

Der Merkurstab

Zeitschrift für Anthroposophische Medizin - Journal of Anthroposophic Medicine

Digitales Archiv

Autor(en)	Wilfried Tröger, D. Galun, Marcus Reif, A. Schumann, Nikola Stankovic, M. Milicevic
Titel	Viscum album [L.]-Extrakt (Iscador®) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom: eine randomisierte klinische Überlebenszeitstudie
Zeitschrift	Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin
Publikationsjahr	2014
Jahrgang	67
Heftnummer	1
Heftname	1 Januar/Februar
Seiten	4 - 13
Artikel-ID	DMS-20258-DE
URL	www.anthromedics.org/DMS-20258-DE
Bibliografische Angabe	Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. Viscum album [L.]-Extrakt (Iscador®) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom: eine randomisierte klinische Überlebenszeitstudie. Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin 2014;67(1):4-13.

Dieser Artikel stammt aus dem Merkurstab-Archiv, das Veröffentlichungen seit 1946 umfasst. Insbesondere bei länger zurückliegenden Arbeiten ist der jeweilige medizinhistorische Kontext zu berücksichtigen.

Dieser Artikel ist urheberrechtlich geschützt und darf nicht ohne Genehmigung weiterverbreitet werden.

Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland e.V.
Herzog-Heinrich-Straße 18
DE-80336 München

www.gaed.de
info@gaed.de



Anthromedics

Anthroposophic Medicine.
Development. Research. Evaluation.

www.anthromedics.org

Viscum album [L.]-Extrakt (Iscador®) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom: eine randomisierte klinische Überlebenszeitstudie

W. TRÖGER¹, D. GALUN², M. REIF³, A. SCHUMANN³, N. STANKOVIĆ⁴, M. MILIĆEVIĆ^{2, 5}

Dieser Artikel ist die Autorenübersetzung der Originalpublikation *Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomized clinical trial on overall survival*. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M. Eur J Cancer 2013;(13):10 (<http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049%2813%2900550-9>).

- 1 Klinische Forschung Dr. Tröger, Freiburg
 2 Erste chirurgische Klinik der klinischen Zentren Serbiens (Belgrad)
 3 Institut für klinische Forschung Berlin
 4 CLINICOBSS, Niš, Serbien
 5 Medizinische Fakultät der Universität Belgrad, Serbien

Viscum album [L.]-Extrakt (Iscador®) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom: eine randomisierte klinische Überlebenszeitstudie

■ Zusammenfassung

Hintergrund: Die übliche Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms hat häufig starke Nebenwirkungen, so dass nach effektiven, aber nicht-toxischen therapeutischen Ansätzen gesucht werden sollte.

Methoden: Dies ist eine prospektive, parallele, offene, monozentrische, gruppen-sequenzielle, randomisierte Phase-III-Studie. 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom wurden zu gleichen Teilen randomisiert zu einer Gruppe mit VaL-Therapie (Iscador® Qu) oder zu einer Gruppe ohne jede Krebstherapie zugewiesen. Iscador® wurde ansteigend von 0,01 mg bis 10 mg dosiert und dreimal pro Woche subkutan injiziert. Wir verglichen die Überlebenszeit (ÜZ) von Patienten, die VaL erhielten, mit der ÜZ von Patienten ohne jedwede Krebstherapie.

Ergebnisse: Demographie- und Baselinecharakteristika der Patienten waren ausgeglichen. Die mediane Überlebenszeit war 4,8 Monate für die VaL-Patienten und 2,7 Monate für die Kontrollpatienten (Prognose-bereinigter Risikoquotient, HR=0,49; $p < 0,0001$). In der Untergruppe mit günstiger Prognose war die mediane ÜZ 6,6 vs. 3,2 Monate (HR=0,43; $p < 0,0001$); in der mit ungünstiger Prognose war die mediane ÜZ 3,4 vs. 2,0 Monate (HR=0,55; $p = 0,0031$). Es wurden keine VaL-bedingten Nebenwirkungen beobachtet.

Folgerungen: Die Therapie mit VaL ergab eine klinisch relevante und signifikante Verlängerung der ÜZ. Die Studienergebnisse legen nahe, dass VaL eine nicht-toxische und effektive Zweitlinientherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom ist, die die ÜZ verlängert und die krankheitsbedingten Symptome mindert.

■ Schlüsselwörter

Mistel, Pankreaskarzinom
 Randomisierte kontrollierte Studie
 Überlebenszeitanalyse

Viscum album [L.] extract (Iscador®) therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomized clinical trial on overall survival

■ Abstract

Background: The unfavourable side-effects of late-stage pancreatic cancer treatments call for non-toxic and effective therapeutic approaches.

Methods: This is a prospective, parallel, open label, monocentre, group-sequential, randomised phase III study. 220 patients with locally advanced or metastatic cancer of the pancreas were stratified according to a binary prognosis index, composed of tumour stage, age and performance status; and were evenly randomised to subcutaneous injections of VaL extracts or no anti-neoplastic therapy (control). VaL was applied in a dose-escalating manner from 0.01 mg up to 10 mg three times per week. We compared the overall survival (OS) of patients receiving an extract of Viscum album [L.] (VaL) or no antineoplastic therapy.

Findings: Baseline characteristics were well balanced between the study arms. Median OS was 4.8 for VaL and 2.7 months for control patients (prognosis-adjusted hazard ratio, HR=0.49; $p < 0.0001$). Within the 'good' prognosis subgroup, median OS was 6.6 versus 3.2 months (HR=0.43; $p < 0.0001$), within the 'poor' prognosis subgroup, it was 3.4 versus 2.0 months respectively (HR=0.55; $p = 0.0031$). No VaL-related adverse events were observed.

Conclusion: VaL therapy showed a significant and clinically relevant prolongation of OS. The study findings suggest VaL to be a non-toxic and effective second-line therapy that offers a prolongation of OS as well as less disease-related symptoms for patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer.

■ Keywords

Mistletoe
 Pancreatic neoplasm
 Randomised controlled trial
 Survival analysis

Einleitung

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom haben nicht mehr viele Therapieoptionen, wenn Standard-Therapien fehlgeschlagen haben oder wenn sie in schlechtem Allgemeinzustand sind (1–4). Kürzlich haben Studien einen Überlebenszeitvorteil von Zweitlinientherapien gezeigt (5, 6); jedoch haben Gemcitabin, 5-FU, Capecitabin und Kombinationen von Gemcitabin mit Capecitabin, Erlotinib, Oxaliplatin und Cisplatin schwere Nebenwirkungen und führen daher oftmals zu Ablehnung bei Patienten und Ärzten. „Best Supportive Care (BSC)“ ist häufig die einzige Möglichkeit (7), so dass nach effektiven, aber nicht-toxischen therapeutischen Ansätzen gesucht werden sollte.

