

3. Ergebnisse

Tabelle 1: Vergleich der Ausgangslage

Demographische und prognostische Kriterien N = 350 (150/200)	Wert Prüfgruppe mit Iscador®	Wert Kontrollgruppe ohne Iscador®
Alter (MW) Jahre	53	57
Körpergewicht (MW) Kg	67	72
Diagnose - OP Intervall (MW) Monate	1,32 = Kr	0,14 = Kr
Östrogen Rezeptor positiv %	72,5	65,1
Post- Menopause %	61,6 = Kr	82,4 = Kr
Tumor: Stadium pT2-4 %	61,4 = Kr	50,3 = Kr
Tumor: Lymphknoten positive %	46,3	40,7
Tumor: Grad G3-4 %	36,1 = Kr	18,0 = Kr
Tumor: multiloculär %	25,0 = Kr	8,9 = Kr
Tumor: Stadium UICC I / II / III %	27 / 58 / 15 = Kr	38 / 50 / 12 = Kr
OP mit Axilla- Revision/Ausräumung %	59,3 = Kr	76,0 = Kr
Residualtumor nach OP %	2,7 = Kr	0,5 = Kr
Allergie in der Anamnese %	12,8	7,6
Andere Begleiterkrankungen %	36,0 = Kr	53,9 = Kr

W = Mittelwert; Kr = Klinisch relevant = relevanter Unterschied ($\geq 10\%$, bzw. klinisch relevant)

In Tabelle 1 sind die Basisdaten der Patientinnen getrennt nach Studiengruppen dargestellt. Signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen in der Zeit zwischen Diagnose und Operation (1,32 zu 0,14 Monate), einem positiven Östrogen-Rezeptorstatus (72% zu 65%), einem Postmenopause- Status (62% zu 82%) und der Häufigkeit nicht onkologischer Erkrankungen (36% zu 54%). Die Ausgangslage der demographischen-, der Risiko-, und der Prognose- Parameter war in der Therapie- und Kontrollgruppe ähnlich, jedoch mit einem Trend zu schweren Erkrankungen in der Therapiegruppe mit häufigerem multilokulären und residualen Tumoren, Lymphknotenbefall, UICC Stadium 4 und Karnowsky-Index < 90 Prozent.

Sonstige nicht onkologische (vor allem kardiovaskuläre) Erkrankungen waren häufiger in der Kontrollgruppe vorhanden. Die Art des primären tumorreduzierenden OP-Eingriffs und die Häufigkeit der Axilla-Revision und/oder Ausräumung waren in beiden Therapiegruppen nicht unterschiedlich. Die Verzögerung zwischen Diagnosestellung und Operation sowie dem Nachsorge- Beginn war in der Prüfgruppe über einem Monat, in der Kontrollgruppe lagen Werte unter einem Monat vor. Postoperativ waren Residualtumore bei 2,7 Prozent der Prüfgruppe und 0,5 Prozent der Kontrollgruppe vorhanden. Insgesamt waren die Patientinnen der Prüfgruppe schwerer erkrankt und hatten mehr ausgeprägte Risikofaktoren für Progression.

Einen Überblick über die onkologische Basisbehandlung gibt Tabelle 2. Hierbei zeigen sich klinisch relevante Unterschiede zwischen den Studiengruppen. In der Prüfgruppe hatten 156 Patientinnen (22%), in der Kontrollgruppe 42 (6%) keine konventionellen Therapien erhalten, eine Bestrahlungstherapie wurde in der Prüfgruppe bei 44% in der Kontrollgruppe bei 76% durchgeführt, Chemotherapien erhielten in der Prüfgruppe 33%, in der Kontrollgruppe 23% der Patientinnen, während Hormontherapien in beiden Gruppen ca. 50% der Patientinnen verabreicht wurden.

Der Medianwert der Iscador Behandlungsdauer in der Prüfgruppe betrug 52 Monate.

Tabelle 2: Vergleich der Therapiemaßnahmen

Therapiemaßnahmen N = 1442 (710 / 732)	Wert Prüfgruppe mit Iscador®	Wert Kontrollgruppe ohne Iscador®
Radiotherapie (inkl. Kombinationen) %	43,9 = Kr	75,7 = Kr
Chemotherapie (inkl. Kombinationen) %	32,8	23,2
Hormontherapie %	50,1	50,3
Adjuvante Therapie nicht spezifiziert %	22,0 = Kr	5,7 = Kr
Iscador: mediane Therapiedauer (Monate)	52	nicht anwendbar
Iscador: kumulative Dosis (MW) mg	4.367	nicht anwendbar
Antiemetische Begleittherapie %	8,6	4,9
Analgetische Begleittherapie %	4,5	6,0
Physikalische- oder Balneotherapie %	18,9 = Kr	35,1 = Kr
Supportive Vitamintherapie %	24,8 = Kr	7,9 = Kr
Mediane Nachbeobachtungszeit (Monate)	67	61
Dauer von OP bis zum Therapieanfang (MW)	1,36	1,21

MW = Mittelwert; Kr = Klinisch relevant = relevanter Unterschied ($\geq 10\%$, bzw. klinisch relevant)

Die Ausgangslage beider Gruppen war damit bezüglich der demographischen Daten ähnlich, bezüglich der Risiko- und der Prognose Parameter war jedoch ein Trend zu schweren Erkrankungen in der Iscador- Gruppe vorhanden. In dieser Gruppe befanden sich häufiger multilokuläre und residuale Tumore, ein stärkerer Lymphknotenbefall, eine größere Anzahl der Patienten mit Tumorstadium III und bezüglich des Karnofsky- Index mehr Patienten mit einem Wert unter 90 Prozent.

Ein Vergleich der durchgeführten Therapien (Tabelle 2) ergab, dass in der Kontrollgruppe mehr Patientinnen Strahlentherapien erhalten hatten sowie mehr balneophysikalische Therapien. Die Patientinnen der Prüfgruppe hatten dagegen mehr nicht spezifizierte adjuvante Therapien und häufiger supportive Vitamintherapien erhalten. Die weiteren klinisch relevanten Therapie- Parameter unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht wesentlich.

