis ermittelt:

$HR_{(TS)} = 0,41 (0,23–0,71)$, p = 0,002 (Tab. 3 und Abb. 1); dies bestätigte den Überlebensvorteil der FME-Therapie. Für die Analyse der Überlebensdaten stand in beiden Behandlungsgruppen eine ausreichende Zahl von Risikopatienten zur Verfügung (Stichprobengröße nach 5 Jahren 242 vs. 194, nach 8 Jahren 159 vs. 101 und nach 10 Jahren 115 vs. 66).

Bei den prognostischen Faktoren wurde für folgende Vergleiche eine signifikant höhere Hazard Ratio der adjustierten tumorbedingten Mortalität beobachtet: UICC/AJCC-Stadium III vs. Stadium II ($HR_{(TS)} = 4,11 (2,11–8,02)$; p < 0,001) und männliches vs. weibliches

Tab. 3: Ergebnisse der Überlebensanalyse.

Wirksamkeitskriterium Überlebensanalyse	Adjustiertes Hazard Ratio ^{a)} und 95 %-KI (FME vs. Kontrolle)	p-Wert (Wald) Cox-Regression (FME vs. Kontrolle)
Tumor-bezogenes Überleben (TS)	0,41 (0,23–0,71)	0,002
Gesamtüberleben (OS)	0,64 (0,42–0,96)	0,033
Tumorfrees Überleben (DFS)	0,73 (0,55–0,97)	0,029
Hirnmastasen-freies Überleben (B-MFS)	0,33 (0,13–0,86)	0,024

^{a)} Die Ergebnisse wurden für Alter und Geschlecht der Patienten, Studienzentrumsgruppe, Tumorstadium (UICC/AJCC), Melanomtyp und -lokalisierung, vertikale Tumordicke (Breslow), Begleiterkrankungen und begleitende adjuvante Strahlen-, Chemo-, Immun- oder Chemo-Immuntherapie adjustiert. Die adjustierte Hazard Ratio wurde mit dem Cox Proportional Hazard Regressionsmodell geschätzt, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall.

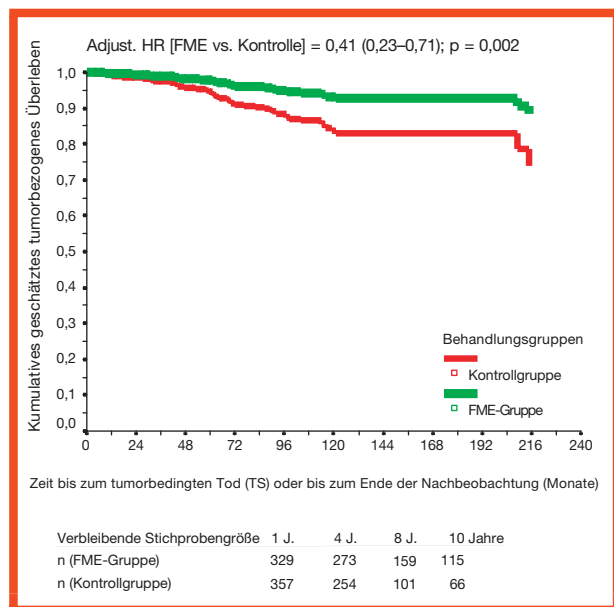


Abb. 1: Adjustiertes tumorbezogenes Überleben (tumor-related survival – TS). Vergleich des tumorbezogenen Überlebens bei Patienten mit und ohne adjuvante FME-Therapie in der Cox Proportional Hazard Regression. Grüne Linie = FME-Gruppe; rote Linie = Kontrollgruppe. HR = adjustierte Hazard Ratio, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, p = p-Wert, adjust. = multivariat adjustiert für Ungleichgewichte bei Studienbeginn, Therapieschemata und Störfaktoren („Confounder“): Alter und Geschlecht der Patienten, Studienzentrumsgruppe, Tumorstadium (UICC/AJCC), Melanomtyp und -lokalisierung, vertikale Tumordicke (Breslow), Begleiterkrankungen und begleitende adjuvante Strahlen-, Chemo-, Immun- bzw. Chemo-Immuntherapie.

Geschlecht (HR_{TS}) = 2,38 (1,38–4,10; $p = 0,002$). Die adjustierten Effekte von Alter, Melanomtyp und -lokalisierung sowie Tumordicke (Breslow) waren nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse auf eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Hazard Ratio für die tumorbezogene Mortalität in der FME-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hin.

3.6.2. Sekundäre Wirksamkeitskriterien

Für die sekundären Wirksamkeitskriterien wurden die folgenden Ergebnisse erzielt [adjustierte Hazard Ratio (95 %-KI)]: Gesamtüberleben (overall survival – OS): $HR_{OS} = 0,64$ (0,42–0,96), $p = 0,033$; tumorfreies Überleben (disease-free survival – DFS), d. h. Zeitraum bis zum ersten Tumorereignis (Progredienz): $HR_{DFS} = 0,73$ (0,55–0,97), $p = 0,029$ und Hirnmetastasen-freies Überleben (brain metastasis-free survival – B-MFS), d. h. Zeitraum bis zur ersten Hirnmetastase: $HR_{B-MFS} = 0,33$ (0,13–0,86), $p = 0,024$.