Pflanzen haben in der Medizin eine lange Tradition bei der Behandlung von Krebs und spielen heutzutage eine Hauptrolle bei der Entwicklung neuer Arzneimittel. Mehr als 60 % der derzeit verwendeten Krebsheilmittel wurden von natürlichen Produkten abgeleitet (8). In Mitteleuropa sind *Viscum album* [L.]-Extrakte zum parenteralen Gebrauch zugelassen bzw. registriert und werden häufig in der adjuvanten und palliativen Krebstherapie allein oder in Kombinationen mit konventionellen Therapien eingesetzt (9). VaL enthält eine Bandbreite biologisch aktiver Komponenten wie etwa Lektine, Viscotoxine und andere niedermolekulare Proteine; darüber hinaus ein Chitin-bindendes Agglutinin, Oligo- und Polysaccharide, Flavonoide, Vesikel, Triterpensäuren und andere (10). Die Herstellung des VaL-Extrakts dieser Studie (Iscador® Qu Spezial) wird gemäß guter Herstellungspraxis (GMP) durchgeführt, die für Injektionspräparate erforderlich ist; die typischen Proteine von Iscador® Qu (Mistellektin und Viscotoxin) wurden analysiert, um konstante Qualität und Quantität zu garantieren. VaL-Gesamtextrakt wie auch einige seiner Komponenten sind zytotoxisch, wobei besonders die Lektine eine starke apoptotische Wirkung mittels der Anregung von mitochondrialen Apo2.7 Molekülen ausüben (11).

VaL und seine Komponenten stimulieren die Aktivierung von Monozyten/Makrophagen, natürlichen Killerzellen, T-Zellen, dendritischen Zellen; sie induzieren den Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierenden Faktor, Tumornekrosefaktor α , Interferon γ und eine Bandbreite von Zytokinen; sie stimulieren außerdem die Endorphin-Ausschüttung *in vivo* (9, 10, 12). Demgemäß vermindern niedrige Dosen VaL-Lektin I – nicht jedoch hohe Dosen – das Melanomwachstum in einem Maus-Modell, wahrscheinlich durch Anregung einer Immunsignalkette (13). Intratumorale Injektionen von VaL ergaben teilweise und vollständige Remissionen in einem Tiermodell mit humanem Pankreaskarzinom (14) sowie bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom (15).

In einer Phase-I-Studie zur Interaktion von VaL mit Gemcitabin konnte bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren gezeigt werden, dass die Therapie mit VaL sicher und gut verträglich ist und nebenbei eine 30 % höhere Gemcitabin-Dosis ermöglichte. Die Phar-

makinetik von Gemcitabin wurde nicht beeinflusst (16). Kürzlich hat ein Review über die Sicherheit von höheren VaL-Dosierungen das vorteilhafte Sicherheitsprofil bestätigt (17), was besonders für Patienten in späten Stadien ihrer Krebserkrankung wünschenswert ist.

In der hier vorgestellten randomisierten, offenen, gruppen-sequenziellen Phase-III-Studie (ISRCTN70760582) wurde untersucht, ob VaL einen Effekt auf die Überlebenszeit (ÜZ) von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom hat. In Ländern, in denen VaL weit verbreitet ist, ist die Einwilligungsrate von Patienten und Ärzten in eine randomisierte Studie gering (18). Daher führten wir die Studie in Serbien durch, einem Land, in dem VaL praktisch unbekannt ist. Wir berichten die Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse dieser Studie.

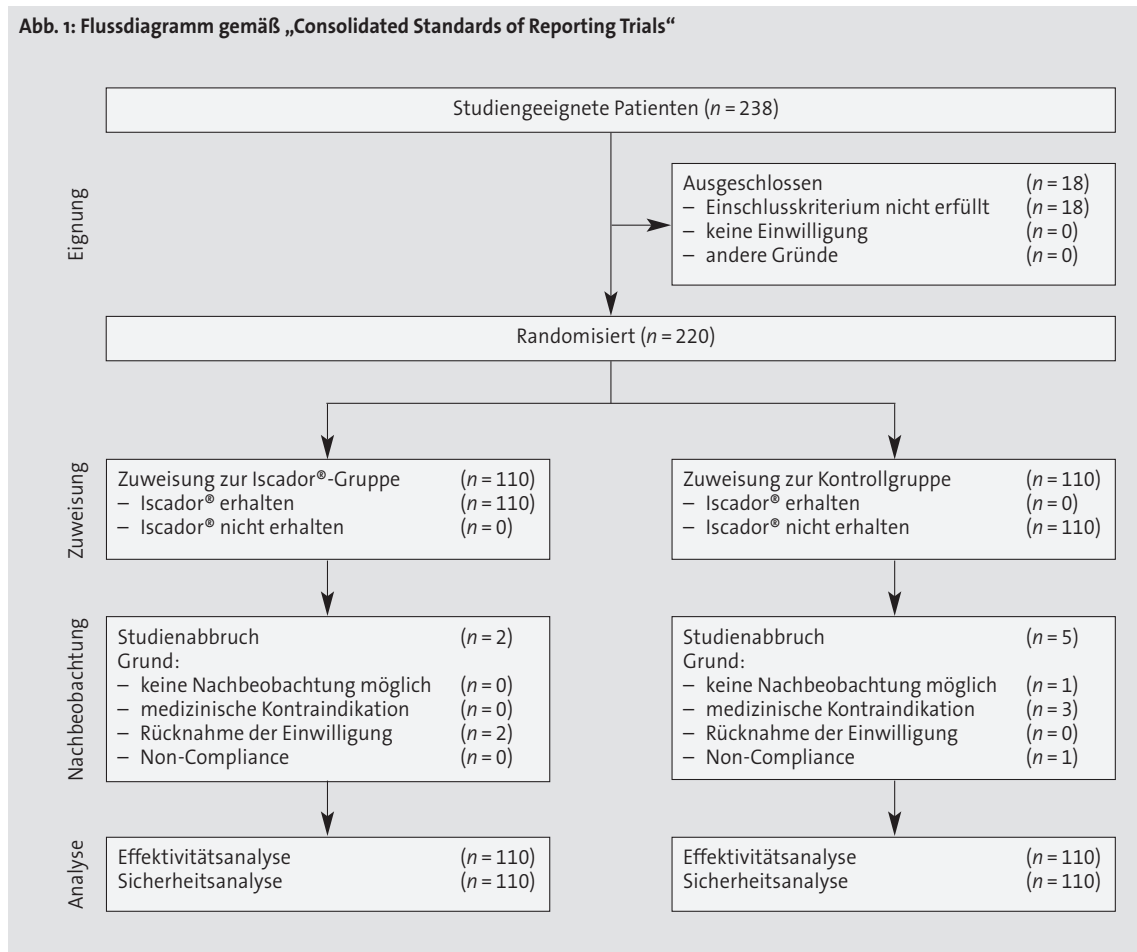
Methoden

Dies ist eine prospektive, offene, randomisierte Überlebenszeitstudie. Gemäß einer Richtlinie der US-amerikanischen Food and Drug Administration (19) ist eine Verblindung nicht unbedingt notwendig, wenn die Überlebenszeit das primäre Studienziel ist.