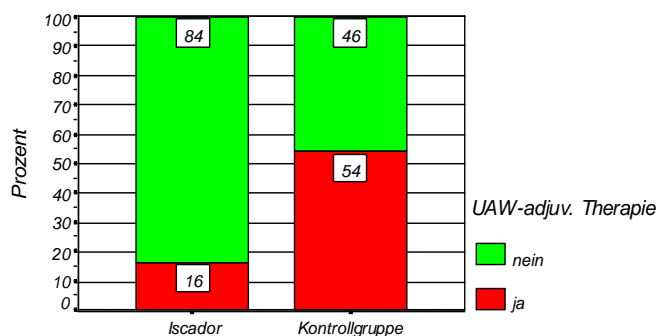
Häufigkeit der Nebenwirkungen (UAW) der adjuvanten onkologischen Therapie

Bei 16% der Patientinnen der Prüfgruppe war eine signifikante Reduktion der Nebenwirkungen der konventionellen Therapie im Vergleich zu 54% der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Bei 112 Patientinnen der Prüfgruppe (16%) mit erfolgter konventioneller Therapie wurden insgesamt 152 und bei 395 Patientinnen der Kontrollgruppe (54%) mit erfolgter konventioneller Therapie wurden insgesamt 780 Nebenwirkungen (UAW) dokumentiert. Die Nebenwirkungsrate der Basistherapie war damit in der Prüfgruppe erheblich und statistisch hoch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (adjustierte relative Quote, odds ratio, 95% Vertrauensintervall), OR = 0,47 (0,32-0,67), P < 0,001 (Abbildung 1).

Abbildung 1: Nebenwirkungen der adjuvanten onkologischen Therapie

Häufigkeit der Nebenwirkungen (UAW) der adjuvanten onkologischen Therapie

OR (adjust.) = 0,47 (0,32-0,67); p (exact) < 0,0001



Von den 152 UAW der konventionellen Therapie in der Prüfgruppe wurden 40 (27%) der Radiotherapie (davon 17 Hautreaktionen), 89 (60%) der Chemotherapie (davon 42 Übelkeit/Erbrechen und 10 Leukopenie/Leukozytose), 8 (5%) der Hormontherapie und 12 (8%) und sonstiger Therapien zugeordnet. 3 UAW konnten nicht zugeordnet werden. Von den 782 UAW der konventionellen Therapie in der Kontrollgruppe wurden 541 (69%) der Radiotherapie (davon 243 Hautreaktionen), 184 (24%) der Chemotherapie (71 Übelkeit/Erbrechen, 6 Leukopenie/Leukozytose), 15 (2%) der Hormontherapie und 40 (5%) sonstiger Therapien zugeordnet. 2 UAW konnten nicht zugeordnet werden. Dieser Effekt war bei den Patientinnen, die eine Radio-, oder Chemo-, oder Kombinationstherapie erhielten, ähnlich stark ausgeprägt (Tabelle 3).

Tabelle: 3 Unerwünschte Nebenwirkungen durch die adjuvante onkologische Therapie (Subgruppenanalyse)

Primäres Zielkriterium: UAW durch adjuvante onkologische Therapie <i>Untergruppenanalyse in Schichten</i>	Valid-N		UAW-Rate unadjustiert (Prozent)		Odds ratio (OR) (95% CI) für UAW-Risiko		P-Wert (OR) logistische Regression	
	Prüf- Kontrollgruppe	vs. Kontrollgruppe	Prüf- Kontrollgruppe	vs. Kontrollgruppe	Prüf- Kontrollgruppe	vs. Kontrollgruppe	Prüf- Kontrollgruppe	vs. Kontrollgruppe
UAW: alle adjuvanten Therapien zusammengefasst (unadjustiert)	690 / 732		16,2 / 54,0		0,16 (0,13- 0,21)		<0,0001	
Untergruppe-1 UAW: Radio- therapie (Mono- und Kombinationen)	310 / 554		25,8 / 63,9		0,20 (0,14- 0,27)		<0,0001	
Untergruppe-2 UAW: Chemotherapie (Mono- und Kombinationen)	232 / 170		29,7 / 58,2		0,30 (0,20- 0,46)		<0,0001	
Untergruppe-3 UAW: Chemo-, + Radio-, und/oder Hormontherapie (Kombinationen)	134 / 121		33,4 / 61,2		0,33 (0,20- 0,55)		<0,0001	
UAW: alle adjuvanten Therapien zusammengefasst (<i>multivariat adjustiert</i>)	1382		nicht anwendbar		0,47 (0,32- 0,67)		<0,0001	

Reduktion der tumor- und therapiebedingten Symptome

Aus den Krankenakten wurde festgestellt, welche krankheitsassoziierten Symptome seit dem Beginn der Nachsorge aufgetreten waren und ob diese Symptome am Ende der Nachsorge noch vorhanden oder verschwunden waren. Als krankheitsassoziierte Symptome wurden gewertet: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schmerzen am Tumor-OP-Ort, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erschöpfung, Antriebsmangel, Depression, Konzentrations-, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen, Schwindel/Gleichgewichtsstörungen, Abgespanntheit/Reizbarkeit, Kurzatmigkeit bei Belastung, Haut- und Schleimhautreaktionen und Infektionen. Die Anzahl (N) der Patienten, bei denen in der Nachsorge die jeweiligen Symptome vorhanden und die Zahl und Häufigkeit, bei denen sie verschwunden waren, dass heißt, am Ende der Nachbeobachtung symptomfrei wurden, war in der Prüfgruppe mit Iscador signifikant geringer. Die auf die gleichen Bedingungen adjustierten relativen Quoten (odds-ratio) zwischen Prüf- und Kontrollgruppe, sowie deren 94% Konfidenz-Intervall sind für die einzelnen Symptome in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt. In der Abbildung 2 sind die Vergleiche der krankheits- und therapiebedingten Symptome unadjustiert dargestellt, die Abbildung 3 zeigt die adjustierte Darstellung. Aus den Ergebnissen wird deutlich, dass bei allen Symptomen der Schätzwert der relativen Quote größer als 1 ist. Das bedeutet, dass die Quote an symptomfreien Patienten am Ende der Nachsorge in der Prüfgruppe größer ist als in der Kontrollgruppe. Bei vielen Symptomen liegt die untere Grenze des Konfidenzintervalls über 1, was eine signifikant höhere Quote für die Prüfgruppe anzeigt. Von den 558 Patientinnen der Prüfgruppe, die in der Nachsorge Symptome hatten, waren am Ende der Nachsorge 436 (78%) symptomfrei, von den 569 Patientinnen der Kontrollgruppe mit Symptomen waren 219 (39%) symptomfrei. Durch die zusätzliche Therapie mit Iscador konnte somit die Symptommhäufigkeit im Verlauf der Nachsorge deutlich reduziert werden.

