

Aus dem Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe
Akademisches Lehrkrankenhaus der medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Misteltherapie bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom

Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit,
Sicherheit und Wirksamkeit von Viscum-album-Extrakt in der palliativen,
additiven Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Grah
aus Offenbach / Main

Gutachter/in: 1. *Priv.-Doz. Dr. H.-P. Lemmens*
2. *Prof. Dr. med. C. Witt*
3. *Prof. Dr. med. P. Heusser*

Datum der Promotion: *03.09.2010*

DANKBARKEIT FÜR DAS, WAS MICH TRÄGT
VERTRAUEN IN DIE, WELCHE ZUKUNFT IN SICH TRAGEN
FREIHEIT FÜR DIE ICH TÄTIG BIN

Meinen Eltern Erika Grah (†) und Klaus Grah (†)
Meinen Kindern Elias, Julian, Judith, Paula Katharina
Meinen Patienten

Danksagung

Als Erstes möchte ich meinen Patientinnen und Patienten dafür danken, dass sie sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben – im Vertrauen auf den therapeutischen Ansatz und verbunden mit der Hoffnung auf einen Fortschritt in der Behandlung des Lungenkrebses. Fast keiner von ihnen ist mehr am Leben.

Ich danke ganz besonders meinen Kollegen des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe, ohne die die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre. Einen entscheidenden Anteil hieran hatte Burkhard Matthes, als Prüfarzt unterstützte er intensiv und mit viel Aufmerksamkeit und Engagement die Realisierung der Studie. Ebenfalls möchte ich den Lungenärzten Dr. Helmut Happel und Dr. Jakob Borchard für ihre große Unterstützung danken.

Ich danke besonders den Mitarbeitern des Institutes für klinische Forschung Berlin, die mir während der gesamten Zeit – von der Planung der Studie bis zu den letzten Schritten in der Auswertung und Analyse der Daten – immer offen und konstruktiv zur Seite standen. Insbesondere möchte ich Frau Agnes Schumann danken, die die biometrische Analyse durchführte. Ich danke sehr herzlich Ramona Beutke für ihre konstante und genaue Bearbeitung und Überprüfung der Protokolle im Rahmen des Monitorings. Und ich danke besonders den Leitern des Instituts Dr. Markus Reif für die Biometrische Studienplanung und Betreuung sowie Dr. Markus Schnelle für die vielfältige und konstruktive Beratung.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Dr. Peter Pedersen von der Weleda Schwäbisch Gmünd bedanken, der die Qualitäts- und Sicherheitsanalyse für die Studienpräparate durchgeführt hat. Die Zusammenarbeit mit ihm war eine besondere Freude.

Mein besonderer Dank gilt dem Sponsor der Studie, der Firma Weleda und dem Institut Hiscia, die durch die Bereitstellung der finanziellen Mittel die Studie ermöglicht haben.

Ein ganz großer Dank geht an unsere Study Nurse Frau Ilona Möller in der pneumologischen Abteilung des Krankenhauses Havelhöhe. Ihr gelang es, die oft großen Herausforderungen der Termin- und Dokumentationskoordination optimal zu lösen.

Sehr herzlich möchte ich mich für die kritische Durchsicht der Arbeit bei Gunver Kienle, Burkhard Matthes und Agnes Schumann bedanken.

Schließlich gilt mein ganz besonderer Dank meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. Hans-Peter Lemmens. Gerade als nicht mehr ganz junger Doktorand war es für mich eine besonders gute Erfahrung, mich im Reifungsprozess der Arbeit durch seine konstruktive Beratung und klugen Hinweise unterstützt zu finden.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Kindern bedanken. Ich konnte mich von ihnen in der Erstellung der Dissertation immer unterstützt fühlen, obwohl der ohnehin viel zu oft abwesende Vater dadurch noch weniger für sie zur Verfügung stand.

Inhalt

Danksagung	4
1 Einleitung	8
1.1 Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome	8
1.1.1 Epidemiologie, Stadieneinteilung, Prognose	8
1.1.2 Chemotherapie beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom	9
1.1.2.1 Datenlage	9
1.1.2.2 Wahl und Stellenwert der Chemotherapie	10
1.2 Die Therapie mit Viscum-album-Extrakten	11
1.2.1 Immunmodulation und Immunprotektion durch Mistelextrakte	11
1.2.1.1 Immunologische und genreparative Wirkungen	12
1.2.1.2 Zytotoxische Wirkungen	12
1.2.2 Bisherige Studien / klinische Evidenz	12
2 Ziel dieser Dissertation	15
2.1 Fragestellung und Design der Arbeit	15
2.2 Studienziele	15
2.3 Selektion der Ergebnisse für die Dissertation	15
3 Material und Methoden	16
3.1 Randomisierung	16
3.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	16
3.2.1 Einschlusskriterien	16
3.2.2 Ausschlusskriterien	17
3.3 Diagnostischer Algorithmus	17
3.3.1 Diagnostik bei Studienbeginn	17
3.3.2 Diagnostik im weiteren Verlauf	18
3.4 Therapeutischer Algorithmus	19
3.4.1 Behandlung Kontrollgruppe (alleinige Chemotherapie)	19
3.4.2 Behandlung Therapiegruppe (Chemo- plus Misteltherapie)	20
3.5 Biometrische Planung und Auswertung	21
3.5.1 Messung und Auswertung des Hauptzielparameters Überlebenszeit	22
3.5.2 Messung und Auswertung der Nebenzielparameter	22
3.5.2.1 Messung und Auswertung des Nebenzielparameters Lebensqualität	22
3.5.2.2 Messung und Auswertung weiterer Prognosefaktoren	23
3.5.3 Definitionen der Zielparameter und der Guten klinischen Praxis	24
3.6 Auswertung gemäß Analyseplan	25
4 Ergebnisse	26
4.1 Studienpatienten	26
4.2 Hauptzielparameter Überlebenszeit	30
4.3 Ergebnisse zur Erhebung der Nebenzielparameter	36
4.3.1 Tumorremission, Tumorentwicklung und progressionsfreies Überleben	36
4.3.2 Lebensqualität	38
4.3.3 Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen	41
5 Diskussion	43
5.1 Warum eine randomisierte klinische Studie zur Misteltherapie beim fortgeschrittenen NSCLC?	43
5.2 Patienten und Datenmaterial der Phönix-1-Studie	47
5.3 Diskussion der Ergebnisse des Hauptzielparameters Überleben	48
5.4 Diskussion der Ergebnisse der sekundären Zielparameter	53
5.4.1 Datenselektion und Datenqualität	53
5.4.2 Tumorremission, Tumorentwicklung und progressionsfreies Intervall	54
5.4.3 Lebensqualität	54
5.4.4 Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen	55
Zusammenfassung	57
Literatur	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome (in der 6. Fassung)	8
Tabelle 2:	Kontrollierte klinische Studien zur Misteltherapie des Bronchialkarzinoms	13
Tabelle 3:	Flow chart des Prüfplans.....	18
Tabelle 4:	Chemotherapie-Behandlungsplan je Zyklus	19
Tabelle 5:	Schema der Dosissteigerung des Prüfpräparats IQuS	20
Tabelle 6:	Patientencharakteristika im Vergleich der Behandlungsgruppen zum Screeningzeitpunkt	27
Tabelle 7:	Statistische Kennziffern für den Parameter ‚Überlebenszeit‘	31
Tabelle 8:	Tumorstatus zur Visite 6	36
Tabelle 9:	Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben gruppiert nach Studienarmen.....	38
Tabelle 10:	Statistische Werte für QLQ-C30 Globale Gesundheit (Global-Health-Status).....	39
Tabelle 11:	Übersicht über die Nebenwirkungen der Chemotherapie	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Altersverteilung der Studienpatienten.....	26
Abbildung 2:	Raucherstatus und Packungsjahre im Gruppenvergleich.....	27
Abbildung 3:	Begleiterkrankungen zum Screeningzeitpunkt	28
Abbildung 4:	Tumorstatus nach cT4, cN3 und cM1	29
Abbildung 5:	Histologischer Tumorzelltyp.....	29
Abbildung 6:	Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier	30
Abbildung 7:	Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier gruppiert nach der Subgruppe der Tumorgroße cT4	31
Abbildung 8:	Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier gruppiert nach der Subgruppe der Tumorgroße < cT4... ..	32
Abbildung 9:	Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier gruppiert nach randomisierten Studienarmen unter Berücksichtigung des Tumorzelltyps.....	33
Abbildung 10:	Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier gruppiert nach randomisierten Studienarmen und progressionsfreiem Intervall.....	37
Abbildung 11:	Die Summenscores Globales Gesundheitsgefühl (Global Health) des EORTC-QLQ-C30-Bogens im Studienverlauf.....	39
Abbildung 12:	Die Summenscores des EORTC-QLQ Bogens mit Aussagen zugunsten des Therapiearms.....	40
Abbildung 13:	Die Summenscores des EORTC-QLQ Bogens mit Aussagen zuungunsten des Therapiearms.....	40
Abbildung 14:	Häufigkeit der Chemotherapie-bezogenen sUEs	41

Abkürzungen

ANZ	absolute Neutrophilenzahl
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Chth	Chemotherapie
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CR	komplette Remission (complete remission)
CRF	Prüfbogen, Dokumentationsbogen (case report form)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
FLIC	Functional Living Index-Cancer
GCP	gute klinische Praxis (good clinical practice)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (granulocyte-colony stimulating factor)
HLQ	Herdecker Fragebogen zu Lebensqualität
IB	investigator's brochure
IFN	Interferon
IKF	Institut für klinische Forschung
IL	Interleukin
IQuS	Iscador Qu Spezial – Extrakt der weißbeerigen Mistel, Herstellung Fa. WELEDA
ITT	Intention-to-Treat-Analyse
KPI	Karnofsky Performance Index (= Karnofsky Index)
LGL	large granular lymphocytes
LK	Lymphknoten
LKP	Leiter der Klinischen Prüfung
MAR	missing at random
ML	Mistellektin
NC	keine signifikante Änderung (no change)
ng	Nanogramm
NK(-Zellen)	natürliche Killerzellen (natural killer cells)
NMAR	not missing at random
nRCT	non randomized controlled trial
NSCLC	nichtkleinzelliges Bronchialkarziom (non small cell lung cancer)
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCT	placebo controlled trial
PD	Progress (progressive disease)
PP(-Analyse)	Per-Protocol-Analyse
PR	partielle Remission (partial remission)
RCT	randomized controlled trial
RD	Rezidiv (recidive disease)
RT	Radiotherapie
SAP	safety analysis population
SOP	standard operating procedures
sUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	TNM-Klassifikation maligner Tumoren (TNM classification of malignant tumours)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union internationale contre le cancer)
UUE	unerwartetes unerwünschtes Ereignis
VEGF	Angiogenese (vascular endothelial growth factor)
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome

1.1.1 Epidemiologie, Stadieneinteilung, Prognose

Das Bronchialkarzinom gehört zu den häufigsten Tumorerkrankungen in den westlichen Industrienationen, seine Inzidenz ist bei Männern in den USA zwischen 1940 und 1980 von 10 auf 70 pro 100.000 gestiegen und seitdem stabil. Bei Frauen entwickelte sich die Inzidenzrate seit 1965 kontinuierlich von 5 auf 30 pro 100.000^[1,2]. Ca. 90 % der Patienten versterben an ihrer Erkrankung. Im Zeitraum von 2000 – 2002 hat das Bronchialkarzinom ca. 1,2 Mio. Todesfälle weltweit verursacht^[3,4]. Es wird geschätzt, dass in den USA jährlich mehr als 500.000 Menschen durch Tabakprodukte bzw. aus deren Genuss resultierenden Folgeerkrankungen (Malignome und vaskuläre Erkrankungen) getötet werden, 50.000 davon durch Passivrauchen^[5]. Lungenkrebs ist damit die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen und Männern^[4,6]. In der Altersverteilung zeigt sich ein Gipfel bei 60 Jahren, mit einem langsamen Anstieg ab dem 25. Lebensjahr.

Stadium	Tumor (T)	Befall der Lymphknoten (N)	Metastasen (M)
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T1	N1	M0
Stadium IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIa	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIb	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N3	M0
Stadium IIIb	T4 (Rundherd im gleichen Lappen, Pleurakarzinose)	N0–N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Legende:

Tx: positive Zytologie, **Tis**: Carcinoma in situ, **T1**: Tumordurchmesser < 3 cm ohne Invasion des Hauptbronchus, **T2**: Tumor > 3 cm oder Invasion des Hauptbronchus, **T3**: Invasion von Brustwand / Zwerchfell / Perikard / mediastinaler Pleura oder Infiltration des Hauptbronchus innerhalb 2 cm distal der Carina, **T4**: Invasion von Mediastinum / Herz / großen Gefäßen / Trachea / Ösophagus / Wirbelkörper / Carina, Metastase im gleichen Lungenlappen oder maligner Pleuraerguss;

N0: kein lokaler Lymphknotenbefall, **N1**: intrapulmonaler Lymphknoten (LK) (gleicher Lungenlappen), **N2**: ipsilaterale mediastinale LK, subcarinale LK, **N3**: kontralaterale mediastinale oder hiläre LK, Skalenus- und supraklavikuläre LK;

M0: nicht nachweisbar, **M1**: Metastasen in andere Lungenlappen oder Fernmetastasen

Tabelle 1: STADIENEINTEILUNG NICHTKLEINZELLIGER BRONCHIALKARZINOME (IN DER 6. FASSUNG)

Unter dem Begriff *Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom* werden die histologischen Subtypen der Plattenepithelkarzinome, der Adenokarzinome und der großzelligen Karzinome zusammengefasst. Aufgrund vergleichbarer biologischer Eigenschaften und des einheitlichen Therapiekonzepts werden sie von den kleinzelligen Bronchialkarzinomen, die 20 bis 25 % aller Lungenkarzinome ausmachen, abgegrenzt. Die Stadieneinteilung^[7] nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome des American Joint Committee on Cancer (AJCC) aus dem Jahr 2002 (in der 6. Fassung) ist in Tabelle 1 dargestellt.

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten beträgt ca. 10 bis 15 %. Bei etwa 75 % der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Stadium IIIb–IV) vor^[8]. Die mediane Überlebenszeit beträgt für das Stadium IIIb 10–12 Monate, für das Stadium IV 6 Monate^[1,6].

In den Krankheitsstadien I, II und IIIa wird eine primär kurative Zielsetzung in der Therapie verfolgt. Liegen extrathorakale Metastasen (Stadium IV) oder ein lokal fortgeschrittenes Tumorleiden – mit malignem Pleuraerguss, Perikardinfiltration oder kontralateralen Lymphknotenmetastasen (Stadium IIIb) – vor, wird eine primär palliative Chemotherapie durchgeführt. Weitere onkologische Therapien und die palliative Strahlentherapie können sich anschließen.

1.1.2 Chemotherapie beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom

1.1.2.1 Datenlage

Die Chemotherapie des NSCLCs in fortgeschrittenen Krankheitsstadien war lange Zeit in ihrer Wirksamkeit umstritten. Dies lag insbesondere darin begründet, dass die Remissionsraten verschiedener Zytostatika-Regime für metastasierte Krankheitsstadien des NSCLCs deutlich unter 50 % und das mittlere Überleben unter Chemotherapie in zahlreichen Studien mit Zeiträumen von 6 bis 9 Monaten beziffert wurden.^[9-14] Zwischen 1982 und 2004 wurde allerdings auch in zahlreichen Publikationen belegt, dass ein therapeutischer Nihilismus selbst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nicht mehr zu rechtfertigen ist.^[5-24] So wurde bereits 1993 in *The Lancet* und 1995 im *British Medical Journal* jeweils in Metaanalysen gezeigt, dass neben einer Verlängerung des mittleren Überlebens vor allem eine Steigerung der Lebensqualität unter Chemotherapie zu erreichen ist.^[25,26] Durch die Studie von Cullen et al., in der die MIC-Therapie (Mitomycin-C, Ifosfamid und Cisplatin) mit einer ausschließlichen bestmöglichen unterstützenden Fürsorge – *best supportive care* – verglichen wurde, konnte bspw. eindeutig nachgewiesen werden, dass Cisplatin-haltige Chemotherapien das Überleben signifikant verlängern^[27]. Hier wurde sowohl eine Steigerung der medianen Überlebenszeit von 4,8 auf 6,9 Monate als auch eine nach einem Jahr um 10 % höhere Überlebensrate nachgewiesen.^[26,27]

Verschiedene randomisierte Studien belegen, dass bereits Monotherapien das Überleben von Patienten^[28-31] und / oder krankheitsbedingte Symptome sowie die Lebensqualität signifikant verbessern können.^[17,29,32] In den letzten 15 Jahren wurde die Chemotherapie des fortgeschrittenen NSCLCs durch die Entwicklung neuer Substanzen erheblich bereichert, in mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass diese Substanzen in der Monotherapie zu Remissionsraten von 20 % führen und in der Mehrzahl zudem gut verträglich sind. Ebenso ist hinreichend belegt, dass bereits mit Monotherapien das Überleben^[28-31], die Lebensqualität der Patienten und / oder krankheitsbedingte Symptome signifikant verbessert werden können.^[17,29,32] Die Substanzen mit dem besten antineoplastischen Effekt beim fortgeschrittenen NSCLC sind die Platinderivate Cisplatin, Carboplatin^[33,34], die Taxane Paclitaxel^[17] und Docetaxel^[15,35,36], die Tekane Irinotekan^[37], Topotecan^[38] sowie Vinorelbin^[39,40], Gemcitabin^[41-44] und Pemetrexed.^[45] Die Dauer der mit Monosubstanzen zu erreichenden Remissionen liegt zwischen 2 und 4 Monaten.^[46]

In Studien aus den Jahren zwischen 2003 und 2008 wurde der Effekt der platinbasierten Kombinations-Chemotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie untersucht.^[30,47-50]

Als Ergebnis dieser Studien zeigte sich eine verbesserte Response-Rate sowie ein längeres Überleben, allerdings mit der zusätzlichen – nicht erwünschten – Wirkung einer zunehmenden therapeutischen Toxizität. Delbaldo et al. (2004) belegen in einer Metaanalyse platinbasierter Kombinations-Chemotherapien eine Zunahme der Response-Rate auf 26 % vs. 13 % bei Monotherapien sowie eine Verbesserung des 1-Jahres-Überlebens auf 35 % vs. 30 %.^[50] Ursprünglich umfasste die Kombinations-Chemotherapie Cisplatin und üblicherweise Vincaalkaloide (bspw. Vindesin, Etoposid, Mitomycin oder Ifosfamid). Inzwischen sind neuere Substanzen hinzugekommen, die sich als – größtenteils platinbasierte – *dublett-regime* etabliert haben: Cisplatin plus Vinorelbin^[30,47,48,50-54], Cisplatin plus Docetaxel^[53,54], Cisplatin plus Gemcitabin^[30,56,57], Cisplatin plus Irinotecan^[30], Cisplatin plus Paclitaxel^[32,55,58-63], Carboplatin plus Docetaxel^[53,54], Carboplatin plus Gemcitabin^[56,64], Carboplatin plus Etoposid^[65], Carboplatin plus Pemetrexed^[66], Carboplatin plus Vinorelbin^[67].

Der Nachweis eines Überlebensvorteils unter Cisplatin-haltigen Therapien wurde in Chemotherapieprotokollen erstmalig dargestellt.^[26] Zahlreiche Folgestudien belegen, dass andere Platinpräparate – insbesondere Carboplatin – ähnlich effektiv wie Cisplatin-haltige Therapien wirken, sodass Cisplatin mittlerweile häufig durch Carboplatin ersetzt wird. Letztlich ist jedoch die Frage nach dem unterschiedlichen Potenzial von Carboplatin und Cisplatin nicht endgültig geklärt.^[65,68,69] Basierend auf den Ergebnissen einer Metaanalyse^[70] wird Cisplatin als Standardmedikation empfohlen, sofern ein besserer Performancestatus vorliegt und ein potenziell kurativer Ansatz nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann.

In mehreren Studien wurde die Effektivität platinfreier Chemotherapie-Kombinationen untersucht^[71-78], in der Metaanalyse von Rajeswaran et al. (2008)^[79] wurde jedoch ein Vorteil der platinbasierten Regime im 1-Jahres-Überleben festgestellt. Im Jahr 2003 empfahl die *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* noch, die Durchführung einer Erstlinien-Chemotherapie mit einem platinbasiertem Regime zu kombinieren.^[80] In zahlreichen Studien wird untersucht, ob ein Therapievorteil erzielt wird, wenn drei anstatt zwei chemotherapeutischer Substanzen kombiniert werden. Sowohl die Metaanalyse von Debaldo et al. (2004)^[50] als auch Studien aus den Jahren 2006^[59] und 2007^[81] belegen diesbezüglich zwar eine Verbesserung der Response-Rate, jedoch ohne Verbesserung des Gesamtüberlebens und mit dem Einhergehen einer erhöhten Toxizität, sodass im Regelfall keine Legitimation für Regime mit drei Substanzen vorliegt.

In der Therapie des NSCLCs haben sich in den Jahren seit Festlegung des Prüfplans (2004) grundlegende Änderungen ergeben. Es wurden neue Substanzen zur Therapie zugelassen, und sowohl die Bedeutung der Tumorphistologie als auch der Genanalyse des Tumorgewebes hat die Wahl des Therapieregimes beeinflusst. In die Konzeption dieser Studie konnten diese Ergebnisse allerdings noch nicht einfließen.^[83,139-141] Dementsprechend werden die aktuellen Therapieempfehlungen in der vorgelegten Arbeit nicht diskutiert.

Die Effektivität platinbasierter Chemotherapieregime wurde schließlich mit jeweils einer der Substanzen Docetaxel, Gemcitabin, Irinotecan, Paclitaxel und Vinorelbin verglichen.^[32,58,84] Im Ergebnis erwies sich keine der Kombinationen als eindeutig effektivstes Regime, sodass 2004 die ASCO alle genannten Kombinationen als gleichwertig empfahl.^[80]

1.1.2.2 Wahl und Stellenwert der Chemotherapieregime

Bezüglich der genannten Kombinationen sprachen insbesondere zwei Argumente für die Wahl der Doublette Cisplatin und Docetaxel: Zum einen bestand eine Zulassung sowohl für die First- als auch die Second-line-Therapie. Darüber hinaus wurden vergleichbare Effekte bei der Therapie von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen beschrieben. Nach Untersuchungen der Unter-

schiede bezüglich des Therapieeffekts im Verhältnis zur Toxizität aus den Jahren 2006 und 2008 ist zwischen einer geringfügig niedrigeren Effektivität beim wöchentlichen Dosisintervall und einer deutlich niedrigeren Toxizität abzuwägen.^[49]

Für die Studie kann zusammengefasst werden, dass die Wahl der Kombinations-Chemotherapie mit den Substanzen Cisplatin und Docetaxel als gut begründete Therapie im Rahmen des Studiendesigns gelten. Gegenüber einer Monotherapie mit geringerer Toxizität gilt – sowohl für die Ergebnisse zahlreicher Phase-II-Studien als auch für diejenigen mittlerweile vorliegender randomisierter Phase-III-Studien zur Therapie des fortgeschrittenen NSCLCs –, dass unter dieser Kombinations-Chemotherapie mit einem Anstieg der Remissionsrate auf etwa 40 % gerechnet werden kann.^[87,88] Im Vergleich hierzu wird unter einer Monotherapie in 12–42 % eine Remission erzielt, wobei der Medianwert der Studien bei 18 % liegt. Die Therapiekombination ermöglicht in 19–49 % eine Remission, der Medianwert liegt bei 32 %.^[87]

Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die Überlebenszeit durch die Wahl dieser Kombinations- im Vergleich zu einer Monotherapie im Median um ca. 1 Monat bis maximal 2 Monate verlängert.^[87] Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Remissionsraten unter der Kombinations-Chemotherapie signifikant auf 25–30 % ansteigen und eine optimierte Lebensqualität über längere Zeit gegeben ist.^[28]

Wenn also auf Grundlage der Daten, die zum Planungszeitpunkt der Studie im Jahr 2003 zur Verfügung standen, als gesichert gelten konnte, dass auch beim fortgeschrittenen NSCLC eine *best supportive care* oder eine Monochemotherapie bezüglich Lebensqualität und Verlängerung des medianen Überlebens nicht mehr gerechtfertigt war, so war andererseits nicht zu übersehen, dass die Überlebensraten trotz moderner und multimodaler Kombinations-Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC im Gesamtergebnis noch höchst unbefriedigend sind und trotz neuer Substanzen nicht entscheidend verbessert werden konnten^[89]. Eine geringere Toxizität der Polychemotherapie mit modernen Substanzen wird durch 12- bis 15-fach höhere Therapiekosten bezahlt. Selbst durch die Hinzunahme der zwischenzeitlich zugelassenen Targetet-Therapie verbessert sich die Effektivität der Therapie des NSCLCs im medianen Überleben um bis zu ca. 2 Monate. Diese erfreuliche Entwicklung verändert jedoch nicht die grundsätzlichen Schlussfolgerungen und die Rationale der PHÖNIX-1-Studie: Vor dem Hintergrund des beschriebenen stagnierenden Therapieerfolgs beim fortgeschrittenen NSCLC sind sämtliche Anstrengungen bei der Suche neuer Therapieformen gefordert, um diese Krankheit wirksamer, spezifischer und weniger toxisch behandeln zu können. Aus dieser Forderung resultiert die Rationale eines multimodalen Therapieansatzes von Polychemotherapie und *Viscum album L.* (Mistel) als zusätzliche palliative Therapie.

1.2 Die Therapie mit *Viscum-album*-Extrakten

1.2.1 Immunmodulation und Immunprotektion durch Mistelextrakte

Mistelpräparate werden seit Jahrzehnten in der Therapie maligner Erkrankungen eingesetzt. Sie sind in verschiedenen Ländern Europas offiziell zugelassen und werden als additive Therapie neben konventioneller Chemo- und Bestrahlungstherapie angewendet^[91]. Das Wirkungsspektrum von Mistelpräparaten wurde in zahlreichen Studien belegt^[92-94]. Die drei wichtigsten Wirkungen von Mistelextrakten sind: Induktion des apoptotischen Zelltods, Stimulation des Immunsystems und Schutz der DNA gegenüber alkylierenden Chemotherapeutika und Bestrahlung^[95-97].

Die immunmodulatorische und krebshemmende Wirkung von *Viscum album* ist *in vitro* und *in vivo* untersucht worden. Die Wirksamkeit beruht auf der Aktivierung von Natural Killer (NK) Cells^[98], Makrophagen und Large Granular Lymphocytes (LGL). Darüber hinaus bewirkt die Therapie mit Iscador Qu Spezial die Ausschüttung der Zytokine Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8,

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interferon- γ (IFN- γ). Für das Viscum-album-Präparat Iscador sind sowohl immunmodulatorische, genreparative als auch zytotoxische Eigenschaften nachgewiesen.^[99,100]

1.2.1.1 Immunologische und genreparative Wirkungen

Folgende Wirkungen wurden beschrieben: Im Tierexperiment eine Erhöhung der Lymphozytenstimulierbarkeit durch Paraaminohippursäure (PHA) und Con-A sowie Thymus- und Milzhyperplasie^[101,102], beim Menschen in-vitro-gesteigerte Lymphozytenstimulierbarkeit^[103], in-vivo-gesteigerte Zytokinsekretion von Il-1, Il-6, IFN- γ , TNF- α ^[99,104], vermehrte Expression des Il-2-Rezeptors (CD25)^[105], Erhöhung des T-Helfer- / T-Suppressor-Zell-Quotienten^[106], Anstieg der NK-Zellen mit Steigerung ihrer Aktivität^[94,107,108], Zunahme der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten^[46,109,110] sowie der Phagozytose-Funktion der Granulozyten^[46], ferner sowohl in vitro als auch in vivo Steigerung der DNS-Reparatur von Lymphozyten nach Setzen eines DNS-Schadens durch UV-, Gamma- sowie Photonenstrahlung bzw. Chemotherapie^[95,96].

Die immunologischen Eigenschaften von Iscador werden vorwiegend von den – mittlerweile umfassend erforschten – Mistellektinen hervorgerufen^[87,111,112], ähnliche Wirkungen werden bei Viscum-Polysacchariden und Viscotoxinen vermutet^[113]. Viscotoxin- und Lektin-standardisierte Präparate stehen zur Verfügung^[114].

1.2.1.2 Zytotoxische Wirkungen

Darüber hinaus lassen sich auch zytotoxische Wirkungen auf Mistellektine und Viscotoxine zurückführen^[115]. Erstere hemmen die ribosomale Proteinsynthese^[116], Letztere schädigen die Tumorzellmembranen^[32], sodass entsprechende Viscum-Präparationen gegenüber einer Reihe von Tumorzelllinien eine dosisabhängige zytotoxische Wirkung^[32,117] entfalten.

Auch eine topische Applikation von Iscador ist selbst in höheren Dosen in den bisher untersuchten Situationen gut verträglich gewesen. Das gilt sowohl für die Behandlung der malignen Pleurakarzinose durch intrapleurale Viscum-Instillation^[118,142-152] und der – in Pilotstudien erfassten – intravesikalen Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms^[119] als auch für die intraläsionale Therapie des hepatozellulären Karzinoms, des Colonkarzinoms^[120] und des endoluminalen Bronchialkarzinoms sowie mediastinaler Lymphknotenmetastasen.^[121,154] Bei der intrapleuralen Applikation ist parallel zu der zytotoxischen Wirkung auf die Tumorzellen eine immunologische Reaktion mit deutlicher Vermehrung der eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten sowie eine signifikante Erhöhung des T-Helfer-Suppressor-Quotienten beschrieben worden^[91]. Für alle genannten Therapieansätze liegen lediglich kleine Fallserien oder Kasuistiken vor. Bislang gibt es noch keine Studie, die bei symptomatischem malignem Pleuraerguss eine durch Viscuminstillation herbeigeführte Pleurodese mit einer Standardtherapie (z. B. Talkumpleurodese) vergleicht. Bei der intraläsionalen Instillation von Viscum in einen exophytisch gewachsenen Tumor im Bronchialsystem wurde ein Anstieg der Apoptose im Tumorgewebe nachgewiesen.^[154]

1.2.2 Bisherige Studien / klinische Evidenz

Neben Einzelfallberichten^[122-125] und retrospektiven Fallserien^[126] liegen insgesamt 6 kontrollierte klinische Studien zur adjuvanten, additiven bzw. palliativen Misteltherapie des Bronchialkarzinoms vor (s. Tabelle 2, ausführliche Übersicht: ^[127]).