Die Studie wurde in der Abteilung für Leber und Galle der ersten chirurgischen Klinik der Klinischen Zentren Serbiens in Belgrad durchgeführt. Die Patienten wurden von sieben verschiedenen serbischen Zentren zugewiesen. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethik-Kommission der Klinischen Zentren Serbiens (Nr. 60/6 vom 04.03.2008) und von der serbischen Arzneimittelagentur (Nr. 587/2008/4000 vom 10.11.2008) genehmigt. Alle Patienten haben ihre Einwilligung schriftlich gegeben. Die Studie wurde gemäß „Good Clinical Practice (GCP)“ einem Monitoring unterworfen. Zwei unabhängige Audits fanden keine kritischen oder substanzialen Fehler. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse wurden durch ein unabhängiges Datenkontrollkomitee bewertet.

Patienten

Die Einschlusskriterien für Patienten waren: Alter \geq 18; Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom (gemäß Union for International Cancer Control [UICC] Stadium III/IV); jegliche Vortherapie war erlaubt, die Patienten sollten aber nicht mehr für eine andere Krebstherapie geeignet sein; Leukozyten \geq 3,000/mm³; Thrombozyten \geq 100,000/mm³; Serum-Kreatinin \leq 2 mg %; Serum Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) \leq 2,5-facher oberer Normbereich; Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) \leq 2,5-facher oberer Normbereich; negativer Schwangerschafts- und Verhütungsnachweis (wenn zutreffend); keine anderen Krebstherapien während der Studiendauer geplant außer 5-FU/Leukovorin als symptomatische Behandlung. Nach 47 Patienten wurden die Einschlusskriterien bzgl. SGOT, SGPT und Kreatinin durch ein Protokoll-Amendment verworfen, da zu viele der gescreenten Patienten im zu weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung waren und daher diese Kriterien nicht einhalten konnten. Studienspezifische Aus-



schlusskriterien waren: Lebenserwartung weniger als 4 Wochen, Gewichtsverlust $\geq 20\%$ in den letzten 6 Wochen; Hirnmetastasen.

Patientenzuteilung

Das Klinische Zentrum Serbiens (CCS) in Belgrad hat 3.700 Betten und behandelt ungefähr 880.000 ambulante Patienten pro Jahr. Studienzentrum ist die erste Chirurgische Klinik des CCS, das nationale Referenzzentrum für Patienten mit hepatobiliärem oder Pankreaskarzinom in Serbien.

Die Therapieentscheidungen werden in einem wöchentlichen multidisziplinären onkologischen Konsil aufgrund der örtlichen Regelungen getroffen: inoperable Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die eine Chemotherapie ablehnen oder die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, waren Studienkandidaten: ECOG > 2 , Bilirubin $> 50 \mu\text{mol/l}$, Transaminasen $> 100 \text{U/l}$, Leukozyten $> 10,0 \cdot 10^9/l$, keine Chemotherapie möglich aufgrund fehlender histologischer Bestätigung der Erkrankung. Nach der Entscheidung zur Studienteilnahme gaben die Patienten nach Aufklärung über die Studie unter Zeugen ihre schriftliche Einwilligung. Patienten, die alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen (Abb. 1). Die Patienten wurden in zwei Prognosegruppen stratifiziert: Als „ungünstig“ wurden Patienten prognostiziert, die mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllten: UICC = IV, Alter > 65 und

ECOG ≥ 2 . Die Prognose für alle anderen Patienten war demgegenüber „günstig“. Beide Prognosegruppen wurden getrennt voneinander jeweils 1:1 in eine VaL- oder in eine Kontrollgruppe randomisiert.

Prüfpräparat

Der *Viscum album* [L.]-Extrakt (VaL), der in dieser Studie verwendet wurde, ist ein zugelassenes Arzneimittel und hat in Deutschland, Schweiz und Österreich eine Marktzulassung unter dem Namen „Iscador® Qu spezial“. Es handelt sich um einen Extrakt aus Eichenmistel (Qu = *Quercus*, Eiche). Die frische Pflanze wird mittels spezieller Starterkulturen fermentiert (*Lactobacilli*). Das Arzneimittel Iscador® wird mit isotonischer Salzlösung verdünnt, steril filtriert und sofort in Glasampullen als aseptisches Injektionspräparat gefüllt. Der Produktionsprozess folgt der Guten Herstellungspraxis (GMP) für injizierbare Medikamente. Die typischen Proteine von VaL (Mistellektin und Viscotoxin) werden analysiert, um eine gleichbleibende Qualität und Quantität zu gewährleisten.

Behandlung

Während der Studie erhielten alle Patienten „best supportive care“, die an jedem der geplanten Besuche (zu Monat 1, 2, 3, 6, 9 und 12) individuell angepasst wurde. Die Patienten der VaL-Gruppe erhielten dreimal wöchentlich subkutan 1 ml Iscador® Qu spezial. Den Patienten und den Angehörigen wurde gezeigt, wie

subkutan injiziert werden muss. Für die Zeit zwischen den Besuchen wurden die Patienten mit ausreichender Anzahl an Ampullen, Spritzen und Kanülen ausgestattet. Die Injektionen wurden dann von den Patienten selbst oder ihren Angehörigen, meist aber von Pflegern der lokalen Gesundheitszentren gegeben. Iscador® Qu spezial wurde in ansteigender Dosierung gegeben: Zwei Injektionen mit 0,01 mg, zwei mit 0,1 mg, fünf mit 1 mg, fünf mit 2 mg und acht mit 5 mg gefolgt von einer konstanten Dosis von 10 mg wurden dreimal wöchentlich während der Studiendauer gegeben.

Falls lokale entzündliche Reaktionen an der Einstichstelle > 5 cm auftraten oder die Körpertemperatur über 38 °C stieg, sollte das Iscador® auf die zuletzt gut vertragene Dosis reduziert werden.