Abb.: 2 Sekundäre Zielkriterien: Symptom- Persistenz

Vergleich der Therapiegruppen: M-W-Kennwert (unadjustiert)

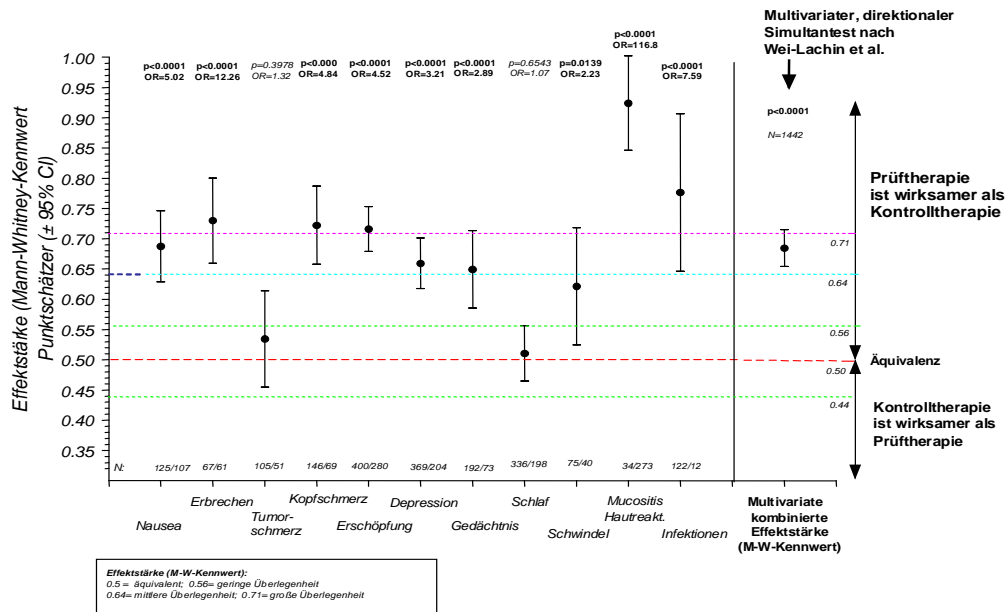


Abbildung 2: Dargestellt ist die therapeutische Wirksamkeit von lektinnormierten Mistel-Extrakt Iscador in Bezug auf bestimmte krankheitsrelevante Symptome als Abweichung von der Basislinie (unadjustiert). Zum Ausdruck kommt eine deutliche Besserung der gastrointestinalen Symptome: Nausea, Erbrechen, Appetitlosigkeit sowie der ZNS - Symptome: Kopfschmerz, Erschöpfung, Depression und Reizbarkeit. Eine deutliche Besserung liegt auch im Bereich der Hautirritationen und der Mukositis vor, die Symptome Tumorschmerz und Schlaf werden nicht entscheidend im Vergleich zur Kontrollgruppe gebessert.

Abb.:3 Sekundäre Zielkriterien: Symptom-Persistenz

Vergleich der Therapiegruppen: odds ratio (adjustiert)

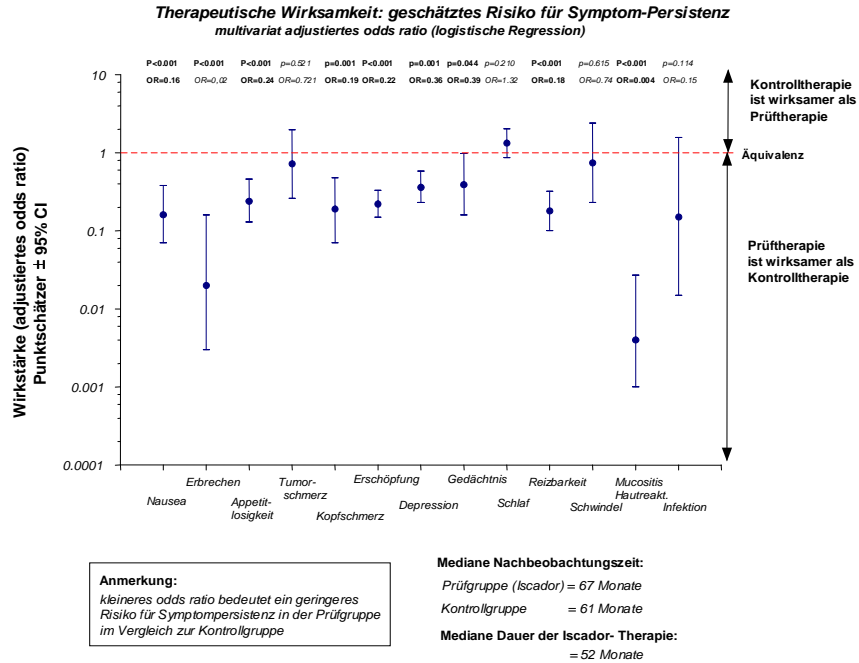
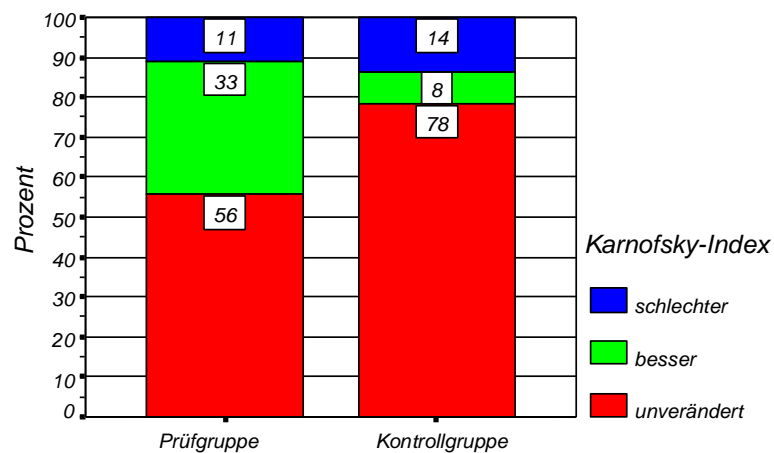


Abbildung 3: Die adjustierte Berechnung der therapeutischen Wirksamkeit von lektinnormiertem Mistel-Extrakt Iscador in bezug auf die Persistenz von krankheitsrelevanten Symptomen, ergab ähnliche Ergebnisse wie die unadjustierten Berechnungen. Dargestellt wurden die Symptomverbesserungen als Abweichung von der Äquivalenzlinie. Die signifikante Überlegenheit der therapeutischen Wirksamkeit bezüglich der Reduktion der krankheitsrelevanten Symptome der Therapiegruppe mit Iscador im Vergleich kommt damit auch nach der Adjustierung zum Ausdruck.