Hinsichtlich der Gesamthäufigkeit von Metastasen (22,2 % vs. 24,9 %; $p = 0,419$) und ihrer Lokalisation zeigten die Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Eine Ausnahme bildeten nur die Metastasen in Lunge und Mediastinum, die in der FME-Gruppe signifikant seltener waren (5,5 % vs. 10,4 %, $p = 0,024$).

In der FME-Gruppe war außerdem eine Tendenz zu weniger Lymphknotenmetastasen zu erkennen (11,9 % vs. 17,4 %, $p = 0,052$).

Die Ergebnisse der Auswertung der sekundären Endpunkte weisen auf einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben, das tumorfreie Überleben und das Hirnmetastasen-freie Überleben in der FME-Gruppe hin.

4. Diskussion

4.1. Studiendesign und Methodik

Die vorliegende vergleichende retrolektive Kohortenstudie mit 686 auswertbaren Patienten mit primärem malignem Melanom mit hohem bis mittlerem Risiko (UICC/AJCC-Stadium II–III) ergab für die FME-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne FME-Therapie eine statistisch signifikante Verlängerung des tumorbezogenen Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie einen längeren Tumor- und Hirnmetastasen-freien Zeitraum. Allerdings müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da das Studiendesign einige der potenziellen Bias-Risiken aufweist, die auch bei anderen nicht randomisierten Beobachtungsstudien auftreten. Dazu gehören das Risiko für einen Bias durch die Auswahl der Fälle sowie durch Unterschiede in der Behandlung der Gruppen, das Risiko einer möglicherweise geringeren Qualität der retrolektiv erhobenen Daten aus Patientenakten, ein möglicherweise zu Beginn der Studie bestehendes Ungleichgewicht hinsichtlich der Zielgrößen, der prognostischen Faktoren und anderer Störfaktoren sowie das Problem fehlender Daten.

Um diese potenziellen Fehlerquellen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden folgende Maßnahmen getroffen [56–58]: (1) Einschluß einer großen Kohorte zufällig ausgewählter Studienzentren, die ihre Patienten nach bestimmten Behandlungsschemata mit oder ohne FME behandelten, (2) Anwendung eines standardisierten Parallelgruppen-Designs unter strikter Einhaltung des Prüfplans, (3) Anwendung der Regeln und SOPs der

GEP, (4) nicht selektierte Datenerhebung in chronologischer Abfolge ausschließlich anhand der Ein- und Ausschlusskriterien, (5) standardisierte und anonymisierte Dokumentation der Daten in den Prüfbögen, (6) Integration von Kontrolle, Monitoring und unabhängigem Auditing der Datenqualität, und (7) Verwendung von Zielvariablen mit multivariater Adjustierung für Ungleichgewichte bei Studienbeginn, Unterschiede in den Behandlungsschemata und andere potenzielle Störfaktoren. In der vorliegenden Studie wurde in zahlreichen Sensitivitätsanalysen kein Modell- oder Kovariablen-abhängiger Bias festgestellt. Da nur wenige Daten fehlten, wurde angenommen, daß die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu vernachlässigen waren. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bezüglich fehlender Daten glichen im Wesentlichen den Ergebnissen der nach dem „Per-Protocol“-Ansatz durchgeführten Hauptanalyse und unterstützten damit deren Glaubwürdigkeit. Die ausreichende Qualität der standardisierten Datenerhebung aus den Patientenakten ist bereits an anderer Stelle [81, 82] dokumentiert. Eine verbleibende Einschränkung im Zusammenhang mit dem Studiendesign könnte das Fehlen einer ausreichenden Kompensation für einen möglichen Bias durch versteckte (d. h. nicht dokumentierte) Störfaktoren sein. Allerdings führten die Sensitivitätsanalysen unter unterschiedlichen Modellbedingungen zu einer guten Reproduktion der Ergebnisse der Hauptanalyse und gaben damit keinen Anlaß zu der Vermutung, irgendwelche versteckten Störeffekte könnten wirksam sein. Angesichts der ausgeglichenen Eingangsmerkmale der Behandlungsgruppen und der Anwendung adjustierter Überlebensanalysen erscheint es sehr unwahrscheinlich, daß der Effekt der Behandlung auf die Endpunktkriterien durch Störfaktoren beeinflusst ist.