Endpunkte

Unsere primäre Hypothese lautete: Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom werden eine Verbesserung ihrer Überlebenszeit zeigen. Die Eckpunkte für das Überleben waren das Datum des Einschlusses in die Studie und das Todesdatum, welches durch Familienmitglieder mitgeteilt und durch Datenabgleich mit den serbischen Einwohnermeldeämtern überprüft wurde. Diese Zwischenanalyse folgt dem „intention-to-treat“-Ansatz und basiert auf 220 Patienten, die in die Studie aufgenommen werden konnten. Sekundärziele der Studie waren Lebensqualitätsparameter, Vitalzeichen, Performance Status, Gewicht und Begleitmedikationen. Die jeweiligen Ergebnisse hierzu werden anderswo veröffentlicht.

Sicherheit

Alle 220 Patienten wurden in eine Sicherheitsanalyse einbezogen. Zu jedem Besuch wurden die Patienten nach unerwünschten Ereignissen befragt und diese gegebenenfalls gemäß der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) dokumentiert. Aus den Erfahrungen mit den ersten 47 Patienten ergab sich die Notwendigkeit einer konsequenteren Dokumentation relevanter unerwünschter Ereignisse, und eine standardisierte Dokumentation der krankheitsbedingten Symptome wurde zusätzlich in den Falldokumentationsbogen (CRF) aufgenommen. Die krankheitsbedingten Symptome waren: Gewichtsverlust, Schmerz, Antriebslosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Angst, Schwindel, Gelbsucht und normabweichende Werte von Bilirubin, SGOT und SGPT. Ihr Schweregrad wurde gemäß CTCAE als „keiner“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „lebensbedrohlich“ klassifiziert. Alle Patienten erhielten Tagebücher, in denen Fieberperioden aufgezeichnet werden konnten. Patienten in der VaL-Gruppe wurden außerdem gebeten, die gegebene Dosis und auftauchende Lokalreaktionen an der Injektionsstelle zu dokumentieren, die als erwünschte Immunreaktionen gewertet und nicht als unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden, wenn sie < 5 cm waren.

Fallzahlberechnung

Frühere VaL-Studien mit Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ergaben eine Verlängerung der medianen ÜZ von 5 auf 7 Monate, woraus ein Risikoquotient (HR) von 0,714 abgeleitet werden konnte (20, 21). Für einen zweiseitigen gruppensequenziellen Hypothesentest mit zwei geplanten Zwischenanalysen nach 50 % und 75 % der vorgesehenen Fallzahl sowie der Annahme einer Testgüte von 85 %, einer Signifikanzgrenze von $p = 0,05$, einer Rekrutierungszeit von 53 Monaten, einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten und einer gleichmäßigen Verteilung in die Gruppen wurde eine Fallzahl von 173 auswertbaren Patienten pro Gruppe geschätzt. Diese Fallzahl soll gemäß der Fallzahlformel nach Freedman (22) für den Nachweis eines statistisch signifikanten Therapieeffektes genügen. Um möglichen Ausfällen an Patienten vorzubeugen, wurde die Studie mit 428 Patienten geplant.

Randomisierung

Eine spezielle Abteilung des Datenmanagements erstellte für jede der beiden Prognosegruppen eine getrennte 1:1-Randomisationsliste mit variablen Blockgrößen (4, 6 und 8) mittels SAS® Version 9.1 (SAS® Institute, Cary, NC, USA). Gemäß den beiden Listen wurden zwei Serien undurchsichtiger, versiegelter und durchnummerierter Zuweisungsbriefe hergestellt und im Studienzentrum gelagert. Wenn ein Patient eingeschlossen und einer der beiden Prognosegruppen zugeteilt war, öffnete der Prüfarzt den nächstfolgenden Zuweisungsbrief der betreffenden Prognosegruppe und wies den Patienten, wie im Zuweisungsbrief beschrieben, entweder der VaL-Gruppe oder der Kontrollgruppe zu. Der Monitor überprüfte bei jedem Besuch die versiegelten und die geöffneten Zuweisungsbriefe.

Statistische Methoden

Das Studiendesign beruhte auf einem gruppensequenziellen Testverfahren mit vorbestimmten Auswertungen nach 220, 320 und 428 abgeschlossenen Patienten. Die kritischen Testgrenzen der drei Auswertungen wurden gemäß des Vorschlags von Lan und DeMets zum Aufteilen des statistischen Alpha-Fehlers („alpha spending approach“) (23) mittels einer O'Brien/Fleming-analogen alpha spending Funktion bestimmt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse bzgl. ÜZ benutzte ein Cox Proportional-Hazard Modell mit den unabhängigen Faktoren Behandlung und Prognosegruppe zur Bestimmung des für das gruppensequenzielle Verfahren benötigten Z-Wertes. Durch stufenweise Anordnung wurden unverzerrte Median- und Konfidenzintervall-Schätzer für die Prognosegruppen-adjustierten Risikoquotienten (engl. Hazard Rates, HR) bestimmt (24). Der nicht-parametrische Kaplan-Meier Produkt-Limit-Schätzer diente zur graphischen Darstellung der unterschiedlichen Überlebenszeit-Verläufe und zur Schätzung der medianen Überlebenszeiten der beiden Behandlungsgruppen.

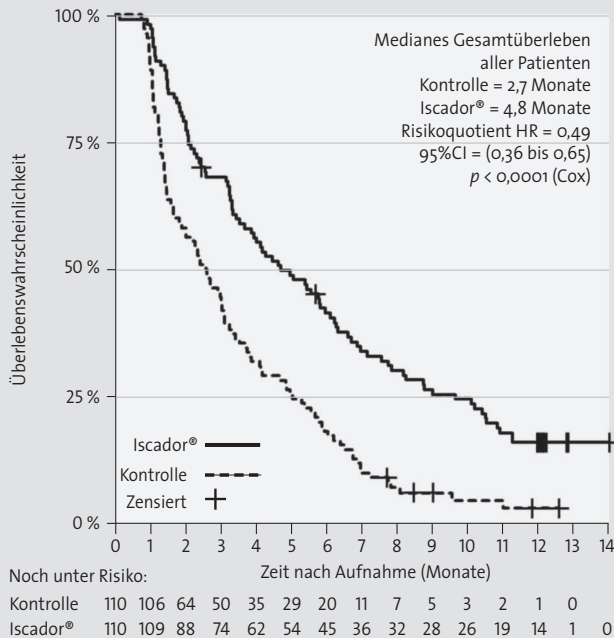
Die Ausgewogenheit der demographischen und klinischen Eigenschaften beider Behandlungsgruppen zu Studienbeginn wurde mittels Wilcoxon's Rangsummen-

Abb. 2

Kaplan-Meier-Schätzer für das 12-Monats-Gesamtüberleben aller 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom randomisiert zugeteilt zu der Iscador®-Gruppe oder zu der unbehandelten Kontrollgruppe.

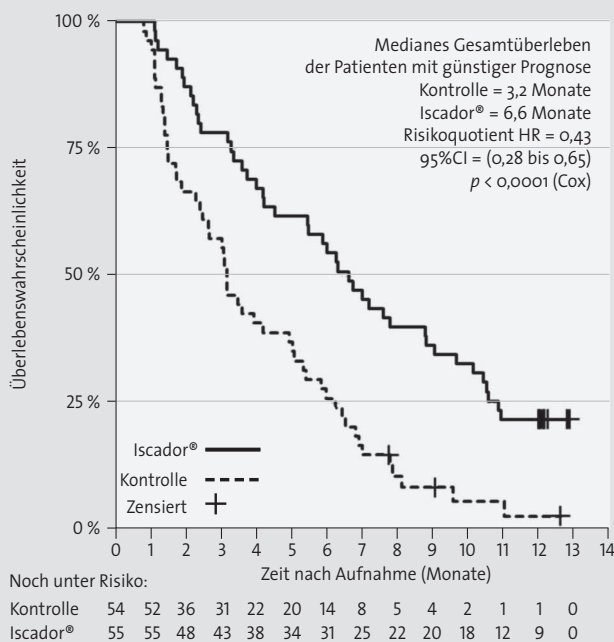
Hinweis: Alle Patienten, die 12 Monate überlebt haben, wurden zensiert und sind nicht mehr in der Studie.

Abkürzungen: Cox: Cox Regression unter Berücksichtigung der Prognosegruppe; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

**Abb. 3**

Kaplan-Meier-Schätzer für das 12-Monats-Gesamtüberleben von 109 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom mit günstiger Prognose randomisiert zugeteilt zu der Iscador®-Gruppe oder zu der unbehandelten Kontrollgruppe.

Abkürzungen: Cox: Cox Regression; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



test und Fischers Exaktem Test überprüft. Das Chancenverhältnis (engl. Odds Ratio, OR) zwischen den Behandlungsgruppen, wenigstens ein unerwünschtes Ereignis pro Patient während der Studie zu beobachten, wurde durch ein logistisches Regressionsmodell geschätzt, in das neben der Behandlung wieder die Zugehörigkeit zu einer der beiden Prognosegruppen einging. Für jedes der krankheitsbedingten Symptome wurde der höchste CTCAE-Grad während der Nachbeobachtung eines jeden Patienten zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen; der verwendete Cochran-Mantel-Haenszel Test berücksichtigte den jeweiligen Anfangswert der Patienten. Alle Tests waren zweiseitig, ein p -Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SAS® Version 9.2 durchgeführt.

Ergebnisse

Patienten

Diese Zwischenanalyse basiert auf 238 gescreenten Patienten, von denen 220 zwischen Januar 2009 und Dezember 2010 in die Studie aufgenommen wurden (Abb. 1). Achtzehn Patienten wurden wegen ihres zu schlechten gesundheitlichen Zustands nicht aufgenommen (substanzieller Gewichtsverlust, Lebenserwartung < 4 Wochen). Alle Patienten hatten ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom: 195 Patienten wurden während der Operation und 25 nur durch bildgebende Methoden diagnostiziert. Die Eigenschaften der Patienten waren zu Studienbeginn zwischen der VaL-Gruppe und der Kontrollgruppe ausgewogen (Tab. 1). Sieben Patienten fielen aus: zwei in der VaL-Gruppe und fünf in der Kontrollgruppe. Keiner der Ausfälle hatte einen Zusammenhang mit VaL. Die Rekrutierung der Studie wurde nach dem Erhalt der Entscheidung des unabhängigen Datenkontrollkomitees (IDMC) wegen erwiesener Wirksamkeit im Mai 2012 gestoppt.

Behandlung

Während der Studie erhielten die Patienten der VaL-Gruppe dreimal wöchentlich eine subkutane Injektion von 1 ml Iscador® Qu spezial. Insgesamt wurden bei 110 Patienten 8.136 subkutane Injektionen aufgezeichnet (pro Patient maximal 156, median 61,5 und minimal 3). Alle Patienten der VaL-Gruppe erfüllten die geplante Dosissteigerung, ohne dass jemals eine Dosisminderung notwendig wurde. Keiner der Patienten in der Kontrollgruppe erhielt Iscador® Qu spezial. Patienten in beiden Gruppen erhielten ausnahmslos „best supportive care“, keiner jedoch 5-FU/Leukovorin oder irgendeine andere Krebstherapie.

Gesamtüberleben

Die mediane ÜZ der Patienten war 4,8 Monate in der VaL-Gruppe und 2,7 Monate in der Kontrollgruppe (Abb. 2). Der Risikoquotient (HR) unter Berücksichtigung der Prognosegruppe war 0,49 (95 % CI = 0,36 bis 0,65, $p < 0,0001$) und wurde durch die gruppensequenzielle Analyse geschätzt. Die Subgruppenanalyse für die Pa-

tienten mit günstiger Prognose ergab eine mediane ÜZ von 6,6 Monaten verglichen mit 3,2 Monaten in der Kontrollgruppe ($\text{Chi}^2 = 15,5$, $\text{HR} = 0,43$; 95 % CI = 0,28 bis 0,65, $p < 0,0001$) (Abb. 3). Für die Patienten mit ungünstiger Prognose ergab sich jeweils eine ÜZ von 3,4 Monaten und 2,0 Monaten ($\text{Chi}^2 = 8,8$, $\text{HR} = 0,55$; 95 % CI = 0,37 bis 0,82, $p = 0,0031$) (Abb. 4).

Siebzehn Patienten der VaL-, jedoch kein Patient der Kontrollgruppe erreichten den regulären Studienabschlussbesuch nach 12 Monaten. Zwei Patienten der Kontrollgruppe verließen die Studie vorzeitig, lebten jedoch über Tag 360 hinaus. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigten die Überlegenheit der VaL-Gruppe bezüglich ÜZ (Abb. 5).