Abb.: 4 Sekundäre Zielkriterien: Karnowsky- Index -Änderung

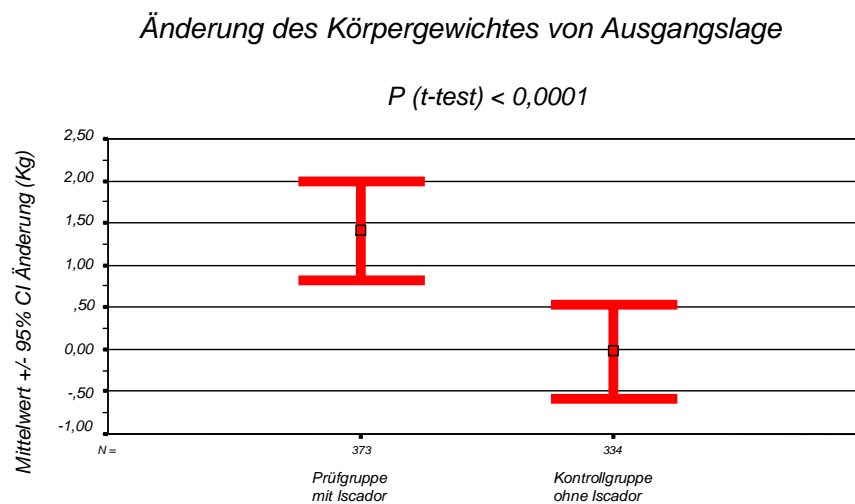
Karnofsky-Index: Änderung von Ausgangslage

p (Fisher's exact test) < 0,0001



Der Karnofsky- Index hatte sich bei 33% der Patientinnen der Prüfgruppe gegenüber 8% der Kontrollgruppe im Vergleich zur Ausgangslage verbessert. 56% der Patientinnen der Prüfgruppe hatten keine Veränderung des Karnowsky- Index gegenüber 78 Prozent der Kontrollgruppe und bei 11 Prozent der Patientinnen der Prüfgruppe verschlechterte er sich gegenüber 14 Prozent der Kontrollgruppe in Bezug zur Ausgangslage. Die Besserung des Karnofsky- Index in der Prüfgruppe war statistisch hoch signifikant.

Abb.: 5 Sekundäre Zielkriterien: Änderung des Körpergewichtes



Die Patientinnen der Prüfgruppe nahmen 1,5 Kilogramm an Körpergewicht gegenüber der Ausgangslage zu, diese Körpergewichtszunahme erwies sich als statistisch hoch signifikant. Bei den Patientinnen der Kontrollgruppe lag keine Änderung des Körpergewichtes gegenüber der Ausgangslage vor.

Überleben

Von den 710 Patientinnen der Prüfgruppe verstarben im Verlauf der Beobachtung 97 (13,7%), von den 732 der Kontrollgruppe 49 (6,7%). Die höhere Mortalitätsrate in der Prüfgruppe ist größtenteils durch die Unterschiede in der Ausgangslage und in der konventionellen Therapie zwischen beiden Gruppen mit deutlich schwererer Erkrankung in der Prüfgruppe (siehe Tabelle 2 und 3) bedingt. Die beobachteten und unadjustierten Mortalitätsraten geben daher ein verzerrtes Bild und können nicht direkt interpretiert werden. Um den Einfluss der Ausgangslage, des Risikoprofils und der konventionellen Therapie auf die Mortalität zu ermitteln und eine unverzerrte Schätzung des Überlebensverlaufs zu erhalten, wurde eine Cox- Regression durchgeführt. Bei dieser Regression wird angenommen, dass sich die Hazard Rate (das heißt, die von der Zeit abhängige Wahrscheinlichkeit, zu einem Zeitpunkt zu sterben, wenn die Person bis zum Zeitpunkt überlebt hat, multiplikativ aus einer nur von der Zeit abhängigen Funktion und einer zeitlich unabhängigen Funktion der Einflussfaktoren zusammensetzt (proportional hazard rate modell). Damit kann der zeitlich unabhängige Einfluss der einzelnen Faktoren ("Confounder") auf das Überleben (die Hazard Rate) getrennt ermittelt und die in der Prüf- und Kontrollgruppe zu erwartende Überlebensverlauf für gleiche Bedingungen in beide Gruppen (adjustierter Verlauf) geschätzt werden. Der Einfluss eines Faktors (im Verhältnis zum Fehlen des Faktors) wird durch die Hazard Ratio HR quantifiziert. Diese gibt an, um welchen Wert die Hazard Rate sich bei Vorliegen des Faktors im Vergleich zum Fehlen verändert. Bei einer Hazard Rate > 1 wird durch den Faktor die Sterblichkeit vergrößert, bei Hazard Rate < 1 verringert. Bei Hazard Rate = 1 hat der Faktor keinen Einfluss auf die Sterblichkeit. Die in dieser Studie ermittelten wichtigsten Einflussfaktoren ("Confounder") mit Angabe des Schätzwertes der HR und des 95-% Konfidenzintervalls in Klammern sind:

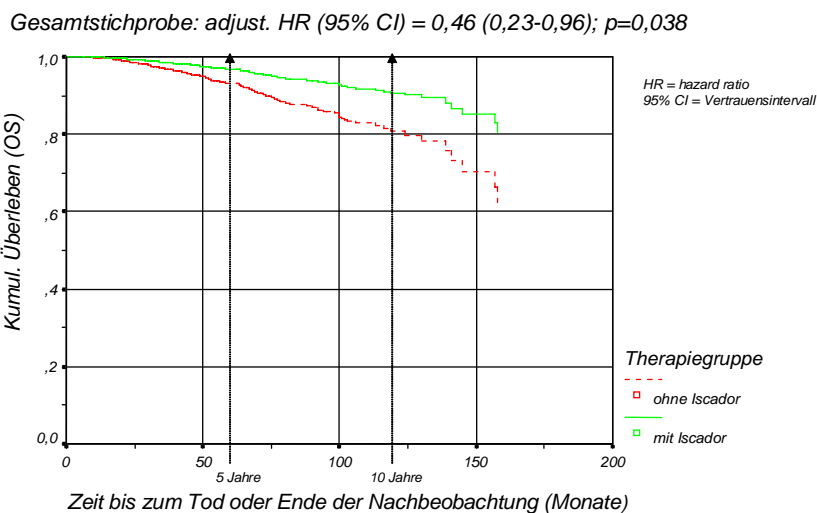
- a) Fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC =III): HR = 3.61 (1. 61-8.12) P= 0,002
- b) Durchführung einer **prophylaktischen** konventionellen Therapie (d.h. Therapie vor dem erstmaligen Auftreten von Rezidiven oder Metastasen: HR = 0,34 (0,17 -0,69),
p = 0,003

c) Durchführung einer physikalischen Therapie oder Balneotherapie: HR = 0,41
(0,25 -0,69), p = 0,001