Die Untersuchungen von Salzer^[128-130] und Grossarth-Maticsek et al.^[132,133] beschäftigen sich mit dem Frühstadium des Bronchialkarzinoms und der adjuvanten Therapie mit einem Viscum-album-Präparat. Für das fortgeschrittene Bronchialkarzinom liegen lediglich die Studien von

Dold^[131] und Piao^[134] vor, die den Einfluss der Mistel auf das Überleben bzw. die Lebensqualität oder die Verträglichkeit der Chemotherapie untersuchen. Beide Studien waren als RCT-Analysen geplant, primäre Endpunkte waren Lebensqualität oder Verträglichkeit. Ein RCT-Design, das nach den Standards der *Guten Klinischen Praxis (GCP)*^[158] zur Untersuchung der Misteltherapie beim fortgeschrittenen NSCLC mit primärem Endpunkt Überleben realisiert wurde, lag bislang noch nicht vor.

Studie	Erscheinungsjahr	Studienpatienten		Tumorart	untersuchte Stadien	Studien-design	Einfluss der Misteltherapie auf die Überlebenszeit	Einfluss der Misteltherapie auf die Lebensqualität
		n	I vs. K					
Salzer et al. ^[128]	1978	n = 77	I = 37 vs. K = 40	NSCLC	I–III	prospektiv vergleichend, postoperativ	signifikant überlegen (p = 0,01)	keine Angaben
Salzer ^[129]	1987	n = 26	I = 12 vs. K = 14	NSCLC	I	nRCT, postoperativ	I = 117 Monate vs. K = 35 Monate	keine Angaben
Salzer et al. ^[130]	1991	n = 183	I = 87 vs. U = 96	NSCLC	I–IV	RCT, postoperativ	mediane Überlebenszeit I = 33 Monate vs. U = 31 Monate (ns)	keine Angaben
Dold et al. ^[131]	1991	n = 337	I = 114 vs. O = 110 vs. M = 113	NSCLC	IIIb–IV	PCT/RCT, palliativ	mediane Überlebenszeit I = 9,1 vs. O = 9,0 vs. M = 7,6 (ns)	positiver Einfluss auf das subjective Befinden (p = 0,018)
Grossarth-Maticsek et al. ^[132,133]	1991	n = 21	I+U = 21 vs. U = 21 I = 52 vs. U = 52	SCLC NSCLC	I,II + IV	Matched-pair-Analyse nRCT/RCT, postoperativ und palliativ	mediane Überlebenszeit für NSCLC I + U = 3,08 vs. U = 2,6 (p = 0,05)	keine Angaben
Piao et al. ^[134]	2004	n = 94	H+ = 47 vs. L+ = 46	NSCLC	I – IV	RCT (GCP), palliativ	keine Angaben	positiver Einfluss auf KPI (p = 0,0029) und TCMI (p = 0,001)

Legende:

Chth: Chemotherapie, RT: Radiotherapie, PCT: placebo controlled trial, RCT: randomized controlled trial, OP: Operation, nRCT: non randomized controlled trial, I: Iscador, H+: Helixor plus Chth, P: Placebo, O: Organextrakt aus Milz (Polyerga), M: Multivitaminpräparat, L+: Lentinan plus Chth, K: Kontrolle ohne Therapie, U: unklar, wann nur Kontrolle oder Chth oder RT, ns: nicht signifikant, KPI: Karnowsky Index, TCMI: Traditional Chinese Medicine Index

Tabelle 2: KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN ZUR MISTELTHERAPIE DES BRONCHIALKARZINOMS

Zusammenfassend ist festzustellen, dass umfassende In-vitro-Daten zu Inhaltsstoffen, zytotoxischen, immunologischen und antitumoralen Effekten von *Viscum album L.* vorliegen. Größere prospektive klinische Studien zu Misteltherapieeffekten beim Bronchialkarzinom – insbesondere randomisierte multizentrische Studien mit größerer Fallzahl – liegen nicht vor. Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit sehr kleiner Fallzahl durchgeführt. Metaanalysen und Outcome-Studien fehlen bislang völlig.

Vor diesem Hintergrund erschien es sinnvoll, die Durchführung einer Studie zu planen, die Effekte der Misteltherapie beim fortgeschrittenen NSCLC mit einem GCP-konformen RCT-Format im Hinblick auf den primären Endpunkt Überleben untersucht. In den sekundären Endpunkten sollten die übrigen relevanten Fragestellungen – Remission, progressionsfreies Intervall, Verträglichkeit der Chemotherapie, Lebensqualität sowie Sicherheitsparameter (unerwünschte Arzneimittelwirkung) – nach Möglichkeit weiter confirmatorisch geklärt werden.

2 Ziel dieser Dissertation

2.1 Fragestellung und Design der Arbeit

Ziel der Dissertation war die Durchführung einer GCP-konformen Studie zur Verträglichkeit, Sicherheit und Abschätzung der Wirksamkeit von *Viscum album* in der Therapie des fortgeschrittenen NSCLCs mit Endpunkt Überleben. Hierzu wurde das Projekt der PHÖNIX-1-Studie aufgelegt und in Zusammenarbeit mit dem Berliner Institut für klinische Forschung (IKF) realisiert. Der Autor der Dissertation fungierte darin als Leiter der klinischen Prüfung (LKP).

Als Design der PHÖNIX-1-Studie wurde eine prospektive, randomisierte, offene, zweiarmig parallele Phase-II-Studie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom gewählt und GCP-konform durchgeführt. Zwischen April 2004 und Dezember 2007 wurden $n = 50$ Patienten aus dem Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe als Probanden für die Studie rekrutiert.

Die geeigneten Patienten wurden per zentraler Randomisierung zwei Behandlungsarmen zugeordnet: der *Therapiegruppe* (Chemo- plus Misteltherapie) und der *Kontrollgruppe* (alleinige Chemotherapie). Die Patienten der Therapiegruppe erhielten eine Standard-Chemotherapie mit 75mg Cisplatin und 75mg Docetaxel sowie zusätzlich dreimal pro Woche *Viscum-album-Extrakt* IQuS (s.c.-Injektion 0,01 bis 20 mg/ml). Die Patienten der Kontrollgruppe wurden ausschließlich mit der genannten Standard-Chemotherapie behandelt.

Vom Design einer randomisierten, *doppelblinden, placebokontrollierten* Studie wurde im Prüfplan^[163] aus folgendem Grund abgewichen: Aufgrund der typischen Lokalreaktion (Rötung, Schwellung, Erwärmung und Juckreiz um die Einstichstelle von IQuS herum) war es nicht möglich, die Behandlungszuordnung für Patient und Prüfarzt sicher zu verblinden.^[135,136]

2.2 Studienziele

Das *primäre Studienziel* bestand in der Überprüfung der Hypothese, dass eine adjuvante Therapie mit dem *Viscum-album-Extrakt* IQuS über insgesamt 10 Monate bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB / IV) eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht.

Die *sekundären Studienziele* bestanden in der Überprüfung der Hypothese, dass eine adjuvante Therapie mit dem *Viscum-album-Extrakt* IQuS über insgesamt 10 Monate bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB / IV) folgende Ziele erreicht:

- Erhöhung der Remissionsrate,
- Verlängerung des progressionsfreien Intervalls,
- Verbesserung der Lebensqualität (gemessen als EORTC-QLQ-C30 und QLQ-LC13, HLQ),
- verbesserte Verträglichkeit der Chemotherapie (Abnahme der Inzidenz Chemotherapie-bedingter unerwünschter Ereignisse).

2.3 Selektion der Ergebnisse für die Dissertation

Die im Rahmen der PHÖNIX-1-Studie erhobenen Daten wurden von Biometrikern des IKF gemäß einem Analyseplan^[161] statistisch aufgearbeitet und in einem mehrteiligem Biometrischen Bericht^[162,164] zur Verfügung gestellt. Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten unter Berücksichtigung ihrer Ausgangsfragestellung selektiert, dargestellt und bewertet. Hier kam dem Hauptzielparameter *Überleben* besondere Bedeutung zu, darüber hinaus wurden *sozio- und biometrische Daten* sowie ausgewählte Angaben zur *Verträglichkeit der Chemotherapie* und zur *Lebensqualität* ausgewertet.

3 Material und Methoden

3.1 Randomisierung

In der Zeit vom 25.05.2004 bis 02.05.2007 wurden sämtliche Patienten, die mit einem diagnostizierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Tumorstadium IIIb oder IV erstmalig zur Aufnahme in das Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe kamen, im Rahmen eines Screenings erfasst. Sofern sie den Einschlusskriterien entsprachen, wurde ihnen eine Teilnahme an der Studie angeboten, keinem der Patienten wurde dies vorenthalten. Gemäß der Fallzahlschätzung und der Praktikabilitätsschätzung sollten 50 Patienten für die Studie rekrutiert werden. Im Verlauf des Rekrutierungszeitraums lehnten 5 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, eine Teilnahme an der Studie ab.

Vor Durchführung der externen Randomisierung wurde die Übereinstimmung mit den definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie überprüft. Drei bis sieben Tage nach Screening, bevor die Patienten ihren ersten Chemotherapiezyklus erhalten haben, wurden sie per Randomisierung der Gruppe A (Therapiearm: Chemo- plus Misteltherapie) oder der Gruppe B (Kontrollarm: alleinige Chemotherapie) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte zentral am IKF Berlin

3.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Im Prüfplan wurden die Einschluss- und Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme folgendermaßen festgelegt:

3.2.1 Einschlusskriterien

Die Patienten mussten *alle* der folgenden Kriterien erfüllen, um in diese Studie aufgenommen zu werden:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahren, Geschäftsfähigkeit,
- freiwillig unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung,
- histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines NSCLCs im Stadium IIIb oder IV bzw. eines entsprechenden Rezidivs, bei dem eine Chemotherapie mit Cisplatin und Docetaxel geplant ist,
- Performance-Status nach ECOG bzw. WHO ≤ 2 ; Karnofsky-Index ≥ 70 %,
- Lebenserwartung ≥ 6 Monate,
- keine Vorbehandlung mit Mistelextrakten; die Patienten müssen einen negativen ML-Antikörpertest aufweisen,
- explizit erklärter Verzicht auf (z. B. vom Hausarzt verordnete) Misteltherapie außerhalb der Studienbehandlung,
- radiologisch gesicherte Abwesenheit von Hirnmetastasen,
- ausreichende Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl und Kreatinin-Clearance > 70 ml/min; Leberfunktion: Gesamtbilirubin < 2 mg/dl,
- ausreichende primäre Knochenmarksfunktion, definiert als Leukozyten $\geq 3\,000$ /ml und Thrombozyten ≥ 100.000 /ml,
- ggf. negativer Schwangerschaftstest (nicht älter als 14 Tage).

3.2.2 Ausschlusskriterien

Die Patienten durften *keines* der folgenden Kriterien erfüllen, um in diese Studie aufgenommen zu werden:

- finaler Zustand,
- intrakranielle Metastasen,
- malignes Lymphom oder leukämische Erkrankung,
- vormalige oder bestehende Erkrankungen an einer Neoplasie außer NSCLC; hiervon sind nicht-melanomatöser Hautkrebs sowie ein kurativ behandeltes Carcinoma in situ der Cervix ausgenommen,
- vorbestehende motorische oder sensorische Neurotoxizität Grad 2 gemäß den WHO-Kriterien (unerträgliche Parästhesien und / oder merklicher Verlust der motorischen Funktion),
- Autoimmunerkrankung oder andere immunologische Erkrankung,
- bestehende gravierende Begleiterkrankung oder medizinische Beeinträchtigung, die die Fähigkeit des Patienten, die Therapie protokollgerecht zu erhalten, beeinträchtigen könnte,
- manifeste Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen (höhergradig als AV-Block 1. Grades), Myokardinfarkt in den letzten 2 Monaten,
- Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente oder Hormontherapie während der Studienteilnahme (außer Kortikosteroiden),
- vorherige Chemotherapie,
- vorherige Misteltherapie,
- bekannte Allergie auf Mistelzubereitungen,
- Gravidität oder Stillzeit,
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder innerhalb der letzten 4 Wochen bzw. gegenwärtig.

3.3 Diagnostischer Algorithmus

3.3.1 Diagnostik bei Studienbeginn

Frühestens 4 Wochen vor Studienbeginn bis spätestens zum Screening mussten die Ergebnisse folgender Untersuchungen vorliegen: Thorax-Röntgenbild in 2 Ebenen, Spiral-Computertomografie des Thorax, Computertomografie des Schädels, Bronchoskopie, Skelettszintigrafie, Röntgenaufnahme der im Szintigramm als pathologisch befundenen Skelettabschnitte, Sonografie des Abdomens und ein Elektrokardiogramm.

Die Chemotherapietermine wurden im Prüfplan in die Visiten 1 bis 18 gegliedert, diese teilten sich auf sechs Chemotherapiezyklen auf, die einander im dreiwöchentlichen Turnus folgten.

In jedem Zyklus wurde jeweils am zweiten Tag Cisplatin 75 mg/m² plus Docetaxel 75 mg/m² intravenös infundiert. Bei Studienbeginn, während und nach Abschluss der Chemotherapie wurde das Auftreten *unerwünschter Ereignisse* (UEs) und eine ggf. geänderte Begleitmedikation erfragt und dokumentiert sowie eine orientierende körperliche Untersuchung vorgenommen. Zu Beginn jedes Chemotherapiezyklus wurde den Patienten eine Blutprobe entnommen, um im Blutbild und in der Klinischen Chemie eine evtl. fortbestehende Toxizität der vorangegangenen Chemotherapie festzustellen (s. Tabelle 3).

3.3.2 Diagnostik im weiteren Verlauf

In der Studienphase nach Beendigung der Chemotherapie (Visiten Nr. 19–22) wurde sowohl das Auftreten unerwünschter Ereignisse als auch eine ggf. geänderte Begleitmedikation erfragt und dokumentiert sowie eine orientierende körperliche Untersuchung vorgenommen. Vier Wochen nach der vierten Visite ohne Chemotherapie (Woche 44 bzw. bei vorzeitigem Ausscheiden) wurde die Abschlussvisite (Visite Nr. 23) durchgeführt (s. Tabelle 3).

Die Tumornachsorge erfolgte über die Studienteilnahme hinaus in Abständen von 4–6 Wochen. Bei diesen Untersuchungen kamen auch die ursprünglich eingesetzten bildgebenden Verfahren wieder zum Einsatz (Röntgenbild und ggf. CT des Thorax).

	Screening	1. Zyklus			2. Zyklus			3. Zyklus			4. Zyklus			5. Zyklus			6. Zyklus			Visit 19	Visit 20	Visit 21	Visit 22	Final Visit
Woche	0	1			4			7			10			13			16			22	28	34	40	44
Tag	-7	0	1	2	21	22	23	42	43	44	63	64	65	84	85	86	105	106	107	147	189	231	273	301
Visite (Nr.)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Aufklärung/Einwilligung	X																							
Baseline/Randomisation		X																						
Ein-/Ausschlusskriterien	X	X																						
Anamnese, EKG	X																							
Körperl. Untersuchung*	X	X			X			X			X			X			X			X	X	X	X	X
Urinanalyse	X																							X
Schwangerschaftstest**	X																							
Blutbild, klin. Chemie	X				X			X			X			X			X							X
Immunologie	X				X			X			X			X			X							X
Mistellektin-Antikörper	X																X							X
IQuS-Injektion (Gruppe A)		-----																						
Chemotherapie-Infusion		X			X			X			X			X			X			X				
Standard-Antiemesis		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rö-Thorax	X					X						X							X					X
Thorax-CT, CCT	X											X							X					X
Bronchoskopie	X																		X					X
Sonographie Abdomen	X																							X
Knochenszintigraphie	X																		X					X
UEs, Begleitmedikation		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
QoL-Fragebögen	X								X										X					X

* Größe, Gewicht, ECOG/Karnofsky-Index, Vitalzeichen und vollständige körperliche Untersuchung zum Screening und zur Abschlussvisite; dazwischen ECOG/Karnofsky-Index Vitalzeichen und orientierende körperliche Untersuchung

** gilt für prämenopausale Patientinnen mit intakter Fertilität

Tabelle 3: FLOW CHART DES PRÜFPLANS

3.4 Therapeutischer Algorithmus

3.4.1 Behandlung Kontrollgruppe (alleinige Chemotherapie)

Um das Erreichen der Zielparameter in beiden Gruppen angemessen vergleichen zu können, wurde die Standard-Chemotherapie auf Cisplatin (75mg/m²) und Docetaxel (Taxotere) (75mg/m²) festgelegt, alle Details – bspw. zur Herstellung der Basislösung – wurden im Prüfplan festgelegt.

Das Spektrum potenzieller Nebenwirkungen und Interaktionen im Rahmen der angewandten Standard-Chemotherapie wurde für Cisplatin und Docetaxel (Taxotere) aufgezeigt, für Cisplatin bspw. Haarausfall, neurotoxische Störungen, autonome Neuropathie. Bezüglich der Therapie mit Docetaxel wurde darauf verwiesen, dass hier zur Verhinderung bzw. Verminderung der Nebenwirkung eine routinemäßige Prämedikation mit Dexamethason oral bzw. intravenös erfolgen muss. Die Prämedikation hat zugleich einen günstigen Einfluss auf die Hypersensitivitätsreaktion sowie die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen. Unter den möglichen Nebenwirkungen bei der bisher überwiegend zur Anwendung gekommenen Dosierung steht die Neutropenie im Vordergrund.

Gemäß der gängigen onkologischen Praxis wurden im Prüfplan der Behandlungsplan (Tabelle 4) und die Dosismodifikationen festgelegt sowie die zu erwartende hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität beschrieben. Im Falle einer schweren hämatologischen und / oder nicht-hämatologischen Toxizität wurde eine Dosisreduktion um 20 % empfohlen. Wurde eine Dosisreduktion erforderlich, durfte anschließend keine Re-Eskalation durchgeführt werden.

Zeit	Dosis	Substanzen / Applikationsform
Tag 0	2 x 8 mg	Dexamethason oral
Tag 1	1-2 l 8 mg 1 Ampulle	0,9 % NaCl i.v. 2-3 h Infusion Dexamethason i.v. 30 min. vor der Docetaxel-Applikation 5-HT ³ -Antagonist
		↓
	75 mg ² /m ²	Docetaxel i.v. 1 h Infusion
		↓
	250 ml	10-15 % Mannitol i.v. 30 min. Infusion
		↓
	2 000-4 000 ml	0,9 % NaCl i. v.-Infusion in 3 bis 5 h
		↓
Tag 2	2 x 8 mg	Dexamethason oral
		↓
Tag 21 bis 23 etc.		Wiederholung des Zyklus

Tabelle 4: CHEMOTHERAPIE-BEHANDLUNGSPLAN JE ZYKLUS

Nach Beendigung der protokollgerechten Behandlung bzw. nach Abbruch der Standard-Chemotherapie wegen Tumorprogresses konnte – nach Ermessen des Arztes – eine Second-line-Chemotherapie durchgeführt werden. Im Prüfplan wurden keine diesbezüglichen Vorgaben gemacht.

Im Falle eines Tumorprogresses flossen die Patientendaten in die Intention-to-Treat-Auswertung ein. Nach gleichen Kriterien wurde hinsichtlich der Durchführung einer Strahlentherapie verfahren.

3.4.2 Behandlung Therapiegruppe (Chemo- plus Misteltherapie)

Die Studie wurde mit dem Mistelpräparat *Iscador Qu Spezial 5mg* der Firma Weleda mit einer Lektinstandardisierung 80ng/ml ML-1 (im Folgenden IQuS) durchgeführt.

Die Patienten der Therapiegruppe erhielten zusätzlich zu der in Abschnitt 3.4.1 beschriebenen Therapie ab der Visite Nr. 2 dreimal wöchentlich – Montag, Mittwoch und Freitag – eine subkutane Injektion mit dem als Studienmedikation hergestellten Mistelpräparat IQuS. Die Ampullen waren jedem Studienpatienten über einen Nummerncode individuell zugeordnet. Nach Einweisung in die Injektionstechnik spritzten sich die Patienten das Medikament selbst. Für die Durchführung der Therapie wurde ein Eskalationsschema mit anschließender Erhaltungstherapie in einem Protokoll festgelegt. Die Behandlung gliederte sich in zwei Phasen:

1. *Einleitungsphase*: Um eine Überreaktion auf die subkutane Misteltherapie zu vermeiden, wurde eine einschleichende Dosierung in der Folge 0,01 mg – 0,1 mg – 1,0 mg durchgeführt (s. Tabelle 5). Bei guter Verträglichkeit wurde die Dosierung nach dreimaliger 1-mg-Gabe für die folgenden fünf Injektionen auf 2,5 mg (eine halbe 5-mg-Ampulle) gesteigert.

2. *Erhaltungsphase*: Die Erhaltungsphase begann mit der s. c. Injektion von 5 mg IQuS. Abhängig von der individuellen Reaktionslage (z. B. überschießende Lokalreaktion) und dem Krankheitsverlauf konnten entweder Teilmengen der Ampullen (2,5 oder 7,5 mg) oder – im Fall eines mangelhaften Ansprechens auf die bisherige Dosierung – bis zu 4 Ampullen (20 mg) bzw. deren Teilmengen (12,5 oder 17,5 mg) injiziert werden.

Die Dosissteigerung in der Einleitungsphase wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen – bis zum Erreichen der niedrigsten Erhaltungsdosis – vorgenommen, innerhalb von 14 Wochen wurde die maximale Erhaltungsdosis erreicht (s. Tabelle 5). Abhängig von der individuellen Verträglichkeit konnte die Erhaltungsdosis zwischen 2,5 mg und 20,0 mg IQuS liegen.

s. c. Injektionen / Woche	Montag / IQuS (mg/ml)	Mittwoch / IQuS (mg/ml)	Freitag / IQuS (mg/ml)
Woche 1	0,01	0,01	0,1
Woche 2	0,1	1,0	1,0
Woche 3	1,0	2,5	2,5
Woche 4	2,5	2,5	2,5
Woche 5	5,0	5,0	5,0
Woche 6	5,0	5,0	5,0
Woche 7	7,5	7,5	7,5
Woche 8	10,0	10,0	10,0
Woche 9	10,0	10,0	10,0
Woche 10	12,5	12,5	12,5
Woche 11	15,0	15,0	15,0
Woche 12	15,0	15,0	15,0
Woche 13	17,5	17,5	17,5
Woche 14 – 44	20,0	20,0	20,0

Tabelle 5: SCHEMA DER DOSISSTEIGERUNG DES PRÜFPRÄPARATS IQUS

Weiterhin wurde festgelegt, dass die Misteltherapie beim Fehlen von Kontraindikationen auch bei einem Tumorprogress zur Überprüfung ihrer Wirkung auf die Lebensqualität fortgeführt werden sollte. Nach Abschluss der Studienteilnahme konnten die Patienten der Therapiegruppe die Behandlung mit IQuS fortsetzen; Patienten der Kontrollgruppe (alleinige Chemotherapie) erhielten die Möglichkeit, nach Abschluss der Studienvisiten (nach 44 Wochen ab Screening) mit einer Misteltherapie zu beginnen. Sowohl der Krankheitsverlauf als auch ggf. der Zeitpunkt des Versterbens wurden für alle Patienten erfasst und entsprechend der (ehemaligen) Gruppenzugehörigkeit ausgewertet.

Eine Parallelbehandlung mit anderen Mistel-Präparaten – wie bspw. abnobaVISCUM, Cefalektin, Eurixor, HELIXOR, Isorel, Lektinol, Plenosol, Vysorel – war während der Teilnahme an der Studie untersagt.

PRÜFMEDIKATION IQUS

Die Prüfmedikation IQUS wird aus Misteln des Wirtsbaumes *Quercus* (Eiche) gewonnen. Diese werden im Sommer und Winter geerntet, zu getrennten Säften verarbeitet und in einem aufwendigen technischen Verfahren miteinander vermischt. Die anschließende Reinigung erfolgt durch Sterilfiltration.

Durch die Auswahl geeigneter Mistelextrakte ist der durchschnittliche Lektingehalt für IQUS 5 mg wie folgt eingestellt:

- Gesamtlektin 250 ng/ml
- Lektin I (ML-I) 80 ng/ml^[114]

Aktive Bestandteile: fermentierter wässriger Auszug aus *Viscum album ssp album* L. (Eichenbaummistel), Pflanzen zu Auszug = 1:5

Nicht aktive Bestandteile: physiologische Kochsalzlösung, steriles pyrogenfreies Wasser.

3.5 Biometrische Planung und Auswertung

Die biometrische Planung und Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Berliner IKF. Die biometrische Auswertung erfolgte mittels des Statistikpakets SAS® 8.2 for Windows Cary/NC,USA.

FALLZAHLSCHÄTZUNG

Im Prüfplan^[163] wurden die Eckdaten der Studie wie folgt festgelegt:

„Da noch keine begründeten Hypothesen vorliegen über die Größenordnung eines Unterschiedes im medianen Überleben zwischen Patienten mit und ohne adjuvante Therapie mit IQUS, kann hier keine statistische Fallzahlplanung wie für konfirmatorische Studien erfolgen.

Eine Fallzahl mit $n = 50$ Patienten im Parallelgruppendesign, von denen je 25 der Therapiegruppe (Standard-Chemotherapie plus IQUS) und der Kontrollgruppe (Standard-Chemotherapie) zugeteilt werden, wird jedoch als Minimum erachtet, um eventuell vorhandene Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen und begründete Hypothesen über diesen Unterschied formulieren zu können.

DEFINITION DER ANALYSE-SETS

- *Safety Population (SAF)*: Alle Studienpatienten nach Erhalt mindestens einer Dosis Studienmedikation.
- *Intention to treat (ITT)*: Alle Studienpatienten, für die die Ergebnisse der Screening- / Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung vorliegen.
- *Per protocol (PP)*: Alle Patienten ohne relevante Protokollverletzungen, die mindestens 4 Chemotherapiezyklen erhalten und die (in der Therapiegruppe) mindestens 80% der Studienmedikation appliziert haben.

COMPLIANCE

Die Patienten werden als protokollgemäß (per protocol) behandelt gewertet, wenn sie folgende Kriterien erfüllen:

- Patienten der Therapiegruppe müssen 80% der Studienmedikation (bestimmt an der Anzahl der Injektionen über 44 Wochen) erhalten haben.

- Patienten müssen mindesten 4 Chemotherapiezyklen erhalten haben.
- Es wurden alle für die Final Visit vorgesehenen Untersuchungen vorgenommen.

DEMOGRAFISCHE ANGABEN, COMPLIANCE / DROP-OUTS

Alle Patienten werden deskriptiv bezüglich ihrer relevanten demografischen Parameter verglichen, d. h. u.a. für Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit.

Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beenden wollen bzw. müssen, werden hinsichtlich ihrer demografischen und behandlungsrelevanten Parameter deskriptiv mit den Patienten verglichen, die über die gesamte Studiendauer hinweg teilnehmen.

Quantitative Parameter werden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum deskriptiv beschrieben. Für qualitative Parameter werden Häufigkeitstabellen erstellt.“ (S. 29–30)

3.5.1 Messung und Auswertung des Hauptzielparameters Überlebenszeit

Der primäre Zielparameter dieser Studie war die Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Hypothese wurde folgendermaßen formuliert:

H_0 : Die Überlebenswahrscheinlichkeit unterscheidet sich bei Patienten mit NSCLC nach Standard-Chemotherapie plus IQUS nicht von der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Standard-Chemotherapie.

vs.

H_A : Die Überlebenswahrscheinlichkeit unterscheidet sich bei Patienten mit NSCLC nach Standard-Chemotherapie plus IQUS von der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Standard-Chemotherapie.

In der statistischen Formulierung lauten die beiden Hypothesen:

$$H_0: S_{\text{IQUS}}(t) = S_{\text{Kontrolle}}(t) \quad \text{vs.} \quad H_A: S_{\text{IQUS}}(t) \neq S_{\text{Kontrolle}}(t)$$

wobei $S(t)$ die Überlebensfunktion der Patienten der jeweiligen Therapiegruppe darstellt, definiert als Wahrscheinlichkeit, dass dieser Patient zu einem gegebenen Zeitpunkt t eine Überlebenszeit T besitzt, die diesen Zeitpunkt übertrifft, d. h.:

$$S(t) = \Pr(T > t).$$

Die Nullhypothese H_0 der Gleichheit beider Behandlungsgruppen bezüglich dieser Überlebensfunktionen wird mittels des Log-Rank-Tests zweiseitig zum Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ getestet.

Die beschriebene Auswertung für das primäre Zielkriterium wird für das Intention-to-Treat-Set durchgeführt. Die biometrischen Detailvorgaben wurden im Analyseplan^[161] festgelegt.

3.5.2 Messung und Auswertung der Nebenzielparameter

3.5.2.1 Messung und Auswertung des Nebenzielparameters Lebensqualität

Die Messung der Lebensqualität wurde in der Studie mit dem EORTC-QLQ-C30- und dem LC13-Fragebogen durchgeführt. Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) ist ein integriertes System zur Abschätzung der Lebensqualität bei Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Es beinhaltet in Mehr-Item- und Einzel-Item-Skalen insgesamt fünf funktionelle Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz),

eine Global-Health-Status- / QoL-Skala und sechs einzelne Items (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhöe, finanzielle Probleme).