Sicherheit

In der VaL-Gruppe kam es zu 16 unerwünschten und einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Schlaganfall) bei insgesamt 11 Patienten; in der Kontrollgruppe zu 53 unerwünschten Ereignissen bei insgesamt 34 Patienten. Der Risikoquotient war zugunsten der VaL-Gruppe $\text{HR} = 0,25$ (95 % CI: 0,12 bis 0,52) und wurde durch logistische Regression unter Berücksichtigung der Prognosegruppe berechnet. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Rückenschmerz (4 in der VaL-Gruppe und 20 in der Kontrollgruppe; Tab. 2). Keines der unerwünschten Ereignisse war kausal auf VaL zurückzuführen. Örtliche Nebenwirkungen der VaL-Injektionen wie Rötung oder Schwellung waren in den Tagebüchern von 67 Patienten dokumentiert, jedoch immer unter 5 cm im Durchmesser und definitionsgemäß kein unerwünschtes Ereignis. Allerdings scheint die Gültigkeit der Tagebuchdaten fraglich, da eine erhebliche Anzahl von Tagebucheintragen nicht unzweifelhaft den Patienten zugeschrieben werden konnten, sondern wahrscheinlich von Verwandten oder medizinischem Personal stammen.

Die Häufigkeitsverteilung der vorgegebenen krankheitsbedingten Symptome war: Schmerz (96,9 %); Antriebslosigkeit (70,9 %); abnormales SGPT (55,4 %); abnormales SGOT (50,6 %); Gewichtsverlust (42,5 %); abnormales Bilirubin (38,1 %); Gelbsucht (26,0 %); Übelkeit/Erbrechen (18,9 %); Durchfall und Angst (beide 2,4 %). Es wurde kein Fall von Schwindel berichtet. In der VaL-Gruppe waren die Häufigkeit und die Schwere der krankheitsbedingten Symptome in der Nachbeobachtung signifikant geringer bei: Schmerz, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit und Übelkeit/Erbrechen ($p < 0,0001$ für alle vier Symptome), Durchfall ($p = 0,0033$) und Angst ($p = 0,046$) (Tab. 3).

Diskussion

In dieser randomisierten Phase-III-Studie mit Patienten in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium hatten Patienten unter VaL-Therapie eine signifikant längere mediane Überlebenszeit. Es wurden keine VaL-bedingten Nebenwirkungen und weniger krankheitsbedingte Symptome beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse dieser Zwischenauswertung hat das IDMC die vorzeitige Beendigung der Studie vorgeschlagen und

Abb. 4

Kaplan-Meier-Schätzer für das 12-Monats-Gesamtüberleben von 111 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom mit ungünstiger Prognose randomisiert zugeteilt zu der Iscador®-Gruppe oder zu der unbehandelten Kontrollgruppe.

Abkürzungen: Cox: Cox Regression; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

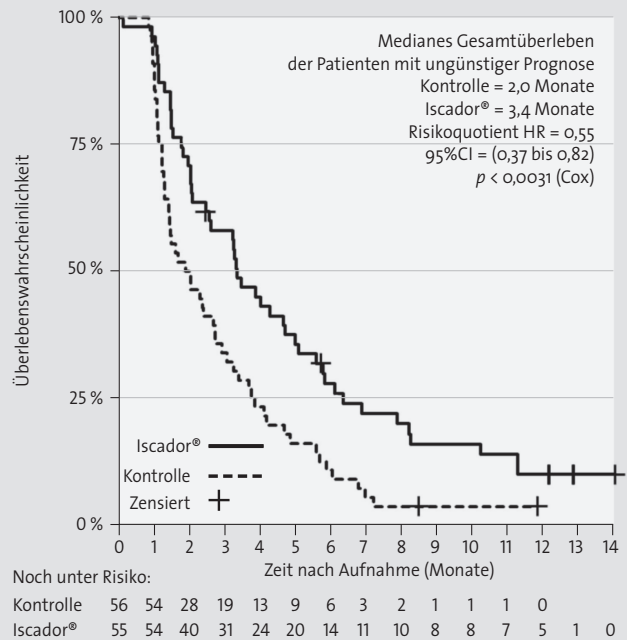
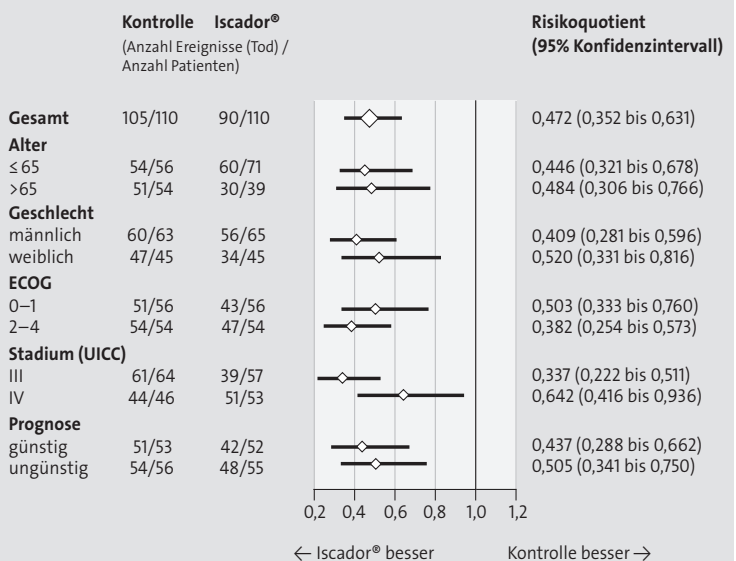


Abb. 5

„Forest plot“ (multivariate Cox-Regression mit Interaktionen) des Behandlungseffektes auf das 12-Monats-Gesamtüberleben von 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom randomisiert zugeteilt zu der Iscador®-Gruppe oder zu der unbehandelten Kontrollgruppe.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Skala). Die Rauten zeigen den Risikoquotienten an, wobei ihre Größe proportional zur Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe ist. Die waagerechten Linien zeigen die Konfidenzintervalle an.



Tab. 1: Demographische und klinische Anfangsdaten von 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die Iscador® oder keine Krebstherapie (unbehandelte Kontrolle) erhielten.