Gleicht man den Einfluss dieser und weiterer Faktoren (Alter, Hormon-Rezeptorstatus, Menopause, Zeitpunkt der OP nach Diagnose, Risikoprofil aus Tumor-Stadium, Residualtumor, Zusatzerkrankungen und Zentrum) auf die Sterblichkeit aus, dann ergibt sich für den Einfluss der Prüf- zu Kontrollgruppe auf die gesamt Mortalität eine Hazard Rate (HR) von 0,46 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,22 bis 0,96 (P= 0,038). Nach dem geschätzten HR würde also die Hazard Rate (d.h. das geschätzte Risiko zu sterben) in der Prüfgruppe nur etwa die Hälfte der Hazard Rate der Kontrollgruppe betragen. Allerdings reicht das obere Konfidenzintervall für HR fast bis 1; das heißt, mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% kann u.U. die wahre Hazard Rate der Prüfgruppe auch nur unwesentlich kleiner als die der Kontrollgruppe sein. Die mit der adjustierten HR (und dem aus allen Daten geschätzten Zeitfaktor der Hazard Rate) berechneten Überlebenskurven für die Prüf- und Kontrollgruppe sind in der Abbildung 6 dargestellt. Die berechnete Überlebenskurve der Prüfgruppe liegt stets über der Kurve der Kontrollgruppe, was eine höhere geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit bedeutet. Beim tumorbedingten Tod ergibt sich nach Ausgleich der Inhomogenitäten und Bezug auf gleiche Bedingungen für beide Gruppen ein Schätzwert für HR von 0.44 (0.17-1.15), der nicht signifikant von 1 verschieden ist (p =0.093). Die auf gleiche Bedingungen adjustierte tumorbedingte Mortalität ist für die Prüfgruppe jedoch geringer als für die Kontrollgruppe. Da die Unterschiede nicht signifikant sind, kann man allenfalls von einem Trend sprechen. Die Überlebenskurven beider Gruppen sind in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung: 6 Sekundäre Zielkriterien: Überlebensanalyse

Gesamtüberleben (OS) Cox proportional hazard Regression

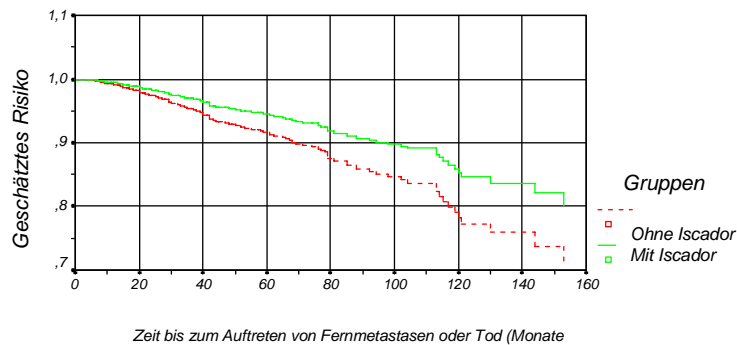


Die Gesamt Mortalität der Prüfgruppe beträgt in einem 10-Jahresintervall nach der Hazard Rate 0,46, dies bedeutet, dass nach der berechneten Hazard Rate ein geschätztes Risiko zu sterben, in der Prüfgruppe nur etwa die Hälfte der Hazard Rate der Kontrollgruppe beträgt. Die Prüfung auf Signifikanz ergab signifikante Unterschiede zu Gunsten der Prüfgruppe mit Iscador.

Abbildung 7: Metastasenfreies Überleben

Metastasenfreies Überleben (Cox-Regressions- Analyse)

Cox Regressions- Modell: Iscador vs. Kontrollgruppe
Mamma Karzinom MFS Gesamtstichprobe: N: 1438
MFS: HR (adjustiert) = 0,647 (0,346- 1,209, p=0,172)



Für das Auftreten von Fernmetastasen ergab die adjustierte Hazard Ratio für metastasenfreies Überleben zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede: HR = 0.65 (0.35- 1.21), p = 0.172.

Bezüglich des Auftretens von Rezidiven sind die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen ebenfalls nicht signifikant verschieden: HR = 0.98 (0.60-1.62), (p = 0.947). Die adjustierten Hazard Raten sind für beide Gruppen fast gleich (Abbildung 8).

Abbildung 8: Krankheitsfreies Überleben

Krankheitsfreies Überleben

Cox-Regressionss-Modell
Iscador vs. Kontrollgruppe Gesamtstichprobe (N=1250),
HR (adjust.)= 0,983 (0,60-1,618); p=0,947

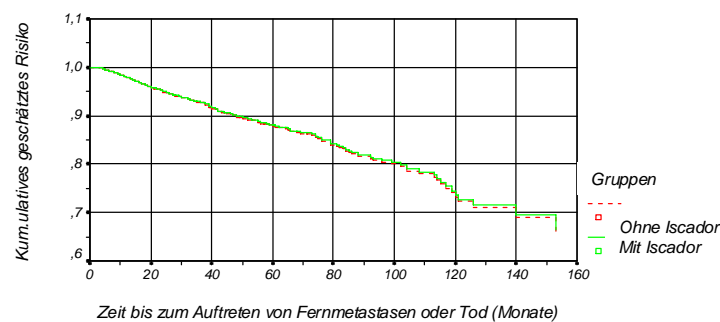


Abbildung 8: beim tumorbedingten Tod ergibt sich nach Ausgleich der Inhomogenitäten und Bezug auf gleiche Bedingungen für beide Gruppen ein Schätzwert für die Hazard Rate von 0,44, der nicht signifikant von 1 verschieden ist ($p = 0,093$). Die auf gleiche Bedingungen adjustierte tumorbedingte Mortalität ist für die Prüfgruppe jedoch geringer als für die Kontrollgruppe. Da die Unterschiede nicht signifikant sind, liegt hier nur ein Trend vor. Bezüglich des Auftretens von Rezidiven sind die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant (Rezidive: HR = 0,98 (0. 60-1.62), ($p = 0,947$)).

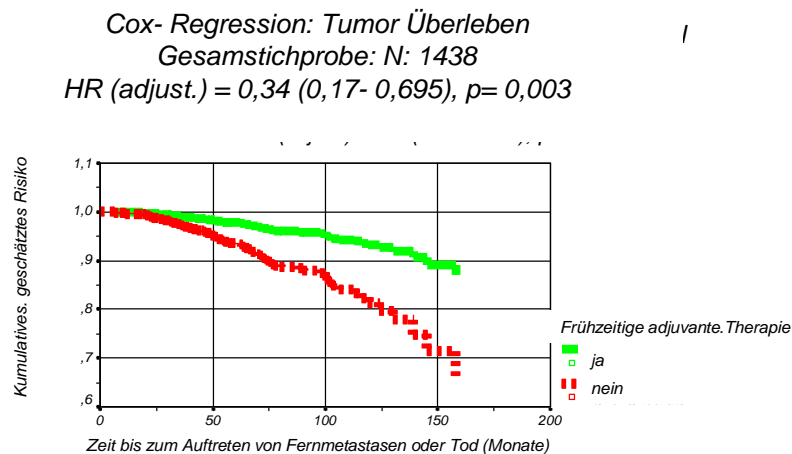
Überlebensanalyse und Einfluss von „Confounder“

1. Rechtzeitig (prophylaktisch) durchgeführte adjuvante onkologische Therapie (Confounder)

Die rechtzeitig (prophylaktisch) durchgeführte adjuvante onkologische Therapie (Radio-, Chemo- und Hormontherapie) ergibt einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, wenn diese frühzeitig und vor dem Auftreten von Rezidiven oder Metastasen durchgeführt wird. Mit einer Hazard Rate von 0,34 wird deutlich, dass dadurch das geschätzte Risiko zu sterben nur ca. ein Drittel der Prüfgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne diese rechtzeitig durchgeführte adjuvante Therapie in einem Zehnjahreszeitraum beträgt (Abbildung 9).