Das Zusatzmodul LC 13 erfasst explizit Beschwerden im Zusammenhang mit Lungenkrebs. Es beinhaltet eine 3-Item-Skala zu Dyspnoe sowie je eine Frage zu Husten, Hämoptyse, saurem Mund, Dysphagie, peripherer Neuropathie, Alopezie, Brustschmerz, Arm- / Schulterschmerz und sonstigem Schmerz.

Ferner wurden Messverfahren für folgende Bereiche definiert: Verträglichkeit der Chemotherapie, Sicherheitsparameter für Labor-Chemie und Urinanalyse, unerwünschte Ereignisse (UEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs). Bei der Ermittlung von UEs wurden zwei Typen unterschieden:

- Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen / prüfmedikationsbedingte Nebenwirkungen (IQUS),
- UEs, die kausal weder der Chemotherapie noch der Prüfmedikation zugeordnet werden können (= Sicherheitsparameter, die in beiden Gruppen erfasst werden).

Bezüglich weiterer Details der Auswertung der Lebensqualitätserhebung wird auf den Prüfplan^[163] und den statistischen Analyseplan^[161] verwiesen. Die Berechnung der Skalen entspricht den Empfehlungen des Handbuches EORTC QLQ-C30 Scoring Manual^[137].

3.5.2.2 Messung und Auswertung weiterer Prognosefaktoren

Im Prüfplan^[163] wurden die Auswertung der Prognosefaktoren zur Tumorentwicklung und die Erfassung Chemotherapie-bedingter Nebenwirkungen wie folgt definiert:

„Die statistischen Analysen der sekundären Zielparameter besitzen keinen konfirmatorischen Charakter. Ihre Prüfgrößen müssen daher nicht auf multiples Testen angepasst werden, die erhaltenen p-Werte halten lediglich das lokale 5%-Niveau ein.

REMISSIONSRATE / TUMORENTWICKLUNG

a) Relativer Anteil an Patienten mit kompletter Remission: Zur Abschlussuntersuchung wird im CRF protokolliert, ob gemäß der Definition (...) eine komplette Remission vorlag. Der relative Anteil Patienten mit kompletter Remission wird mittels X²-Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen getestet.

b) Tumorentwicklung: Zur Abschlussuntersuchung wird im CRF protokolliert, ob gemäß der Definition (...) eine komplette Remission (CR), eine partielle Remission (PR), keine Änderung (NC) oder eine Progression (PD) bzw. ein Rezidiv (RD) vorlag. Diese Klassen werden zueinander in eine geordnete Reihenfolge gebracht, von besser nach schlechter:

CR > PR > NC > PD / RD

Die Patienten werden diesen Klassen zugeordnet, die beiden Behandlungsgruppen werden mittels des Mantel-Haenszel-Tests auf Unterschiede im Trend der Tumorentwicklung getestet.

PROGRESSIONSFREIES INTERVALL

Zu den Visiten wird das Auftreten eines Progresses bzw. eines Rezidivs, wie (...) definiert, protokolliert. Aus diesen Angaben ergibt sich das Zeitintervall von Beobachtungsbeginn bis zum Auftreten dieses Ereignisses.

Die Nullhypothese H₀ der Gleichheit beider Behandlungsgruppen bezüglich dieses Progressionsfreien Intervalls wird analog zur Überlebenszeit mittels des Log-Rank-Test zweiseitig zum Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ getestet.“ (S. 31)

Im Prüfplan wurden folgende Anforderungen verankert:

- Qualität der Erfassung und statistischen Aufarbeitung der Verträglichkeit der Chemotherapie (Chemotherapie-bedingte unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen)),
- Qualität der Erfassung und statistischen Aufarbeitung sonstiger unerwünschter Ereignisse (UEs),

- statistische Grundlagen für die Art der Erfassung körperlicher Untersuchungen,
- statistische Grundlagen für die Art der Erfassung der Vitalzeichen,
- statistische Grundlagen für die Art der Erfassung der Toxizitäten,
- Erfassung und statistische Aufarbeitung für das Sicherheitslabor,
- Erfassung und statistische Aufarbeitung der vorzeitigen Beendigung der Studienteilnahme,
- Erfassung und statistische Aufarbeitung der Qualitätskontrolle des Datenmanagements und der Auswertung der Daten.

3.5.3 Definitionen der Zielparameter und der Guten klinischen Praxis

Der primäre Zielparameter Überlebenszeit wurde definiert als *das Intervall von Beginn der Therapie (Randomisierung) bis zum Eintritt des Todes, unabhängig von dessen Ursache.*

Die sekundären Zielparameter wurden wie folgt definiert:

- *Komplette Remission (CR)*: Verschwinden aller nachweisbaren Tumorparameter, dokumentiert durch zwei Kontrolluntersuchungen, zwischen denen mindestens 4 Wochen vergangen sind.
- *Partielle Remission (PR)*: Rückgang der Tumorausdehnung um mindestens 50 % über die Dauer von 4 Wochen.
- *No change (NC)*: keine signifikante Änderung der Tumorausdehnung über mindestens 4 Wochen, d. h., keine messbare Größenänderung bzw. Abnahme um weniger als 50 % oder Zunahme um weniger als 25%.
- *Progressionsfreies Intervall*: definiert als das Zeitintervall vom Beginn der Therapie (Randomisierung) bis zum Auftreten eines Progresses bzw. eines Rezidivs nach zwischenzeitlich eingetretener Remission (CR).
- *Progress (progressive disease / PD)*: Erscheinen neuer Tumormanifestationen oder Zunahme bestehender Läsionen um mehr als 25 %.
- *Rezidiv (RD)*: Zum Nachweis eines Rezidivs musste eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein: histologischer / zytologischer Nachweis, Auftreten alter und neuer Läsionen oder autoptischer Nachweis eines Tumorrezidivs.

Im Prüfplan wurden – entsprechend den Regeln der Guten klinischen Praxis (GCP)^[155-157,159] – die üblichen Kriterien der Sicherheit der Studienteilnehmer festgeschrieben. Es wurde definiert, unter welchen Bedingungen die Studie abzubrechen ist und wer hierzu befugt ist. Gemäß der Deklaration von Helsinki zur medizinischen Forschung am Menschen^[138] wurden die Durchführungsstandards der Studie ethisch fundiert. Dies wurde betreffend der Einverständniserklärung der Patienten, der Vorlage und Anzeige der Studie bei Behörden und der Auflage an den LKP festgeschrieben. Für die Erhebung, den Schutz sowie die Aufbewahrung der Daten wurden Standards festgelegt. Die Studie durchlief das übliche Prüfungsverfahren auf Unbedenklichkeit und Sicherheit durch eine unabhängige Ethikkommission. Diese Prüfung erfolgte am 08.04.2004 durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Es wurden mögliche unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und unerwartete unerwünschte Ereignisse (UEs / SUEs / UUEs) definiert und die erforderliche Form der Dokumentation festgelegt. Der Prüfplan legte weiterhin den Ablauf der Meldeverfahren schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwarteter unerwünschter Ereignisse an die Ethikkommission sowie das BfArM fest. Ebenfalls wurde die Bestimmung des Schweregrades eines UEs festgeschrieben. Für die Bestimmung eines Kausalzusammenhangs zwischen UE und Prüfmedikation wurden Kategorien festgelegt, die vom Prüfarzt zuzuordnen waren:

Grad 0 => ohne Beziehung zur Studienteilnahme gehörende Ursache,

Grad 1 => ein Zusammenhang im Sinne von Grad 0 ist unwahrscheinlich,

Grad 2 => ein Zusammenhang erscheint unwahrscheinlich, ist aber nicht sicher auszuschließen,
Grad 3 => wahrscheinlich besteht ein Zusammenhang,
Grad 4 => ein Zusammenhang kann als sicher gelten.

3.6 Auswertung gemäß Analyseplan

Der Analyseplan wurde am 02.06.2008 fertiggestellt, der Biometrische Bericht wurde gemäß dem Analyseplan bis November 2008 vom IKF erstellt und vom Leiter der Klinischen Prüfung, dem Projektkoordinator und dem Sponsor genehmigt.

„Die konfirmatorische Analyse erfolgt mit dem nichtparametrischen Log-Rank-Test, da seine Anwendbarkeit nicht wie bei den semiparametrischen und parametrischen Modellen an spezielle Voraussetzungen geknüpft ist. (...)

Im Sinne von Sensitivitätsanalysen wurden weitere Analysen durchgeführt:

- Wilcoxon-Test
- Fleming-Harrington-Test mit $p = 0$ und $q = 1$
- Renyi-Type Log-Rank-Test
- nach prognostischen Faktoren stratifizierte Rangsummentests
- parametrische Analyse mit Accelerated Failure-Time Modell.

Der Log-Rank-Test ist optimal, wenn die Hazardfunktionen beider Gruppen proportional zueinander sind. Liegt der Unterschied eher am Anfang der Survivalkurve, so hat der Wilcoxon-Test mehr Power als der Log-Rank-Test. Manifestiert sich der Behandlungsunterschied eher zum Ende der Beobachtungsphase hin, so ist der Fleming-Harrington-Test mit $p = 0$, $q = 1$ geeigneter diesen Unterschied zu entdecken. Der Renyi-Type Log-Rank-Test reagiert auf sich kreuzende Hazardfunktionen sensitiver als der Log-Rank-Test. Mit dem Renyi-Type Test wird die Nullhypothese gegen die Alternativhypothese ‚erst schaden, dann nützen‘ bzw. umgekehrt geprüft.^{„[162]“} (S. 4)

Die nichtparametrische Analyse mit und ohne Adjustierung für potenziell prognostische Faktoren wurde auf folgende Parameter adjustiert:

1. Geschlecht,
2. Alter < 65 Jahre,
3. Tumorstadium IIIb bzw. IV / Rezidiv,
4. Metastasierung,
5. Krankheitsspezifische Anamnese: Husten,
6. Krankheitsspezifische Anamnese: Auswurf,
7. Krankheitsspezifische Anamnese: Hämoptysen,
8. Krankheitsspezifische Anamnese: Dyspnoe,
9. Krankheitsspezifische Anamnese: Heiserkeit,
10. Krankheitsspezifische Anamnese: Nachtschweiß,
11. Krankheitsspezifische Anamnese: thorakale Schmerzen,
12. Raucher bzw. Nichtraucher,
13. BMI ≥ 25 ,
14. ECOG-Status 0, Karnofsky-Index > 80 .

Eine Analyse der Rohdaten wurde – sowohl nach nichtparametrischen als auch parametrischen Testverfahren differenziert – vorgenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpatienten

An der vorliegenden Studie nahmen 50 Patienten teil. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug in der Therapiegruppe (Chemo- plus Misteltherapie) 64,3 Jahre, in der Kontrollgruppe (alleinige Chemotherapie) 62,0 Jahre, das mittlere Alter aller Teilnehmer lag bei 63,2 Jahren, dieser Unterschied ist statistisch unauffällig (s. Abbildung 1).

Von den 50 Patienten wurden 26 für die Therapiegruppe und 24 für die Kontrollgruppe randomisiert. Da ein Patient der Therapiegruppe nachweislich keine Studienmedikation erhalten hatte, wurden in dieser Gruppe lediglich die Daten von 25 Patienten ausgewertet, in der Kontrollgruppe wurden die Daten aller 24 Patienten ausgewertet.

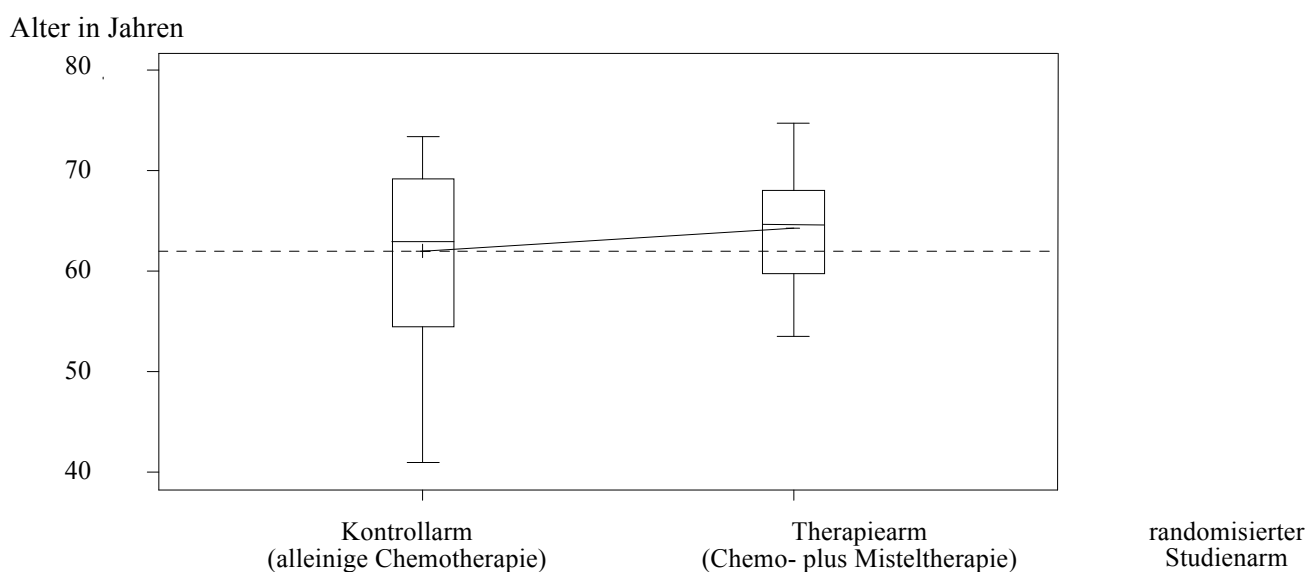


Abbildung 1: ALTERSVERTEILUNG DER STUDIENPATIENTEN

Die geschlechtsspezifische Aufteilung sowie die soziodemografischen Charakteristika der Patientengruppen waren in beiden Behandlungsarmen weitgehend identisch, kein demografischer Parameter wies statistisch auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. 73,5 % der Studienpatienten waren männlich (Therapie- 76 % vs. Kontrollarm 70,8 %). Die ethnische Zugehörigkeit der Patienten war ausschließlich kaukasisch, ca. 67 % waren verheiratet und lebten in einer Partnerschaft oder Familie. 74 % hatten eine Lehre abgeschlossen bzw. die mittlere Reife erreicht.

Als weitere Charakteristika der Patienten wurden im Einzelnen verglichen: Index Lebensqualität (ECOG-Status^[160]), Größe, Gewicht, Raucherstatus, Tumoranamnese, Begleiterkrankungen. Die Baseline-Werte der Studienpatienten waren im Gruppenvergleich statistisch unauffällig.

Bei den Vitalparametern gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) (Therapie 26,4 vs. Kontrolle 23,9, s. Tabelle 6). Die Patienten der Therapiegruppe waren – gemessen an ihrer Körpergröße – durchschnittlich schwerer als diejenigen der Kontrollgruppe ($p = 0,04$ im T-Test).

	Therapiegruppe (Chemo- plus Misteltherapie)	Kontrollgruppe (alleinige Chemotherapie)	p-Werte
männliche Studienpatienten	76 %	70,8 %	ns
Kaukasier	100 %	100 %	ns
ECOG 0 bei Screening	9 Patienten	10 Patienten	ns
ECOG 1 bei Screening	13 Patienten	12 Patienten	
ECOG 2 bei Screening	2 Patienten	1 Patient	
BMI (Mittelwert)	26,4	23,9	0,04

Tabelle 6: PATIENTENCHARAKTERISTIKA IM VERGLEICH DER BEHANDLUNGSGRUPPEN ZUM SCREENINGZEITPUNKT

Darüber hinaus waren in den erhobenen Befunden der körperlichen Untersuchung, der Urinanalyse und bei den EKG-Ableitungen keine statistisch auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellbar. Die Laborchemie (DiffBB, GOT, GPT, gGT, AP, LDH, Harnstoff, Kreatinin, Albumin, Gesamt-EW, Triglyceride, Cholesterin) wurde vom Studienarzt geprüft und pathologische Befunde dokumentiert.

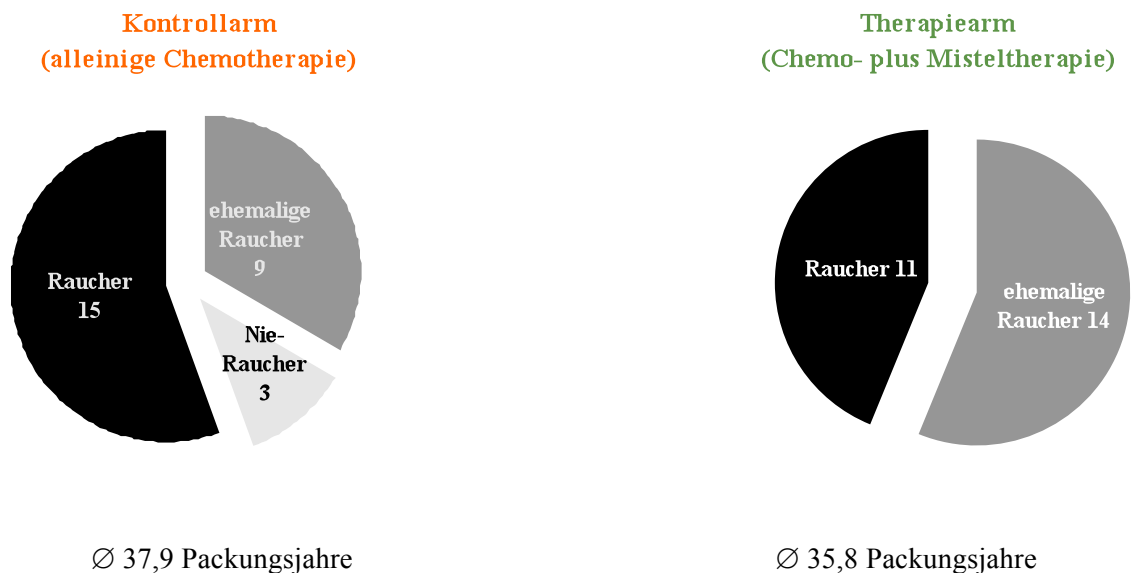


Abbildung 2: RAUCHERSTATUS UND PACKUNGSJAHRE IM GRUPPENVERGLEICH

Der Raucherstatus (s. Abbildung 2) belegte, dass in der Therapiegruppe 44 %, in der Kontrollgruppe 62,5 % Raucher waren. Der tägliche Zigarettenkonsum lag bei den rauchenden Patienten der Therapiegruppe durchschnittlich leicht unter dem der rauchenden Patienten der Kontrollgruppe (Therapie 21,7 vs. Kontrolle 24,3 Zigaretten/Tag). Ebenso war die Dauer des Rauchens bei den Patienten der Therapiegruppe gegenüber denen der Kontrollgruppe durchschnittlich niedriger (Therapiegruppe 35,8 vs. Kontrollgruppe 37,9 Packungsjahre). Die einzigen 3 *Nie-Raucher* der Studie (Patienten, die weder aktuell rauchten noch in der Vergangenheit geraucht haben), gehörten zur Kontrollgruppe.

Bei der Erfassung der Begleiterkrankungen zum Screeningzeitpunkt (dokumentiert im üblichen *MedDRA-Code*) ergaben sich Unterschiede im Gruppenvergleich: Bei Patienten der Therapiegruppe wurden vermehrt gutartige und bösartige Neubildungen, Erkrankungen der Atemwege (COPD), Gefäßerkrankungen (pAVK) und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes angegeben, in der Kontrollgruppe wurden häufiger Herzerkrankungen, unspezifische Infekte und chirurgische Eingriffe angegeben (s. Abbildung 3).

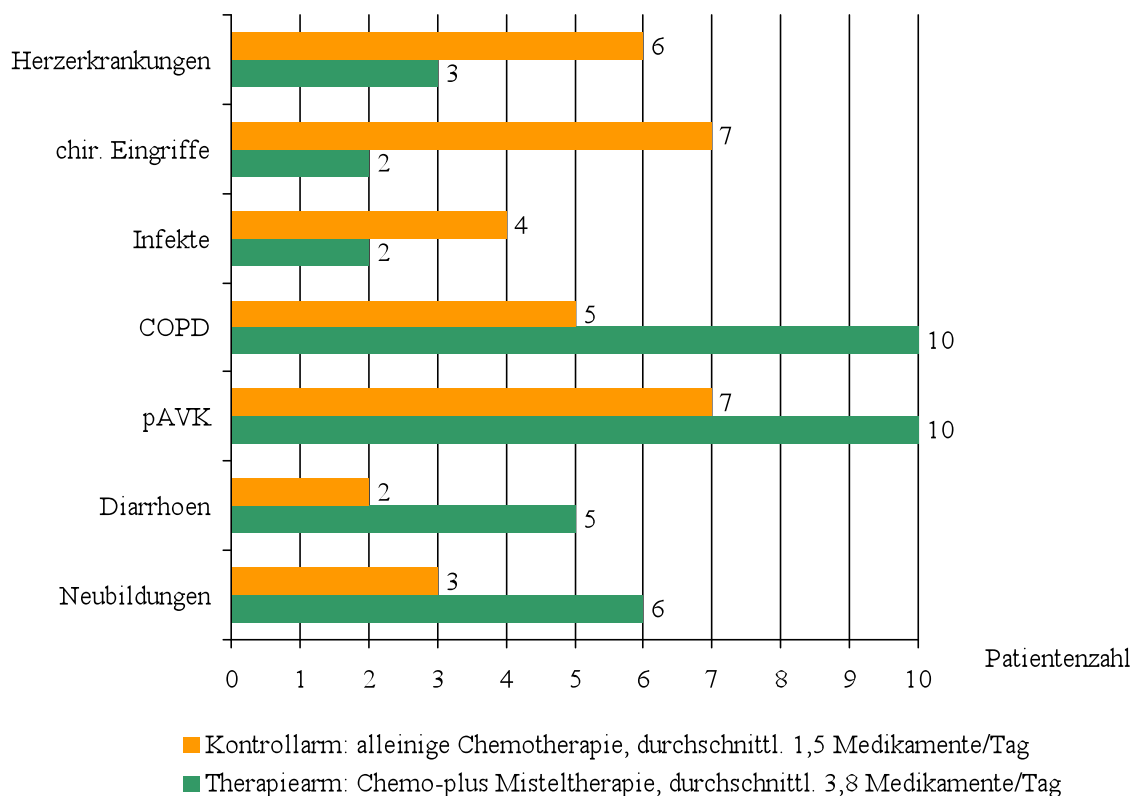


Abbildung 3: BEGLEITERKRANKUNGEN ZUM SCREENINGZEITPUNKT

Die Angaben bezüglich der durchschnittlichen Anzahl der Medikamente, die bereits zum Zeitpunkt der Screening-Visite eingenommen wurden, sind statistisch auffällig. Die Patienten des Therapiearms nahmen vor Beginn der Behandlung durchschnittlich 3,8 Medikamente pro Patient ein, diejenigen der Kontrollgruppe durchschnittlich 1,5 Medikamente pro Patient ($p = 0,0002$ im T-Test, $p = 0,0004$ Poisson-Regression). Dabei wurden die erst zur Screening-Visite verordneten Medikamente nicht berücksichtigt.

In beiden Behandlungsgruppen waren Patienten vertreten, die sowohl im Tumorstadium IIIb als auch IV erkrankt waren. In der Therapiegruppe waren 10 Patienten, in der Kontrollgruppe 9 Patienten im Tumorstadium IIIb erkrankt, (Therapiegruppe 36 % vs. Kontrollgruppe 33 %). Die übrigen Patienten waren im Stadium IV erkrankt (Therapiegruppe 14 Patienten, Kontrollgruppe 16 Patienten: 64 % vs. 67 %).

Statistisch auffällig war die cT4-Verteilung gemäß der Differenzierung der TNM-Klassifikation (der 6ten Edition) (s. Tabelle 1) innerhalb der Behandlungsgruppen. Die Auswertung der lokalen Tumorausbreitung ergab für die Therapiegruppe häufiger eine Tumordinvasion im Sinne einer cT4-Formation. Die cT4-Stadieneinteilungen sind in der Therapiegruppe mit 12 Patienten (48 %) gegenüber der Kontrollgruppe mit 7 Patienten (30 %) deutlich different. Statistisch ist der Unterschied jedoch nicht signifikant (Fishers exakter Test $p = 0,250$, s. Abbildung 4).

Ein noduläres Staging wurde nicht systematisch durchgeführt. Für eine Studie beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom gab es für ein systematisches noduläres Staging (per EBUS, EUS oder Mediastinoskopie) keine Legitimation, sodass hierfür nur unvollständige Daten vorliegen. In den Krankheitsstadien $< T4$, $< M1$ entscheidet der noduläre Status über das Stadium IIIb. In diesen Fällen lag bei allen Studienpatienten ein gesicherter N3-Status vor.

Bezüglich der Häufigkeit von Metastasen gab es keine statistisch auffälligen Unterschiede (in der Therapiegruppe lagen bei 16 Patienten, in der Kontrollgruppe bei 15 Patienten Metastasen

vor. Statistisch auffällig war lediglich, dass 5 der 25 Patienten der Therapiegruppe Nebennierenmetastasen hatten, jedoch keiner der Patienten der Kontrollgruppe (Therapie 20 % vs. Kontrolle 0 %, $p = 0,0502$, Fishers exakter Test).

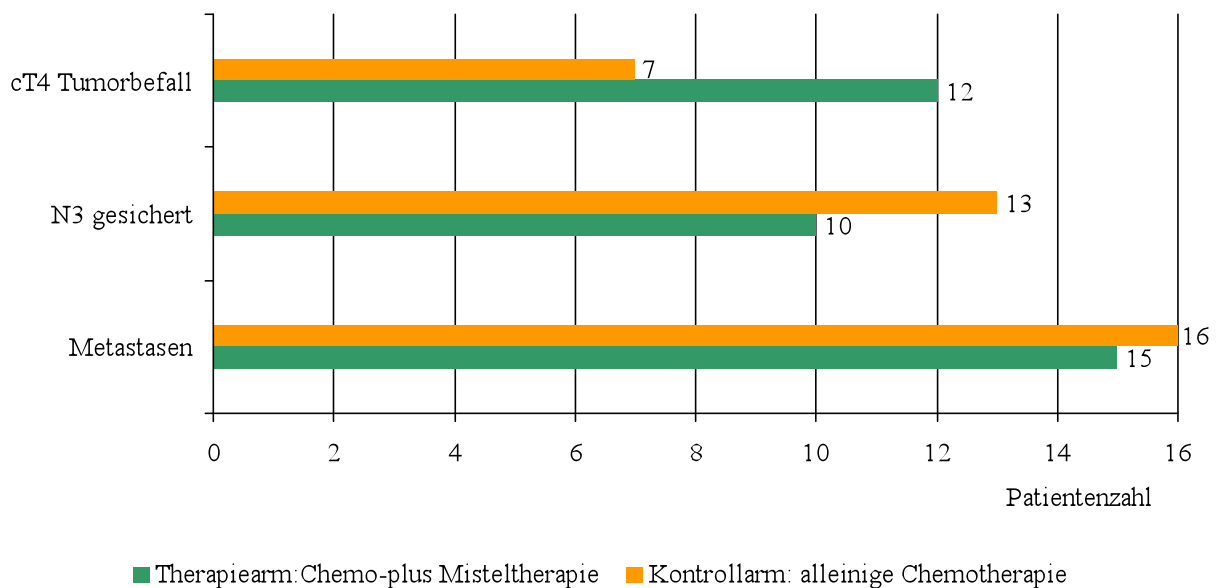


Abbildung 4: TUMORSTATUS NACH CT4, CN3 UND CMI

Bei der Auswertung des histologischen Subtyps gab es eine auffällige Differenz zwischen den Gruppen: In der Therapiegruppe wurden bei den Patienten deutlich mehr Plattenepithelkarzinome diagnostiziert (Therapiegruppe 9 (41%) vs. Kontrollgruppe 4 (19%)), während in der Kontrollgruppe vermehrt Adenokarzinome oder mittelgroßzellige Karzinome festgestellt wurden. Der Unterschied war statistisch auffällig (Fishers exakter Test $p = 0,185$, s. Abbildung 5).

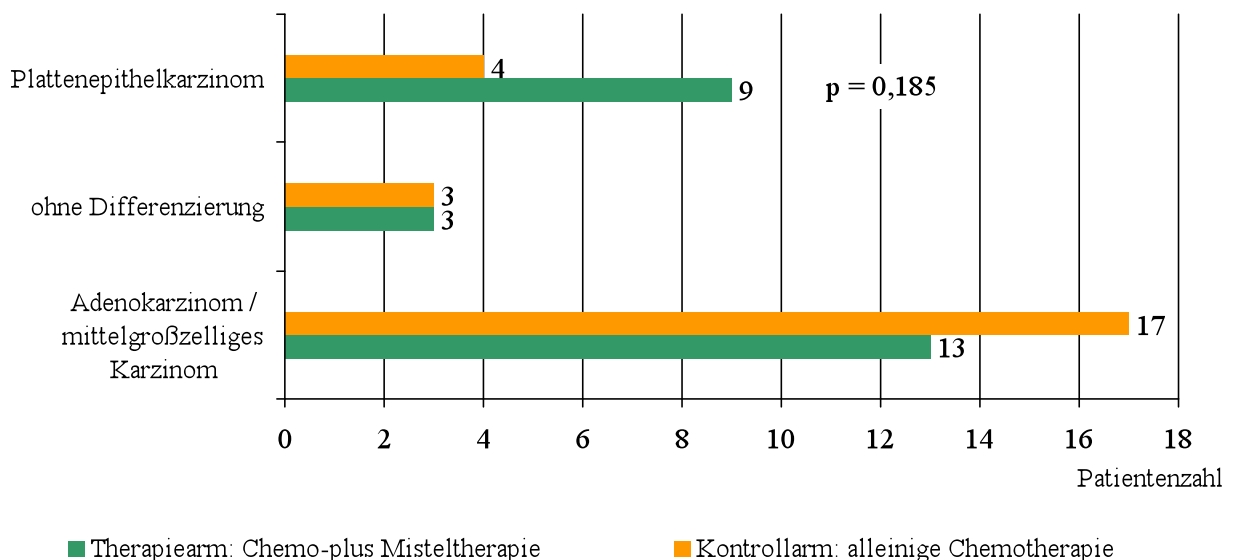


Abbildung 5: HISTOLOGISCHER TUMORZELLTYP

Die übrige Auswertung der Tumoranamnese-Daten zeigte, dass in der Therapiegruppe weniger Patienten unter Husten litten als in der Kontrollgruppe (Therapiegruppe 50 % vs. Kontrollgruppe 79 % der Patienten). Der Unterschied im Schweregrad des Hustens war statistisch signifikant

($p = 0,036$, exakter Wilcoxon-Test). Die Patienten der Therapiegruppe litten stärker unter Dyspnoe als die der Kontrollgruppe (Therapie 64 % vs. Kontrolle 38 %). Der Unterschied im Dyspnoe-Schweregrad lag knapp über dem Signifikanzniveau ($p = 0,059$, exakter Wilcoxon-Test). Die Baseline-Werte für Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis, Schmerzen, Neuropathie, Infektion, Fieber, Herzfunktionsstörungen, Herzrhythmusstörungen in der WHO-Graduierung (0–4) zeigen keine statistisch auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies gilt auch für die Häufigkeit antineoplastischer Therapien (Tumor-Operationen, Radiotherapien) in der Vergangenheit.

4.2 Hauptzielparameter Überlebenszeit

Die Auswertungsergebnisse des Hauptzielparameters *Überleben* gliederten sich in 3 Bereiche: 1. die nichtparametrische Analyse ohne Adjustierung für prognostische Faktoren, insbesondere Überlebenszeitkurve nach Kaplan Meier, 2. die nichtparametrische Analyse potenzieller Einflussfaktoren und 3. die nichtparametrische Analyse des Misteinflusses mit Adjustierung auf potenziell prognostische Faktoren. Diese Erhebung wurde durch die parametrische Analyse und Sensitivitätsanalyse ergänzt.

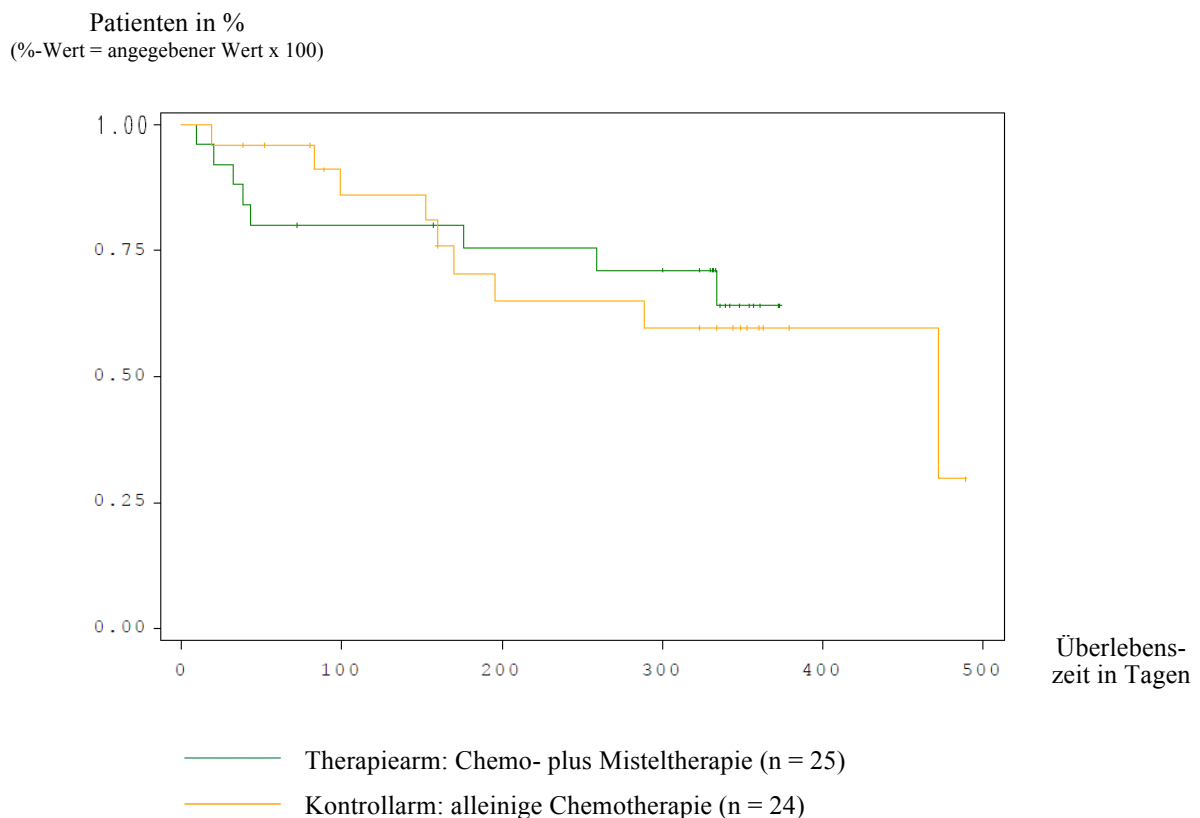


Abbildung 6: ÜBERLEBENSZEITKURVE NACH KAPLAN-MEIER

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren in allen im Analyseplan vorgesehenen statistischen Tests nicht signifikant: im Log-Rank-Test $p = 0,832$, im Wilcoxon-Rank-Test $p = 1,000$, im Fleming-Harrington-Test (0,1) $p = 0,511$, und im Rényi-Type-Log-Rank-Test $p = 0,625$. Die Überlebenszeitkurve des Therapiearms (Chemo- plus Misteltherapie) kreuzte die der Vergleichsgruppe, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil der Therapiegruppe.

Der Medianwert der Überlebenszeit wurde in der Therapiegruppe nicht erreicht, da die Beobachtungsphase (44 Wochen) abgeschlossen war, bevor 50 % der Studienteilnehmer verstorben waren. Der Quartilswert der Überlebenszeit betrug für die Therapiegruppe 259 Tage, für die Kontrollgruppe 170 Tage (s. Tabelle 7).

randomisierter Studienarm	Anzahl Patienten	1. Quartil Q1 = 25 %	Median Q2 = 50 %
Therapiegruppe (Chemo- plus Misteltherapie)	25	259	keine Angabe
Kontrollgruppe (alleinige Chemotherapie)	24	170	472

Tabelle 7: STATISTISCHE KENNZIFFERN FÜR DEN PARAMETER ‚ÜBERLEBENSZEIT‘

Gemäß dem Analyseplan wurden die Analysen auf potenziell prognostische Faktoren ausgeweitet. Hierfür wurde die Überlebenszeitkurve auf eine Anzahl von Anamnesedaten bezogen, im Einzelnen wurde die Überlebenszeit mit folgenden Variablen gekreuzt: Geschlecht der Patienten, Alter < 65, Tumorstadium IIIB bzw. IV / Rezidiv, Metastasierung sowie krankheitsspezifische Anamnesedaten: Husten, Auswurf, Hämoptysen, Dyspnoe, Heiserkeit, Nachtschweiß, thorakale Schmerzen, Raucher bzw. Nichtraucher, BMI > 25, ECOG-Status 0 und Karnofsky-Index >80.

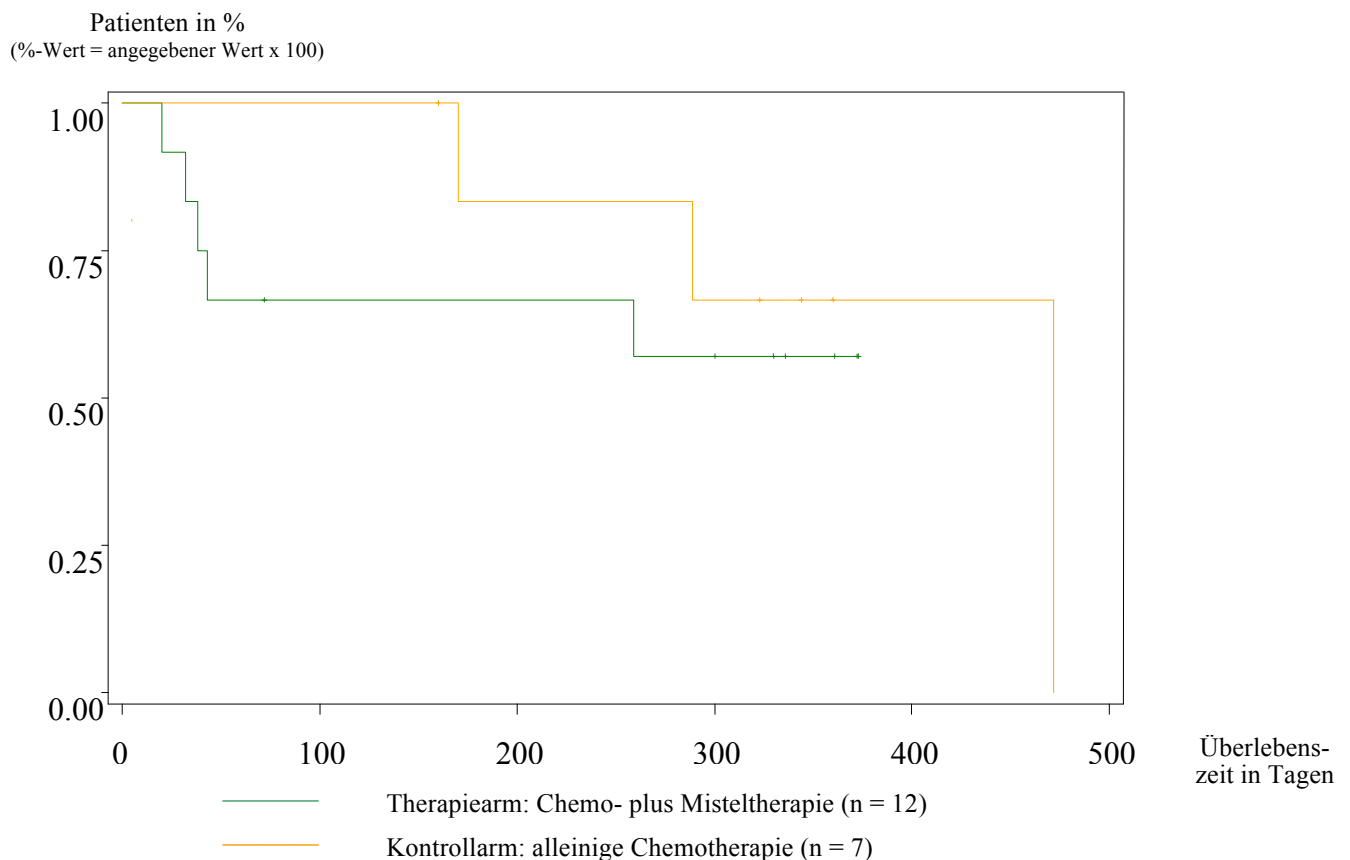


Abbildung 7: ÜBERLEBENSZEITKURVE NACH KAPLAN-MEIER GRUPPIERT NACH DER SUBGRUPPE DER TUMORGRÖÖE CT4

Weiterhin wurde der Misteleinfluss mit den oben genannten Adjustierungen als potenziell prognostischen Faktoren als nichtparametrische Analyse durchgeführt. Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte allein der ECOG-Status und der Karnofsky-Index. Sonst ergaben keine

der genannten Analysen statistisch auffällige Werte für eine der beiden Gruppen bzw. signifikante Hinweise eines Einflusses bezüglich der genannten Anamnesedaten. Ebenso wenig konnte der Stellenwert des Misteltherapie-Einflusses im Verhältnis zu den Anamnesedaten für die Überlebenszeit ermittelt werden.

Da erst nach Abschluss der Auswertung gemäß dem Analyseplan der Phönix-1-Studie die bereits beschriebenen Daten der lokalen Tumorausbreitung und der auffälligen Ungleichheit der histologischen Subklassen in den beiden Behandlungsarmen auffielen, wurde diese Datenlage einer Post-hoc-Analyse unterzogen. Die Analyse des Hauptzielparameters Überleben bezogen auf die Gruppe der Patienten mit cT4-Tumorbefall zeigte zwar keine Signifikanz, die Tendenz der kürzeren Überlebenszeit bei cT4-Befall im Therapiearm ist in der Kaplan-Meier-Kurve jedoch deutlich erkennbar (s. Abbildung 7). Die Gruppe der Patienten mit einem cT4 – Tumor ist im Therapiearm deutlich größer (12 vs. 7 Patienten), sodass die schlechtere Prognose der lokalen Tumorausbreitung hier in der Kaplan-Meier Kurve deutlich in Erscheinung tritt.

In der Analyse der Überlebenszeit für die Patientensubgruppen mit einer Tumorgöße < cT4 stellte sich das Bild umgekehrt dar. Wenn auch ohne Signifikanz (Long-Rank-Test $p = 0,438$), so zeigt die Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier doch (s. Abbildung 8), dass die Überlebenszeiten zugunsten des Therapiearms verschoben waren.

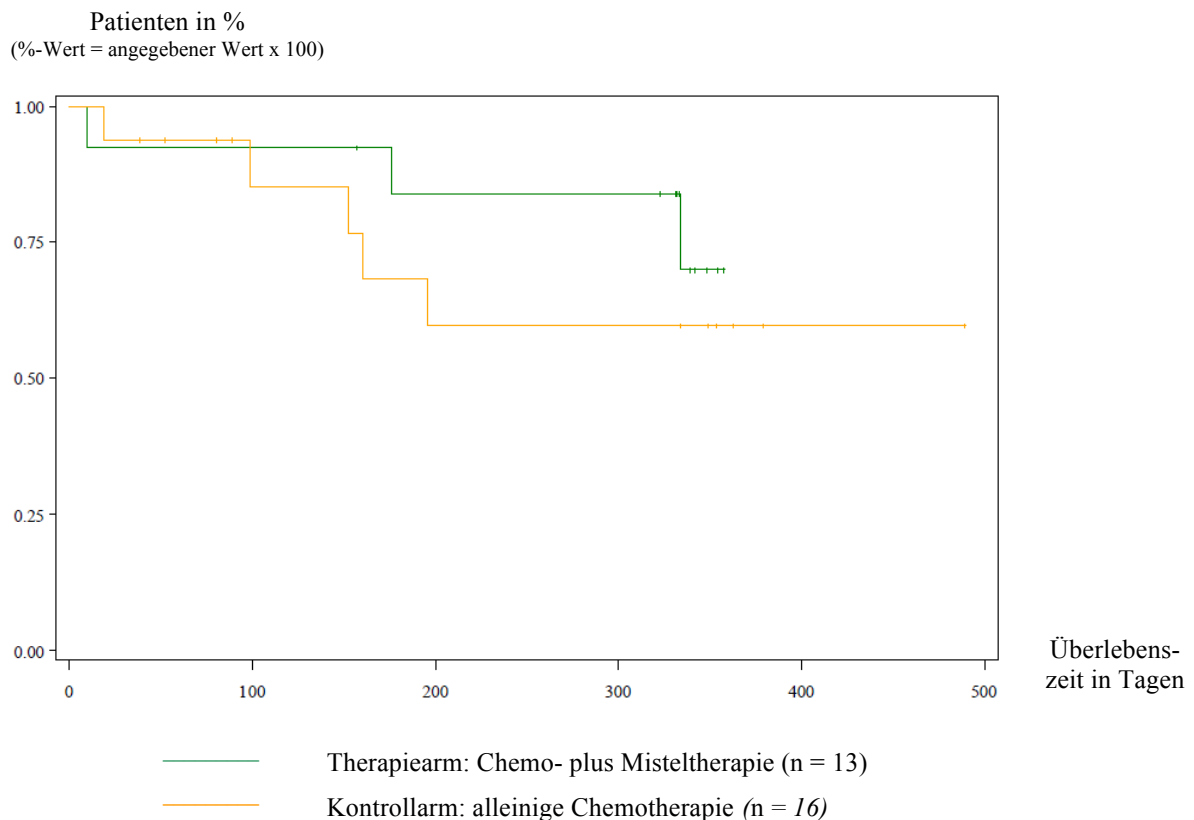


Abbildung 8: ÜBERLEBENSZEITKRUE NACH KAPLAN-MEIER GRUPPIERT NACH DER SUBGRUPPE DER TUMORGRÖÙE < CT4

Der Trend in dieser Gruppe war stärker als in der Gesamtgruppe, dies belegen folgende Ergebnisse: quartiles Überleben 334 Tage (ausschließlich <-cT4-Erkrankte der Therapiegruppe) statt 259 Tage (alle Patienten der Therapiegruppe) und 169 Tage (ausschließlich <-cT4-Erkrankte der Kontrollgruppe) statt 170 Tage (alle Patienten der Kontrollgruppe).

Bei der Analyse der Tumorhistologie ergab sich ein überraschend heterogenes Ergebnis der Subgruppenanalyse: Die Überlebenszeitkurven der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom

waren vollständig unterschiedlich. Während diese Patienten der Therapiegruppe eine ähnliche Überlebenszeitkurve wie Patienten mit einem Adenokarzinom aufwiesen, zeigten die Verläufe der Kontrollgruppe bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom die mit Abstand längsten Überlebensverläufe auf. Bei den Patienten mit Adenokarzinom bzw. mittelgroßzelligem Karzinom fanden sich hingegen die kürzesten Überlebenszeiten innerhalb der Kontrollgruppe (s. Abbildung 9). Es ist dabei jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei der Patientengruppe Plattenepithelkarzinom der Kontrollpatienten lediglich um 4 Patienten handelt, die Aussagekraft ist damit sehr gering.

Patienten in %
 (%-Wert = angegebener Wert x 100)

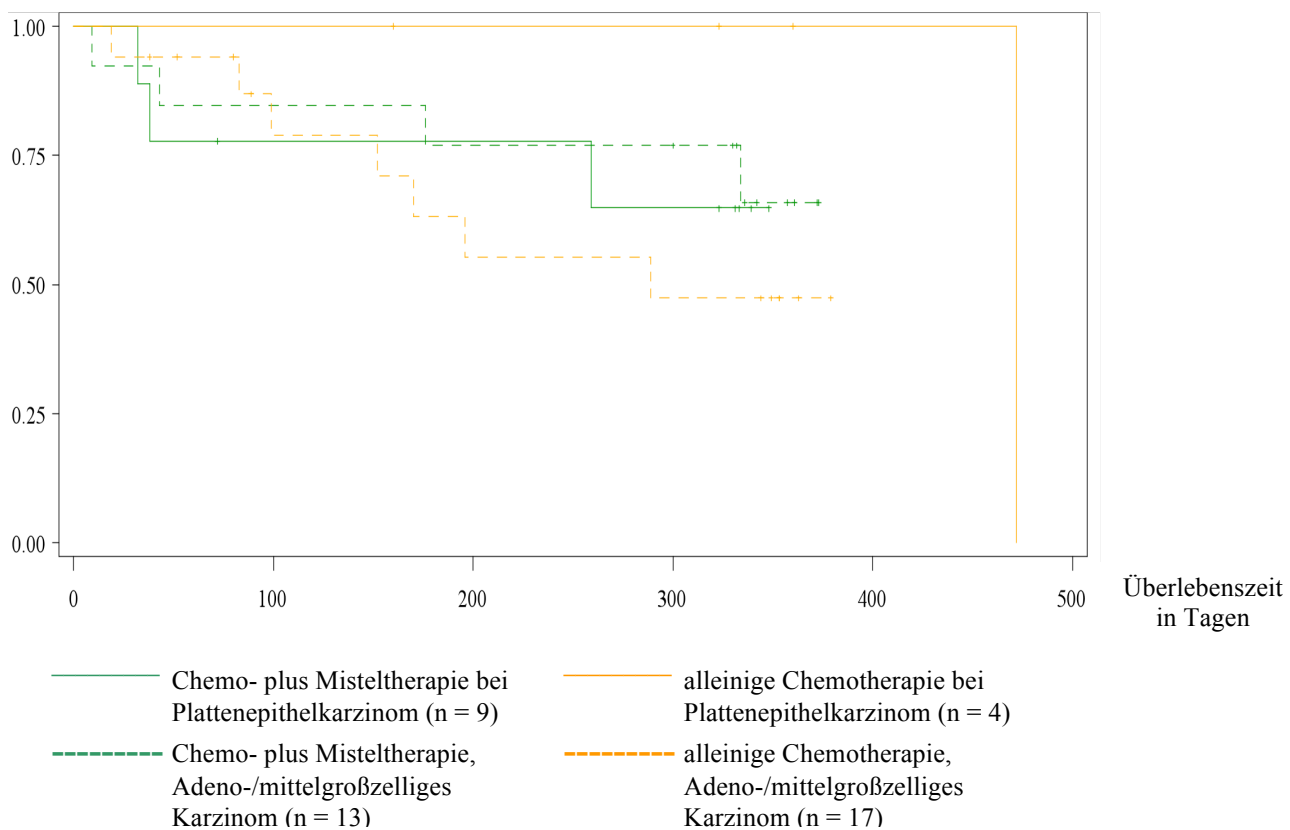


Abbildung 9: ÜBERLEBENSZEITKURVE NACH KAPLAN-MEIER GRUPPIERT NACH RANDOMISIERTEN STUDIENARMEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES TUMORZELLTYP

FRÜHE TODESFÄLLE

In der Analyse der Vergleichsgruppen fiel eine Häufung früher Todesfälle in der Therapiegruppe auf. In einer Post-hoc-Analyse wurden frühe Todesfälle der Studienpatienten erfasst, ein früher Todesfall wurde wie folgt definiert: *Ein früher Todesfall bedeutet das Versterben der an einem NSCLC erkrankten Patienten innerhalb der ersten 50 Tage nach Studienbeginn.* Auf Basis dieser Definition zeigte sich, dass in der Therapiegruppe 5 Patienten (die Patienten 04, 07, 09, 14, 49) innerhalb der ersten 50 Tage der Studienlaufzeit verstarben, hingegen im Kontrollarm kein Patient.

Im Gegensatz zu den frühen Todesfällen verstarben in der nachfolgenden Beobachtungsphase (Todesfälle nach mehr als 50 Tagen nach Studienbeginn) in der Therapiegruppe 3 Patienten, in der Kontrollgruppe 8 Patienten.

Zur besseren Bewertung des auffälligen Sachverhaltes der frühen Todesfälle wurden die 5 frühverstorbenen Patienten der Therapiegruppe retrospektiv einer kasuistischen Analyse unterzogen:

Patient 04-448-JB, geb. 1944, männlich

ÜBERLEBENSZEIT AB SCREENING	20 Tage
MISTELTHERAPIEDOSIS	1 Woche gemäß Therapieschema (s. Tabelle 5)
TUMORFORMEL	cT4 (10 cm re Unterlappen), cNx, cM1 (Nebenniere, Pleura), NSCLC ohne Differenzierung
KRANKHEITSVERLAUF	stationäre Aufnahme 6 Tage nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus mit Nachweis eines Pleuraempyems, Therapie mit Spül drainage und Antibiotika, initial Leukopenie von 3,1/nl, Ausbildung einer Sepsis mit Leukozytose bis 23/nl und CRP von 36 mg/dl, Nachweis von Streptokokkus intermedius aus dem Pleuraempyem
EPIKRITISCHE BEWERTUNG	nach 1. Chemotherapie-Zyklus Ausbildung eines Empyems, die Dosis der Misteltherapie lag bei 0,1 mg in der frühen Eskalationsphase. Ein Zusammenhang zwischen der Empyemausbildung und der Immunsuppression nach 9-tägiger Chemotherapie vor Diagnose des Empyems erscheint wahrscheinlich. Laborkontrollen vor Chemotherapien zeigten keine Leukopenie oder andere Einschränkungen der Chemotherapiefähigkeit. Der Stellenwert der Misteltherapie ist nicht beurteilbar, da keine weiteren immunologischen Daten vorliegen – ein Zusammenhang zwischen der Viscumtherapie und dem Krankheitsverlauf erscheint jedoch vor dem Hintergrund der sonstigen Erfahrungen in der frühen Mistelinduktionsphase unwahrscheinlich.

Patient 07-407-RS, geb. 1940, weiblich

ÜBERLEBENSZEIT AB SCREENING	38 Tage
MISTELTHERAPIEDOSIS	3 Wochen gemäß Therapieschema (s. Tabelle 5)
TUMORFORMEL	cT4, cN1, cM1 (Nebenniere, Lunge, Leber), Plattenepithelkarzinom
KRANKHEITSVERLAUF	Tumor 5,5 cm im linken Hilus in das Mediastinum einwachsend mit hochgradiger Kompression des Oberlappenbronchus und des rechten Hauptbronchus sowie der A. pulmonalis re. Bronchoskopisch wurde bereits vor Visite 1 eine retrostenotische Pneumonie beschrieben. Klinisch lag eine Belastungsdyspnoe vor. Es wurden 2 Chemotherapie-Zyklen durchgeführt, bereits während des 1. Zyklus deutliche Verschlechterung des AZ mit Übelkeit, 3 Tage nach Entlassung im Anschluss an 2. Chemotherapie-Zyklus erneute Aufnahme im benachbarten Krankenhaus, dort verstarb die Patientin nach 6 Tagen.
EPIKRITISCHE BEWERTUNG	bei Aufnahme zum 2. Chemotherapie-Zyklus keine laborchemisch erkennbare Verschlechterung, Entzündungszeichen waren nicht erhöht. Der Primärtumor hatte sich im röntgenologischen Befund jedoch gut zurückgebildet. Eine partielle Response kann vermutet werden. Als Begleiterkrankungen lagen ein Diabetes mellitus und eine COPD vor,

im Behandlungsverlauf kam es zu einer Hypoglykämie.

Der Stellenwert der Misteltherapie ist nicht beurteilbar, da keine weiteren immunologischen Daten vorliegen – ein Zusammenhang zwischen der Viscumtherapie und dem Krankheitsverlauf erscheint jedoch vor dem Hintergrund der sonstigen Erfahrungen in der frühen Mistelinduktionsphase unwahrscheinlich.

Patient 09-456-YB, geb. 1945, männlich

ÜBERLEBENSZEIT AB 32 Tage

SCREENING

MISTELTHERAPIEDOSIS 3 Wochen gemäß Therapieschema (s. Tabelle 5)

TUMORFORMEL

cT4 (Hauptkarina), cN2, cM1 (Perikard, Pleura, Knochen), Adenokarzinom

KRANKHEITSVERLAUF

im Screening normale Leukozytenzahl, jedoch Entzündungszeichen, nach Chemotherapie Verschlechterung des AZ noch während des stationären Aufenthalts, Leukopenie von 1,8 /nl, Abbruch sowohl der Therapie als auch der Studienteilnahme nach ca. 3 Wochen wegen Hämoptysen bei bekannter Tumorinvasion in die Hauptkarina und das Perikard, Pleuraergüsse bds., Talkum-Slurry-Pleurodese re und wiederholte Entlastungspunktionen re, Subclaviathrombose li, Tachyarrhythmia absoluta mit Frequenzen bis 180/min bei cT4-Tumor und erhöhtem Entzündungslabor, Entlassung mit Home-care-Versorgung in den Kreis der Familie ca. 1 Woche vor dem Versterben des Patienten.

EPIKRITISCHE
BEWERTUNG

Der Patient wurde bereits in einem stark fortgeschrittenen Tumorstatus aus einem anderen Krankenhaus zur Therapie im Rahmen der Studie verlegt. Die Verschlechterung mit Hämoptysen, symptomatischen Pleuraergüssen sowie die klinische Verschlechterung mit Tachyarrhythmia absoluta bei Perikard- und Pleurakarzinose waren die Prognose-bestimmenden Faktoren des schnell progredientem Krankheitsverlaufs. Gleichwohl war eine Leukopenie post-chemotherapeutisch – ohne Ausbildung neutropenischer Komplikationen – zu verzeichnen.

Der Stellenwert der Misteltherapie ist nicht beurteilbar, da keine weiteren immunologischen Daten vorliegen – ein Zusammenhang zwischen der Viscumtherapie und dem Krankheitsverlauf erscheint jedoch vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen onkologischen Erkrankung klinisch unwahrscheinlich.

Patient 14-490-JM, geb.: 1939 männlich

ÜBERLEBENSZEIT AB 32 Tage

SCREENING

MISTELTHERAPIEDOSIS 3 Wochen gemäß Therapieschema (s. Tabelle 5)

TUMORFORMEL

cT2 (li UL), cN2, cM1 (Hepar), Adenokarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung

KRANKHEITSVERLAUF

nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus Ausbildung eines akuten Koronarsyndroms bei fortgeschrittener Dreifäßerkrankung (Koronarangiographie), 2 Wochen nach Entlassung erfolgte Wiederaufnahme im protrahiertem kardiogenen Schock, Verschluss der med RIVA, prox RCA und prox RCX sowie Stenting des Hauptstamms. Der Patient verstarb im kardiogenen Schock nach 6-tägiger Therapie.

EPIKRITISCHE
BEWERTUNG

lediglich 1 Chemotherapie-Zyklus und sehr kurze Therapiephase mit Mistel, letale Komplikation durch vaskuläre Komorbidität. Als Begleiterkrankungen waren sowohl eine pAVK als auch eine COPD bekannt.

Der Stellenwert der Misteltherapie ist nicht beurteilbar, da keine weiteren immunologischen Daten vorliegen – ein Zusammenhang zwischen der Viscumtherapie und dem Krankheitsverlauf erscheint jedoch vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen onkologischen Erkrankung klinisch unwahrscheinlich.

Patient 49-471-GK, geb. 1932, männlich

ÜBERLEBENSZEIT AB SCREENING	9 Tage
MISTELTHERAPIEDOSIS	1 Woche gemäß Therapieschema (s. Tabelle 5)
TUMORFORMEL	pT1, G3, pN2, L1, R0, cM1 (Leber, Nebennieren, Knochen), Adenokarzinom
KRANKHEITSVERLAUF	Z.n. atypischer Keilresektion des re Oberlappens, Z.n. hämorrhagischem Schock nach postoperativer Massenblutung. Nach 2 Monaten erfolgte die Übernahme aus einem anderen Krankenhaus sowie der postoperative Studieneinschluss. Stationäre Durchführung einer antimikrobiellen Therapie wegen eines bronchialen Infekts, Entlassung. Danach Beginn mit 1. Chemotherapie-Zyklus und Misteltherapie für ca. 1 Woche. Der Patient verstarb überraschend im häuslichen Umfeld, die Ursache ist nicht bekannt. Als Begleiterkrankungen waren eine arterielle Hypertonie und ein Prostatakarzinom (11/04) mit Z.n. Radiochemotherapie bekannt.
EPIKRITISCHE BEWERTUNG	Der Stellenwert der Misteltherapie ist nicht beurteilbar, da keine weiteren immunologischen Daten vorliegen – ein Zusammenhang zwischen der Viscumtherapie mit dem Krankheitsverlauf erscheint jedoch vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen onkologischen Erkrankung klinisch unwahrscheinlich.

4.3 Ergebnisse zur Erhebung der Nebenzielparameter

Die Auswertungsergebnisse der Nebenzielparameter der Phönix-1-Studie wurden für die vorgelegte Dissertation auf die wesentlichen Aussagen zur Tumorentwicklung, zum progressionsfreien Überleben, zur Lebensqualität und zur Verträglichkeit der Chemotherapie begrenzt. Für die Ergebnisse der Lebensqualitätbestimmung wurden die Daten der Auswertung der EORTC-QLQ-30- und EORTC-QLQ-LC-13-Fragebögen zugrunde gelegt.

4.3.1 Tumorremission, Tumorentwicklung und progressionsfreies Überleben

Der Remissionsstatus wurde im Ablauf der Studie nach 4 und 6 Chemotherapie-Zyklen sowie nach 44 Wochen (gemäß Flow chart zur Studienvsiste 12 / 18 und 23) erhoben und im Gruppenvergleich dargestellt. Die Ergebnisse sind im Gruppenvergleich statistisch unauffällig, exemplarisch werden die Ergebnisse zur Visite 6 dargestellt (s. Tabelle 8).

Tumorstatus zur Visiste Nr. 6	Therapiearm (Chemo- und Misteltheapie)	Kontrollarm (alleinige Chemotherapie)	TOTAL
ohne Beurteilung	Anzahl = 4	Anzahl = 6	Anzahl = 10
(1) komplette Remission	0	5,6 % (Anzahl = 1)	2,6 % (Anzahl = 1)
(2) partielle Remission	23,8 % (Anzahl = 5)	33,3 % (Anzahl = 6)	28,2 % (Anzahl = 11)
(3) no change	38,1 % (Anzahl = 8)	33,3 % (Anzahl = 6)	35,9 % (Anzahl = 14)
(4) Progress / Tod	38,1 % (Anzahl = 8)	27,8 % (Anzahl = 5)	33,3 % (Anzahl = 13)

Tabelle 8: TUMORSTATUS ZUR VISITE 6

Die statistische Analyse im exakten Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test ergab $p = 0,351$ nach 6 Chemotherapiezyklen. Auch für den Remissionsstatus im zeitlichen Verlauf konnten keine statistisch auffälligen Unterschiede im Gruppenvergleich festgestellt werden. In einer Modellschätzung wurde zusätzlich noch die statistische Analyse des Parameters Remissions-Status mit einem verallgemeinerten linearen gemischten Modell berechnet. Berücksichtigt wurden sowohl fixe Faktoren: Behandlung, Visite als auch die Messwiederholung. Zum Studienabschluss ergab sich ein Wert von $p = 0,476$. In der Analyse über alle 3 Zeitpunkte (nach 4 bzw. 6 Chemotherapiezyklen und zum Studienabschluss) fiel der p-Wert $0,1048$ zuungunsten der Therapiegruppe aus.

Die Analyse spiegelt die frühen Todesfälle in der Therapiegruppe wieder, da Todesfälle und Tumorprogress in dieser Analyse zu einer Kategorie zusammengefasst wurden.

Alle Analysen ergaben keine statistische Auffälligkeit für die Tumorremission im Gruppenvergleich. Insbesondere wurde in der Studie kein Hinweis für eine komplette Tumorremission unter Misteltherapie gefunden, in der Kontrollgruppe erreichte 1 Patient eine Vollremission (s. Tabelle 8).

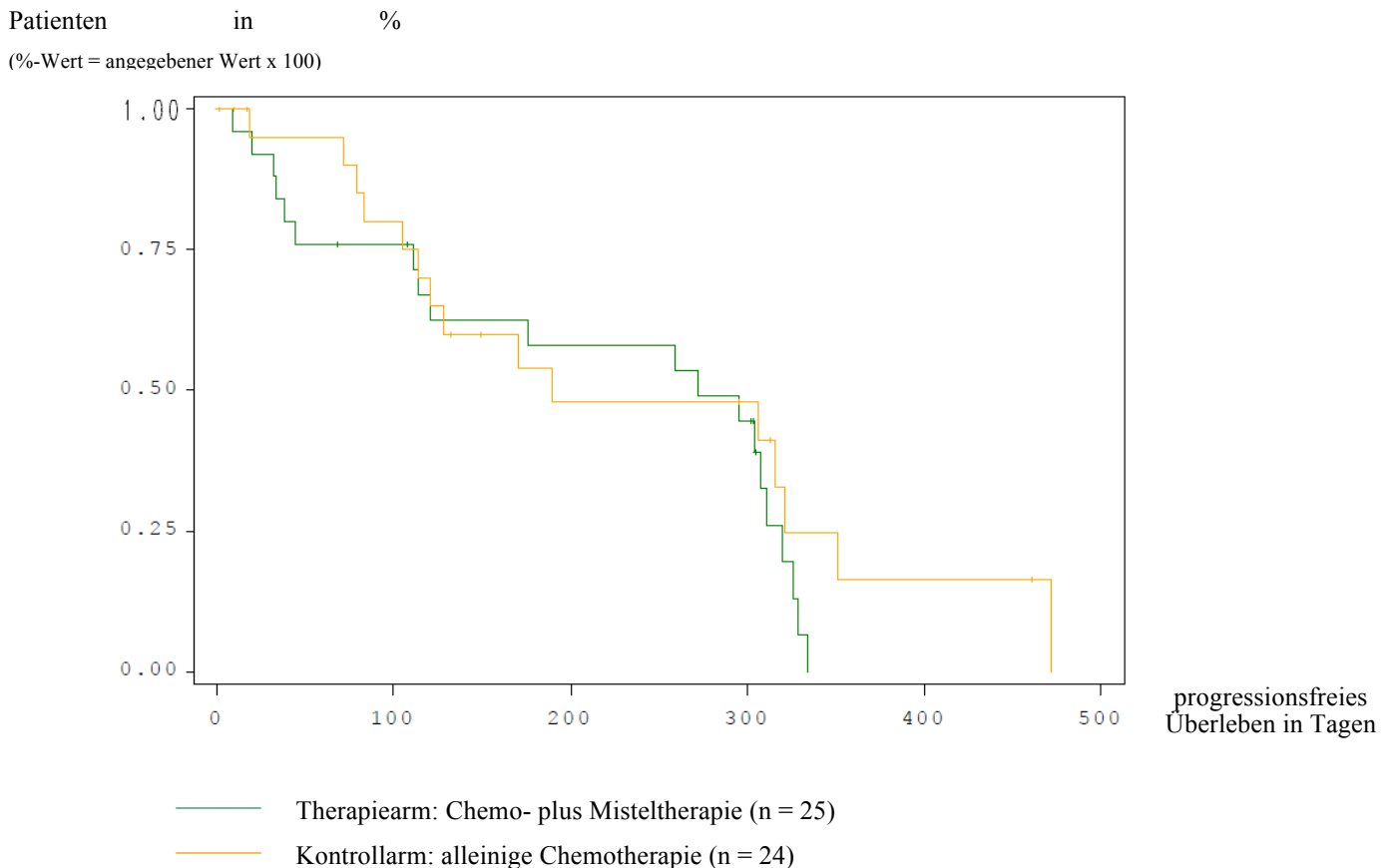


Abbildung 10: ÜBERLEBENSZEITKURVE NACH KAPLAN-MEIER GRUPPIERT NACH RANDOMISIERTEN STUDIENARMEN UND PROGRESSIONSFREIEM INTERVALL

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens unter Therapie ergibt im Gruppenvergleich – ähnlich der des Hauptzielparameters Überleben – keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

„Das progressionsfreie Intervall (3. Sekundärparameter) wurde analog zum Hauptzielparameter mit verschiedenen nichtparametrischen Tests ausgewertet. Die Analysen zeigen keine Beeinflussung durch die Misteltherapie (p = 0,28 Log-Rank-Test, p = 0,58 Wilcoxon-Rang-Test, p = 0,14 Fleming-Harrington-Test, p = 0,56 Renyi-Type-Log-Rank-Test).“^[164, S. 786]

Die zum progressionsfreien Intervall erhobenen Daten wurden statistisch ausgewertet. Der Tumorstatus wurde als ordinalskalierter Parameter mit den Ausprägungen *komplette Remission (1) < partielle Remission (2) < no change (3) < Progression / Tod (4)* analysiert. In der getrennten Analyse der einzelnen Erhebungszeitpunkte war der Einfluss der Mistelbehandlung statistisch unauffällig (Visite 4: p = 0,22, Visite 6: p = 0,35, Abschlussvisite: p = 0,48), die Richtung der Beeinflussung war jedoch in keinem Fall die erwünschte und in der Analyse aller Zeitpunkte insgesamt erreichte der Behandlungseinfluss sogar einen p-Wert von 0,105. Exemplarisch wurden hier die Ergebnisse der ITT-Analyse gruppiert nach den Studienarmen und der Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier dargestellt (s. Abbildung 10). Dabei wurde ersichtlich, dass bei 5 Patienten der Therapiegruppe und 9 Patienten der Kontrollgruppe kein Progress vorlag bzw. diese nicht verstorben waren (in Tabelle 9 als *zensiert* bezeichnet). Die Differenzen wurden im

Gruppenvergleich bis zum Krankheitsprogress für das 1. Quartil, den Median und das 3. Quartil berechnet (Wert des Log-Rank-Tests $p = 0,284$, s. Tabelle 9).

Studienarm	Anzahl Patienten	Ereignisse	zensiert	1. Quartil Q1 = 25 %	Median Q2 = 50 %	3. Quartil Q3 = 75 %	95 %-KI Q1	95 %-KI Median	95 %-KI Q3
Therapiearm (Chemo- plus Misteltherapie)	25	80,00 % (n = 20)	20,00 % (n = 5)	111	272	320	[34,259]	[114,311]	[295,329]
Kontrollarm (alleinige Chemotherapie)	24	62,50 % (n = 15)	37,50 % (n = 9)	109,5	190	321	[79,190]	[114,321]	[306,472]

Tabelle 9: KAPLAN-MEIER-KURVE FÜR DAS PROGRESSIONSFREIE ÜBERLEBEN GRUPPIERT NACH STUDIENARMEN

Eine statistische Auffälligkeit bezüglich eines Vorteils des progressionsfreien Überlebens im Gruppenvergleich konnte mit keinem im Analyseplan benannten Test ermittelt werden. Insbesondere wurde in der Studie kein Hinweis für ein längeres progressionsfreies Überleben unter Misteltherapie gefunden.

4.3.2 Lebensqualität

Für die Ergebnisse der Auswertung der EORTC-QLQ-30- und EORTC-QLQ-LC-13-Fragebögen wurden gemäß Analyseplan die Daten der Modellschätzung des Misteleinflusses auf die einzelnen Scores der Lebensqualität im gemischten linearen Modell unter Berücksichtigung des jeweiligen Behandlungsarms, der unterschiedlichen Visitezeitpunkte, der jeweils erhobenen Messwiederholung und dem Baselinestatus durchgeführt. Die Bögen zur Messung der Lebensqualität wurden gemäß dem Studienprotokoll zu vier Messpunkten im Studienverlauf vom Patienten selbstständig ausgefüllt und dem Studienarzt ausgehändigt. Die Zeitpunkte waren: 1. Der Screeningzeitpunkt, jeweils nach Abschluss des dritten Zyklus (Tag 44) und des sechsten (Tag 107) Zyklus der Chemotherapie und zum Studienabschluss am Tag 301 (siehe Flow Chart des Prüfplans Tabelle 3, S. 20). Der Datenrücklauf (Missing data) war im späteren Abschnitt der Studientage deutlich geringer als zum Screeningzeitpunkt, was zum Großteil ein systematischer Datenverlust ist, der durch die Todesfälle im Studienablauf erklärt ist. Zusätzlich lag ein Datenverlust aus unbekanntem Grund vor. Im Wesentlichen war dies durch fehlenden Rücklauf der ausgegebenen Bögen bedingt. Nähere Analysen hierzu finden sich im Biometrischen Bericht^[164]. Berücksichtigt wurden fixe Faktoren: Behandlung, Visite sowie die Messwiederholung als kontinuierliche Einflussgröße: BL QLQ-C30 GLOBAL-HEALTH-STATUS / QOL. Im Ergebnis konnte die jeweilige Analyse keinen Einfluss der Misteltherapie adjustiert auf die Faktoren der Lebensqualität zeigen.

Die Darstellung der Ergebnisse wurde auf die Summenscores der jeweiligen Items der gemessenen Lebensqualität begrenzt, da in allen durchgeführten Modellschätzungen gemäß dem Analyseplan keine statistisch signifikanten Aussagen für Effekt der Misteltherapie ermittelt wurden. Die Übersicht über die 15 Summenscores des EORTC-QLQ-C30-Bogens und die 10 Summenscores des EORTC-QLQ-LC-13-Bogens zeigen, dass – mit einer Ausnahme – kein Score im Gruppenvergleich zwischen Therapie- und Kontrollarm signifikant differiert. Die Darstellung des Behandlungseinflusses für die übergreifend repräsentative Variable *Globale Gesundheit (Global Health)* belegt, dass der Unterschied zwischen Therapiearm und Kontrollarm nahezu 0 ist (Tabelle 10, Abbildung 11).

Studienarm	Visite	Anz. Pat.	Anz. Werte	Mittel	Std.-Abw.	Min.	Q1	Median	Q3	Max.
Therapiearm (Chemo- plus Misteltherapie)	V0(BL)	25	24	58,68	15,826	25	50	58,33	66,67	100
	V3	25	12	56,94	18,746	33,33	41,67	54,17	75	83,33
	V6	25	13	55,77	20,521	25	50	50	66,67	100
	V11(EX)	25	7	54,76	31,497	0	50	50	83,33	100
	TOTAL	25	56	57,14	19,425	0	50	50	66,67	100
Kontrollarm (alleinige Chemotherapie)	V0(BL)	24	20	58,33	23,57	16,67	33,33	66,67	79,17	91,67
	V3	24	15	52,22	32,954	0	33,33	50	83,33	100
	V6	24	11	52,27	18,668	33,33	33,33	50	66,67	91,67
	V11(EX)	24	3	80,56	4,811	75	75	83,33	83,33	83,33
	TOTAL	24	49	56,46	25,644	0	33,33	66,67	83,33	100

Tabelle 10: STATISTISCHE WERTE FÜR QLQ-C30 GLOBALE GESUNDHEIT (GLOBAL-HEALTH-STATUS)

Die Beurteilung der im Modell verwendeten festen Faktoren zeigt keinen signifikanten Einfluss (s. Tabelle 10).

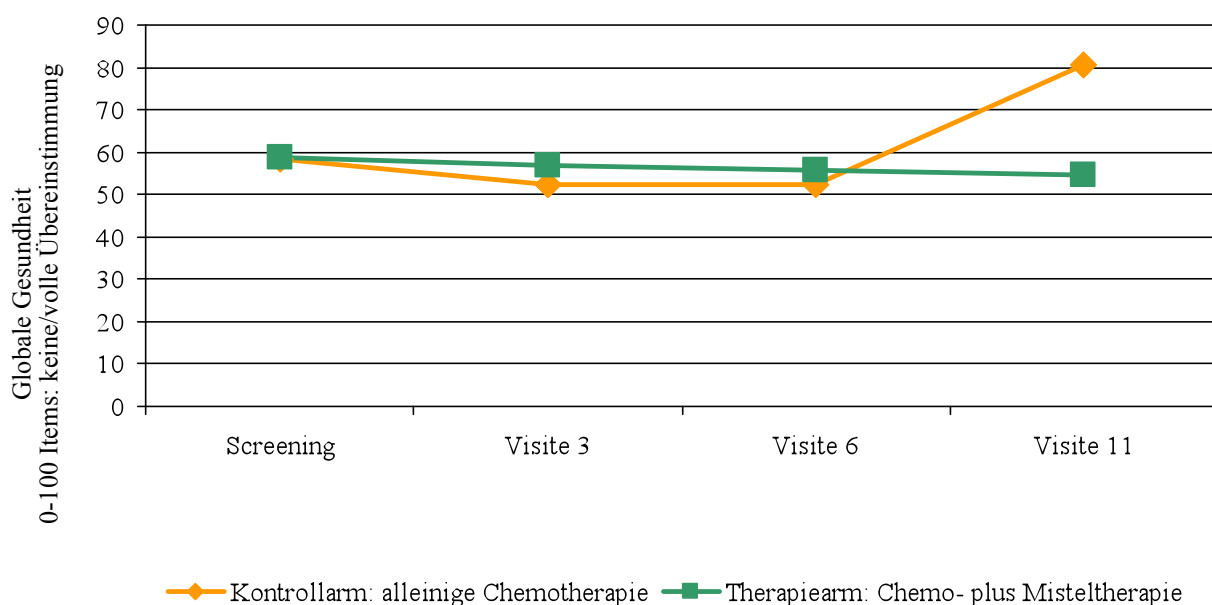


Abbildung 11: DIE SUMMENScores GLOBALES GESUNDHEITSGEFÜHL (GLOBAL HEALTH) DES EORTC-QLQ-C30-BOGENS IM STUDIENVERLAUF

Die Abbildungen 12 und 13 zeigen Zusammenfassungen der Aussagen zur Lebensqualität aus den EORTC QLQ C 30 und C13 Bögen. In Abbildung 12 sind die Aussagen zugunsten des Kontrollarms dargestellt, in Abbildung 13 solche zugunsten des Therapiearms. Der auffälligste EORTC-QLQ-C30-Lebensqualitätsparameter *Schmerzen* mit einem p-Wert von 0,116 zuungunsten des Therapiearms mit Integration von Sterbefällen als *worst case*. In der entsprechenden Missing-at-random-Analyse (MAR-Analyse), in die Sterbefälle als *missing values* eingehen, beträgt der p-Wert lediglich noch 0,20.

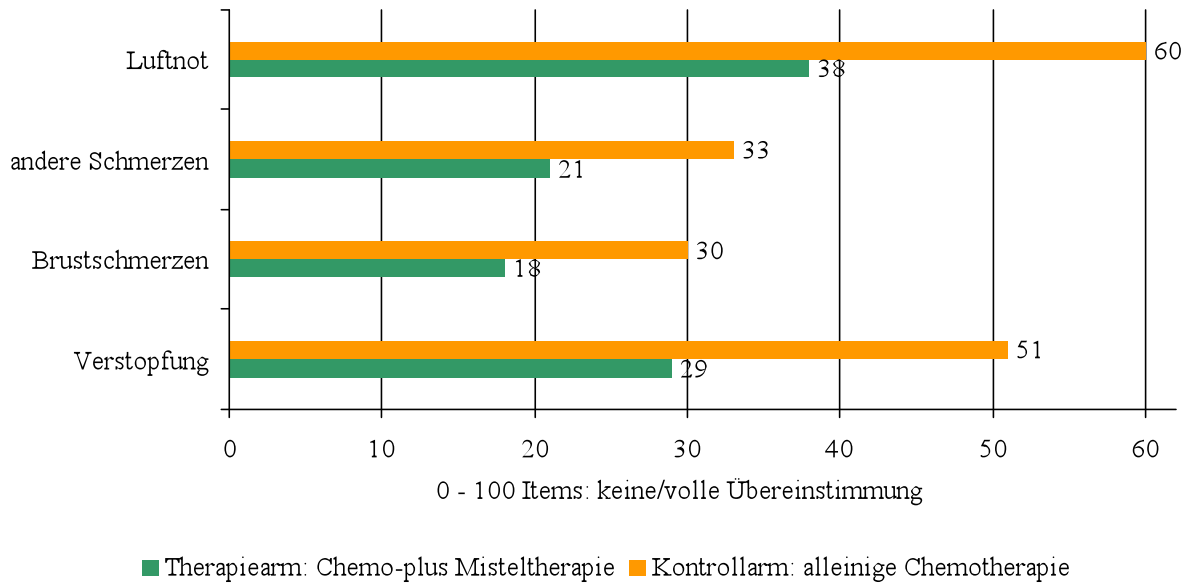


Abbildung 12: DIE SUMMENScores DES EORTC-QLQ BOGENS MIT AUSSAGEN ZUGUNSTEN DES THERAPIEARMS

Die Ergebnisse der gemessenen Lebensqualität (EORTC QLQ-LC 13) sind statistisch nicht auffällig. Die Summenscores der QLQ-C30-LC13 *Schmerzen in der Brust*, *andere Schmerzen* und *Luftnot* ergaben Werte zugunsten des Therapiearms. Bei der konkreteren Nachfrage *Hatten Sie Schmerzen in der Brust?* (QLQ-LC 13) ist der Einfluss der Mistelbehandlung signifikant zuungunsten des Therapiearms.

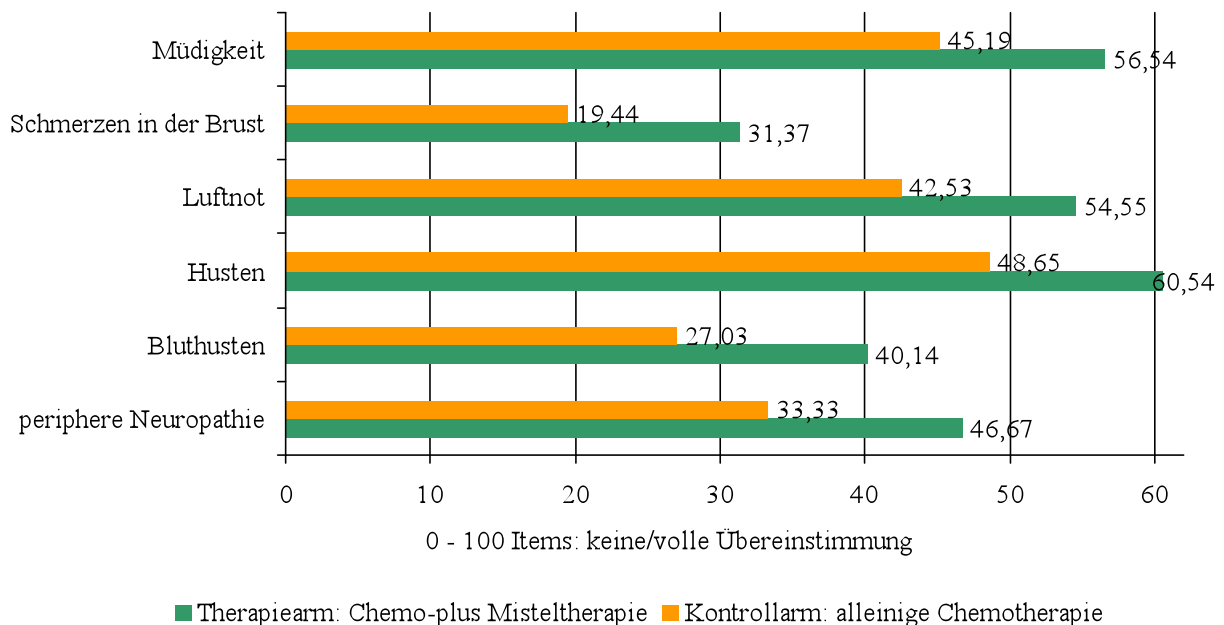


Abbildung 13: DIE SUMMENScores DES EORTC-QLQ BOGENS MIT AUSSAGEN ZUUNGUNSTEN DES THERAPIEARMS

Bezüglich aller anderen Aussagen der Lebensqualitätsbögen bleibt festzuhalten, dass sich weder zugunsten noch zuungunsten des Therapiearms signifikante Ergebnisse ergaben. Die dargestellten Gruppenunterschiede der Summenscores bleiben damit auf dem Boden der Zufälligkeit.

4.3.3 Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen

Während der Chemotherapie wurden gemäß dem Studienprotokoll die Nebenwirkungen erfasst. Im Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den erfassten Parametern Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Schmerzen, Neuropathie, Infektionen, Fieber, Herzfunktionsstörungen, Herzrhythmusstörungen und Hautveränderungen (s. Tabelle 11).

Arm	Appetitlosigkeit (Patienten in %)	Übelkeit (Patienten in %)	Erbrechen (Patienten in %)	Diarrhoe (Patienten in %)	Stomatitis (Patienten in %)	Schmerzen (Patienten in %)
Therapiearm (Chemo- plus Misteltherapie)	keine: 79 leicht: 8 mäßig: 13	keine: 100	kein: 100	keine:100	keine: 100	keine: 63 leichte: 21 mäßige: 17
Kontrollarm (alleinige Chemotherapie)	keine: 70 leicht: 26 mäßig: 4	keine: 96 leichte: 4	kein: 96 leichtes: 4	keine:100	keine: 100	keine: 78 leichte: 4 mäßige: 9 schwere: 9

Arm	Neuropathie (Patienten in %)	Infektionen (Patienten in %)	Fieber (Patienten in %)	Herzfunktions- störungen (Patienten in %)	Herzrhythmus- störungen (Patienten in %)	Haut- veränderungen (Patienten in %)
Therapiearm (Chemo- plus Misteltherapie)	keine: 92 leichte: 4 mäßige: 4	keine: 100	kein: 96 leichtes: 4	normal: 90 leicht: 5 schwer: 5	keine: 91 leichte: 5 mäßige: 5	keine: 96 leichte: 4
Kontrollarm (alleinige Chemotherapie)	keine: 100	keine: 96 schwere: 4	kein: 100	normal: 95 leicht: 5	keine: 96 mäßige: 4	keine: 100

Tabelle 11: ÜBERSICHT ÜBER DIE NEBENWIRKUNGEN DER CHEMOTHERAPIE

Bei der Analyse schwerer Chemotherapie-bedingter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (sUEs) zeigten sich im Gruppenvergleich statistisch signifikante Unterschiede. In beiden Behandlungsgruppen wurden jeweils 37 sUEs dokumentiert, in der Therapiegruppe traten die Chemotherapie-bedingten sUEs deutlich seltener auf, wobei in beiden Gruppen keine Unterschiede in der Anzahl der gegebenen Chemotherapiezyklen vorlagen. Der Unterschied ist mit 6 sUEs in der Therapiegruppe und 17 in der Kontrollgruppe mit $p = 0,034$ signifikant.

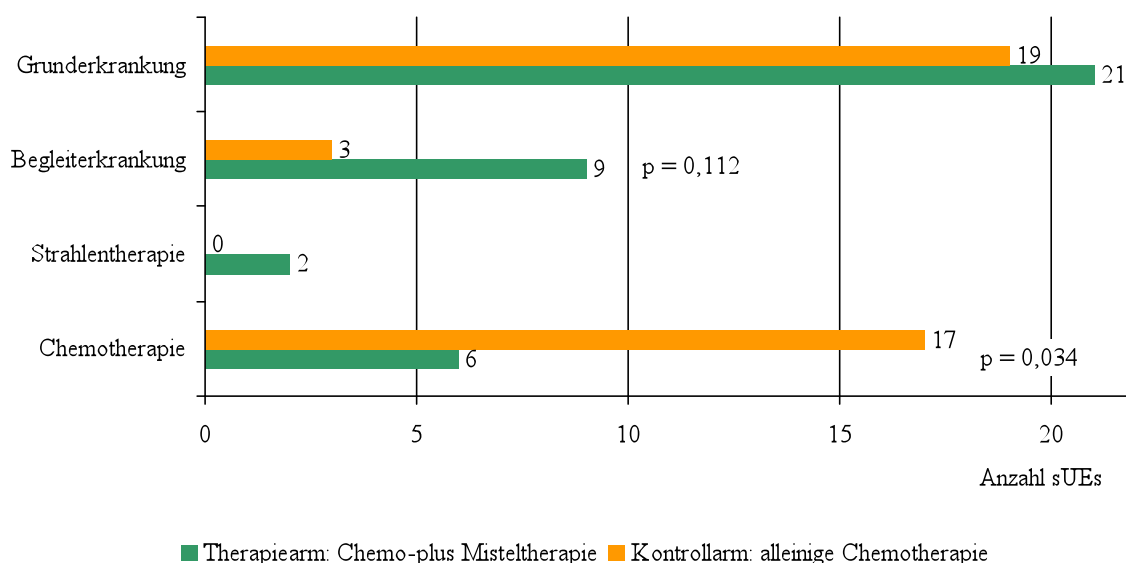


Abbildung 14: HÄUFIGKEIT DER CHEMOTHERAPIE-BEZOGENEN sUEs

Auffällig ist auch, dass in der Therapiegruppe vermehrt sUEs durch Begleiterkrankungen verursacht wurden (9 sUEs in der Therapiegruppe und lediglich 3 sUE in der Kontrollgruppe). Der Unterschied ist ebenfalls statistisch auffällig ($p = 0,112$) (s. Abbildung 14).