4.2. Die Misteltherapie bei Krebspatienten

In der Vergangenheit wurden viele empirische und klinische Daten zur Krebstherapie mit Mistelextrakten aus Einzelberichten und kleinen, nicht kontrollierten Studien veröffentlicht. Eine kritische Gesamtwürdigung der Ergebnisse zeigte jedoch in vielen Fällen gravierende methodische Schwächen. Diese frühen Studien lieferten häufig keine schlüssigen Ergebnisse oder erfuhren keine Bestätigung durch andere Studien zur klinischen Wirksamkeit der Misteltherapie bei Krebs. Die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse war möglicherweise auf eine nicht kompensierte ausgeprägte Heterogenität von Patientenmerkmalen und Art und Schweregrad der Tumorerkrankung sowie auf Unterschiede in den angewendeten Schemata für die Misteltherapie und die herkömmliche Therapie zurückzuführen. Andere mögliche Gründe für die mangelnde Schlüssigkeit waren unzureichende Stichprobengröße, Fehlen einer parallel laufenden Kontrollgruppe und methodische Mängel [50, 83]. Zum Ansprechen des Tumors auf die Therapie ist festzustellen, daß in einer kontrollierten, randomisierten Studie zu Tumoren des Kopf-/Halsbe-

reichs kein signifikanter Effekt einer Mistelbehandlung auf das Auftreten von Tumorrezidiven und auf das Überleben zu beobachten war [84]. In einer randomisierten Matched-pairs-Studie, die durch ein Schachtel-design mit einer prospektiven, nicht randomisierten Studie zur Wirksamkeit bei soliden Tumoren, insbesondere Mammakarzinomen, verbunden war, wurde ein signifikant längeres Überleben dokumentiert. Die Patienten in dieser Studie erhielten eine konventionelle Therapie mit oder ohne zusätzliche Misteltherapie (FME) [85]. In einer randomisierten Studie an Gliompatienten wurde in der Gruppe mit Misteltherapie, insbesondere bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien (III/IV), ein signifikant längeres Überleben beobachtet [86]. Einige Gründe für die über diese Studien entstandene Kontroverse wurden von Kienle und Kiene [50] eingehend diskutiert. In einer multizentrischen, vergleichenden, retropektiven Kohortenstudie war eine kurzzeitige (mediane Dauer: 1 Jahr) komplementäre Behandlung mit einem anderen standardisierten Mistelextrakt bei Patientinnen mit primärem nicht metastasiertem Mammakarzinom mit signifikant weniger Rezidiven assoziiert; allerdings konnte beim Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Misteltherapie aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit kein Effekt auf das Überleben nachgewiesen werden [72]. In einer neueren multizentrischen, retropektiven Kohortenstudie zur Langzeitbehandlung von Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammakarzinom, in der eine Gruppe unter FME-Therapie mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen wurde, waren eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und ein signifikanter Überlebensvorteil zu beobachten [69].

Hinsichtlich der Toxizität ergab die vorliegende Studie, daß die FME-Behandlung gut vertragen wird: Es kam nicht zu lebensbedrohlichen UAWs und insbesondere nicht zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen. Häufigkeit und Schweregrad systemischer UAWs und lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle entsprachen in etwa den in früher veröffentlichten klinischen Studien zur FME-Therapie beobachteten Werten [50, 87–89].

Ein Tumor-Enhancement wurde nicht beobachtet. Dies steht im Einklang mit den veröffentlichten klinischen Daten (aktualisierte Zusammenfassung in [50]). Somit kann die komplementäre FME-Therapie bei Patienten mit malignem Melanom als sicher betrachtet werden.

4.3. Misteltherapie bei Patienten mit malignem Melanom

Zwar lagen bislang noch keine schlüssigen klinischen Daten zur Wirksamkeit der Mistel beim Melanom vor, doch enthalten die wenigen kleinen klinischen Studien und Fallberichte, die schon vor längerer Zeit erschienen und von Kienle und Kiene [50] zusammengefasst wurden, einige Argumente, die für die Misteltherapie sprechen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie („Kohortenstudie“) weisen darauf hin, daß FME als Bestandteil der Behandlung eines malignen Melanoms möglicherweise den klinischen Verlauf (Überleben, Rezidiv) positiv beeinflussen kann. Diese Daten stehen allerdings im Widerspruch zu den Ergebnissen der vor kurzem von der EORTC/DKG veröffentlichten randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie von Kleeberg et al. [43] („RCT-Studie“). In dieser RCT-Studie gehörte die Behandlungsgruppe, die eine Misteltherapie erhielt, zu dem von der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) durchgeführten Teil einer vierarmigen Studie, in der die potenzielle Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie mit den rekombinanten Interferonen rIFN- α 2b und rIFN- γ durch Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe untersucht wurde. Im Gegensatz zu der Kohortenstudie konnte in der RCT-Studie in den Gruppen mit Interferon- oder FME-Therapie kein signifikanter Effekt auf das erkrankungsfreie Intervall oder das Überleben nachgewiesen werden. Diese kontroversen Ergebnisse hinsichtlich des erkrankungsfreien Intervalls und der Überlebensdauer sind möglicherweise auf wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Studien in wichtigen prognostischen Eingangsmerkmalen sowie in den Behandlungsschemata zurückzuführen. So wurden z. B. in den beiden Studien ganz unterschiedliche Populationen von Patienten mit malignem Melanom untersucht. Die Studien sind somit nicht direkt vergleichbar.

(1) Die beiden Studien unterschieden sich signifikant im Tumorstadium bei Studienbeginn. In der RCT-Studie befanden sich mehr als 50 % der Patienten im Stadium III, in der Kohortenstudie im Vergleich dazu nur 5–8 %.

(2) In der RCT-Studie wiesen mehr als 60 % der Patienten eine Tumordicke von > 3 mm auf (d. h. sie erfüllten das Einschlusskriterium), während dies in der Kohortenstudie bei weniger als 8,5 % der Patienten der Fall war.

(3) Die mediane Dauer der FME-Therapie betrug in der Kohortenstudie 2,5 Jahre, in der RCT-Studie dagegen nur \leq 1 Jahr. In einer früheren Studie zum Einsatz von FME bei Mammakarzinom [70] und auch in der vorliegenden Kohortenstudie zum malignen Melanom scheint die Dauer der FME-Therapie ein wichtiger Faktor zu sein, der den Effekt der Therapie auf das Überleben bei den untersuchten soliden Tumoren beeinflusst.

(4) Beim malignen Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko und beim primären nicht metastasierten Mammakarzinom scheint erst nach zwei- bzw. dreijähriger kontinuierlicher FME-Therapie ein signifikanter günstiger Effekt auf das Überleben nachweisbar zu werden.

(5) In den beiden Studien zum malignen Melanom wurden unterschiedliche FME-Produkte verwendet. Während in der Kohortenstudie 83,3 % der Patienten FME-P („Pini“) verabreicht wurde, erhielten in der RCT-Studie alle mit FME behandelten Patienten FME-M („Mali“). Wie vor kurzem gezeigt [69] und auch in der vorliegenden Kohortenstudie nachgewiesen wurde,

scheint FME-P („Pini“) bei den untersuchten soliden Tumoren das Überleben wirksamer zu beeinflussen als FME-M („Mali“) oder andere FME-Produkte.

(6) In der Kohortenstudie war die mediane Nachbeobachtungszeit kürzer (6,8 vs. 4,3 Jahre) als in der RCT-Studie (insgesamt 8,2 Jahre). In beiden Studien wurden alle Patienten ohne Tumorereignis als zensurierte Fälle bis zur letzten Studienvisite oder bis zu den letzten verfügbaren Daten weiter beobachtet, und in beiden Studien wurden geeignete statistische Verfahren für eine uni- oder multivariate Überlebensanalyse mit zensurierten Daten angewandt (Cox-Regression). Damit erscheint es unwahrscheinlich, daß die Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zu den unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit beigetragen haben.

(7) Darüber hinaus war in der RCT-Studie die FME-Gruppe relativ klein für die Annahme einer allgemeinen Validität der Ergebnisse, die initial auf einem Vergleich von 102 vs. 102 Patienten aus 45 Zentren basierten, wohingegen die Kohortenstudie 329 vs. 357 Patienten aus 35 Zentren einschloß. Die Anzahl der Patienten, für die das Mortalitätsrisiko berechnet wurde, hatte in der RCT-Studie nach 4 Jahren auf 44 vs. 52 Patienten und nach 8 Jahren auf 22 vs. 20 Patienten abgenommen, während sie in der Kohortenstudie nach 4 Jahren noch bei 273 vs. 254 Patienten und nach 8 Jahren bei 159 vs. 108 Patienten lag. Dies könnte der Grund für eine unzureichende Teststärke der RCT-Studie nach 5 und mehr Jahren unter den im Abschnitt „Methodik“ beschriebenen Bedingungen sein. Dagegen blieb die Teststärke der Kohortenstudie über einen Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 5 Jahren ausreichend (> 80 %).

(8) Bezüglich der Sicherheit von FME ist zu erwähnen, daß trotz einiger Bemerkungen über einen entsprechenden Verdacht in der Diskussion der RCT-Studie in keiner der beiden Studien ein FME-bedingtes Tumor-Enhancement oder ein Anstieg der Inzidenz von Hirnmetastasen nachgewiesen wurde.

Im Gegenteil war in der Kohortenstudie die Anzahl der Hirn- und Lungenmetastasen in der FME-Gruppe niedriger und der Zeitraum bis zu ihrem ersten Auftreten signifikant länger als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus erwies sich die Toxizität der FME-Therapie in beiden Studien insgesamt als sehr gering. Die Behandlung scheint also sicher zu sein. Eine kritische Übersicht über die kontrovers geführte Diskussion bezüglich des Verdachts eines vermeintlich mit der FME-Therapie einhergehenden Tumor-Enhancements, die auch erste Ergebnisse der zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossenen RCT-Studie berücksichtigt [54, 90, 91], wurde von Kienle vorgelegt [50].

(9) Zusammenfassend weisen die genannten Daten darauf hin, daß bei den Patienten der RCT-Studie der Tumor deutlich weiter fortgeschritten und die Prognose, unabhängig von der Nachsorge, a priori ungünstig im Vergleich zu den Patienten der Kohortenstudie war. Diese prognostischen Unterschiede bei Studienbe-

ginn könnten ein Grund dafür sein, daß die Kohortenstudie im Unterschied zu der RCT-Studie einen Nutzen der FME-Therapie im Hinblick auf das Überleben ergab. Allerdings zeigte die Untergruppenanalyse der Kohortenstudie (Daten nicht dargestellt) in der Untergruppe mit mittlerem Risiko und Stadium II (HR = 0,38) und der Gruppe mit fortgeschrittener Erkrankung und Lymphknotenbeteiligung (Stadium III; HR = 0,32) vergleichbare Ergebnisse (d. h. adjustierte HR-Schätzer für das tumorbezogene Überleben), auch wenn die zuletzt genannte Untergruppe eine kleinere Stichprobe umfaßte. Dem derzeitigen Stand des Wissens zufolge sprechen die veröffentlichten Daten dafür, daß das FME-Behandlungsschema in der RCT-Studie möglicherweise suboptimal war. Um einen signifikanten günstigen Effekt auf das Überleben bei malignem Melanom zu erzielen, sollte eine kontinuierliche FME-Langzeittherapie über mehr als zwei Jahre in Erwägung gezogen und FME-P („Pini“) bevorzugt werden.

Die Sicherheitsdaten beider Studien ließen keine signifikante Toxizität und kein Tumor-Enhancement erkennen. Die FME-Therapie scheint somit sicher zu sein.

5. Schlußfolgerung

Im Rahmen einer multizentrischen, vergleichenden, retropektiven, epidemiologischen Kohortenstudie an 329 mit FME behandelten Patienten und 357 Kontrollpatienten der gleichen Kohorte, die keine FME-Therapie erhielten („watchful waiting“), wurde die klinische Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten FME-Therapie bei Patienten mit primärem malignen Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko im UICC/AJCC-Stadium II–III untersucht.

Die FME-Therapie wurde gut vertragen. Als UAWs traten überwiegend lokale und in seltenen Fällen systemische Wirkungen auf, die vorwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt waren und schließlich vollständig abklangen. In der FME-Gruppe wurde keine FME-bedingte Mortalität und kein FME-bedingtes Tumor-Enhancement beobachtet.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,8 (FME-Gruppe) bzw. 4,3 (Kontrollgruppe) Jahren und einer medianen Dauer der FME-Therapie von 30 Monaten zeigte sich im Hinblick auf das tumorbezogene Überleben in der FME-Gruppe gegenüber der parallel laufenden unbehandelten Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Reduktion des Hazard Ratio für die adjustierte tumorbedingte Mortalität. Auch in bezug auf die Gesamtmortalität, das tumorfreie Überleben und das Hirnmetastasen-freie Überleben zeigte sich in der FME-Gruppe ein signifikanter Vorteil. Trotz einiger möglicher methodischer Einschränkungen, die jedem nicht randomisierten Studiendesign eigen sind, weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil der adjuvanten FME-Therapie bei Patienten mit malignem Melanom im UICC/AJCC-Stadium II–III hin.

Abschließende Evidenz-basierte Therapieempfehlungen lassen sich erst geben, wenn der in der vorliegenden Studie nachgewiesene signifikante Überlebensvorteil der langfristigen adjuvanten FME-Therapie in einer weiteren aussagekräftigen prospektiven kontrollierten randomisierten klinischen Studie mit optimiertem Studiendesign und optimiertem FME-Therapieschema bestätigt wurde.

6. Literatur

- [1] Berwick, M., Weinstock, M. A., *Epidemiology. Current trends*. In: Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. (eds.), *Cutaneous Melanoma*. 4th ed. Quality Medical Publishing, St. Louis, Missouri (2003) p. 15–23,
- [2] Marks, R., Hill, D., *The public health approach to melanoma control. Prevention and early detection*. International Union against Cancer (UICC) (1992)
- [3] Jemal, A., Tiwari, R. C., Murray, T. et al., *Cancer Statistics, 2004*. *CA Cancer J. Clin.* **54**, 8 (2004)
- [4] National Cancer Institute (USA). *SEER Cancer Statistics Review 1975–2001*. Internet publication 2003; URL: <http://srab.cancer.gov/jointpoint/>
- [5] Blum, A., Ellwanger, U., Garbe, C., *Das maligne Melanom der Haut. Analyse der Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1983–1995*. Krebsverband Baden-Württemberg e.V. (1996)
- [6] Blum, A., Garbe, C., *Epidemiologie, Prävention und Nachsorge maligner Melanome*. *Onkologie* **7**, 18 (2001)
- [7] Garbe, C., Bertz, J., Orfanos, C. E., [Malignant melanoma in German-speaking countries in the 80's. Initial results of the central registry for malignant melanoma of the Germany Society of Dermatology in cooperation with the federal health office]. *Hautarzt* **38**, 639 (1987)
- [8] Garbe, C., *Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland*. In: Macher E, Bröcker EB, Kolde G, editors. *Tumoren der Haut: Jahrbuch der Dermatologie 1994/1995*, p. 113–120, Biermann, Stuttgart (1994)
- [9] Garbe, C., Blum, A., *Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide*. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* **14**, 280 (2001)
- [10] Schmid, M., Hölzel, D., *Klinisch-epidemiologische Daten zum malignen Melanom aus dem Bereich des Tumorzentrums München*. In: Volkenandt, M., Plewig, G. (eds.), *Manuale Maligne Melanome. Manuale des Tumorzentrums München* ed. München, p. 2–6, W. Zuckschwerdt Verlag, München (2000)
- [11] Balch, C. M., Soong, S. J., Gershenwald, J. E. et al., *Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system*. *J. Clin. Oncol.* **19**, 3622 (2001)
- [12] Tsao, H., Atkins, M., Sober, A. J., *Management of Cutaneous Melanoma*. *N. Engl. J. Med.* **351**, 998 (2004)
- [13] Davis, N. C., Herron, J. J., *Queensland melanoma project: organization and plea for comparable surveys*. *Med. J. Aust.* **1**, 643 (1966)
- [14] Marks, R., *Melanoma prevention: is it possible to change a population's behavior in the sun?* *Pigment Cell. Res.* **7**, 104 (1994)
- [15] Girgis, A., Campbell, E. M., Redman, S. et al., *Screening for melanoma: a community survey of prevalence and predictors*. *Med. J. Aust.* **154**, 338 (1991)

- [16] Elwood, J. M., Gallagher, R., Skin cancer epidemiology study in the 1996. The Third Symposium on the Epidemiology of Melanoma and Non-melanocytic Skin Cancer. *Melanoma Res.* **7**, 74 (1997)
- [17] Garbe, C., Buttner, P., Ellwanger, U. et al., [The Malignant Melanoma Central Register of the German Society of Dermatology 1983-1993. Epidemiologic developments and current therapeutic management of malignant melanoma of the skin]. *Hautarzt* **46**, 683 (1995)
- [18] Stroebel, W., Schlagenhauff, B., Meier, F. et al., Nachsorge bei Melanompatienten. In: Garbe, C. (ed.), *Dermatologische Onkologie*, p. 407–413, Springer Verlag, Berlin–Heidelberg etc. (1997)
- [19] Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Buzaid, A. C. et al., Staging and Classification. In: Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. et al. (eds.), *Cutaneous Melanoma*. 4th ed, p. 55–76, Quality Medical Publishing, Inc., St. Louis, Missouri (2003)
- [20] Garbe, C., Büttner, P., Bertz, J., Die Prognose des primären malignen Melanoms. In: Orfanos, C. E., Garbe, C. (eds.), *Das maligne Melanom der Haut*. p. 41–59, Zuckschwerdt, Munich (1990)
- [21] Haffner, A. C., Garbe, C., Burg, G. et al., The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. *Br. J. Cancer* **66**, 856 (1992)
- [22] Garbe, C., Schadendorf, D., Malignes Melanom – neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. *Dtsch. Ärzteblatt* **100** (A 26) 1804 (2003)
- [23] Orfanos, C. E., Jung, E. G., Rassner, G. et al., [Position and recommendations of the Malignant Melanoma Committee of the German Society of Dermatology on diagnosis, treatment and after-care of malignant melanoma of the skin. Status 1993/94]. *Hautarzt* **45**, 285 (1994)
- [24] Ross, M. I., Balch, C. M., Cascinelli, N. et al., Excision of primary melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong Seng-jaw, editors. *Cutaneous Melanoma*. 4th ed, p. 209–230, Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, Missouri (2003)
- [25] Schuchter, L. M., Haluska, F. G., Fraker, D. L. et al., Skin: Malignant Melanoma. In: Abeloff, M. D., Armitage, J. O., Lichter, A. S. et al. (eds.), p. 1317–1359, *Clinical Oncology*. Churchill Livingstone, New York–Edinburgh etc. (2000)
- [26] Thomas, J. M., Newton-Bishop, J., A'Hern, R. et al., Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.* **350**, 757 (2004)
- [27] Balch, C. M., Soong, S. J., Smith, T. et al., Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. *Ann. Surg. Oncol.* **8**, 101 (2001)
- [28] Lens, M. B., Dawes, M., Goodacre, T. et al., Excision Margins in the Treatment of Primary Cutaneous Melanoma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Narrow vs. Wide Excision. *Arch. Surg.* **137**, 1101 (2002)
- [29] Balch, C. M., Lange, J. R., Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for cancer: an overview. *Ann. Surg. Oncol.* **8** (9, Suppl.), 1S (2001)
- [30] Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. et al., *Cutaneous Melanoma*. 4th ed. Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, Missouri (2003)
- [31] Thompson, J. F., Morton, D. L., Kroon, B. B. (eds.), *Textbook of Melanoma*. Dunitz, London (2004)
- [32] Balch, C. M., Cascinelli, N., Sim, F. H., Elective lymph node dissection. In: Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. et al. (eds.), *Cutaneous Melanoma*. 4th ed, p. 379–395, Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, Missouri (2003)
- [33] Mohrle, M., Schippert, W., Rassner, G. et al., Is sentinel lymph node biopsy of therapeutic relevance for melanoma? *Dermatology* **209**, 5 (2004)
- [34] Reintgen, D. S., Thompson, J. F., Gershenwald, J. E., Intraoperative mapping and sentinel node technology. In: Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. et al. (eds.), *Cutaneous Melanoma*. 4th ed, p. 353–377, Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, Missouri (2003)
- [35] McMasters, K. M., Reintgen, D. S., Ross, M. I. et al., Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *J. Clin. Oncol.* **19**, 2851 (2001)
- [36] Ainslie, J., Peters, L. J., McKay, M. J., Radiotherapy for primary and regional melanoma. In: Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. et al. (eds.), *Cutaneous Melanoma*. 4th ed, p. 449–471, Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, Missouri (2003)
- [37] Agarwala, S. S., Kirkwood, J. M., Interferons and adjuvant therapy. In: Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. et al. (eds.), *Cutaneous Melanoma*. 4th ed, p. 605–21, Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, Missouri (2003)
- [38] Atkins, M. B., The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr. Opin. Oncol.* **9**, 205 (1997)
- [39] Atkins, M. B., Buzaid, A. C., Houghton, A. N., Chemotherapy and Biochemotherapy. In: Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. et al. (eds.), *Cutaneous Melanoma*. 4th ed, p. 589–604, Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, Missouri (2003)
- [40] Eggermont, A. M., Adjuvant therapy of malignant melanoma and the role of sentinel node mapping. *Recent Results Cancer Res.* **157**, 178 (2000)
- [41] Eggermont, A. M., Gore, M., European approach to adjuvant treatment of intermediate- and high-risk malignant melanoma. *Semin. Oncol.* **29**, 382 (2002)
- [42] Garbe, C., Eigentler, T. K., [Therapy of malignant melanoma at the stage of distant metastasis]. *Hautarzt* **55**, 195 (2004)
- [43] Kleeberg, U. R., Suci, S., Brocker, E. B. et al., Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur. J. Cancer* **40**, 390 (2004)
- [44] Schwartzentruber, D. J., Rosenberg, S. A., Interleukins. In: Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. et al. (eds.), *Cutaneous Melanoma*. 4th ed, p. 623–43, Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, Missouri (2003)
- [45] Kim, C. J., Dessureault, S., Gabrilovich, D. et al., Immunotherapy for melanoma. *Cancer Control* **9**, 22 (2002)
- [46] Kirkwood, J. M., Manola, J., Ibrahim, J. et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin. Cancer Res.* **10**, 1670 (2004)
- [47] Lens, M. B., Eisen, T. G., Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Expert Opin. Pharmacother.* **5**, 2205 (2003)
- [48] Lens, M. B., Dawes, M., Interferon Alfa Therapy for Malignant Melanoma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Oncol.* **20**, 1818 (2002)
- [49] Wolchok, J. D., Weber, J. S., Houghton, A. N. et al., Melanoma vaccines. In: Balch, C. M., Houghton, A. N., Sober, A. J. et al., *Cutaneous Melanoma*. 4th ed, p. 645–56, Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, Missouri (2003)

- [50] Kienle, G. S., Kiene, H., Die Mistel in der Onkologie. Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer, Stuttgart–New York (2004)
- [51] Büssing, A., Mistletoe. The Genus *Viscum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam (2000)
- [52] Simon, J. C., Untersuchungen einiger immunologischer Parameter bei Patienten mit malignem Melanom vor und unter Therapie mit Iscador PcHg oder Interferon alfa2a. Med. Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i. Br. (1986)
- [53] Bergen, E., Behandlungsstandards in der Therapie des malignen Melanoms mit Iscador. Universitäts-Hautklinik, Freiburg i. Br. (1998)
- [54] Hauschild, A., Therapie des malignen Melanoms – Qualitätssicherung und Perspektiven. *Onkologe* **2**, 412 (1996)
- [55] Albarrán-Weick, M., Retrospektive Fall-Kontrollstudie zum Stellenwert der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Iscador PcHg. Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i. Br. (1998)
- [56] Bock, P. R., Friedel, W. E., Hanisch, J. et al., Retrospective, Comparative, Epidemiological Cohort Study with Parallel Groups Design for Evaluation of Efficacy and Safety of Drugs with “Well-Established Use”. *Forsch. Komplementärmed.* **11** (Suppl. 1), 23 (2004)
- [57] Schneider, B., Analysis of therapeutic efficacy in observational cohort studies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **47** (Suppl.), 35 (2001)
- [58] Schneider, B., Bock, P. R., [Epidemiological Cohort Studies. Analysis of the efficacy of drugs with observational studies]. *Epidemiologische Kohortenstudien. Analyse der therapeutischen Wirksamkeit von Arzneimitteln. Schweiz. Zschr. Ganzheitsmedizin* **14**, 400 (2002)
- [59] Feinstein, A. R., *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research.* W.B. Saunders Company, Philadelphia (1985)
- [60] 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 AG (2000)
- [61] Andrews, E. B., Avorn, J., Bortuichek, E. A. et al., Guidelines for Good Epidemiology Practices for drug, device, and vaccine research in the United States. Internet publication 1996. http://www.harvard.edu/organizations/DDIL/gep_PE.html
- [62] Bellach, B.-M., Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). *Bundesgesundheitsblatt* **43**, 468 (2000)
- [63] Benson, K., Hartz, A. J., A comparison of observational studies and randomized clinical trials. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1878 (2000)
- [64] Concato, J., Shah, N., Horwitz, R. I. et al., Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research design. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1887 (2000)
- [65] Feinstein, A. R., The role of observational studies in the evaluation of therapy. *Stat. Med.* **3**, 341 (1984)
- [66] Hlatky, M. A., Califf, R. M., Harrell-FE, J. et al., 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)
- [67] 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)
- [68] Beuth, J., Ost, B., Pakdaman, A. et al., Impact of complementary oral enzyme application in the postoperative treatment results of breast cancer patients – results of an epidemiological multicenter retrospective cohort study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **47** (Suppl.), 45 (2001)
- [69] Bock, P. R., Friedel, W. E., Hanisch, J. et al., [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 from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland]. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **54**, 456 (2004)
- [70] Popiela, T., Kulig, J., Hanisch, J. et al., Influence of a complementary treatment with oral enzymes on patients with colorectal cancers – an epidemiological retrospective cohort study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **47** (Suppl.), 55 (2001)
- [71] Sakalová, A., Bock, P. R., Dedic, L. et al., Retrospective cohort study of an additive therapy with an oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **47** (Suppl.), 38 (2001)
- [72] 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)
- [73] EU, European Parliament, Das Europäische Parlament, European Council, Der Rat der Europäischen Union. 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)
- [74] German Cochrane Center. Evidence hierarchy. 2002; Internet Communication
URL: <http://www.cochrane.de/deutsch/ccevidenzhierarchie.htm>
- [75] Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation 2001; Internet Communication.
URL: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
- [76] Balch, C. M., Buzaid, A. C., Soong, S. J. et al., Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* **19**, 3635 (2001)
- [77] Balch, C. M., Soong, S. J., Atkins, M. B. et al., An Evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma. *CA Cancer J. Clin.* **54**, 131 (2004)
- [78] UICC. UICC, TNM Classification of malignant tumors, 5th ed., John Wiley & Sons, New York (1997)
- [79] NCI, NIH, DCTD, DHHS. Common Toxicity Criteria (CTC). 2, 1-35. 30-4-1999. NCI; NIH; DCTD; DHHS. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. 23-3-1998
- [80] Morton, D. L., Essner, R., Kirkwood, J. M. et al., Malignant Melanoma. In: Bast, R. C. Jr., Kufe, D. W., Pollock, R. E. et al. (eds.), *Cancer Medicine*. 5th ed., p. 1849–1869, B.C. Decker Inc., Hamilton, London (Canada) (2000)
- [81] Horwitz, R. I., Yu, E. C., Assessing the reliability of epidemiologic data obtained from medical records. *J. Chronic Dis.* **37**, 825 (1984)
- [82] Velikova, G., Wright, P., Smith, A. B. et al., Self-reported quality of life of individual cancer patients: concordance of results with disease course and medical records. *J. Clin. Oncol.* **19**, 2064 (2001)
- [83] Kleijnen, J., Knipschild, P., Mistletoe treatment for cancer: review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* **1**, 255 (1994)

[84] Steuer-Vogt, M. K., Bonkowsky, V., Ambrosch, P. et al., The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur. J. Cancer* **37**, 23 (2001)

[85] Grossarth-Maticek, R., Kiene, H., Baumgartner, M. et al., Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern. Ther. Health Med.* **7**, 57 (2001)

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

[87] 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)

[88] Hutt, N., Kopferschmitt-Kubler, M., Cabalion, J. et al., Anaphylactic reactions after therapeutic injection of mistletoe (*Viscum album* L.). *Allergol Immunopathol (Madrid)* **29**, 201 (2001)

[89] 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)

[90] Eggermont, A. M., Kleeberg, U. R., Suci, S. et al., The trial authors reply. *Lancet Oncol.* **2**, 333 (2001)

[91] Kleeberg, U. R. et al. Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-alpha to rIFN-gamma to Iscador to a control group after curative resection of high risk primary (>= 3 mm) or regional lymph node metastasis (EORTC 18871). *Eur. J. Cancer* **35**, S82 (1999)

Statements über mögliche Interessenskonflikte: Keine Statements.

Genehmigung: Alle Autoren haben das endgültige Manuskript gelesen und genehmigt.

Danksagung

Die Studie wurde durch einen Zuschuß aus dem Fortbildungsetat des Forschungsinstituts Hiscia, Arlesheim (Schweiz), unterstützt. Die Autoren danken den teilnehmenden Krankenhäusern, Arztpraxen und anderen Instituten.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Matthias Augustin,
FG Gesundheitsökonomie und Lebensqualitätsforschung,
Klinik für Dermatologie und Venerologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistraße 52,
20246 Hamburg (Deutschland)
E-mail: m.augustin@UKE.uni-hamburg.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) 7525-9400, Fax +49 (0) 7525-940 180; e-mail: redaktion@ecv.de; http://www.ecv.de. Druck: VeBu Druck + Medien 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 Jahresabonnement als Printausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt., mindestens 12 Hefte): *Inland*: 325,- € plus 15,- € Versand. *Ausland (Europa mit VAT Ident. Nr.)*: 343,93 € plus 30,17 € Versand (Luftpost: 68,96 €). *Ausland (Europa ohne VAT Ident. Nr. und weiteres Ausland)*: 368,- € plus 35,- € Versand (Luftpost: 80,- €). Preis für das Einzelheft: 35,- € plus Versand. 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