Abbildung 9: Einfluss der rechtzeitig durchgeführten adjuvanten Therapie

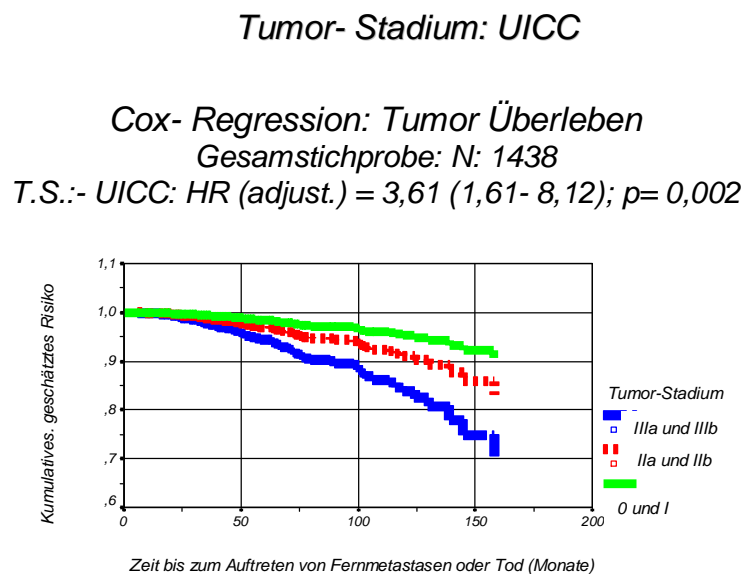
Frühzeitige adjuvante konventionelle onkologische Therapie



2. Risiko Tumorstadium (Confounder)

Ein deutlicher Confounder- Einfluss für das tumorfreie Überleben liegt durch das Tumorstadium III im Vergleich zu den Tumor Stadien I und II vor. Die adjustierte Hazard ratio beträgt 3,61. Das geschätzte Risiko zu sterben, ist damit größer gegenüber den beiden anderen Risikogruppen. Dieses Risiko war signifikant höher gegenüber dem Risiko der Gruppen mit den Tumorstadien I und II, (Abbildung 10).

Abbildung 10: Risiko Tumorstadium III



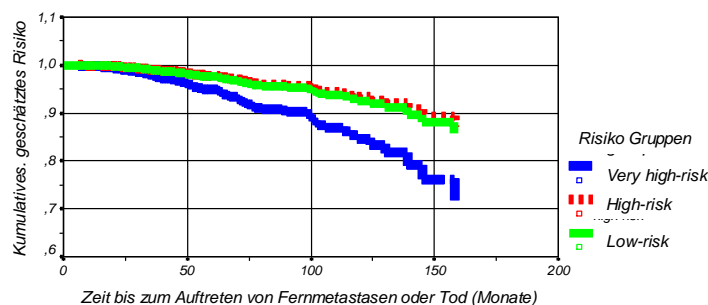
3. Confounder Einfluss „ very high risk group“

Ein signifikanter Confounder Einfluss liegt fernerhin durch die Tumor Stadien III und IV, das Grading 3 und 4, Lymphknotenbefall, multifokalen Tumor und no evidenz of disease postoperativ vor (very high risk group). Bei Zusammentreffen dieser Fakten liegt ein sehr hohes Risiko der Progression des Tumors vor, der signifikant das tumorfreie Überleben beeinflusst im Vergleich zu den Tumor Stadien I und II und den Grading 1 und 2 (high risk group, low risk group). {Abbildung 11}.

Abbildung 11: Confounder Einfluss "high risk group"

*Progressions- Risiko:
(very high risk, high risk, low risk)*

*Cox- Regression: Tumor Überleben
Gesamstichprobe: N: 1438
T.S.-VHR: HR (adjust.) = 0,34 (1,03- 2,16); p= 0,041*



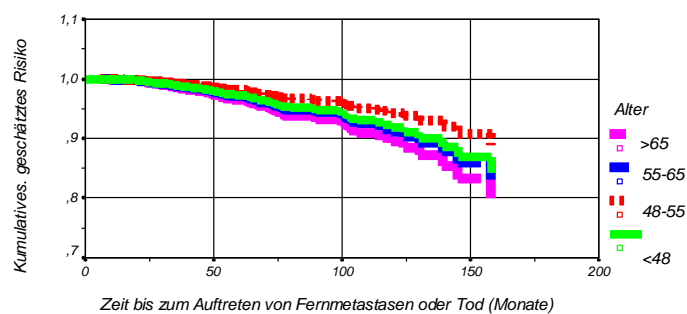
4. Confounder Einfluss Alter der Patientinnen

Der Confounder Einfluss Alter wurde in vier verschiedenen Altersgruppen der Patientinnen untersucht. Die 1. Altersgruppe hatte ein Lebensalter unter 48 Jahren, die 2. Altersgruppe war 49 bis 54 Jahre alt, die 3. Altersgruppe hatte ein Lebensalter von 55 bis 65 Jahre und die 4. Altersgruppe war über 65 Jahre alt. Die vier Altersgruppen wiesen keine statistisch gesicherten Unterschiede und Einflüsse auf das tumorbedingte Überleben auf. Die statistischen Berechnungen nach dem Cox- Regression Modell und der adjustierten Odds ergaben dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und bezüglich des tumorfreien Überlebens (Abbildung 12).

Abteilung 12: Confounder Einfluss Alter der Patientinnen

Alter der Patientinnen

Cox- Regressions Modell: Tumorüberleben
Gesamstichprobe: N: 1438
T.S.: - Alter>65: HR (adjust.) = 1,30 (0,72- 2,34); p= 0,379



5. Confounder Einfluss: " Optimale adjuvante onkologische Therapie, Iscador Dauer länger als drei Jahre, Fehlen von Metastasen, no evidenz auf disease postoperativ, 1. Rezidiv später als drei Monate "

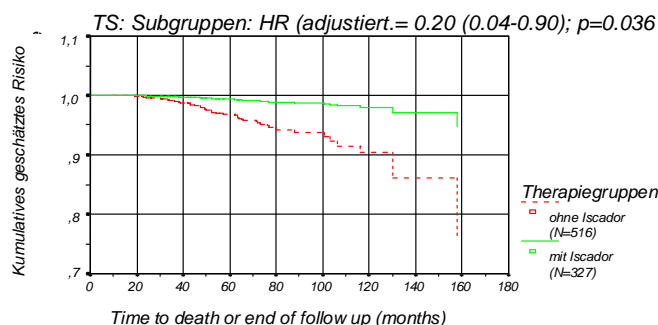
Wenn die Einflussfaktoren: einer optimalen adjuvanten onkologischen Therapie, einer Iscador Dauer, die länger als drei Jahre durchgeführt wurde, keine Fernmetastasen, nach der Operation keine Progression vorlag und ein eventuelles 1. Rezidiv später als drei Monate auftrat, wurde bezüglich des tumorbezogenen Überlebens eine signifikante Lebensverlängerung in der Iscador Gruppe nach adjustierter statistischer Berechnung festgestellt (Abbildung 13).

Abbildung 13: Confounder Einfluss der optimalen adjuvanten onkologischen Therapie

*Tumorbezogenes Überleben
(adjustierte Cox-Regression Analyse)*

Beziehungen zur optimalen: adjuvanten frühzeitigen onkologischen Therapie, Iscador-Dauer > 3 Jahre, pM=0, NED nach Op, Erstrezidiv nach > 3 Monaten

*TS: Subgruppen: HR: (adjustiert):
HR= 0,20 (0,04- 0.090); p=0,036*



Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder Tod (Monate)

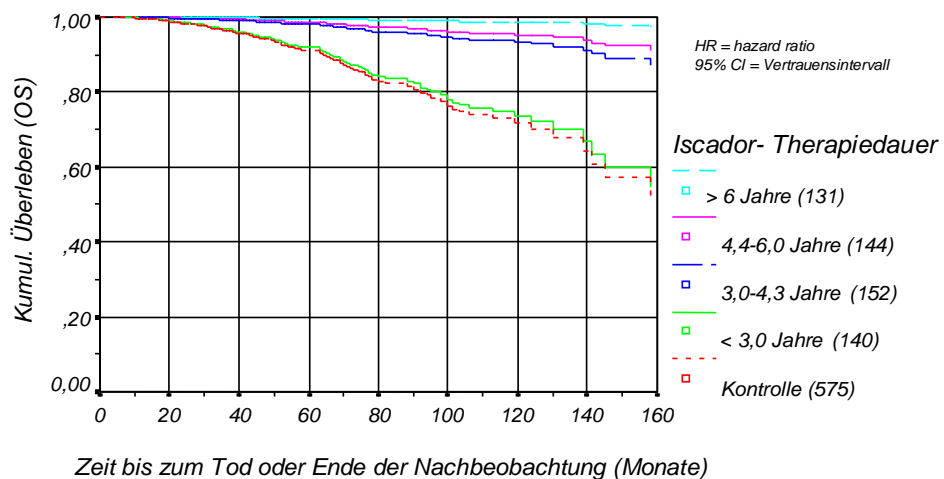
Wirksamkeit von Iscador

Abb.: 14 Überlebensanalyse: Dosis-Wirkungsbeziehung (Therapiedauer)

Gesamtüberleben (OS): Cox proportional hazard Regression

Gesamtstichprobe, stratifiziert nach Iscador®- Therapiedauer

Adjust. HR (95% CI) (> 6 Jahre vs. Kontrolle) = 0,04 (0,01-0,13), $p < 0,001$



In der Abbildung 14 ist die Prüfgruppe, stratifiziert nach der Iscador Therapiedauer dargestellt, das Gesamtüberleben wurde nach der Cox proportional hazard Regression berechnet. Im Ergebnis der Auswertungen zeigte sich, dass das Gesamt Überleben von der Iscador Therapiedauer abhängig ist. Unter einer Therapiedauer von weniger als drei Jahren ergeben sich bezüglich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Ergebnisse, die besten Ergebnisse liegen bei einer Therapiedauer über sechs Jahre vor, bei dieser

Therapiedauer beträgt die adjustierte Hazard Rate 0,04, das bedeutet, dass das geschätzte Risiko zu sterben, sich deutlich minimiert hat. Zwischen einer Therapiedauer über drei Jahre und länger ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens (Abbildung 14).

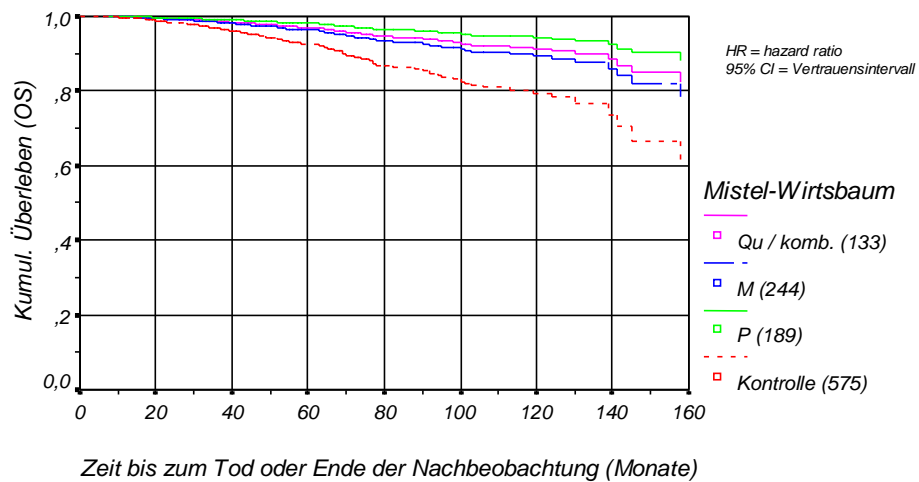
Untersucht wurde auch die Frage, ob die verschiedenen Wirtsbäume der Mistel entsprechend der verschiedenen Iscador- Sorten einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Im Ergebnis der Berechnung nach der Cox proportional Hazard Regression ergaben sich bezüglich der verwendeten Iscador- Wirtsbäume keine signifikanten Unterschiede, obgleich vom Trend gesehen, die besten Ergebnisse mit Iscador P, gefolgt von Iscador Q und nachfolgend M vorlagen (Abbildung 15).

Abb.:15 Überlebensanalyse: Iscador®- Wirtsbaum

Gesamtüberleben (OS): Cox proportional hazard Regression

Gesamtstichprobe, stratifiziert nach Iscador® - Wirtsbaum

Adjust. HR (95% CI) (P vs. Kontrolle) = 0,26 (0,11-0,61), p=0,002



Die Auswertung der Ergebnisse bezüglich des Auftretens von Tumoren oder Rezidiven (Tumorabhängiges Überleben) bezogen auf die Gesamtstichprobe ergab wiederum eine Abhängigkeit in Bezug auf die Iscador-Therapiedauer wie auch schon in Abb. 8 für das Gesamtüberleben gezeigt wurde. Die besten Ergebnisse lagen bei einer Therapiedauer über sechs Jahre vor, signifikante Unterschiede traten jedoch schon bei einer Therapiedauer über drei Jahren auf, während eine Therapie unter drei Jahren keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von Tumoren und Rezidiven hatte.

Abb.: 16 Überlebensanalyse: Dosis-Wirkungsbeziehung

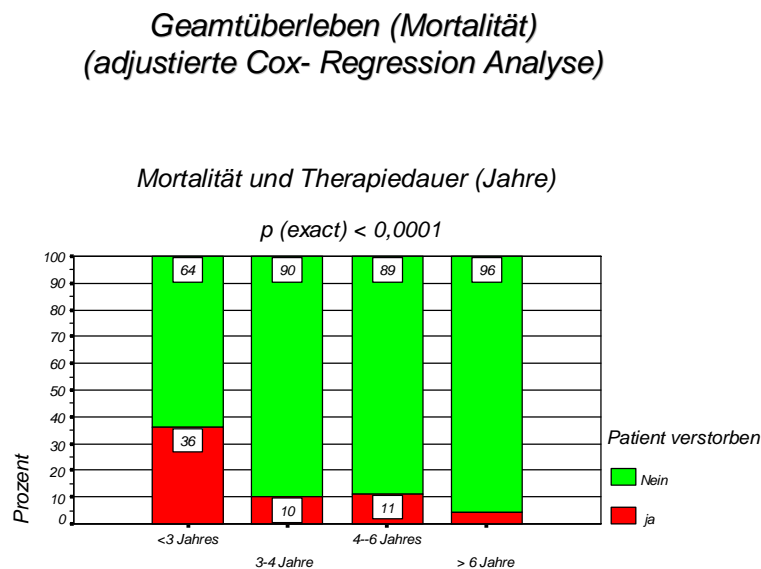
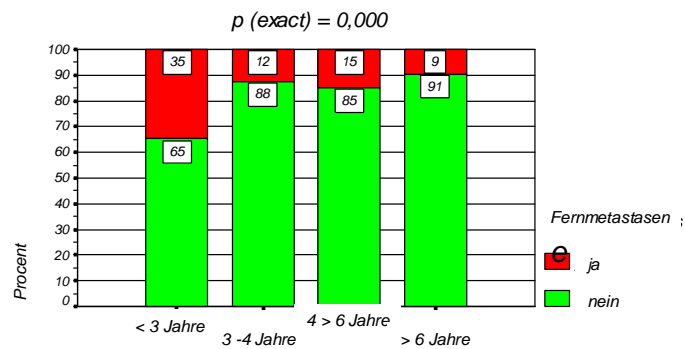


Abbildung 17: Zusammenhang Therapiedauer mit Iscador und Auftreten von Fernmetastasen

*Fernmetastasen und Therapiedauer
(adjustierte Cox- Regressions- Analyse)*

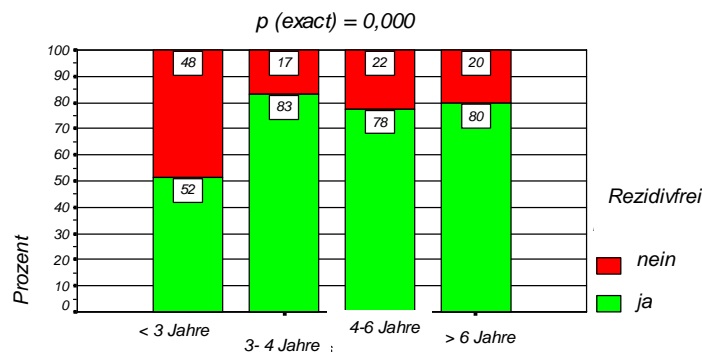


Unter einer Therapiedauer mit Iscador von weniger als drei Jahren waren bei 35 Prozent der Patientinnen Fernmetastasen aufgetreten, Fernmetastasen waren bei einer Therapiedauer von drei bis vier Jahren bei 12 Prozent vorhanden. 15 Prozent der Patientinnen wiesen Fernmetastasen bei einer Therapiedauer von 4 bis unter 6 Jahren auf und über sechs Jahre waren nur noch bei neun Prozent der Patientinnen Fernmetastasen vorhanden. Die Unterschiede einer Therapiedauer von weniger als drei Jahren und mehr als drei Jahre erwiesen sich als statistisch signifikant voneinander (Abbildung 17).

Abbildung 18: Zusammenhang von Therapiedauer und Auftreten von Rezidiven

*Krankheitsfreies (rezidivfreies) Überleben
(adjustierte Cox- Regressions- Analyse)*

Beziehung zur Therapiedauer (Jahre)



Für das Auftreten von Rezidiven lagen die gleichen Beziehungen vor wie bereits bei dem Auftreten von Fernmetastasen (siehe oben) ausgeführt wurde. Unter einer Therapiedauer von weniger als drei Jahren lagen bei 48 Prozent der Patientinnen Rezidive vor, die prozentual bei längerer Therapiedauer jeweils weniger auftraten, wobei die statistischen Berechnungen über eine Therapiedauer von mehr als drei Jahren und länger keine statistischen gesicherten Unterschiede mehr ergaben (Abbildung 18).

**Primäres Zielkriterium der Unbedenklichkeit:
Iscador®- bedingte Nebenwirkungen (UAW)**

Bei 6 der 710 Patientinnen der Prüfgruppe (0,8 Prozent), wurden systemische UAWs mit einem gesicherten oder wahrscheinlichen Zusammenhang zur Iscador-Therapie angegeben (Schwäche, Hyperaktivität, Zunahme der Neurodermitis, Müdigkeit/Erschöpfung, bakterielle Infektionen der Haut, Unwohlsein, gastrointestinale Beschwerden). Der Schweregrad wurde als " leicht " oder " mäßig- " eingestuft (WHO/ CTC Grad 1 bis 2). Die UAWs dauerten meist einen Tag. Schwere systemische UAWs kamen nicht vor. Bei 123 Patientinnen (17,3 %) wurden lokale Reaktionen an der Einstichstelle beobachtet (Erythem, Induration, Ödem, Juckreiz, Schmerz, manchmal mit leichter Fieberreaktion. 71 Prozent der Lokalreaktionen waren leicht und hatten sich spontan zurückgebildet. Bei 7 Patientinnen war eine Therapieänderung erforderlich, bei 4 wurde die Iscador Therapie abgebrochen. Anzeichen für ein Tumor- Enhancement wurden nicht beobachtet.

Tabelle: 4 **Nebenwirkungen der Iscador-Therapie**

Nebenwirkungen	Anzahl (Prozent)	
Systemische	6	(0,8%)
Lokalreaktionen (LR)	123	(17,3%)
Starke LR >50 mm	20	(2,8%)

Art der systemischen UAW (jeweils nur 1 Patient): Krankheitsgefühl / Nausea (1), Erschöpfung (1), Hyperaktivität (1), Schwäche (1), atopisches Ekzem verschlechtert (1), Hautinfektion (1)

Art der lokalen UAW: Erythem (am häufigsten), Induration, Ödem (meistens kombiniert), Juckreiz, lokaler Schmerz