Patientencharakteristik		Kontrolle (n = 110)	Iscador® (n = 110)	Test (2-seitig)
Geschlecht	Männlich	63 (57,3 %)	65 (59,1 %)	p = 0,891 FET
	Weiblich	47 (42,7 %)	45 (40,9 %)	
Alter (in Jahren)	Median Bereich	65 27–90	61 24–87	p = 0,097 Wilcoxon
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasier	110 (100 %)	110 (100 %)	–
ECOG	0–1	56 (50,9 %)	56 (50,9 %)	p = 1,000 FET
	2–4	54 (49,1 %)	54 (49,1 %)	
Stadium nach UICC	III	64 (58,2 %)	57 (51,8 %)	p = 0,416 FET
	IV	46 (41,8 %)	53 (48,2 %)	
Prognosegruppe	Ungünstig	56 (50,9 %)	55 (50,0 %)	p = 1,000 FET
	Günstig	54 (49,1 %)	55 (50,0 %)	
Operation	Nein	9 (8,2 %)	6 (5,5 %)	p = 0,594 FET
	Ja	101 (91,8 %)	104 (94,5 %)	
Befallener Teil des Pankreas	Kopf	56 (50,9 %)	58 (52,7 %)	p = 0,564 FET
	Korpus	12 (10,9 %)	12 (10,9 %)	
	Schwanz	3 (2,7 %)	7 (6,4 %)	
	Kopf und Korpus	18 (16,4 %)	18 (16,4 %)	
	Korpus und Schwanz	21 (19,1 %)	14 (12,7 %)	
	Kopf, Korpus und Schwanz	– (– %)	1 (0,9 %)	
TNM (T)	3	1 (0,9 %)	2 (1,8 %)	p = 0,622 FET
	4	109 (99,1 %)	107 (97,3 %)	
	X	– (– %)	1 (0,9 %)	
TNM (N)	0	1 (0,9 %)	– (– %)	p = 1,000 FET
	1	13 (0,9 %)	14 (12,7 %)	
	X	96 (87,3 %)	96 (87,3 %)	
TNM (M)	0	64 (58,2 %)	57 (51,8 %)	p = 0,416 FET
	1	46 (41,8 %)	53 (48,2 %)	

Abkürzungen: Wilcoxon: Wilcoxon Rang Summentest; FET: Fishers Exakter Test; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Skala); UICC: Union for International Cancer Control; TNM: TNM Klassifikation gemäß UICC.

Tab. 2: Zusammenfassung der Analyse unerwünschter Ereignisse, wenn sie häufiger als einmal vorkamen: Anzahl der unerwünschten Ereignisse, ihr MedDRA Begriff und ihr CTCAE-Grad von 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die Iscador® oder keine Krebstherapie (unbehandelte Kontrolle) erhielten.

Unerwünschtes Ereignis	Grad	Kontrolle n = 53 (100 %)	Iscador® n = 17 (100 %)
Rückenschmerzen	CTC 2	8 (15 %)	4 (24 %)
	CTC 3	12 (23 %)	0
Atemnot	CTC 2	11 (21 %)	2 (12 %)
Dehydrierung	CTC 2	6 (11 %)	1 (6 %)
Kopfweg	CTC 1	1 (2 %)	0
	CTC 3	1 (2 %)	0
Lebermetastasen	CTC 1	2 (4 %)	0
Blasenentzündung	CTC 1	0	2 (12 %)
Bauchschmerz/ Oberbauchschmerz	CTC 1	1 (2 %)	1 (6 %)
	CTC 2	1 (2 %)	1 (6 %)

Hinweis: Keines der unerwünschten Ereignisse stand in Zusammenhang mit der Therapie mit Iscador®.
Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; CTC: Common Toxicity Criteria.

angeregt, allen Patienten der Studie Val zu verabreichen. Da das verwendete Val-Präparat jedoch in Serbien keine Marktzulassung hat, können die Patienten nicht außerhalb der klinischen Studie mit Val versorgt werden. Daher hat die lokale Ethik-Kommission erlaubt, die Studie erst nach 376 Patienten zu stoppen und Patienten innerhalb der Studie mit Val zu behandeln.

Die fehlende Verblindung ist immer ein Kritikpunkt an konfirmatorischen klinischen Studien. Gemäß einer Richtlinie der US-amerikanischen Food and Drug Admi-

nistration (23) ist eine Verblindung nicht unbedingt notwendig, wenn die Überlebenszeit das primäre Studienziel ist. Außerdem zeigt ein Cochrane-Review (24) bei kontrollierten Studien, dass der Vergleich von Placebo-Gruppen mit unbehandelten Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf kontinuierliche oder binäre Zielgrößenvariablen ergibt.

Bezüglich unserer Studie könnte eine unterschiedliche Qualität der „best supportive care“ (BSC) die ÜZ der Patienten beeinflusst haben. Um solch einen Einfluss zu

Tab. 3: Zusammenfassung des maximalen CTCAE Nachbeobachtungsgrades der krankheitsbedingten Symptome von 220 Patienten* mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die Iscador® oder keine Krebstherapie (unbehandelte Kontrolle) erhielten.

Symptom	Grad	Gruppe		Mantel-Haenszel** Chi² / p (2-seitig)
		Kontrolle n = 51 (100 %)	Iscador® n = 17 (100 %)	
Gewichtsverlust	CTC 0	18 (35,3 %)	74 (97,4 %)	52,23 / p < 0,0001
	CTC 1	25 (49,0 %)	2 (2,6 %)	
	CTC 2	8 (15,7 %)	0	
Schmerzen	CTC 0	0	4 (5,3 %)	26,90 / p < 0,0001
	CTC 1	12 (23,5 %)	46 (60,5 %)	
	CTC 2	38 (74,5 %)	26 (34,2 %)	
	CTC 3	1 (2,0 %)	0	
Antriebslosigkeit	CTC 0	0	37 (48,7 %)	40,39 / p < 0,0001
	CTC 1	44 (86,3 %)	39 (51,3 %)	
	CTC 2	7 (13,7 %)	0	
Übelkeit/Erbrechen	CTC 0	29 (56,9 %)	74 (97,4 %)	32,06 / p < 0,0001
	CTC 1	22 (43,1 %)	2 (2,6 %)	
Durchfall	CTC 0	48 (94,1 %)	76 (100 %)	4,54 / p = 0,0331
	CTC 1	3 (5,9 %)	0	
Angst	CTC 0	48 (94,6 %)	76 (100 %)	4,00 / p = 0,0455
	CTC 1	3 (5,9 %)	0	
Schwindel	CTC 0	51 (100 %)	76 (100 %)	- / -
Gelbsucht	CTC 0	36 (70,6 %)	58 (76,3 %)	0,34 / p = 0,5578
	CTC 1	12 (23,5 %)	12 (15,8 %)	
	CTC 2	3 (5,9 %)	6 (7,9 %)	
Bilirubin	CTC 0	43 (59,7 %)	61 (63,5 %)	1,03 / p = 0,3097
	CTC 1	9 (12,5 %)	14 (14,6 %)	
	CTC 2	9 (12,5 %)	12 (12,5 %)	
	CTC 3	7 (9,7 %)	8 (8,3 %)	
	CTC 4	4 (5,6 %)	1 (1,0 %)	
SGOT	CTC 0	32 (44,4 %)	51 (53,1 %)	1,86 / p = 0,1730
	CTC 1	24 (33,3 %)	31 (32,3 %)	
	CTC 2	12 (16,7 %)	11 (11,5 %)	
	CTC 3	4 (5,6 %)	3 (3,1 %)	
SGPT	CTC 0	31 (43,1 %)	44 (45,8 %)	0,92 / p = 0,3382
	CTC 1	29 (40,3 %)	43 (44,8 %)	
	CTC 2	9 (12,5 %)	8 (8,3 %)	
	CTC 3	3 (4,2 %)	1 (1,0 %)	

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology for Adverse Events; SGOT: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase; SGPT: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase.

* Die Analyse bezieht sich nur auf Patienten, die wenigstens den zweiten Besuch abstatten konnten (= 100 %).

** Cochran-Mantel-Haenszel Test, nach Anfangswert stratifiziert.

verhindern, haben wir während der Studie die BSC zentralisiert, damit ein gleichmäßig hoher Standard an BSC für beide Patientengruppen zur Verfügung steht und die Patienten bereitwilliger zu den Nachbeobachtungsbesuchen in das Studienzentrum kommen. Die sehr kleine Ausfallrate in beiden Gruppen mag ein Maß für die Wirksamkeit dieser Maßnahme sein. Bis zum Auswertungszeitpunkt konnten keine Unterschiede in der BSC beider Gruppen gefunden werden.

Frühere VaL-Studien zur ÜZ hatten entweder ein epidemiologisches Design (20, 25), kleine Patientenzahlen oder waren nicht vollständig randomisiert. Oder sie hatten, wie in (26, 27) kritisiert, wahrscheinlich unausgewogene Anfangswerte, eine große Anzahl von Ausfällen und Verum-Patienten, die kein (28) oder zu geringe Dosen (29) VaL erhielten. Stärken dieser Studie sind das prospektive randomisierte Design, eine ausreichende Anzahl von Studienteilnehmern, ÜZ als primäres Studienziel, Ausgewogenheit der Anfangswerte und eine

kleine Ausfallrate; alle Patienten in der VaL-Gruppe erhielten VaL bzw. eine ausreichende VaL-Dosis.

Das Fehlen der histologischen Absicherung der Diagnose zur Bestimmung des Tumors wird mit dem hohen Risiko einer Bauchspeicheldrüsenfistel begründet, wenn eine direkte Tumorbiopsie gemacht wird. Dies spiegelt die normale Vorgehensweise im Zentrum wider: eine histopathologische Untersuchung wird als unnötig erachtet, wenn es sich um ein lokal nicht-operables Stadium der Erkrankung (Infiltration der Mesenterialarterie und -vene, Infiltration des mesenterialen Ansatzes, Infiltration des retroperitonealen Raumes und der großen Blutgefäße) oder um Patienten handelt, die Chemotherapie ablehnen. Als ausreichende Diagnose werden außerdem bildgebende Verfahren betrachtet, die die Ausbreitung des Tumors im Pankreas-Korpus und -Schwanz sowie Metastasen in der Leber oder im Peritoneum zeigen.

Um eine externe Validität herzustellen, haben wir das Resultat unserer Kontrollgruppe mit Angaben zu unbe-

handelten Patienten aus der Literatur verglichen. Mit einer Literaturrecherche (Januar 2013) wurde das Ergebnis eines früheren Reviews (30) überarbeitet und ergab 20 Veröffentlichungen über die ÜZ von insgesamt 754 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom (30–49). Der Bereich der medianen ÜZ variierte von 2,1 bis 7,0 Monaten (median = 3,9; gewichtetes Mittel = 3,7; SD = 1,5 Monate) und umfasst damit die in unserer Studie gefundene mediane ÜZ der Kontrollpatienten von 2,4 Monaten.

Derzeit ist das genaue pharmakologische Wirkprinzip der Mistel nicht bekannt, da Val eine große Bandbreite an biologisch aktiven Inhaltsstoffen enthält (Lektine, Viscotoxine, andere niedrigmolekulare Proteine, ein Chitin-bindendes Agglutinin, Oligo- und Polysaccharide, Flavonoide, Vesikel, Triterpensäuren), die zytotoxische, Apoptose-induzierende und immunstimulierende Effekte haben. Für die in dieser Studie angewendete subkutane Gabe könnte die Aktivierung einer Immunsignalkette angenommen werden – vielleicht gerade durch die Vielfalt der Inhaltsstoffe.

Diese Studie stellt Val als nicht-toxische und wirksame Zweitlinientherapie für Patienten in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vor, die die mediane Überlebenszeit verlängert und krankheitsbedingte Symptome mindert. Es sollten weitere Forschungen über nicht-toxische und wirksame Therapien durchgeführt werden.

Erklärung der Autoren

Diese Arbeit wurde vom Verein für Krebsforschung e.V. (VfK), Schweiz, gefördert. Dies war die einzige Förderungsquelle. Wilfried Tröger, Marcus Reif, und Agnes Schumann führen auch andere Studien für den VfK aus. Alle Autoren erklären, keinen Interessenskonflikt zu haben.

Unabhängiges Datenkontrollkomitee (IDMC)

Patrick J. Mansky (Vorsitzender; Belin Health, Green Bay, Wisconsin), Volker Diehl (Universität Köln), Ulrich Mansmann (Universität München). Die Mitglieder des IDMC haben schriftlich erklärt, dass sie vom Sponsor der Studie finanziell unabhängig sind und keine kommerziellen Interessen verfolgen.

Beiträge der Autoren

Design und Konzept der Studie: W. Tröger, M. Reif.

Verwaltung: W. Tröger, N. Stanković.

Versorgung der Studienpatienten und Verbrauch von Material: M. Miličević, D. Galun.

Datenerfassung: D. Galun, N. Stanković, M. Reif.

Datenanalyse und Interpretation: A. Schumann,

M. Reif, W. Tröger.

Manuskript: W. Tröger.

Korrektur und Freigabe des Manuskripts: W. Tröger,

D. Galun, M. Reif, A. Schumann, N. Stanković,

M. Miličević.

Danksagung

Wir danken den Studienteilnehmern und Dr. D. Basarić (Assistenzarzt), K. Stokuća (Studienschwester),

sowie den Schwestern im CCS; R. Beutke und S. Weippert (Datenmanagement), den Ärzten, die die Patienten samt Diagnosesicherung und Operationsbericht überwiesen haben: Prof. Dr. S. Knežević, Prof. Dr. S. Ostojić, Prof. Dr. M. Petrović, Doc. Dr. D. Radenković, Prof. Dr. M. Kerkez, Doc. Dr. S. Matić, Dr. P. Bulajić, Dr. Z. Đorđević, Dr. I. Pavlović, Dr. D. Knežević, Dr. N. Grubor, Dr. M. Jagodić, Dr. I. Pejović, Dr. