

## **2. MATERIAL und METHODEN**

### **2.1. Material**

#### **Studienanlage**

Es handelt sich um eine retrolektive Kohortenstudie. Die Prüfgruppe bildeten 710 Patientinnen mit nicht-metastasiertem Brustkrebs, die nach der Operation zusätzlich zur konventionellen Chemo-, Radio-, oder Hormontherapie mit Iscador behandelt wurde, die Kontrollgruppe umfasste 732 Patientinnen, die nur konventionelle Therapie erhielten.

#### **Auswahl der Patientendaten**

Es wurden alle Krankenakten der Patientinnen ausgewählt, die seit 1988 zur Brustkrebs-Nachsorge behandelt wurden. Die Behandlung konnte bei Studienbeginn abgeschlossen sein oder noch andauern (retroelektives Konzept). In die Studie eingeschlossenen wurden die Daten von Patientinnen, die an einem histologisch gesicherten, nicht-metastasiertem Brustkrebs operiert wurden, bei denen für mindestens sechs Monate eine Nachsorge (Chemo-, Radio-, Hormontherapie) mit oder ohne zusätzliche Iscador-Therapie durchgeführt worden waren. Diese Patientinnen wurden mindestens drei Jahre (oder bis zum Tod) nachbeobachtet. Ausgewertet wurden nur die Patientinnen, bei denen die Basisdaten (Alter, Geschlecht, Menopause, Hormon-Rezeptor-Status, TNM bei Diagnose), OP-Befunde (Zeitpunkt, Art, Lokalisation, Multiplizität, UICC, Grad) Therapieangaben, Zeitpunkt und Art der konventionellen Therapie, Zeitpunkt und Dosierung der Iscador-Therapie, Zusatztherapien, Verlaufsbeurteilungen Karnofsky-Index, therapie- oder krankheitsbedingte Symptome, Tumorstatus, unerwünschte Ereignisse, Auftreten von Rezidiven, Metastasen oder Tod, dokumentiert waren.

## **Als Aufnahme- und Ausschlusskriterien wurden folgende Punkte definiert:**

### **Aufnahmekriterien:**

- Diagnose: primäres, nicht-metastasiertes Mammakarzinom (UICC- Stadien I bis III) bei Frauen nach erfolgter Tumoroperation,
- postoperative, adjuvante onkologische Therapie mit oder ohne komplementäre Iscador Behandlung zwischen 1980 und 2000,
- Nachbeobachtungszeit postoperativ von mindestens drei Jahren oder bis zum Tod.

### **Ausschlusskriterien:**

- Fernmetastasen oder Rezidive bei Operation beziehungsweise Therapie- (Nachsorge-) beginn,
- Malignomvorerkrankung,
- Begleittherapie mit anderen komplementären Therapeutika, Immuntherapeutika, oder Enzyme,
- unvollständige Dokumentationen essenzieller Daten.

## **2.2. Methoden**

### **Durchführung der Studie**

Die Daten der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden aus den Krankenakten in standardisierte CRFs übertragen. Die Angaben zu den therapie- und krankheitsbedingten Symptomen wurden ergänzt durch eine Bewertung des Arztes. Die Angaben der CRFs wurden auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft, ggf. korrigiert, Textangaben (z.B. Medikamente, Diagnosen) durch eindeutige Codenummern ausgedrückt (z.B. Code der Roten Liste, ICD 10) und in ein Datenbanksystem eingetragen. Die Übereinstimmung der Daten der CRFs mit den Krankenakten wurde vor der Auswertung nochmals überprüft.

### **Zielgrößen und statistische Auswertung**

Zielgrößen waren das Verschwinden bzw. die Reduktion von therapie- und krankheitsassoziierten Symptome und die Zeit vom Beginn der Nachsorge bis zum Auftreten von Rezidiven, Metastasen oder bis zum Tod. Da die Zuteilung zu Prüf- und Kontrollgruppe nicht randomisiert erfolgte, war anzunehmen, dass sich beide Gruppen in wesentlichen Ausgangs- und Behandlungsbedingungen unterscheiden. In der statistischen Auswertung wurden die Unterschiede in allen wesentlichen Bedingungen ermittelt und ihr Einfluss auf die Zielgrößen analysiert. Vor dem Vergleich von Prüf- und Kontrollgruppe wurden die Zielgrößen auf gleiche Bedingungen adjustiert. Zur Adjustierung wurde bei den Symptomen eine logistische Analyse und bei den Zeiten bis Rezidiv, Metastasen oder Tod eine COX-Regression angewandt.

## **Biometrischer Analysenplan**

### **Vergleich der Ausgangslage und Gruppenhomogenität**

Zur Überprüfung der direkten Vergleichbarkeit beider Gruppen und zur Vorbereitung der Adjustierung und der Analysen in Schichten wurden bei folgenden Gruppen von variablen Prüfungen auf eventuell vorhandene Unterschiede der Ausgangslage vorgenommen:

- die Ausgangslage der Tumorerkrankung (Art, Stadium, Therapie)
- die Ausgangslage der Schweregrade der Symptome sowie
- die demographischen Daten der Patientinnen

### **Methoden der Analyse und Hypothesenprüfung**

Alle Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet

Normalskalierte Variablen wurden in Kontingenztafeln tabelliert und Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung geprüft. Bei ordinalskalierten und intervallskalierten, kontinuierlichen Variablen wurden Lage- und Varianzparameter berechnet

### **Hypothesenprüfung auf Unterschiede der Therapieergebnisse zwischen beiden Gruppen (primäre und sekundäre Kriterien der Wirksamkeit und Verträglichkeit)**

Für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit mit Symptom-Scores und für die Gesamtbeurteilung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde eine Hypothesenprüfung mit dem modifizierten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (WMW-Test) vorgenommen. Dabei wurde auch der exakte P-Wert berechnet und als Effektstärkemass zur Quantifizierung

und Relevanzbewertung des Unterschiedes zwischen beiden Therapiegruppen der Mann-Whitney-Kennwert (M-W-Kennwert), definiert als  $P(X < Y) + 0,5 P(X=Y)$  mit Bestimmung des jeweiligen 95% Konfidenzintervalls. Dabei bedeutet ein M-W-Kennwert von 0,5, dass beide Gruppen vergleichbar sind. Ein Wert von 0,56 signalisiert einen „kleinen“, der von 0,64 einen „mittelgroßen“ und der von 0,71 einen „großen“ Unterschied beider Gruppen zu Gunsten der Prüftherapie. Als bedeutend werden alle Unterschiede mit einem M-W-Kennwert von mindestens 0,56 angesehen, vorausgesetzt, sie sind im WMW Test statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Der untere Balken des 95-prozentigen Vertrauensintervalles darf die 0,5-M-W-Kennwertlinie nicht unterschreiten. M-W-Werte zwischen 0,5 und 0,56 werden, wenn sie signifikant sind ( $p < 0,05$ ) bezüglich der therapeutischen Relevanz als „unbedeutend überlegen“ bezeichnet.

Um eine verallgemeinernde vergleichende Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit der Prüftherapie versus der Kontrolltherapie anhand der therapeutischen Beeinflussung der Symptome vornehmen zu können, wurden die einzelnen krankheitsrelevanten Symptome zu einem multivariaten Effektstärkemaß, dem Mann-Whitney-Kennwert nach der Methode des „multiple criteria pooling“ zusammengefasst. Dies erfolgte mit Hilfe des multivariaten, simultanen, direktionalen verallgemeinerten Wilcoxon-Mann-Whitney-Testverfahrens nach Wei und Lachin.