5 Diskussion

5.1 Warum eine randomisierte klinische Studie zur Misteltherapie beim fortgeschrittenen NSCLC?

Die vorliegende Arbeit ist ein Ergebnis des durchgeführten Projektes einer *randomisierten, offenen Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und zur Abschätzung der Wirksamkeit von Viscum-album-Extrakt in der palliativen, additiven Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms*. Sie reiht sich in die nunmehr über dreißigjährige Forschung zur Misteltherapie beim Bronchialkarzinom ein.

Der österreichische Thoraxchirurg *G. Salzer* untersuchte als erster in mehreren prospektiven Studien systematisch die Effekte der Misteltherapie beim Bronchialkarzinom. Über einen Zeitraum von 50 Jahren führte die Ärztin *Ita Wegman* auf Grundlage der Empfehlung *Rudolf Steiners* (1861 -1925, Begründer der Anthroposophie) die Mistel in die Krebsbehandlung ein, allerdings gab es keine systematischen Überprüfungen der Therapie des Bronchialkarzinoms vor den Arbeiten von Salzer. Zunächst lagen nur wenige Publikationen von Einzelfallbehandlungen und eine retrospektive Fallserie mit überraschenden Überlebenszeitberichten von Patienten mit Bronchialkarzinom unter Misteltherapie vor ^[122-126]. Salzer begann – für einen Thoraxchirurgen naheliegenderweise – die Therapieforschung an operierten Patienten, die er einer adjuvanten Therapie mit einem Iscadorpräparat zuführte: Salzer und Havelec (1978)^[128] behandelten erstmals im Rahmen einer offenen, nicht-randomisierten Studie 37 Patienten mit einem Bronchialkarzinom im postoperativen Stadium (ohne Angabe des histologischen Typs) über 6 Jahre mit Iscador und verglichen die Überlebensrate mit der von 40 Patienten mit gleicher Diagnose ohne Iscadormedikation. Dabei erfolgte die Behandlungszuordnung zufällig durch die postoperative Überweisung der Patienten auf unterschiedliche internistische Abteilungen, deren therapeutische Konzeptionen bezüglich einer Misteltherapie entweder *offen* oder *skeptisch* waren. Die Ergebnisse der prospektiven vergleichenden Fallserie zeigten, dass die Patienten unter Iscador-Therapie zum Teil signifikant länger überlebten als diejenigen in der Kontrollgruppe. Es wurden nach 1 Jahr Überlebensraten von 92 % vs. 48 %, nach 2 Jahren 78 % vs. 33 %, nach 3 Jahren 71 % vs. 20 % nach 4 Jahren 62 % vs. 18 %, nach 5 Jahren 41 % vs. 18 % und nach 6 Jahren 37 % vs. 15 % ($p = 0,01$) gemessen. Es ist unklar, ob neben der Misteltherapie eine andere adjuvante Therapie durchgeführt worden war. Ebenfalls ist unklar, ob das Prozedere der Patientenaufteilung in die Gruppen prognostisch neutral war, daher konnte diese Studie nicht als valide gewertet werden. Dementsprechend wurden die Ergebnisse dieser ersten, nicht-randomisierten Studie durch eine randomisierte Studie von Salzer (1987)¹²⁹ überprüft. Das Studiendesign sah 50 Patienten vor, es wurden jedoch lediglich 30 Patienten protokollgerecht behandelt: 26 Patienten, die im Stadium I und 4 Patienten, die im Stadium II erkrankt waren. Von den 26 im Stadium I erkrankten Patienten erhielten 12 Iscador (der Medianwert der Überlebenszeit betrug 117 Monate), 14 Patienten erhielten kein Iscador (hier betrug der Medianwert der Überlebenszeit 35 Monate). Eine Gesamtaussage zur Überlebenszeit in der Gegenüberstellung von Mistel- und Kontrollgruppe liegt nicht vor. Ebenfalls ist nicht nachvollziehbar, ob neben der Misteltherapie eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde und wie lange diese ggf. andauerte. Da unklar bleibt, warum so wenig Patienten protokollgerecht behandelt wurden und aufgrund zusätzlicher Unsicherheiten im Studiendesign konnten auch diese Ergebnisse nicht als valide gelten.

Schließlich konzipierte Salzer eine randomisierte Studie, in der NSCLC-Patienten im postoperativen Stadium zwei Gruppen zugeordnet wurden (Salzer et al. (1991)^[130]): Eine Gruppe erhielt eine Iscador-Therapie, die andere Gruppe erhielt keine weitere Therapie. Aufgrund von Rekrutierungsproblemen konnten von 500 geplanten Patienten insgesamt jedoch lediglich 218 Patienten randomisiert werden; es waren die Daten von 183 (87 Iscador- und 96 Kontrollpatienten)

auswertbar. Die Rezidivrate lag unter Iscadorgabe bei 50 %, ohne die Misteltherapie bei 55 %; im Medianwert der Überlebenszeit (33 vs. 31 Monate) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die erste Studie zur Misteltherapie am fortgeschrittenen Bronchialkarzinom publizierte Dold 1991. Dold et al.^[131] führten eine randomisierte, offene, „Placebo-“kontrollierte Studie zum Vergleich von Iscador und Polyerga (ein Oligopeptid zur Immunstimulation) in der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLCs durch. Als „Placebo“ wurde ein Multivitaminpräparat verwendet, die Behandlung war nicht verblindet. Von 408 aufgenommenen Patienten mussten 71 ausgeschlossen werden (u. a. 32 wegen eines definitiven Therapiewunsches). Schließlich wurden 114 Patienten mit Iscadorbehandlung, 110 Patienten mit Polyergabehandlung und 113 Patienten mit Placebobehandlung verglichen. Abgesehen vom subjektiven Befinden ($p = 0,018$ zugunsten der Misteltherapie) zeigte sich zwischen den mit Iscador behandelten Patienten und denjenigen, die mit dem Placebo behandelt wurden, kein statistisch signifikanter Unterschied, so lag der Medianwert der Überlebenszeit unter Iscadorgabe im Vergleich zu dem unter Placebogabe bei 9,1 vs. 7,6 Monaten ($p = 0,24$).

Kienle und Kiene (2003)^[127] weisen jedoch auf folgende Auffälligkeit in der Studie von Dold hin:

„In der Mistelgruppe kam es zu 4 kompletten Remissionen und 26 Teilremissionen, erstaunlicherweise zeigten darüber hinaus auch 3 der 105 Placebo-behandelten Patienten eine komplette Remission und 19 eine Teilremission. Spontanremissionen sind in diesem Ausmaß beim fortgeschrittenen NSCLC jedoch sehr ungewöhnlich, es erscheint wahrscheinlich, dass auch die Placebogruppe andere wirksame, in dieser Studie nicht systematisch abgefragte biologische Therapien erhielt. Dies würde für die Iscador-Therapie in dieser Studie ein falsch negatives Ergebnis nahe legen.“(S. 455)

Im Rahmen einer umfangreichen epidemiologischen Langzeituntersuchung mit insgesamt 10 226 Patienten führten Grossarth-Maticek et al.^[132,133] 2001 u. a. auch eine prospektive Matched-pair-Studie zur Iscador-Behandlung diverser Karzinome – darunter auch Bronchialkarzinome – durch. Insgesamt konnten 622 Patienten, die eine Iscador-Therapie erhielten, nach folgenden Kriterien mit Kontrollpatienten gematcht werden: Geschlecht, Alter, Diagnose, Jahr der Erstdiagnose, Stadium, Metastasierung, Rezidiv und bisherige Therapie. Beim NSCLC konnten entsprechend den weiten Matching-Kriterien (max. zwei geringere Abweichungen zugelassen) 109 Patientenpaare gebildet werden. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit NSCLC unter Iscador betrug 3,41 Jahre, ohne Iscadorgabe 2,78 Jahre ($p = 0,002$). Entsprechend den engen Kriterien (keine Abweichung zugelassen) wurden 52 Paare gebildet: Die mediane Überlebenszeit betrug 3,08 (Misteltherapie) vs. 2,6 Jahre (keine Misteltherapie) ($p = 0,05$). Differenzierte Angaben über Behandlungsdauer, Frequenz und Dosierung der behandelten NSCLC-Patienten liegen nicht vor. Inwiefern das Design einer solchen epidemiologischen Vergleichsstudie ausreichend valide Aussagen über die Effekte der Mistel in der Behandlung des Bronchialkarzinoms erbringen kann, wurde kontrovers diskutiert. Skeptikern erschien dieser Studienansatz für eine Wirksamkeitsbeurteilung nicht umfassend geeignet zu sein.

2004 publizierten Piao et al.^[134] die Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen, GCP-konformen Studie aus drei onkologischen Zentren in China (Beijing, Shenyang und Tianjin). Die Studie untersuchte den Einfluss der Misteltherapie auf die Lebensqualität unter Chemotherapie bei 233 Patienten mit drei unterschiedlichen Tumortypen (Mamma-Ca ($n = 68$), Ovarialkarzinom ($n = 71$) und NSCLC ($n = 94$)). Alle Patienten erhielten eine konventionelle Chemotherapie (hier die NSCLC-Therapie Vindesin / Cisplatin oder Mitomycin / Vindesin / Cisplatin). Darüber hinaus wurden sie begleitend entweder mit *Viscum album* l. (*Helixor A.*) (3 s.c.-Injektionen / Woche) in einer Dosierung von 1 bis 200 mg behandelt oder mit einem in China etablierten Phytopharmakon (*Lentinan*) (i.m.-Injektion / 4 mg tgl.), einem Polysaccharid aus Pilzen mit

nachgewiesener Immunstimulation und Tumorwirksamkeit. Die Behandlungsdauer mit Helixor bzw. Lentinan betrug durchschnittlich 6 Wochen, sie lag zwischen 1 Woche und 12 Wochen. Das Tumorstadium der behandelten NSCLC-Patienten wird nicht genau beschrieben. Es wird lediglich dargelegt, dass bei 31 NSCLC-Patienten der Tumor und/oder die Metastasen messbar waren, dies war bei 63 Patienten nicht der Fall. Die Verbesserung der Lebensqualität unter Misteltherapie war signifikant stärker ausgeprägt als die unter der Kontrolltherapie Lentinan. Der *Karnofsky-Index* (KPI) verbesserte sich bei 50 % der mit Mistel und bei 32 % der mit Lentinan therapierten Patienten (signifikanter Unterschied $p = 0,002$). Die Lebensqualität wurde mit dem *Functional Living Index-Cancer* (FLIC) und dem *Traditional Chinese Medicine Index* (TCMI) untersucht. Der TCM-Index verbesserte sich im Durchschnitt in der Misteltherapiegruppe um 1,2 und in der Kontrollgruppe um 0,2 (signifikanter Unterschied $p = 0,0007$, er betrifft Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Insomnie und Appetitlosigkeit). Die größten Verbesserungen zeigten sich bezüglich Müdigkeit, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit – gemessen im FLIC-Score: 9,0 Punkte in der Verumgruppe und 4,7 Punkte in der Kontrollgruppe (signifikanter Unterschied $p = 0,014$). Des Weiteren traten unter Misteltherapie signifikant weniger Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen auf. Übelkeit und Schmerzen besserten sich deutlich unter Misteltherapie. Die unerwünschten Ereignisse betragen 52 in der Mistelgruppe und 90 in der Lentinangruppe, davon waren 28 bzw. 77 Chemotherapie-bedingt und 5 bzw. 10 schwer.

Zusammenfassend kann 80 Jahre nach Einführung der Therapie und nach 30 Jahren systematischer Mistelforschung beim Bronchialkarzinom festgehalten werden:

- Eine breite Anwendung der Therapie in Europa und eine am Einzelfall beobachtete hohe Wirksamkeit stehen einer noch spärlichen wissenschaftlichen Evidenz gegenüber.
- Wenige dieser Einzelfälle sind publiziert.
- In den Studien von *Dold et al.* und *Piao et al.* wurde ein Einfluss der Misteltherapie sowohl auf die Lebensqualität als auch auf Chemotherapie-bedingte unerwünschte Wirkungen beobachtet.
- Die Ergebnisse von Salzer et al. (1978^[128] und 1987^[129]) zeigen einen Überlebensvorteil der Misteltherapie, sie erscheinen bezüglich der Gruppenzuteilung jedoch nicht valide. Dementsprechend sind die positiven Ergebnisse lediglich von geringerer Evidenz.
- Aufgrund der im Verhältnis zur Studienkonzeption zu geringen Teststärke der Untersuchung von Salzer et al. (1991)^[130] muss diese in Anbetracht der Rekrutierungsprobleme trotz der großen Patientenzahl als *underpowered* eingeschätzt werden, die fehlende Signifikanz für das Überleben ist also auch vor diesem Hintergrund zu gewichten. Die Studie war für 500 Patienten konzipiert, sie wurde mit 218 Patienten durchgeführt.
- Die Evidenz der Studien von Grossarth-Maticcek et al. (2001)^[132,133] wird bezüglich der besonderen Konzeption der Matched-pair-Analyse vielfach kritisch bewertet.

Vor dem Hintergrund der publizierten Daten bis 2003 (siehe auch die Übersicht in Tabelle 2) wurde die durchgeführte Studie mit dem Ziel konzipiert, die Mistelforschung für die Behandlung des fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms bezüglich der Überlebenszeit sowie einer Verträglichkeits- und Lebensqualitätsprüfung voranzutreiben.

Mit der Planung und Durchführung der Phönix-1-Studie wurde ein erster Schritt zur weiteren Bearbeitung dieser Fragestellungen unternommen. Die Studie war als Pilotprojekt mit einer kleinen Fallzahl angelegt, um aus den dort gewonnenen Ergebnissen weitere Projekte anzuschließen.

Die im vorliegenden monozentrischen Studienprojekt gewonnenen Daten sind im Ergebnis nicht so überzeugend wie die bekannten Ergebnisse von Piao et al. (2004)^[134], der eine beeindruckende Signifikanz der Misteltherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bezüglich Verträglichkeit und Lebensqualität beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom zeigen konnte. Nur für

den Zielparameter der Verträglichkeit von Chemotherapie ergab sich in der vorliegenden Studie ebenfalls ein klarer Hinweis durch seltenere, Chemotherapie-bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Therapiegruppe 6/37 sUEs vs. Kontrollgruppe 17/37 sUEs, knapp nicht signifikant $p = 0,034$). Dagegen konnte in den erhobenen Lebensqualitätsdaten der erwartete positive Einfluss der Misteltherapie nicht belegt werden. In Bezug auf die Ergebnisse zur Lebensqualität von Piao et al. ist jedoch zu bedenken, dass die Studie in China durchgeführt wurde und die gewählten Instrumente zur Messung der Lebensqualität den landestypischen Besonderheiten entsprachen und diese im Unterschied zum vorliegenden Forschungsprojekt dort den primären Endpunkt der Studie bildete. Die Therapievorteile wurden bei Piao et al. im Vergleich zu einem Kontrollarm gemessen, in dem die Patienten mehrfach wöchentlich eine i.m.-Injektion mit Lentinan erhielten. Der in einer kurzen Therapiezeit von lediglich 6 Wochen gemessene Effekt könnte deswegen auch mit der spezifischen Behandlung in der Vergleichsgruppe entstanden sein, da es weniger einschränkend ist, 3 mal wöchentlich eine subcutane Injektion durchzuführen, als eine intramuskuläre Injektion zu bekommen. Zudem ist bei Piao et al. das Tumorstadium nicht präzise beschrieben und damit die Vergleichbarkeit mit dem vorliegenden Studienprojekt eingeschränkt. Aus den Erfahrungen der eigenen Studie im Verhältnis zu den Ergebnissen von Piao et al. und Dold et al. erscheint es jedenfalls berechtigt, die angedeuteten Vorteile der Misteltherapie bezüglich Lebensqualität und Verträglichkeit weiter zu verfolgen. Dies gilt umso mehr, als die Studien bezüglich ihrer Endpunkte nicht direkt mit der aktuellen Arbeit vergleichbar sind. Darüber hinaus liegen für andere Tumorentitäten bereits etliche Studien mit längerer Behandlungsdauer der Misteltherapie vor, bei denen ein Vorteil für die Lebensqualität und Chemotherapieverträglichkeit gut beschrieben ist ^(127, 173).

Die Entscheidung, den primären Endpunkt der Studie auf den ‚harten‘ Parameter Überleben festzulegen, erscheint vor dem Hintergrund der bislang vorliegenden Daten unverändert richtig. In den Arbeiten von Salzer handelt es sich um Überlebenszeitstudien mit der Mistel als Adjuvans, jedoch kam es nicht bis zu einer ausreichend großen multizentrischen Studie, da die kooperierenden Zentren überraschend ihre Zusammenarbeit zurückzogen und damit die Studie nicht die geplante Power bekam. Bei Dold et al. hingegen lag – ähnlich wie im aktuellen Studienprojekt – eine palliative Misteltherapie vor, die auch Überlebensdaten gemessen hatte. Hier war jedoch die Studienkonzeption nicht im Sinne einer randomisierten Studienplanung mit dem primären Endpunkt auf Überleben ausgerichtet, sodass die Ergebnisse nicht für diese Fragestellung zu verwerten sind.

Aus der Zusammenschau der bisher vorliegenden Mistelforschung am Bronchialkarzinom und dem vorliegenden Projekt sollte an der Forschung mit dem Endpunkt Gesamtüberleben sowohl für die adjuvante Misteltherapie als auch für die palliative Misteltherapie festgehalten werden. Entscheidend wird für beide Therapieansätze gleichermaßen eine ausreichend große Fallzahl und / oder eine längere Beobachtungszeit und damit ein multizentrisch durchgeführtes Projekt sein.

5.2 Patienten und Datenmaterial der Phönix-1-Studie

Die demografischen Daten der 50 Studienpatienten wurden im Rahmen des Screening-Verfahrens während der Screening-Visiten erfasst. Die Zusammenfassung im Kapitel 4.1 zeigt, dass insgesamt eine gut ausgeglichene Ausgangssituation im Vergleich der 26 Patienten der Therapie- und der 24 Patienten der Kontrollgruppe vorlag.

Trotz der Randomisierung und der weitgehend identischen Zusammensetzung beider Gruppen und einer damit verbundenen guten Vergleichbarkeit bezüglich der demografischen Daten gab es Hinweise, dass die Patienten der Therapiegruppe bereits zum Screening-Zeitpunkt gesundheitlich stärker beeinträchtigt waren, als die Patienten der Kontrollgruppe. Während das Alter, die geschlechtsspezifische Aufteilung sowie die soziodemografischen Angaben der Studienteilnehmer keine Gruppendifferenzen oder andere statistische Auffälligkeiten zeigten, ergaben zahlreiche Charakteristika in ihrer Auswertung auffällige – z. T. signifikante – Differenzen. Einen wesentlichen Einfluss könnte dabei der gesundheitliche Ausgangszustand der Patienten im Gruppenvergleich gehabt haben.

In der Datenerhebung wurden die Ergebnisse der Untersuchungen zum Screeningzeitpunkt und allen weiteren Visiten sowie Laborchemie-, Urinbefunde sowie die kardiale Diagnostik aufgearbeitet. Im biometrischen Bericht wurden einige Differenzen zwischen den Vergleichsgruppen festgestellt:

„Die Auswertung der Baseline EORTC-Lebensqualitätsparameter zeigt (...) in der Behandlungsgruppe eine stärkere Beeinträchtigung durch Dyspnoe (mittl. Dyspnoe-Wert: Kontrolle 29.2 vs. Behandlung 47.6, $p = 0,035$ im T-Test). Einen weiteren Unterschied zwischen den Gruppenmittelwerten finden wir bei der Schlaflosigkeit (Kontrolle 50.8 vs. Behandlung 31.9, $p = 0,06$ im T-Test), dies betrifft aber nur die Mittelwerte. Die mediane Schlaflosigkeit ist hingegen ausgeglichen (Kontrolle 33.3 vs. Behandlung 33.3). Desweiteren sind in der Kontrollgruppe 4 Patienten von Schluckstörungen betroffen, in der Behandlungsgruppe hingegen kein Patient (mittl. Dysphagia-Baselinewert: Kontrolle 11.1 vs. Behandlung 0).“^[127, S. 407]

Die Auswertung der Begleiterkrankungen weist einige Unterschiede in den Behandlungsgruppen auf: Zum Screeningzeitpunkt wurden in der Therapiegruppe zu 96 % Begleiterkrankungen angegeben, davon durchschnittlich 2,6 pro Patient. In der Kontrollgruppe waren es 83 % mit Begleiterkrankungen, durchschnittlich 2,2 pro Patient. Die Daten bezogen sich teilweise auf unspezifische Parameter (bspw. die Angaben zur Zahl eingenommener Medikamente) und lässt keine qualitative Bewertung zu, da hier nicht zwischen Medikamentengruppen (z. B. Analgetika, Antihypertensiva usw.) unterschieden wurde. Insgesamt könnten diese Ergebnisse jedoch klinisch relevant sein und einen Hinweis auf die schwer erkrankten Patienten der Therapiegruppe geben. Eine explizite Korrelation zwischen den 5 frühen Todesfällen und bspw. der Anzahl der von den Patienten eingenommenen Medikamente wurde jedoch nicht hergestellt.

TUMORANAMNESE

Die Tumorausbreitung zum Screeningzeitpunkt war ebenfalls auffällig. Insbesondere sind Unterschiede der lokalen Tumorausbreitung (cT4-Status) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe sowie Unterschiede der Tumorphistologie in der Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen bzw. Nicht-Plattenepithelkarzinomen für die Bewertung der Therapieergebnisse des Hauptzielparameters wesentlich. Aus diesem Grunde werden diese Baseline-Daten im Kapitel 5.3 zusammen mit den Ergebnissen des Hauptzielparameters Überleben diskutiert. Hingegen erscheint die Lokalisation von Fernmetastasen für die Bewertung der Ergebnisse der beiden Vergleichsgruppen ohne prognostische Bedeutung, sodass die beschriebenen Unterschiede der Nebennierenmetastasen in der Gruppenverteilung nicht weiter diskutiert werden.

DATENQUALITÄT

Der Umgang mit den Daten dieser Studie wurde wesentlich durch die Konzeption der Phönix-1-Studie in der Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Forschung gesichert. Hierdurch war von der Erstellung des Studienplans über das Monitoring bis zum biometrischen Bericht die Qualität des Datenumgangs sichergestellt. Gemäß dem CONSORT Statement^[167] wurde dieser Prozess auch in der Auswertung und Analyse der Daten fortgesetzt. Für nähere Angaben wird auf den Studienplan, den Analyseplan und den Biometrischen Bericht verwiesen.^[161–164, 167]

In Bezug auf die Datenqualität haben Ungenauigkeiten im Prüfplan teilweise zu einem Qualitätsverlust beigetragen. So ist die im Prüfplan festgelegte Definition bezüglich dem vorzeitigen Ende der Standard-Chemotherapie nicht eindeutig abgegrenzt von dem vorzeitigem Ende der geplanten Behandlung und dem vorzeitigen Studienende auf Wunsch des Patienten. Dadurch sind besonders für die Datenerfassung der Lebensqualität Verluste und Ungenauigkeiten festzustellen.

Ebenfalls dürfte die im Prüfplan festgelegte Bedingung des Einschlusskriteriums einer Lebenserwartung von > 6 Monaten bei der gleichzeitig angenommen medianen Überlebenszeit von 7–10 Monaten und zugleich dem Einschlusskriterium von ECOG ≤ 2 zu Fehleinschlüssen geführt haben, da die Aussagen sich letztlich widersprechen. Das Ausschlusskriterium *gravierende Begleiterkrankungen* war nicht präzise definiert. Hier sollte bei zukünftigen Studien eine klarere Definition gewählt werden, um den Studieneinfluss zu kranker, multimorbider Patienten zu verhindern.

5.3 Diskussion der Ergebnisse des Hauptzielparameters Überleben

„Die konfirmatorische Analyse des Hauptzielparameters kann keinen Überlebensvorteil in der Mistelgruppe nachweisen ($p=0.83$ im Log-Rank-Test). Zwar können wir deskriptiv ein Kreuzen der Überlebenskurven feststellen, jedoch geben selbst die alternativen Testverfahren keine Hinweise auf eine generelle Beeinflussung der Überlebenszeit durch die Misteltherapie ($p=1.0$ Wilkoxon-Rang-Test, $p=0.51$ Fleming-Harrington-Test, $p=0.62$ Renyi-Type Log-Rank-Test).“
[162, S. 70]

Bereits im statistischen Analyseplan war bei der Berechnung der Power der Studie bei einem realistisch zu erwartenden Behandlungseffekt die Begrenzung auf $n = 50$ Patienten als eher gering eingeschätzt worden^[161]. Dementsprechend war auch lediglich von einer „Abschätzung der Wirksamkeit von *Viscum-album-Extrakt*“ im Studientitel ausgegangen worden. Vor dem Hintergrund der monozentrischen Konzeption und der Durchführung einer Studienlaufzeit von 2 bis 3 Jahren schien eine Patientenzahl $n > 50$ unrealistisch. Um im zeitlichen Beobachtungsrahmen zu bleiben, wurde im Studienprotokoll der Hauptzielparameter anhand der zu erwartenden Werte der medianen Überlebenszeiten – von ca. 6 Monaten im Stadium IV und ca. 10 Monaten im Stadium IIIb – als Messintervall nach 44 Wochen post Randomisierung festgelegt. Wie sich erst im Studienverlauf zeigte, wurde damit in mehreren Punkten der Fokus zur Beurteilung des Hauptzielparameters verzerrt:

ERWARTETE ÜBERLEBENSZEIT DER PATIENTEN

In der Therapiegruppe (Chemo- plus Misteltherapie) sind während des Beobachtungszeitraums weniger als 50% der Patienten verstorben. Daher kann für diese Gruppe die mediane Überlebenszeit nicht geschätzt werden. Die mediane Überlebenszeit der Kontrollgruppe (alleinige Chemotherapie) beträgt 472 Tage. Entsprechend diesem Sachverhalt muss retrospektiv die angenommene Power bzw. die Beobachtungszeit der Studie als zu gering eingestuft werden. Aus diesem Grund konnte lediglich der Quartilswert der Überlebenszeit errechnet werden. Die

Differenz der Überlebenszeiten beträgt 89 Tage zugunsten des Misteltherapiearms (Therapiegruppe 259 vs. Kontrollgruppe 170), ist aber nicht signifikant. Überlegungen bezüglich möglicher Studienergebnisse bei einer höheren Patientenzahl verbleiben im Spekulativen und sind nicht Teil der Diskussion der vorliegenden Daten. Jedoch erscheint es wesentlich, sowohl den Sachverhalt der zu geringen Patientenzahl in beiden Vergleichsgruppen als auch das Überleben aller Studienteilnehmer, das länger als im Vorfeld angenommen war, aufzuzeigen und als relevante Dimensionen weiterer Studienprojekte zu benennen.

BEOBSACHTUNGSZEIT 44 WOCHEN

Die Wahl des Protokolls als monozentrische offene Studie mit einem Messintervall von 44 Wochen ist retrospektiv zu hinterfragen. Mit der Planung einer randomisierten, nicht doppelt verblindeten Studie wurde entschieden, der Kontrollgruppe nach 44 Wochen eine Misteltherapie optional anzubieten. Dieses Vorgehen beruhte auf zwei Überlegungen: Erstens ist eine doppelt verblindete Studie, die mit einem Verum durchgeführt wird, das systematisch einen lokalen Reiz im Bereich der Injektionsstelle induziert, technisch nicht präzise durchzuführen. Zweites erscheint in einem Zentrum wie dem GKH die Realisierung einer doppelt verblindeten, randomisierten Studie noch unrealistischer als die Durchführung einer offenen randomisierten Studie und damit verknüpft die Erwartung, auf eine Rekrutierung von mehr als 50 Patienten hoffen zu können. Die erkrankten Patienten kommen teilweise explizit wegen einer Misteltherapie in eben dieses Behandlungszentrum.

Aus diesem Grunde wurde das Protokoll so gewählt, dass Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert worden waren, aber in jedem Fall auch eine Misteltherapie in Anspruch nehmen wollten, nach 44 Wochen ebenfalls eine Therapie mit *Viscum album* erhalten konnten. Damit verminderte sich jedoch der zu erwartende Behandlungseffekt auf die Therapiedauer von 44 Wochen, und es muss im Hinblick auf die Studienergebnisse offenbleiben, ob der Effekt der Misteltherapie beim fortgeschrittenen NSCLC allein für die eine Patientengruppe zum Tragen kam, die ein längeres Behandlungsintervall in Anspruch genommen hat bzw. nehmen konnte.

FRÜHE TODESFÄLLE

In der vorliegenden Arbeit wurde bereits auf die frühen Todesfälle im Therapiearm hingewiesen (Kap. 4.2). Es wurden für die Analyse der frühen Todesfälle alle Patienten ermittelt, die innerhalb der ersten 50 Tage nach Studienstart verstorben waren. In Bezugnahme auf diese Definition wurden 5 Patienten selektiert, die alle aus der Therapiegruppe stammten. Bei 3 der 5 Patienten lag ein cT4-Tumor vor und das fortgeschrittene Wachstum des Primärtumors war mit Wahrscheinlichkeit ursächlich für ihren Tod. Bei einem Patienten lag eine schwere Hämorrhagie mit Schock in der Tumoranamnese vor. Der fünfte Patient verstarb an den Folgen einer schweren koronaren Herzerkrankung.

Die Patienten erhielten sämtlich einen (3 Patienten) bzw. zwei (2 Patienten) Chemotherapiezyklen und bekamen alle lediglich zwischen 4 und maximal 18 Misteltherapie-Injektionen – eine Einzeldosis zwischen 0,1 und 5 mg Iscador.

Da das frühe Versterben der 5 Patienten der Mistelgruppe den Trend bzw. die Signifikanz der Überlebenskurve zugunsten des untersuchten Therapieeffektes mindert, ist die Bewertung der 5 früh verstorbenen Patienten (20 % der Therapiegruppe) von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der Studie. Ein Zusammenhang zwischen der hohen Mortalität in der Therapiegruppe beim Therapiestart und der Misteltherapie als solcher erscheint nach Analyse der Kasuistiken sehr unwahrscheinlich. Eine antitumorale und / oder immunologische Effektivität der Therapie ist in den ersten 2–6 Behandlungswochen – gerade bei sehr langsamer Dosisescalation gemäß gewähltem Behandlungsprotokoll – nicht abschließend geklärt^[127]. Damit ist jedoch keine Aus-

sage über die Wirkung oder gar unerwünschte Wirkung der Misteltherapie im Niedrigdosisbereich möglich. Weitere klinische Studien hierzu wären – unabhängig von der hier vorliegenden Fragestellung – sicherlich wünschenswert. Auch wenn ein Zusammenhang mit der Misteltherapie nicht gefunden werden konnte, muss festgehalten werden, dass die Immun-Antwort bei Patienten in der frühen Eskalations-Therapiephase mit einem Mistelpräparat bei fortgeschrittener Tumorsituation nicht geklärt ist^[127]. Hier wären klinisch-immunologische Daten – insbesondere der Einfluss einer hochverdünnten Mistelgabe auf proinflammatorische Zytokine bei durch die onkologische Erkrankung eingeschränktem Immunstatus – wünschenswert. Auch um die durch die Misteltherapie induzierten Therapieeffekte auf die durch Chemotherapie induzierte Neutropenie besser zu verstehen, könnte die Bearbeitung entsprechender Fragestellungen sehr aufschlussreich sein.

UNGLEICHGEWICHTE IN DER GRUPPENVERTEILUNG

Die Basline-Analyse ergab, dass die Patienten der Therapiegruppe bereits zum Beginn der Studie signifikant mehr Medikamente einnahmen. Eine Bewertung dieser Ergebnisse der biometrischen Auswertung erscheint bezüglich möglicher Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand fragwürdig, da weder Medikamentengruppen noch Dosierungen bekannt waren. Allenfalls erscheint der Hinweis gerechtfertigt, dass trotz Randomisierung bei den kleinen Vergleichsgruppen eine ungleiche Gruppenverteilung vorlag, die sich möglicherweise zuungunsten der Therapiegruppe ausgewirkt hat.

TUMORANAMNESE

Wie bereits in Kapitel 5.2 erwähnt, ist bei der Analyse der lokalen Tumorausbreitung (cT4-Status) eine ungleiche Gruppenverteilung aufgefallen. In die Therapiegruppe waren 12 Patienten (48 %) mit einem cT4-Tumor eingeschlossen worden, in der Kontrollgruppe waren es lediglich 7 Patienten (30,4 %), es lag hier ein höherer Anteil von cT4-Tumoren vor. Das häufigere Auftreten der cT4-Tumoren ($p = 0,250$) lässt auf eine prognostisch höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens lokaler Komplikationen im Krankheitsverlauf schließen.^[165,166] Auch dieser Sachverhalt erscheint bedeutsam für die Interpretation der frühen Todesfälle in der Therapiegruppe. Von den 5 frühzeitig verstorbenen Patienten der Therapiegruppe hatten 3 eine cT4-Tumorerkrankung, dieser Sachverhalt wurde dementsprechend in der Post-hoc-Analyse aufgearbeitet (Abbildung 4 und 7). Die quartilen Überlebenszeiten (in Tagen) dieser Subgruppen sind: 40,5 bei cT4-Patienten der Therapiegruppe, 289 bei cT4-Patienten der Kontrollgruppe, 324 bei < cT4-Patienten der Therapiegruppe und 169 bei < cT4-Patienten der Kontrollgruppe. Hier zeigt sich die längere Überlebenszeit der Patienten mit geringer lokaler Tumorausbreitung unter Misteltherapie (mit 324 Tagen) sehr viel deutlicher, als in der gemessenen Überlebenszeit der Therapiegruppe mit beiden Subgruppen zusammen (das quartile Überleben aller Therapiepatienten betrug insgesamt 259 Tage, das der Kontrollpatienten 170 Tage). Der Vollständigkeit halber sei hinzugefügt, dass die Diskussion quartiler Überlebenszahlen unbefriedigend bleiben muss, da sich hierzu noch keine vergleichbaren Aussagen – wie etwa bezüglich des medianen Überlebens – machen lassen.

Ein weiteres Kriterium der Bewertung der Tumoranamnese ergab sich vor dem Hintergrund der inzwischen vorliegenden Kenntnisse bezüglich der unterschiedlichen prognostischen Bedeutung der Tumorhistologie als eigenständige Prognosefaktoren^[140,166-169]. So hat insbesondere *Scagloitti* (2008)¹⁴⁰ gezeigt, dass bei Adeno- und mittelgroßzelligen Karzinomen einerseits die Krankheitsprognosen besser waren und andererseits die Ansprechraten für eine Chemotherapie mit dem Antifolat Pemetrexed höher waren als bei Plattenepithelkarzinomen. Vor diesem Hintergrund war ein Vergleich der Tumorhistologie beider Behandlungsgruppen der Studie bedeutsam, sie

wurde bei der Studienplanung nicht berücksichtigt, da dieser Sachverhalt erst seit 2008 bekannt ist. In der retrospektiven Analyse muss vor dem Hintergrund der Datenlage auf die unterschiedliche Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen und Non-Squamosus-Karzinoma (Nicht-Plattenepithelkarzinomen) hingewiesen werden. So fanden sich in der Therapiegruppe 13 Patienten (52,0 %) mit Adenokarzinom bzw. mittelgroßzelligem Karzinom und 9 Patienten (36,4 %) mit Plattenepithelkarzinom; in der Kontrollgruppe wurde bei 17 Patienten (70,8 %) ein Adenokarzinom bzw. mittelgroßzelliges Karzinom und lediglich bei 4 Patienten (16,7 %) ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Ein Karzinom ohne nähere Differenzierung (histologisch allein NSCLC) wurde bei je 3 Patienten pro Gruppe (12,5 % in beiden Gruppen zusammen) festgestellt. Bezieht man diesen Unterschied auf die (nicht signifikanten) Ergebnisse des Therapieansprechens und auf das Gesamtüberleben, so scheinen Zweifel an der prognostischen Neutralität der beiden Gruppen berechtigt. Gleichwohl ist vollständig unbekannt, ob Differenzen im Therapieansprechen – ähnlich wie bei Pemetrexed – auch für die Misteltherapie bedeutsam ist. In der Post-hoc-Analyse differieren die nach Tumorhistologie getrennten Überlebenszeitkurven (Abbildung 9) stark. In der Therapiegruppe sind vermehrt Patienten mit Plattenepithelkarzinom vertreten, beide Subgruppen des Therapiearms weisen ähnliche Überlebenszeiten auf. Die Subgruppe mit Adenokarzinom ohne Misteltherapie weist hingegen kürzere Überlebenszeiten auf. Völlig überraschend weist die Subgruppe mit Plattenepithelkarzinom ohne Misteltherapie die längsten Überlebenszeiten auf. Allerdings handelt es sich dabei um eine sehr kleine Patientenzahl (n = 4) sodass sich eine statistisch fundierte Aussage erübrigt. Überhaupt bleibt die Auswertung bezüglich differenter Tumorhistologien rein hypothetisch und hat allenfalls für zukünftige Studien Bedeutung. Inzwischen bekannt gewordene Einflüsse der Interaktion von Tumor und Wirtsorganismus durch die hohe Varianz der Rezeptor- oder Signaltransduktion (erkennbar durch die genetische Analyse vom Tumorgewebe bspw. des EGFR-Mutationsstatus) wird in den nächsten Jahren auch für die Forschung zur Misteltherapie des Bronchialkarzinoms Bedeutung erlangen.

Vor dem Hintergrund der vorgefundenen Tumoranamnese erscheint die Frage gerechtfertigt, ob trotz Randomisierung keine befriedigende prognostische Neutralität der beiden Gruppen gegeben ist. Die Prädominanz der Plattenepithelkarzinome im Therapiearm kann vor dem Hintergrund dieser Daten als negativer Prognosefaktor eines Therapieansprechens vermutet werden und könnte sich zuungunsten der Therapieeffekte in der Therapiegruppe ausgewirkt haben.

Andererseits ist festzustellen, dass die Tumorhistologie eine wesentliche Bedeutung als prädiktiver Einflussfaktor für das Therapieansprechen besitzt. Wie die rasanten Entwicklungen der Kenntnisse über Mechanismen der Tumorentstehung zeigen, ist hier nicht nur die Histologie, sondern sind weitere prädiktive Faktoren (EGF-Rezeptor-Mutationsstatus, K-RAS Mutation, VEGF-Level) entscheidend. Die Therapieresponse und der Behandlungserfolg sind nur teilweise vom histologischen Typ abhängig und sind wesentlich vom Mutationsstatus der Rezeptoren für das Tumorwachstum beeinflusst^[141]. Die komplett unterschiedlichen Entwicklungen der Plattenepithelkarzinome im Vergleich zwischen Therapie- und Kontrollgruppe (Abbildung 8) könnte mit diesem Sachverhalt erklärbar sein.

THERAPIEKONZEPT ANTHROPOSOPHISCHE MEDIZIN

Von einer monozentrischen RCT-Studie mit isoliertem Fokus auf Misteffekte kann keine Differenzierung der Therapieeffekte zwischen einer individualisierten Therapiekonzeption nach den Gesichtspunkten der Anthroposophischen Medizin einerseits und einer isolierten Misteltherapie andererseits erwartet werden, da kein randomisiertes Studienprotokoll diese Therapieimplikationen berücksichtigen könnte. Durch die Umsetzung der Studie in einem Haus mit etablierten komplementären und anthroposophischen Behandlungsverfahren haben Patienten in beiden Studienarmen komplementäre Therapien parallel zu der Misteltherapie erhalten. Diese

bestanden z. T. in der Gabe homöopathischer Arzneimittel, Pflgeotherapien oder psychoonkologischen Therapien sowie künstlerischen Therapien. Unterstellt man für diese Therapien eine Wirksamkeit, so verteilt sich der entsprechende Effekt vermutlich gleichmäßig auf beide Therapiearme und wäre damit für die Power der Studie negativ zu werten. Hier sollte eine Multicenter-Studie unter Einschluss von Kliniken, die keine komplementäre Komplexbehandlung durchführen, angestrebt werden.

Um einen Überlebensvorteil beim fortgeschrittenen NSCLC für eine Kombinations-Chemotherapie mit einer begleitenden Misteltherapie zu untersuchen, ergeben sich aus der Analyse des Hauptzielparameters des durchgeführten Pilotprojektes folgende Schlussfolgerungen:

I.

Eine Studie beim fortgeschrittenen NSCLC erfordert eine größere Fallzahl, um bei der großen Varianz der Spontanverläufe dieser zum Teil klinisch schon schwerkranken Patienten eine ausschlaggebende Verzerrung in einem Studienarm zu vermeiden.

II.

Eine GCP-RCT-Mistelstudie erfordert auch in fortgeschrittenen Stadien des NSCLCs eine Beobachtungsphase von mehr als 44 Wochen bei gesichertem Viscum-freiem Kontrollarm.

III.

Für eine zukünftige Studie zur palliativen, additiven Viscumtherapie beim fortgeschrittenen NSCLC sollte eine multizentrische Studiendurchführung in Zusammenarbeit mit Kliniken ohne komplementäre Komplexbehandlung geplant werden.

IV.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der vorgelegten Studie scheint es aussichtsreich, eine Überprüfung der Überlebenszeitverbesserung beim NSCLC mit länger anhaltender Misteltherapie vorzunehmen.

V.

In zukünftigen Studienprojekten zur Misteltherapie beim Bronchialkarzinom sollten die therapie-relevanten prädiktiven Faktoren z. B. der Tumorphistologie, und auch molekularbiologischen Marker des Tumorgewebes Berücksichtigung finden.

Zusammenfassend bietet die Bewertung der Einflussfaktoren einige Argumente, die das nicht erreichte Ergebnis eines Überlebensvorteils durch Misteltherapie in der untersuchten Patientengruppe verständlicher machen. Die diskutierten möglichen Verzerrungen der Studienaussage zugunsten des geprüften Therapiearms ändern die gewonnenen Daten jedoch nicht: Im Ergebnis der Studie kann der alleinige Hinweis auf einen positiven Trend der Überlebenszeit im Therapiearm festgestellt werden.

Für zukünftige Überlebenszeitstudien zur palliativen Misteltherapie beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom sollten wegen der zu erwartenden kurzen Beobachtungsphase ausschließlich eine entsprechend hohe Patientenzahl und eine möglichst lange Therapiedauer im Prüfplan Berücksichtigung finden.

Darüberhinaus wäre eine Überlebenszeitstudie vielversprechend, bei der die Misteltherapie über mehrere Jahre durchgeführt wird. Dies könnte die postulierte antitumorale Potenz der Mistel im Hinblick auf Überleben und Tumorprogression beim kurativ operierten NSCLC womöglich am eindeutigsten zeigen. Da im Tumorstadium Ia und Ib bislang kein Vorteil und keine adjuvante Chemotherapie bekannt sind, jedoch auch in diesen Stadien die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich bei 60 % liegt, wären diese Tumorstadien für eine RCT-Misteltherapiestudie ebenfalls prädestiniert.

5.4 Diskussion der Ergebnisse der sekundären Zielparameter

5.4.1 Datenselektion und Datenqualität

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Auswertungsergebnisse der sekundären Zielparameter, die vom IKF Berlin im biometrischen Bericht zusammengefasst wurden, bewertet. Dabei wurde die Diskussion begrenzt auf die Analyse bezüglich

- der Remissionsrate bzw. der Tumorentwicklung und der Verlängerung des progressionsfreien Intervalls,
- der Lebensqualität gemessen mit EORTC-C30- und EORTC-C13-Fragebögen sowie
- der Verträglichkeit der Chemotherapie.

Die statistische Analyse der sekundären Effizienzparameter erfolgte rein explorativ. Damit haben die Ergebnisse keine konfirmatorische Aussagekraft. Insgesamt wurden 47 sekundäre Effizienzparameter ausgewertet. In den meisten Fällen wurden neben der Hauptanalyse noch verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

„Bei der Bewertung der Ergebnisse sollte man sich bewusst sein, dass bei 47 unabhängigen statistischen Tests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von jeweils 5 % (Signifikanzniveau) unter der Annahme der Gültigkeit der jeweiligen Nullhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 91 % mindestens ein fälschlich signifikantes Ergebnis auftritt.“^[162, S. 784]

Dabei gilt es zunächst, ein systematisches Problem der Datenerhebung zu benennen und zu berücksichtigen:

„Ein generelle Herausforderung für die statistische Analyse der sekundären Effizienzparameter in einer Überlebenszeitstudie stellt der systematische Verlust der Patienten bei Tod und nach Ermessen des Prüfarztes auch bei Progress dar, wobei Behandlungs- und Kontrollgruppe in unterschiedlicher Weise von diesem Phänomen betroffen waren. Während man bei Studienbeginn noch von einer zufälligen Stichprobe ausgehen kann, werden die Patienten mit fortschreitender Studiendauer immer stärker selektiert und zwar in einer Weise, dass Patienten mit besserem Krankheitsverlauf tendenziell mehr Messwerte liefern als Patienten mit schlechterem Krankheitsverlauf.“^[162, S. 784]

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass in der Zeit der Rekrutierung und Durchführung der Studie aus organisatorischen Gründen sowohl die Verabreichung der Chemotherapie als auch die Datenerhebung nahezu vollständig aus dem stationären in den ambulanten Bereich verlagert werden musste. Damit waren aber Organisationsstrukturen erst neu zu schaffen und deren Qualität sicherzustellen. Diese Umstellung war nicht ganz ohne Datenverlust zu realisieren, nichtsdestotrotz bewerkstelligten alle Beteiligten dies mit großem Engagement.

Die Fragebögen zur Lebensqualität wurden vom Prüfarzt (zum Teil gestützt durch die Study Nurse) am jeweiligen Tag gemäß dem Studienprotokoll an den Patienten ausgegeben und – nach Möglichkeit – am selben Tag wieder vom Patienten zurückgegeben. Erfahrungsgemäß und aus der Durchführung von Studien gut bekannt liegen gerade hier große Probleme im Detail der Durchführung. Vergessene Ausgabe der Bögen, Versäumen des Ausfüllens der Bögen vonseiten des Patienten, unbeabsichtigte oder aus besonderen Gründen geplante Mitnahme der Bögen nach Hause führte auch in der vorliegenden Studie zu einer erheblichen Anzahl von Missing Data (ca. 20 %, in beiden Gruppen vergleichbar häufig). Die Auswertung der Lebensqualitätsdaten wurde gemäß den Empfehlungen des EORTC-Handbuchs^[137] durchgeführt. Aktuelle Empfehlungen^[170,171] zur Auswertung von Lebensqualitätsdaten wurden soweit wie möglich in die Bewertung einbezogen. Allerdings sind die empfohlenen Standards – wie 2007 von Joly et al. ausgeführt – im Studienprotokoll noch nicht umgesetzt. Auch sind die inzwischen vorliegenden Erfahrungen der Lebensqualitätsforschung^[173] – gerade für die mittelsensitiven Parameter wie

Fatigues in der Konzeption der Studie nicht umfassend berücksichtigt worden. Möglicherweise ist die Messung der Lebensqualität bei palliativer Misteltherapie im FACT-L mit der Subscala Lunge LCS^[172] für diese Fragestellung geeigneter.

Darüber hinaus sind Daten der Sekundärparameter Tumorentwicklung und Lebensqualität erfahrungsgemäß besonders dokumentationsempfindliche Parameter.

5.4.2 Tumorremission, Tumorentwicklung und progressionsfreies Intervall

Als erstes Sekundärziel der Mistelbehandlung wurde gemäß dem Prüfplan die Verbesserung der Wahrscheinlichkeit einer kompletten Tumorremission unter Misteltherapie genannt. Dabei wurde eine *komplette Remission* (complete remission, CR) definiert als *das Verschwinden aller nachweisbaren Tumorparameter, dokumentiert durch zwei Kontrolluntersuchungen, die mindestens 4 Wochen auseinanderliegen.*^[161] (S. 785). Nach dieser Definition ist eine komplette Tumorremission so selten, dass kein einziger Studienpatient – weder mit noch ohne Misteltherapie – diese Bedingung erfüllt hat. Zwar hatten zwei Kontrollpatienten bei einer Visite eine komplette Remission, jedoch fehlte jeweils die Bestätigung durch die 2. Kontrolluntersuchung. Auch aus onkologischer Sicht war die fehlende komplette Remission bei einem Patienten der Phönix-1-Studie nicht erstaunlich. Gemäß den Prognosedaten für die Therapie des fortgeschrittenen NSCLCs sind komplette Remissionen leider nur in Ausnahmeverläufen zu beobachten.

Im Vergleich der beiden Gruppen ergab sich kein Vorteil für die Therapiegruppe bezüglich des progressionsfreien Intervalls. Hierbei kamen die frühen Todesfälle in der Therapiegruppe zum Tragen, die offenbar nicht durch besonders gute Verläufe bei anderen Patienten ausgeglichen werden konnten. Der relativ hohe Anteil fehlender Angaben zum Tumorstatus kommt hauptsächlich durch vorzeitige Studienabbrüche (*Drop-Outs*) zustande. Bei der Analyse der Drop-out-Daten fällt aus klinischer Sicht der Anteil derjenigen Patienten auf, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben und als Patienten des Kontrollarms mit einer Misteltherapie begonnen haben. Um diese Konstellation zu vermeiden, sollte in zukünftigen Studien stets auf eine ausreichende Teilnahme solcher Therapie-Zentren geachtet werden, die keine spezielle Struktur für komplementäre Medizin aufweisen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass auf der Grundlage der vorliegenden Daten zum progressionsfreien Intervall kein Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen auffiel, also kein Vorteil für den Therapiearm mit adjuvanter Misteltherapie zu beobachten war.

5.4.3 Lebensqualität

Der Einfluss der Misteltherapie auf eine Verbesserung der Lebensqualität im Rahmen einer Chemotherapie ist verschiedentlich untersucht worden. Wie bereits erwähnt, hat Piao^[134] beim NSCLC in China 2004 eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität unter Misteltherapie festgestellt. Die Kriterien zur Messung der Lebensqualität unterscheiden sich jedoch vermutlich im kaukasischen und im östlichen Kulturkreis. Darüber hinaus war unklar, ob in einer Beobachtungsperiode während der viermonatigen platinbasierten Chemotherapie bzw. in 5,5 Monaten nach der Chemotherapie oder sogar erst in einer späteren Krankheitsphase der erhoffte Effekt zu beobachten wäre. Die Analyse der EORTC-Lebensqualitätsfragebögen ist – wie die Analyse der Tumorentwicklung – von unterschiedlich hohen Drop-Out-Raten sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe gekennzeichnet.

Zusammenfassend ist als Ergebnis der ausgewerteten Lebensqualitätsdaten festzustellen, dass die EORTC-QLQ-Analyse weder global noch lokal signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich aufweist. Soweit der Vergleich der Summenscores eine Aussage über gruppenbezogene (nicht signifikante) Ergebnisse der einzelnen Items der Lebensqualität nach EORTC zulassen, kann festgehalten werden, dass Angaben für *Vegetative Funktion, Soziale Funktion, Müdigkeit,*

Schmerzen, Atemnot, Husten, Bluthusten und *periphere Neuropathie* zuungunsten des Therapiearms ausfielen (s. Abbildungen 10–13). Demgegenüber weisen die Items *Brustschmerzen, Andere Schmerzen* und *Luftnot* auf einen positiven Trend für den Therapiearm hin. In Bezug auf die Angaben *Schmerzen in der Brust* liegt eine signifikante Differenz zuungunsten des Therapiearms vor (s. Abbildung 13).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Analyse der gemessenen Lebensqualität keinen signifikanten Vorteil für die Therapiegruppe ergibt. Insbesondere vor den Ergebnissen der Studien sowohl von Gaubatz^[126] und vor allem Piao et al., die einen signifikanten Unterschied der Lebensqualität unter Mistelbehandlung beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom gefunden hatten, überrascht dieses Ergebnis. Gerade der Einfluss der palliativen Misteltherapie auf die Lebensqualität ist verschiedentlich in der Literatur beschrieben worden^[127,173]. Möglicherweise sind die wenig aussagekräftigen Ergebnisse gerade im Vergleich zu gut bekannten Misteltherapieeffekten auf methodische oder protokollspezifische Ursachen zurückzuführen.

Einige Ursachen fallen in der Auswertung der Ergebnisse hierfür auf:

- Möglicherweise war der Messzeitpunkt falsch gewählt. Bei der Erfassung der Daten zum 3ten und 6ten Zyklus der Chemotherapie wurden die Patienten laut Protokoll aufgefordert, 2 Tage nach der Durchführung der Chemotherapie den EORTC-Fragebogen auszufüllen. Der Zeitpunkt war für eine Beurteilung der Lebensqualität mindestens in einigen der gefragten Items unglücklich gewählt, denn in den direkten Fragen 2 Tage nach Erhalt der Chemotherapie waren die Antworten zu Fragen des globalen Gesundheitsgefühls oder den sozialen Bezügen sicher sehr überlagert von den Einschränkungen der durchgeführten Therapie.
- Ein Problem der kleinen Gruppenstärke zeigt sich auch in Bezug auf die Messung im Verlauf der Therapie. Zu den Messzeitpunkten des 6ten Chemotherapiezyklus und zur Austrittsvisite nach 44 Wochen waren viele Patienten der Studie bereits in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt gewesen. Ein möglicher Effekt der Misteltherapie – wie er aus Studien z. B. beim Mammakarzinom bekannt ist – kommt vermutlich aber erst über einen längeren Anwendungszeitraum zum Tragen, sodass er bei dem vorliegenden schnellem Krankheitsprogress dieser Tumorentität im fortgeschrittenen Stadium nicht seine volle Wirksamkeit erreichen konnte.
- Die Gruppen unterscheiden sich um so stärker, je später im Beobachtungszeitraum die Fragebögen ausgefüllt wurden. So ist z. B. die Frage globale Gesundheit in der letzten Visite bei der Therapiegruppe von 9 Patienten ausgefüllt worden, hingegen bei der Kontrollgruppe nur bei 3 Patienten. Es ist unklar, ob gerade diejenigen Patienten den Bogen nicht ausgefüllt haben, die besonders krank waren oder eine besonders schlechte Lebensqualität hatten oder ob genau das Gegenteil vorlag.
- Ein weiterer Grund könnte darin liegen, dass die Lebensqualität wesentlich durch Therapiekonzepte der Anthroposophischen Medizin beeinflusst wird, beide Vergleichsgruppen hatten die Option, diese Therapie zu erhalten. So könnte der Einfluss des Misteleffekts auf die Therapiegruppe möglicherweise geringer gewesen sein.

5.4.4 Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen

In den Ergebnissen der Studie von Piao et al.^[134] ist ein protektiver Effekt durch Misteltherapie auf die Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen auch bei der Therapie des Bronchialkarzinoms beschrieben. In der Studie war die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (sUE) in beiden Behandlungsgruppen identisch (37 in der Therapie- und der Kontrollgruppe). Auffällig war hierbei jedoch, dass die ursächlich Chemotherapie-bedingten unerwünschten Ereignisse signifikant seltener auftraten. Die Ergebnisse entstanden durch eine Zuordnung der

Ärzte, die als wahrscheinlichste Ursache einer Nebenwirkung entweder die Grunderkrankung, eine Begleiterkrankung oder die Chemotherapie klassifizieren mussten.

Die Häufungen unerwünschter Ereignisse mit der bestehenden Grunderkrankung in der Therapiegruppe ließen sich möglicherweise mit den insgesamt gesundheitlich stärker beeinträchtigten Patienten in dieser Gruppe (gemäß der Baseline-Analyse) erklären. Damit würde die gleiche Anzahl unerwünschter Ereignisse in beiden Gruppen trotz geringerer Anzahl Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen verständlich, da die kränkere Therapiegruppe häufigere unerwünschte Ereignisse durch ihre Grund- und Begleitkrankheit angaben.

Insgesamt stützt das Ergebnis geringerer Chemotherapie-bedingter Nebenwirkungen in der Therapiegruppe die Hypothese der besseren Verträglichkeit von Chemotherapien unter begleitender Misteltherapie. Auch hier sollte aus klinischer Sicht bei der zukünftigen Planung zur Forschung der Misteltherapie beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom dann besondere Aufmerksamkeit zukommen, wenn hierfür ein entsprechend aufwendiges Monitoring im Studienverlauf berücksichtigt werden kann. Insbesondere wären hierfür klinische Daten für die Kausalitätsanalyse der Gruppenzuordnung der jeweiligen sUEs zu fordern.

Zusammenfassend ergeben sich aus der Analyse des durchgeführten Pilotprojektes folgende Schlussfolgerungen:

Um die Zielparame^{ter} *Tumorentwicklung*, *Lebensqualität* und den *Einfluss der Misteltherapie auf Nebenwirkungen der Chemotherapie* beim fortgeschrittenen NSCLC für eine Kombinations-Chemotherapie mit einer begleitenden Misteltherapie in Zukunft differenzierter zu untersuchen, sollte

- Patientenzahl und Power der Studie an längere Überlebenszeiten adaptiert sein,
- im Studienprotokoll eine länger andauernde Erhaltungstherapie die Grundlage für die Untersuchung der Miste^{ffekte} darstellen, dies sollte am ehesten in Therapiezentren geschehen, die nicht zusätzlich eine komplementäre Komplexbehandlung anbieten,
- die Erfassung der Lebensqualität mit geeigneten Instrumenten^[172,173] und in einer präzisen Protokollvorgabe durchgeführt werden^[170,171]. Der Messzeitpunkt sollte am Tag vor der Applikation der Chemotherapie liegen,
- die Verträglichkeitsanalyse aufgrund einer verminderten Chemotherapie-bedingten Toxizität sollte durch klinische Daten in Prüfprotokollen berücksichtigt werden,
- Parameter der Tumorentwicklung und der Messzeitpunkt sowie die Messmethode sowie die Kontinuität des befundenden Radiologen in der Protokollvorgabe genau vorgegeben sein.

Zusammenfassung

Das Bronchialkarzinom ist weltweit als eine der häufigsten malignen Neoplasien und mit der höchsten krebsbedingten Mortalität assoziiert. Die größte Subgruppe wird unter dem Begriff „nichtkleinzellige Bronchialkarziome“ (NSCLC) zusammengefasst. Die Therapie des fortgeschrittenen NSCLCs konnte in den letzten Jahren verbessert werden, ist aber – vor dem Hintergrund einer 5-Jahres-Überlebensquote um 1 % – weiterhin unbefriedigend.

Misteltherapie (adjuvante subcutane Therapie mit *Viscum album* l.) beim NSCLC ist in Kasuistiken und 6 klinischen Studien – davon 5 randomisierte, kontrollierte Studien – beschrieben. Die Evidenz dieser Therapie ist noch nicht ausreichend und steht einer – zumindest in Deutschland, der Schweiz und Österreich – breiten Anwendung entgegen.

In einer offenen, randomisierten Phase-II-Studie mit $n = 50$ Patienten wurde die Wirkung von *Viscum album* l. (Iscador QuS) im Verlauf der Chemotherapie beim NSCLC (Stadium IIIb / IV) zu ausgewählten Zeitpunkten untersucht. Als primärer Endpunkt der Untersuchung wurde das mediane Überleben gemessen, als sekundäre Endpunkte wurden die Remissionsrate, das progressionsfreie Intervall, die Lebensqualität sowie die Verträglichkeit der Chemotherapie überprüft.

ERGEBNISSE

Von 50 randomisierten Patienten konnten die Daten von 49 Patienten ausgewertet werden, ein Patient hatte keine Studienmedikation erhalten. Die mediane Überlebenszeit wurde lediglich in der Kontrollgruppe erreicht, in der Therapiegruppe (Chemo- plus Misteltherapie) verstarben während des Beobachtungszeitraums weniger als 50% der Patienten. Das quartile Überleben in der Therapiegruppe betrug 259 Tage, in der Kontrollgruppe (alleinige Chemotherapie) 170 Tage, die Differenz lag bei 89 Tagen zugunsten der Therapiegruppe. Im Log-Rank-Test ergab sich damit noch kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeitkurven ($p = 0,83$). Bezüglich der Remissionsrate war keine statistische Berechnung möglich, da bei keinem Patienten eine komplette Remission erreicht wurde. Das progressionsfreie Intervall lag in der Therapiegruppe bei 272 Tagen, in der Kontrollgruppe bei 190 Tagen. Im Log-Rank-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,28$). Die Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC-C30- und dem EORTC-LC13-Bogen, ergab im Gruppenvergleich keine signifikanten Ergebnisse zugunsten der Therapiegruppe. Im Score für den Global-Health-Status ergaben sich für die Therapiegruppe / Kontrollgruppe die Mittelwerte: 55,99 / 55,17 ($p = 0,64$). Chemotherapie bedingte schwere unerwünschte Ereignisse waren in der Therapiegruppe seltener Chemotherapie-bedingt als in der Kontrollgruppe (6/37 vs. 17/37, $p = 0,034$).

DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigen bezüglich des Hauptzielparameters Überleben keine signifikante Differenz im Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe. Die Kaplan-Meyer-Kurve weist jedoch eine Kreuzung der Kurven zugunsten der Therapiegruppe auf, was auf einen verzögert eintretenden positiven Effekt der palliativen-additiven Therapie mit *Viscum album* l. hindeuten könnte.

Eine begrenzte Aussagekraft der Studiendaten ergibt sich aufgrund der monozentrischen Studierendurchführung, der Durchführung in einem Haus mit Spezialisierung auf Misteltherapie (Beobachterbias, Patientenbias), der kleinen Fallzahl sowie der in beiden Therapiearmen eingetretenen längeren Überlebenszeit, die um 40 % über der ursprünglich angenommenen Planung lag. Dementsprechend war die Studie underpowered, hier kann davon ausgegangen werden, dass dies einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse bezüglich des Hauptzielparameters gehabt hatte.

Ein besonderer Sachverhalt ist durch das frühe Versterben von 20 % der Patienten (5 / 25) der Therapiegruppe in den ersten 50 Behandlungstagen seit dem Screening gegenüber keinem verstorbenen Patienten in der Kontrollgruppe gegeben. Trotz der randomisierten Gruppeneinteilung gibt es Anhaltspunkte dafür, dass im Therapiearm eine Häufung besonders kritisch erkrankter Patienten entstanden war – dies führte bei der kleinen Patientenzahl möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten des Therapiearms. Ein Zusammenhang zwischen hoher Mortalität und Induktionsphase der Misteltherapie erscheint eher unwahrscheinlich.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die durchgeführte Studie kann keine signifikante Überlegenheit der Therapie mit Viscum album l. bei gleichzeitiger Chemotherapie mit Cisplatin / Docetaxel gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit Cisplatin / Docetaxel zeigen. Ein Kreuzen der Überlebenszeitkurven im Gruppenvergleich zugunsten der Therapiegruppe mit Viscum album bietet eine Grundlage für weitergehende Forschung.

Eine Zielsetzung der Phönix-1-Studie lag in einer Abschätzung der Wirksamkeit der adjuvanten Behandlung eines fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms. Hier konnten Hinweise sowohl zum Überleben als auch zur Verträglichkeit der Chemotherapie zugunsten des Therapiearms festgestellt werden. Vor dem Hintergrund der monozentrischen Studienkonzeption und der sehr kleinen Fallzahl werden diese Hinweise im Sinne eines Pilotprojektes interpretiert. Damit ermöglichen die vorgelegten Ergebnisse eine differenzierte Planung weiterer Projekte.

Schlüsselwörter: Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Viscumtherapie, Misteltherapie

Literatur

- 1 Wolf M, Havemann K, Schneider P, Vogt-Maykopf I, Budach V. Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. In: Kompendium Internistische Onkologie 1999; Teil 2:752.
- 2 Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21S-49S.
- 3 CANCER Mondial International Agency for Research on Cancer (IARC): GLOBOCAN 2002 <http://www-dep.iarc.fr/>; Zugriff: 09.09.09
- 4 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
- 5 Carney D. Lung cancer – time to move on from chemotherapy. *NEJM* 2002; 346:126-127.
- 6 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
- 7 AJCC CSM. 6th ed Staging Manual. New York: Springer, 2002.
- 8 Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest* 2006; 130: 1211-1219.
- 9 Vogt Moypkopf I, Bulzenbruck H, Krysa S, Probst G, Bauer E, Stoelben E. Indications and results of surgical treatment of bronchial cancer including small-cell carcinoma. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1990; 96:242-246.
- 10 Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997; 112:242S-248S.
- 11 Naruke T, Kuroishi T, Suzuki T, et al. Comparative study of survival of screen-detected compared with symptom-detected lung cancer cases. Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Semin Surg Oncol* 1993; 9:80-84.
- 12 Naruke T. Progress in lung cancer surgery: historical background and results of treatment in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19:327-337.
- 13 Naruke T. Significance of lymph node metastases in lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 5: 210-218.
- 14 Vogt Moypkopf I, Branscheid, D., Bulzebruck, H., Probst, G. Current aspects of a new staging classification of bronchial cancer and its clinical consequences. *Chirurg* 1989; 60:16-23.
- 15 Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 27:145-157.
- 16 Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer-report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988; 6:633-641.
- 17 Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1074-1080.
- 18 Quoix E, Dietemann A, Charbonneau J, et al. Is chemotherapy with cisplatin useful in non small cell bronchial cancer at staging IV? Results of a randomized study. *Bull Cancer* 1991; 78:341-346.
- 19 Kaasa S, Lund E, Thorud E, et al. Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67:2443-2447.
- 20 Ganz PA, Figlin RA, Haskell CM, et al. Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Does chemotherapy make a difference? *Cancer* 1989; 63:1271-1278.
- 21 Cormier Y, Bergeron D, La Forge J, et al. Benefits of polychemotherapy in advanced non-small-cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1982; 50:845-849.
- 22 Cellerino R, Tummarello D, Guidi F, et al. A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:1453-1461.
- 23 Woods RL, Williams CJ, Levi J, et al. A randomised trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61:608-611.
- 24 Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59:828-836.
- 25 Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342:19-21.
- 26 Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311:899-909.
- 27 Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17:3188-3194.
- 28 Schalthorn A. Modern chemotherapy in bronchial carcinoma. *Internist (Berl)* 2002; 43:416-430.

- 29 Pawel J, Schalhorn A. Chemotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialcarcinoms in Manual, Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt Verlag, 2003; 101-103.
- 30 Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:360-367.
- 31 Gralla R, Harper P, Johnson S, et al. Vinorelbine (Navelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer: studies with single-agent therapy and in combination with cisplatin. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 5:41-45.
- 32 Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291.
- 33 Bunn PA, Jr. The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1989; 16:10-21.
- 34 Bunn PA, Jr. Clinical experiences with carboplatin (paraplatin) in lung cancer. *Semin Oncol* 1992; 19:1-11.
- 35 Kunitoh H, Watanabe K, Onoshi T, et al. Phase II trial of docetaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer: a Japanese cooperative study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1649-1655.
- 36 Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1238-1244.
- 37 Fukuoka M, Masuda N. Clinical studies of irinotecan alone and in combination with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 34 Suppl 1:105-111.
- 38 Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2800-2807.
- 39 Furuse K, Fukuoka M, Kuba M, et al. Randomized study of vinorelbine (VRB) versus vindesine (VDS) in previously untreated stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer (NSCLC). The Japan Vinorelbine Lung Cancer Cooperative Study Group. *Ann Oncol* 1996; 7:815-820.
- 40 Depierre A, Lemaire E, Dabouis G, et al. A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:115-119.
- 41 Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:525-529.
- 42 Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T, et al. Activity of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: a multicentre, extended phase II study. *Eur J Cancer* 1996; 32A:243-248.
- 43 Anderson H, Lund B, Bach F, et al. Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1821-1826.
- 44 Altavilla G, Adamo V, Buemi B, et al. Gemcitabine as single agent in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000; 20:3675-3678.
- 45 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-1597.
- 46 Kris M. An analyses of 134 phase II trials in non small lung cancer - a randomized trial with quality of life as the primary out-come. 1985; 4:39.
- 47 Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16:2459-2465.
- 48 Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:8380-8388.
- 49 Lilenbaum RC, Herndon JE, II, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23:190-196.
- 50 Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:470-484.
- 51 Souquet PJ, Tan EH, Rodrigues Pereira J, et al. GLOB-1: a prospective randomised clinical phase III trial comparing vinorelbine-cisplatin with vinorelbine-ifosfamide-cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13:1853-1861.
- 52 Gebbia V, Galetta D, Riccardi F, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus cisplatin plus vindesine and mitomycin C in stage IIIB-IV non-small cell lung carcinoma: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2002; 37:179-187.

- 53 Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016-3024.
- 54 Belani CP, Pereira JR, von Pawel J, et al. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. *Lung Cancer* 2006; 53:231-239.
- 55 Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:623-631.
- 56 Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003; 41:321-331.
- 57 Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17:3522-3530.
- 58 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
- 59 Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, et al. Adding gemcitabine to paclitaxel / carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006; 24:681-687.
- 60 Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13:1860-1870.
- 61 Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-3218.
- 62 Hainsworth JD, Gray JR, Morrissey LH, et al. Long-term follow-up of patients treated with paclitaxel / carboplatin-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: sequential phase II trials of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2002; 20:2937-2942.
- 63 DeVore RF 3rd, Jagasia M, Johnson DH. Paclitaxel by either 1-hour or 24-hour infusion in combination with carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: preliminary results comparing sequential phase II trials. *Semin Oncol* 1997; 24:S12-27-S12-29.
- 64 Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C, et al. Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2008; 19:115-122.
- 65 Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8:1556-1562.
- 66 Helbekkmo N, Aasebo U, Sundstrom SH, et al. Treatment outcome in performance status 2 advanced NSCLC patients administered platinum-based combination chemotherapy. *Lung Cancer* 2008.
- 67 Helbekkmo N, Sundstrom SH, Aasebo U, et al. Vinorelbine / carboplatin vs gemcitabine / carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007; 97:283-289.
- 68 Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel / carboplatin with paclitaxel / cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13:1539-1549.
- 69 Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-857.
- 70 Azzoli CG, Kris MG, Pfister DG. Cisplatin versus carboplatin for patients with metastatic non-small-cell lung cancer--an old rivalry renewed. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:828-829.
- 71 Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005; 16:602-610.
- 72 Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3578-3585.
- 73 Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3025-3034.
- 74 Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 357:1478-1484.

- 75 Alberola V, Camps C, Provencio M, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:3207-3213.
- 76 Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003; 21:3909-3917.
- 77 Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:2937-2945.
- 78 Binder D, Schweisfurth H, Grah C, et al. Docetaxel / gemcitabine or cisplatin / gemcitabine followed by docetaxel in the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multicentre randomized phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60:143-150.
- 79 Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; 59:1-11.
- 80 Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22:330-353.
- 81 Comella P, Filippelli G, De Cataldis G, et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Ann Oncol* 2007; 18:324-330.
- 82 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
- 83 Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008; 26:60-65.
- 84 Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18:317-323.
- 85 Schuette W, Blankenburg T, Guschall W, et al. Multicenter randomized trial for stage IIIB / IV non-small-cell lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel / carboplatin. *Clin Lung Cancer* 2006; 7:338-343.
- 86 Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:468-473.
- 87 Hansen H. Is there any impact auf new drugs on the outcome of lung cancer? *ESMO Athen* 1998:27-31.
- 88 Shanafelt TD, Loprinzi C, Marks R, et al. Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer? *J Clin Oncol* 2004; 22:1966-1974.
- 89 Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001; 19:1734-1742.
- 90 Macha HN. Bronchial carcinoma. Epidemiology, diagnosis and therapy. *Internist (Berl)* 2003; 44 Suppl 1:28-34.
- 91 Büssing A, Jurin M, Zarkovic N, Azhari T, Schweizer. DNA-stabilisierende Wirkungen von *Viscum album* L. – Sind Mistelextrakte als Adjuvans während der konventionellen Chemotherapie indiziert? *Forsch Komplementärmed* 1996;3:244-248.
- 92 Khwaja T DC, Pentecost S. Experimental basis for the use of Iscador in cancer treatment. *13th Int. Congr Chemother Vienna* 1983; 257:27-29.
- 93 Joller PW, Menrad JM, Schwarz T, et al. Stimulation of cytokine production via a special standardized mistletoe preparation in an in vitro human skin bioassay. *Arzneimittelforschung* 1996; 46 Suppl 6:649-653.
- 94 Hajto T. Immunomodulatory effects of iscador: a *Viscum album* preparation. *Oncology* 1986; 43 Suppl 1:51-65.
- 95 Kovacs E, Kuehn JJ, Werner M, Hoffmann J. Effect of Iscador on DNA-repair after radiation or cyclophosphamide. Correlation with IFN- γ production. *Onkologie* 1995; 18:651.
- 96 Kovacs E, Kuehn JJ, Werner M, Hoffmann J. Die Wirkung einer Behandlung mit *Viscum album* (Iscador) auf die DNA-Reparatur der Lymphozyten bei Karzinompatienten. *Forsch Komplementärmed* 1996; 3 Suppl 1:18.
- 97 Büssing A. *Viscum album* L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Cancer* 1994; 30A:1836-1841.

- 98 Mueller EA, Anderer A. Synergistic action of a plant rhamnogalacturonan enhancing antitumor cytotoxicity of human natural killer and lymphokine-activated killer cells: Chemical specificity of target cell recognition. *Cancer Research* 1990; 50:3646-3651.
- 99 Hajto T, Hostanska K, Frei K, Rohrdorf C, Gabius HJ. Increased secretion of tumor necrosis factor alpha II-1 and II-6 by human mononuclear cells exposed to betagalactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Research* 1990; 50:3322-3326.
- 100 Hajto T, Hostanska K, Gabius H. Zytokine als Lektin-induzierte Mediatoren in der Misteltherapie. *Therapeutikon* 1990; 4:136-145.
- 101 Nienhaus J, Stoll M, Vester F. Thymus stimulation and cancer prophylaxis by *Viscum* proteins. *Experientia* 1970; 26:523-525.
- 102 Rentea R, Lyon E, Hunter R. Biologic properties of iscador: a *Viscum album* preparation I. Hyperplasia of the thymic cortex and accelerated regeneration of hematopoietic cells following X-irradiation. *Lab Invest* 1981; 44:43-48.
- 103 Stein G, Berg PA. Non-lectin component in a fermented extract from *Viscum album* L. grown on pines induces proliferation of lymphocytes from healthy and allergic individuals in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47:33-38.
- 104 Hajto T, Hostanska K, Vehmeyer K, Gabius HJ., Immunomodulatory effects by mistletoe lectin, In: Gabius HJ, Nagel GA: *Lectins and Glycoconjugates in Oncology*. Springer, Berlin 1988:198-206.
- 105 Gorter R, Stein J, Stoss M, Linder M. Prospective, longitudinale Dosis-eskalierende, randomisierte Phase I / II Studie mit Iscador Qu FrF und Iscador Qu Spezial mit HIV-Positiven, Krebspatienten und gesunden, nicht rauchenden Probanden. *Forsch Komplementärmed* 1996; 3:169-175.
- 106 Hajto T, Hostanska K. Immunmodulierende Effekte der Misteltherapie. *Therapeutikon* 1989; 3 (6):361-368.
- 107 Hajto T, Hostanska K, Gabius HJ. Modulatory potency of the beta-galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscador) on the host defense system in vivo in rabbits and patients. *Cancer Research* 1989; 49:4803-4808.
- 108 Hajto T, Hostanska K., An investigation of the ability of *Viscum album*-activated granulocytes to regulate natural killer cells in vivo. *Clin Trial J* 1986; 23 (6):345-358.
- 109 Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer* 2000; 83:447-453.
- 110 Kuehn J, Fornalski, M. Beeinflussung immunkompetenter Zellen des peripheren Blutes durch *Viscum album* (Iscador M) bei Patientinnen mit Mammakarzinom. In: Scheer R, Berg PA, Becker H, eds. *Mistelextrakte in der Tumorthherapie*. Stuttgart: Hippokrates, 1996; 366-337.
- 111 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095-2103.
- 112 Beuth J, Ko HL, Tunggal L, Pulverer G. Das Lektin der Mistel als Immunmodulator in der adjuvanten Tumorthherapie. *Dtsch Zschr Onkol* 1993; 25 (3):73-76.
- 113 Büssing A, Stein GM. Die Beeinflussung des Zelltodes und der Zellteilung durch *Viscum album* L. In: Heusser P, ed. *Akademische Forschung in der Anthroposophischen Medizin*. Bern: Peter Lang 1999; 257-270.
- 114 Jaggy C, Musielski H, Urech K, et al. Quantitative determination of lectins in mistletoe preparations. *Arznei-mittelforschung* 1995; 45:905-909.
- 115 Jung ML, Baudino S, Ribereau-Gayon G, et al. Characterization of cytotoxic proteins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Cancer Lett* 1990; 51:103-108.
- 116 Metzner G, Franz H, Kindt A, et al. The in vitro activity of lectin I from mistletoe (ML I) and its isolated A and B chains on functions of macrophages and polymorphonuclear cells. *Immunobiology* 1985; 169:461-471.
- 117 Ribereau-Gayon G, Jung ML, Beck JP, . Die Proteine, Alkaloide und Polysaccharide der Mistel (*Viscum album* L.). *Therapeutikon* 1989; 3:22-26.
- 118 Salzer G, Popp W. Die lokale Iscadorbehandlung der Pleurakarzinose. In: Jungi WF, Senn HJ, eds. *Krebs und Alternativmedizin*. Berlin: Springer 1990; 36-49.
- 119 Schaefermeyer H. Zur Therapie des Blasenkarzinoms. *Merkurstab* 1998; 49 (3):229-233.
- 120 Matthes B, Fritz P, Mürdter E, Kröz M, Lauer HB, Matthes H. Untersuchungen zu Immunreaktion und klinischem Outcome nach intraläsionaler *Viscum*-Applikation bei Kolonkarzinom. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, et al., eds. *Fortschritte in der Misteltherapie*. Essen: KVC-Verlag, 2003; 491-498.
- 121 Grah C, Matthes B. Fall-Kontrollanalyse zur intraläsionalen *Viscum*-Therapie bei endobronchial erreichbarem Bronchialcarcinom. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, et al., eds. *Fortschritte in der Misteltherapie*. Essen: KVC-Verlag, 2003; 499-508.

- 122 Salzer G. 30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. *Misteltherapie* 1987; 173-215.
- 123 Mirtl B. Mistel-Präparat in der Therapie maligner Erkrankungen. *Naturamed* 1992; 7:466-472.
- 124 Kalden M. Klinische Erfahrungen mit *Viscum album* bei fortgeschrittenen Tumoren. *Erfahrungsheilkunde* 1994;315-321.
- 125 Bradley GW, Clover A. Apparent response of small cell lung cancer to an extract of mistletoe and homeopathic treatment. *Thorax* 1989;1047-1048.
- 126 Gaubatz E. Die Lebenserwartung der Patienten mit reseziertem Bronchialcarcinom nach postoperativer cytostatischer Nachbehandlung mit Trenimon, Cealysin und *Viscum album*. *Pneumologie* 1973; 148:79-87.
- 127 Kienle G, Kiene H. *Die Mistel in der Onkologie*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2003.
- 128 Salzer G, Havelec L. Rezidivprophylaxe bei operierten Bronchuskarzinompatienten mit dem Mistelpräparat Iscador - Ergebnisse eines klinischen Versuchs aus den Jahren 1969-1971. *Onkologie* 1978;262-267.
- 129 Salzer G. Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. *Misteltherapie. eine Antwort auf die Herausforderung Krebs* 1987; 173-215.
- 130 Salzer G, Danmayr E, Wutzlhofer F, FREY S. Adjuvante Iscador-Behandlung operierter nicht kleinzelliger Bronchuskarzinome. *Onkologie* 1991; 23:93-98.
- 131 Dold U, Edler L, Mäurer HC, et al. Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1991.
- 132 Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R. Addendum to Iscador article. *Altern Ther Health Med* 2001; 7:26.
- 133 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-pair studies nested within an cohort study. *Altern Ther Health Med* 2001; 7:57-78.
- 134 Piao B K, Wang YX, Xie GR, et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled trial. *Anticancer Res* 2004; 24:303-309.
- 135 Ziegler R. Mistletoe Preparation Iscador: Are there Methodological Concerns with Respect to Controlled Clinical Trials?: eCAM Advenc Access published, 2007; 1-12.
- 136 Rostock M, Huber R. Randomized and double-blind studies--demands and reality as demonstrated by two examples of mistletoe research. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004; 11 Suppl 1:18-22.
- 137 Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (Second Edition) 1999. Brussels.
- 138 World Medical Association Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects (Helsinki-Tokyo-Deklaration) http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html; Zugriff: 09.09.09.139
- 139 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.
- 140 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-3551.
- 141 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-957.
- 142 Stumpf C, Büssing A. Stimulation of antitumour immunity by intrapleural instillation of a *Viscum album* L. extract. *Anticancer Drugs* 1997;15-18.
- 143 Magnussen H. Diagnostik und Therapie beim Pleuraerguß. *Dt. Ärztebl.* 1988;1193.
- 144 Salzer GM, Müller H. Die lokale Behandlung maligner Pleuraergüsse mit dem Mistelpräparat Iscador. *Praxis und Klinik der Pneumologie* 1978;721-729.
- 145 Stumpf C, Schietzel M. Intrapleurale Instillation eines Extraktes aus *Viscum album* (L.) zur Behandlung maligner Pleuraergüsse. *Tumordiagnose u. Therapie* 1994; 15:57-62.
- 146 Werner H, Mahfouz MM, Fares L, et al. Zur Therapie des malignen Pleuraergusses mit einem Mistelpräparat. *Der Merkurstab* 1999; 52:298-301.
- 147 Schink M, Borowski M, Rosenberger A, et al. Unterschiede in der Zusammensetzung der immunkompetenten Zellen in malignem Pleuraerguss und peripherem Blut von Krebspatienten vor und während intrapleuraler Misteltherapie. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, et al., eds. *Die Mistel in der Tumorthherapie*. Essen: KVC Verlag, 2009; 445-458.
- 148 Salzer G. Die lokale Behandlung carcinomatöser Pleuraergüsse mit dem Mistelpräparat Iscaodor. *Österreichische Zeitschrift für Onkologie* 1977; 4[1]:13-14.

- 149 Paladine W, Cunningham TJ, Sponzo R, Donavan M, Olson K, Horton J. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Albany Medical College* 1976; 38[5]:1903-1908.
- 151 Böck P. Lokalbehandlung der Pleurakarzinose: Elektronenmikroskopische Befunde. *Krebsgeschehen* 1983, 2: 35-39.
- 152 Böck D. Neue zytomorphologische Ergebnisse bei lokaler Behandlung des karzinomatösen Pleuraergusses. *Krebsgeschehen* 1983, 2:33-34.
- 153 Salzer G. Pleura carcinosis. Cytomorphological findings with the mistletoe preparation iscador and other pharmaceuticals. *Oncology* 1986, 43[1]:66-70.
- 154 Grah C, Matthes, B., Griff, S., Szymanski, S., Mairinger, T. Induktion von Apoptose in endobronchialen Tumorgewebe nach intraläsionaler Viscum-Therapie. In: Scheer R, Becker H, Schilcher H, et al., eds. *Die Mistel in der Tumorthherapie 2. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. Essen: KVC Verlag, 2009; 375-385
- 155 Sweatman J. Good clinical practice: a nuisance, a help or a necessity for clinical pharmacology? *Br J Clin Pharmacol* 2003, 55(1):1-5.
- 156 Englev E, Petersen KP. ICH-GCP Guideline: quality assurance of clinical trials. Status and perspectives. *Ugeskr Laeger* 2003, 165(16):1659-1662.
- 157 Geisler I, Hofmann HP, Nickel L. Harmonisation of regulatory requirements for clinical trials on medicinal products for human use in the Directive 2001/20/EC and complementary guidance. Implementation of the 12th Law Amending the German Drug Law. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005, 48(2):141-146.
- 158 Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0020:DE:NOT>; Zugriff: 12.12.2009
- 159 Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte (Text von Bedeutung für den EWR)
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32005L0028:DE:NOT>; Zugriff: 12.12.2009
- 160 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982, 5:649-655.
- 161 Schumann A. Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und zur Abschätzung der Wirksamkeit von Viscum-album-Extrakt (IQUS) in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Hg. vom Institut für klinische Forschung, Studien-Nr. 23-07, Statistischer Analyseplan, 2004. Final Version: 02.06.2008.
- 162 Schumann A. Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und zur Abschätzung der Wirksamkeit von Viscum-album-Extrakt (IQUS) in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Hg. vom Institut für klinische Forschung, Studien-Nr. 23-07, Biometrischer Bericht, Kapitel 4 - Überlebenszeitanalyse (Hauptzielparameter), 2008. Final Version: 07.08.2008
- 163 Schnelle M, Reif M, Grah C. Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und zur Abschätzung der Wirksamkeit von Viscum-album-Extrakt (IQUS) in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Hg. vom Institut für klinische Forschung, Studien-Nr. 23-07, Prüfplan, 2004. Final Version: 03.02.2004.
- 164 Schumann A. Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und zur Abschätzung der Wirksamkeit von Viscum-album-Extrakt (IQUS) in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Hg. vom Institut für klinische Forschung, Studien-Nr. 23-07, Biometrischer Bericht, Kapitel 5 (Sekundäre Effizienzparameter). Final Version: 06.08.2008
- 165 Giroux DJ, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. *J Thorac Oncol* 2009, 4(6): 679-683.
- 166 Li Z, Yu Y, et al. Analysis of the T descriptors and other prognosis factors in pathologic stage I non-small cell lung cancer in China. *J Thorac Oncol* 2009, 4(6): 702-709.
- 167 Moher D, Schulz KF, et al. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001, 285(15): 1987-1991.
- 168 Ceppi P, Volante M, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006, 107(7): 1589-1596.

- 169 Selvaggi G, Scagliotti GV. Histologic subtype in NSCLC: does it matter?" *Oncology* 2009, (Williston Park) 23(13): 1133-1140.
- 170 Efficace F, Bottomley A, et al. Beyond the development of health-related quality-of-life (HRQOL) measures: a checklist for evaluating HRQOL outcomes in cancer clinical trials--does HRQOL evaluation in prostate cancer research inform clinical decision making? *J Clin Oncol* 2003, 21(18): 3502-3511.
- 171 Joly F, Vardy J, et al. Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2007, 18(12): 1935-1942.
- 172 Cella DF, Bonomi AE, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995, 12(3): 199-220.
- 173 Semiglazov VF, Stepula VV, et al. Quality of life is improved in breast cancer patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multi-centre clinical trial. *Anticancer Res* 2006, 26(2B): 1519-1529.

Publikationsliste

- Grah C, Matthes, B, Fall-Kontrollanalyse zur intraläsionalen Viscum-Therapie bei endobronchial erreichbarem Bronchialcarcinom. Fortschritte in der Misteltherapie. R. Scheer, Bauer, R, Becker, H, Fintelmann, V, Kemper, FH, Schilcher, H., Essen, KVC-Verlag 2003; 499
- Grah C, Zukunft rauchfrei Tabakentwöhnungsprogramm im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe." Merkurstab, 2006; 4: 362-364
- Grah C, Efficacy and Safety of Pulmonary Sarcoidosis treatment with Viscum album L. Phytomedicine 2007; 50344
- Grah C, Matthes B, Griff S, Szymanski S, Mairinger T, Induction of Apoptosis in Exophytic Tumour Tissue Through Intralesional Viscum Instillation in Bronchial Carcinoma Phytomedicine, 2007
- Binder D H, Schweisfurth, Grah, C et al., Docetaxel/gemcitabine or cisplatin/gemcitabine followed by docetaxel in the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multicentre randomized phase II trial Cancer Chemother Pharmacol, 2007; 60(1): 143-150
- Grah C, Happel H, Vogt J, Die Behandlung der pulmonalen Sarkoidose, Merkurstab 2008; 4: 343-353
- Grah C, Raucherentwöhnung, Eine multiprofessionelle und interdisziplinäre Herausforderung, PZ Prisma, 2009; 16: 89 – 96
- Grah C, Matthes B, Griff S, Szymanski S, Mairinger T Induktion von Apoptose in endobronchialen Tumorgewebe nach intraläsionaler Viscum-Therapie, In: Die Mistel in der Tumorthherapie, KVC Verlag Essen 2 In: Scheer, R, Alban, S, Becker, H, Holzgrabe, U, Kemper FH, Kreis, W, Matthes, H, Schilcher H, 2009; 375 – 385
- Grah C, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Viscum album L. bei der pulmonalen Sarkoidose: eine Fallkontrollstudie, In: Die Mistel in der Tumorthherapie, KVC Verlag Essen 2 In: Scheer, R, Alban, S, Becker, H, Holzgrabe, U, Kemper FH, Kreis, W, Matthes, H, Schilcher H, 2009; 335 - 353

Lebenslauf

MEIN LEBENSLAUF WIRD AUS DATENSCHUTZRECHTLICHEN GRÜNDEN IN DER ELEKTRONISCHEN VERSION MEINER ARBEIT NICHT VERÖFFENTLICHT.

Erklärung

Ich, Christian Grah, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Misteltherapie beim nichtkleinzelligen Bronchiakarzinom.

Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und zur Abschätzung der Wirksamkeit von Viscum-album-Extrakt in der palliativen, additiven Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchiakarzinoms“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift