

#### **4. Diskussion**

Die Mistelpräparate stellen in Deutschland das am häufigsten eingesetzte Onkologikum dar (39, 112, 113). Auf Patientenseite erfreut sich die Mistel hoher Wertschätzung, auf ärztlicher Seite ist sie weiterhin umstritten. Der klinische Einsatz erstreckt sich vom prophylaktischen über ein adjuvantes bis hin zum palliativen Stadium der Krebserkrankung (38, 105, 111, 114). Ihr Einsatz erfolgt mit dem Ziel der Tumordestruktion und Lebensverlängerung sowie der Steigerung der Lebensqualität (19, 20, 22, 25). Neben einer umfangreichen Grundlagenforschung auf hohem wissenschaftlichem Niveau stehen nunmehr auch zahlreiche klinische Studien und Einzelfallberichte zur Verfügung (55, 56, 82, 87, 139, 140). In einem aktuellen umfassenden klinischen Review (EBM 1 a) wird der klinische Einsatz der Mistel positiv bewertet. Durch Studien unzweifelhaft belegt (EBM 1b) ist die Verbesserung der Lebensqualität onkologischer Patienten unter einer Misteltherapie (59, 60, 61, 78, 85, 109, 124, 164). Durch Chemotherapie bedingte, schwere unerwünschte Arzneimittelreaktionen können durch die Mistel reduziert werden (48, 78). Dadurch erfolgt der klinische Einsatz der Mistel überwiegend adjuvant. In der palliativen Therapie hat die Mistel als Monotherapie zur Lebensqualitätsverbesserung ebenfalls einen hohen Stellenwert (99, 101). Auf Grund der Heterogenität der Kollektive in vielen Mistelstudien ist der Effekt einer Lebensverlängerung nicht unumstritten. Wichtige Kriterien zur Handhabung der Mistel im klinischen Alltag sind die Responderparameter. Partielle und komplette Remission erweisen sich bei einigen Tumorentitäten nur als Surrogatmarker und die vielen untersuchten in vitro Parameter: Laborparameter, Lymphozyten-subpopulationen, Stimulationsteste haben sich als klinisch ebenso hilfreich erwiesen. Ein Mangel von zahlreichen wissenschaftlichen Studien besteht darin, dass diese nur kurzfristig angelegt sind und daher die Auswirkungen der Mistel-Therapie auf klinisch relevante Parameter nicht exakt beschreiben, fernerhin gibt es wenige randomisierte Studien zu den Langzeitfolgen dieser Therapie, meistens ist die Datenerhebung auch retrospectiv (36, 86, 94, 95, 97, 137).

Als Standardmethode zum klinischen Wirksamkeitsnachweis wird in der Regel, vor allem bei neuen Arzneimitteln, die prospektive, kontrollierte, randomisierte klinische Studie (R C T) angesehen (29, 37, 49, 58, 91, 99, 102, 103, 104, 122, 165). Die randomisierte klinische Studie ist unverzichtbar für den Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit neu entwickelter Arzneimittel. Bei Arzneimitteln, die seit Jahren in der medizinischen Anwendung sind, ohne dass für sie der Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in randomisierten Studien erfolgte, ist es jedoch wünschenswert, die vorhandenen ärztlichen Langzeiterfahrungen bei der praktischen Anwendung dieser Präparate in die Bewertung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einzubeziehen. Dies kann durch kontrollierte epidemiologische Beobachtungsstudien erfolgen, wie dies auch durch die neuen EU-Arzneimittelrichtlinien festgelegt ist (55, 56, 82, 87, 139, 140). Retrolektive Kohortenstudien mit Parallelgruppen, als eine besondere Form der epidemiologischen Beobachtungsstudien ohne Intervention, spielen eine wichtige Rolle bei der Prüfung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bereits eingeführter therapeutischer Maßnahmen. In ihrer verbesserten, standardisierten Form, vor allem bei Anlehnung an die Richtlinien von G E P und/oder G C P, haben epidemiologische, kontrollierte (Kohorten-) Beobachtungsstudien wiederholt eine sehr gute Vergleichbarkeit mit prospektiven kontrollierten, klinischen Prüfungen bei gleichen Indikationen und Therapien bewiesen. Epidemiologische Beobachtungsstudien (kontrollierte Kohortenstudien) haben vor allem eine Bedeutung für die Prüfung der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit therapeutischer Maßnahmen, wo aus wichtigen medizinisch-ethischen, epidemiologischen, technischen oder ökonomischen Gründen randomisierte klinische Studien nicht durchführbar oder nicht vertretbar sind. Auch in Fällen, wo die tatsächlich angewendeten Therapiemaßnahmen und ihre Behandlungsergebnisse in der täglichen Praxis repräsentativ untersucht werden sollen, sind kontrollierte epidemiologische Beobachtungsstudien unverzichtbar. Nicht zuletzt können sie auch als eine repräsentative Voruntersuchung zu gezielten unspezifischen Vorbereitung sowie zur Hypothesenbildung für spätere RCT konzipiert werden.

Unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Anforderungen der Evidenz basierten Medizin (Evidenz based medicine, EBM) kann derzeit konstatiert werden, dass die präklinische Erforschung der immunmodulatorischen, zytotoxischen, antitumoralen, antiinfektiösen Wirkungen von lektinnormierten Mistelextrakten weit fortgeschritten ist (9, 10, 19, 20, 21, 22, 24, 47, 57, 72, 73, 78, 79, 83, 105, 106, 107, 125, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 161). Erste kontrollierte Studien zeigen je nach Tumorentität und Stadium sowohl eine Reduktion von Nebenwirkungen der Standardtherapie mit einhergehender Steigerung der Lebensqualität als auch eine reproduzierbare Immunstimulation bzw. -restauration unter lektinnormierter Mistel- Therapie (59, 60, 61, 78, 85, 109, 116).

Die vorliegende Kohorten-Studie wurde durchgeführt, um für Patientinnen mit Brustkrebs die Auswirkungen einer komplementären, lektinnormierten Mistel-Therapie während adjuvanter Chemo-, Strahlen- und Hormontherapie nach dem primär-chirurgischen Eingriff zu evaluieren. Ausgehend von Ergebnissen früherer Studien wurde der primäre Endpunkt definiert als eine verringerte Inzidenz von krankheits-, bzw. therapieassoziierten Symptomen. Fernerhin wurde untersucht, ob eine lektinnormierte Mistel-Therapie die Lebensqualität bzw. die Zeit bis zum Auftreten tumorbedingter Ereignisse (Rezidivierung, Metastasierung, Tod) beeinflusst.

Die Ergebnisse dieser retrolektiven Kohortenstudie zeigen, dass bei einer komplementären Behandlung mit dem standardisierten Mistelextrakt Iscador, zusätzlich zu einer konventionellen Basistherapie (Radio-, Chemo-, Hormontherapie), die Nebenwirkungen der konventionellen Therapie und die krankheitsbedingten Symptome substanziell und signifikant reduziert werden können. Die Ausgangslage und die Therapiebedingungen unterschieden sich jedoch zwischen den mit und ohne Iscador behandelten Patientinnen. Diese Unterschiede beeinflussen auch die Therapieergebnisse vor allem beim Überleben. Bei einem Ausgleich der Unterschiede und einer Adjustierung der Hazard Raten (d. h., die Wahrscheinlichkeit zu einem Zeitpunkt zu sterben, wenn die Patienten bis zu diesem Zeitpunkt gelebt haben) auf gleiche Bedingungen mit einer Cox-Regression, ergab sich für das primäre Zielkriterien der Studie, für die Gesamtmortalität,

eine signifikant geringere Hazard Rate für die Prüfgruppe mit Iscador im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Iscador. Der Unterschied ist allerdings in den einzelnen Untergruppen für den tumorbedingten Tod, Rezidive und Fernmetastasen nicht mehr signifikant, obwohl auch beim tumorbedingten Tod und bei den Fernmetastasen weiterhin ein sichtbarer Trend zu günstigeren Ergebnissen in der Iscador Gruppe bestehen bleibt. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich bei den adjustierten Hazard Raten nicht um unmittelbar beobachtete Ergebnisse, sondern um anhand der beobachteten Daten rechnerisch ermittelte Erwartungswerte unter angenommenen gleichen Bedingungen handelt. Die beobachtete nicht adjustierte Mortalität variierte erheblich zwischen dem Bereich von 0 bis 33 Prozent. In einer Untergruppenanalyse konnte ein direkter Vergleich der Mortalität zwischen Prüf- und Kontrollgruppe durchgeführt werden, die sowohl mit als auch ohne Iscador behandelt wurde und in der Ausgangslage der Patientinnen und der Basistherapie vergleichbar war. Die nicht adjustierte Gesamtmortalität betrug in diesen Fällen bei Behandlung mit Iscador 2,7 Prozent (2 von 73) und ohne Iscador 6,5 Prozent (19 von 293). Das Verhältnis der Hazard Raten zwischen Prüf-, und Kontrollgruppe (die adjustierte Hazard Ratio, HR) betrug 0,38 (95%- Konfidenz- Intervall: 0,08 -1,74) und ist daher mit der adjustierten HR für die Gesamtmortalität (HR = 0,46) vergleichbar. Dies kann als Indiz dafür gewertet werden, dass solche relevante Reduktion (adjustierte HR) der Gesamtmortalität unter der Mistel-Extrakt Therapie in der Realität bei entsprechenden Bedingungen durchaus vorkommen kann. Über die Therapie maligner Tumore mit Mistel- Extrakten wurden in der Vergangenheit bereits viele, überwiegend empirische Ergebnisse aus Kasuistiken, Fallberichten und kleinen, bzw. nicht kontrollierten Studien veröffentlicht (52, 53, 108). Die kritische Würdigung der Methoden und Ergebnisse offenbarte jedoch oft ernste methodische Fehler. In neueren, kontrollierten, randomisierten Studien bei Kopf- und Halstumoren und beim nicht kleinzelligen Bronchial- Karzinom (NSCLC) wurde keine signifikante Wirkung der Behandlung mit Mistel- Extrakten auf Tumorrezidive und auf das Überleben gefunden (32,131). Eine der möglichen Erklärungen für die nicht aussagekräftigen Ergebnisse dieser Studien könnte

die suboptimale Iscador- Therapiedauer von einem Jahr oder weniger sein, während nach der vorliegenden Gruppenstudie optimale Ergebnisse beim Überleben erst nach drei oder mehr Jahren der Iscador-Therapie erwartet werden können. Es gibt jedoch auch mehrere kontrollierte, prospektive Studien, in welchen eine klinische Wirksamkeit der Mistelextrakte auf die tumorbedingten Ergebnisse belegt werden konnte (82, 87, 139, 140). In einer prospektiven, vergleichenden klinischen Prüfung bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die entweder eine Mistel-Extrakt Therapie, oder eine kombinierte Chemotherapie erhielten und mit einer unbehandelten Mammakarzinom Gruppe verglichen wurden, konnte ein signifikant längeres Überleben in der Mistel- Extrakt-, und in der Kombinationschemotherapie-Gruppe festgestellt werden (69). Signifikant längeres Überleben wurde unter anderem in einer randomisierten "matched - pairs" Studie festgestellt, die eingebunden war in einer prospektiven nichtrandomisierten Studie mit soliden Tumoren, insbesondere mit Mammakarzinom (53, 65, 67). Die Patienten wurden mit konventioneller Therapie, entweder mit oder ohne zusätzliche Mistel-Extrakt (Iscador) Therapie behandelt. Diese Studie wurde jedoch wegen methodischer Probleme kritisch diskutiert. In einer anderen klinischen Studie bei Patienten mit Gliomen im fortgeschrittenen Stadium III/IV wurde ein signifikant längeres Überleben in der Behandlungsgruppe mit Mistel-Extrakt gefunden (158). Die wichtigsten Gründe für die Kontroverse über die genannten Studien wurden bei Kiene und Edler diskutiert (93, 94, 95, 96, 97). In einer neueren, multizentrischen vergleichenden retrolektiven Kohortenstudie bei Patientinnen mit primären, nicht metastatischen Mammakarzinom, die mit kurzfristiger (Median 1 Jahr) komplementären Therapie mit einem anderen standardisierte Mistel- Extrakte (Eurixor) behandelt wurden, konnte im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten signifikant weniger Tumor- Rezidive, jedoch keine Wirkung auf das Überleben festgestellt werden (112, 144). Dies könnte durch die zu kurze Mistel-Therapie und Nachbeobachtungsdauer erklärt werden. Trotz aller Schwächen der genannten Studien besteht übereinstimmend der Hinweis auf eine Verlängerung des Überlebens im Zusammenhang mit der Mistel- Extrakt- Therapie, zumindest bei bestimmten Tumorarten und Therapieregimen. Zur weitergehenden

Klärung der Wirksamkeit der Misteltherapie auf das Überleben von Patienten mit Malignomen sollten weitere kontrollierte Studien mit optimiertem Therapiedesign durchgeführt werden.

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigten von 21 Studien neun Studien statistisch signifikante Vorteile weitere 8 Studien hatten einen positiven Trend ohne statistische Signifikanz und vier Studien zeigten keinen Effekt (112).

In bezug auf krankheitsfreies Überleben und Rezidive zeigte keine Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis, eine Studie zeigte einen positiven Trend, 3 zeigten keinen Effekt und eine Studie zeigte einen negativen Trend (109).

In bezug auf Remission lag in einer Studie ein statistisch signifikantes positives Ergebnis vor, zwei Studien ergaben einen positiven Trend und 3 keinen Effekt (145).

Hinsichtlich des Einflusses der komplementären Therapie mit Mistel-Extrakten auf Lebensqualitätskriterien und auf die krankheits- und therapieassoziierten Symptome bei Tumorpatienten sind die veröffentlichten Ergebnisse über einen häufig signifikanten und klinischen Vorteil der Komplementär- Therapie mit Mistel- Extrakten mehr überzeugend und schlüssig (69, 70, 88, 110, 116, 130, 149, 151). In bezug auf die Lebensqualität erbrachten drei Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Misteltherapie, eine Studie ergab keinen Effekt und in einer weiteren Studie lag kein Ergebnis vor (59, 60, 61, 78, 85, 109, 116).

In bezug auf Lebensqualität und die Reduktion der Nebenwirkungen zytoreduktiver Therapien ergaben vier Studien jeweils statistisch signifikante positive Ergebnisse (88, 89, 149, 162).

Die Ergebnisse der vorliegenden Kohorten- Studie belegen einen relevanten und signifikanten Vorteil der komplementären Therapie mit standardisiertem Mistel-Extrakt (Iscador) auf die Symptome und Lebensqualität bei Patientinnen in frühen Stadien des Mammakarzinoms. Das wird auch durch prospektive, kontrollierte Studien unterstützt (37). In der erwähnten randomisierten NSCLC- Studie wurde der allgemeine subjektive Gesundheitsstatus in der Mistel- Extraktgruppe signifikant mehr verbessert als in der Placebogruppe. In einer weiteren prospektiven offenen Kohortenstudie mit 884

Tumorpatienten, davon 36% mit Mammakarzinom haben sich die meisten Lebensqualitätskriterien bereits innerhalb von drei Monaten nach Beginn einer Behandlung mit einem auf Lektin-1- standardisierten Mistel- Extrakt beträchtlich verbessert (53). In einer prospektiven randomisierten klinischen Prüfung mit 50 Mammakarzinom Patientinnen, die adjuvant mit Radio- und/oder Chemotherapie behandelt wurden, hatte sich bereits nach zwei Monaten einer zusätzlichen Behandlung mit einem Mistel Extrakt (Iscador) eine bedeutsam bessere Lebensqualitätseinschätzung als in der Placebogruppe gezeigt (49, 109). Die krankheits- und therapiebedingten Symptome, sowie die mit Chemotherapie assoziierte Leukopenie, haben sich in einer prospektiven randomisierten klinischen Prüfung bei 21 Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die standardisierte Mistelextrakte zusätzlich zur adjuvanten VEC Therapie erhielten, im Vergleich mit 19 Kontrollpatienten signifikant verbessert. In einer prospektiven, randomisierten placebokontrollierten Studie mit Untersuchung der Dosis-Wirkungs- Beziehung eines auf Lektin-Gehalt standardisierten Mistel- Produktes, zusätzlich zur adjuvanten CMF- Chemotherapie wurde bei 272 chirurgisch behandelten Mammakarzinom Patientinnen eine signifikante, dosisabhängige Verbesserung bei validierten Lebensqualitätskriterien und bei Lymphozyten-Subpopulationen berichtet (109).

Sieben weitere Studien untersuchten die Mistel- Therapie als Co- Therapie, die begleitend zur konventionellen Behandlung (Chemotherapie, Bestrahlung, Kortikosteroide) eingesetzt wurde und in 13 Studien wurde die Mistelbehandlung in der adjuvanten Situation eingesetzt, im Anschluss an eine Operation oder Bestrahlung (61, 89). Insgesamt hatten 14 Studien ein statistisch signifikantes positives Ergebnis in mindestens einem klinisch relevanten Parameter und weitere sieben Studien zeigten einen positiven Trend, 3 Studien zeigten keine Effekte der Mistel- Therapie auf die Nebenwirkungen (103, 104).

In den genannten Studien ist der Trend für eine relevante therapeutische Wirksamkeit der Mistel- Extrakt Therapie bei der Verbesserung der Lebensqualitätskriterien überwiegend. Wegen der unterschiedlichen Methoden, Tumorarten und Therapieregime

wäre zur weiteren Klärung und Quantifizierung die Durchführung einer prospektiven, randomisierten klinischen Prüfung zur Verbesserung der Lebensqualität unter einer Mistel -Extrakt-Therapie sehr zu empfehlen.

Bezüglich der Toxizität wurde in der vorliegenden Studie die Iscador Behandlung gut vertragen, ohne schwerwiegende oder lebensbedrohliche ADRs, insbesondere auch ohne schwere allergische Reaktionen. Ein Tumor- Enhancement wurde nicht beobachtet. Die Häufigkeit des systemischen ADRs und der Lokalreaktionen an der Injektionsstelle hatte dasselbe Ausmaß und die gleiche Qualität wie in vorher veröffentlichten klinischen Studien mit Iscador.

Folglich kann die komplementäre Therapie mit Iscador beim Mammakarzinom als sicher angesehen werden.



Zusammenfassend lassen sich aus der vorliegenden Studie folgende Schlussfolgerungen ableiten:

## **Schlussfolgerungen**

Nach einer medianen Dauer von 52 Monaten führte die komplementäre Therapie von 710 Patientinnen mit primärem nichtmetastasierten Mamma-Karzinom mit dem standardisierten Mistelextrakt Iscador, zusätzlich zur adjuvanten onkologischen Therapie, im Vergleich mit einer parallelen Kontrollgruppe von 732 Patientinnen ohne Iscador® zu folgenden Ergebnissen:

1. Signifikante und relevante Risikoreduktion für Nebenwirkungen (UAW) der adjuvanten onkologischen Therapie (Chemo-, Radio-, und/oder Hormontherapie) auf: 16% (Iscador versus 54% (Kontrollgruppe)).  
Die Ergebnisse ohne und nach Adjustierung waren ähnlich.
2. Signifikant und relevant größere Reduktion der krankheits- und therapiebedingten Symptome in der Iscador-Gruppe, vor allem bei GI, ZNS und Haut-, bzw. Schleimhaut Symptomen.
3. Signifikant niedrigeres adjustiertes Risiko (adjusted hazard ratio) für Gesamtmortalität (OS) in der Iscador-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Cox proportional hazard ratio (adjust.): HR = 0,46 (0,22-0,96), p = 0,038.
4. Diese Risikoreduktion für Gesamtmortalität ist abhängig von der kumulativen Iscador-Dosis bzw. Therapiedauer (p<0.001).
5. Für eine signifikante Risikoreduktion ist eine Therapiedauer von mehr als 3 Jahren erforderlich.

6. Eine prophylaktische adjuvante onkologische Therapie erscheint für einen Therapieerfolg beim Überleben unverzichtbar.
7. Die Verträglichkeit der Iscador-Therapie war gut.
8. Milde / mäßig starke systemische Nebenwirkungen (UAW) wurden bei 0,8% und Lokalreaktionen bei 17,3% der Patientinnen beobachtet.
9. Es traten keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen auf.
10. Ein Tumor- Enhancement wurde nicht beobachtet.