### **Adjustierung der Ergebnisse auf Ungleichgewichte der Ausgangslage**

Bei allen nicht randomisierten Datenanalysen besteht grundsätzlich das Risiko eines Selectionsbias, das heißt, das Risiko, dass die Patienten beider (oder mehrerer) zu vergleichender Gruppen nicht mit der gleichen Chance den Therapiegruppen zugeordnet wurden. Das Risiko eines Selectionsbias wurde zunächst durch die im Prüfplan festgelegte Auswahl einer möglichst zufälligen Arztstichprobe mit unselektierten Patienten (entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien) reduziert. Weiter wurden die eventuell vorhandenen Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Zentren analysiert. Die Adjustierung der Ergebnisse unter Berücksichtigung aller erfassbaren Störgrößen

und Inhomogenitäten in der Ausgangslage („confounder“) erfolgte zunächst in der Form der multivariaten Adjustierung, zum Beispiel mit logistischer Regression bei Ereignisdaten bzw. Häufigkeiten, Kovarianzanalyse bei intervallskalierten oder kontinuierlichen Daten, oder mit der „cox proportional hazard regression“- Methode bei zeitabhängigen zensierten Daten (z.B. Überlebensdaten).

## **Ergebnisanalyse**

Die Bewertung der Frage, ob eine komplementäre Therapie mit lektinnominierten Mistel-Extrakt bei Patientinnen mit Brustkrebs typische krankheits- bzw. therapieassoziierte Symptome reduziert, erfolgte anhand der Daten, die zu Beginn und am Ende der tumordestruktiven Behandlungen den Krankenakten entnommen wurden. Den Symptomen wurden Werte von 0 (keine Symptome), 1 (milde) oder 2 (schwere Symptome) zugewiesen. Beobachtet wurden gastrointestinale Symptome (Nausea, Erbrechen, Veränderungen des Appetits, Magenschmerzen-/Beschwerden), Einschränkungen der geistigen und psychische Verfassung (Müdigkeit, Depressionen, Erinnerungs-/Konzentrationsschwächen, Schlafstörungen, Schwindel, Reizbarkeit). Fernerhin dyspnoische Symptome (Ruhe-/Belastungsdyspnoe), Kopfschmerz, Tumorschmerz, Kachexie, Hauterkrankungen-/Symptome und Infektionen.

Eine Patientin wurde für ein spezifisches Syndrom in die Analyse aufgenommen, wenn das Symptom zu Beginn und/oder am Ende der tumordestruktiven Behandlung auftrat. Eine Bewertung für beide Zeitpunkte war obligat. Das primäre Zielkriterium war die Veränderung im Symptomscore zwischen Beginn und Ende der Standardtherapie. Der Unterschied in den mittleren Veränderungen zwischen Therapie- und Kontrollgruppe wurde mit dem Students-t- Test ermittelt.

## **Therapieerfolg**

Für eine zweite Analyse wurde die Therapie einer Beschwerde als erfolgreich bewertet, wenn das Symptom zu Beginn der Standardtherapie vorhanden, an deren Ende aber verschwunden war. Eine Patientin wurde in die Analyse aufgenommen, wenn sie zu Beginn und/oder am Ende der tumordestruktiven Standardtherapie Symptome aufwies.

## **Tumorbedingte Erkrankungen**

Tumorbedingte Erkrankungen (Rezidiv, Metastasierung, Tod) wurden nach Anzahl und Zeit bis zum Eintreten bewertet. Die Anzahl der Vorfälle wurden in Kontingenztafeln nach dem  $\chi^2$ - Test und Fischer's- Exact- Test ausgewertet, und die Odds- Ratios mit dem 95-prozentigen Vertrauensintervall wurden berechnet. Die Zeit bis zum Eintreten eines Vorfalls wurde nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt, wobei für die Unterschiede zwischen den Gruppen der Logrank- Test angewendet wurde. Die Cox-Regression wurde eingesetzt, um die Ergebnisse nach möglichen Störfaktoren zu korrigieren. Die korrigierte Hazard- Ratio mit 95-prozentigen Konfidenzintervallen wurde berechnet.

## **Unbedenklichkeit und Arzneimittelsicherheit**

Die Analyse der Unbedenklichkeit und Arzneimittelsicherheit der lektinnormierten Misteltherapie erfolgte über die Bewertung, Anzahl und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW's) sowie deren Dauer, Behandlungen und Spätfolgen. Der Vergleich zwischen den Therapie- und Kontrollgruppen erfolgte mittels Kontingenztafeln nach dem  $\chi^2$ - bzw. Fischer's- Exact- Test, die Odds- Ratios und ihre 95%- Konfidenz-Intervalle wurden berechnet.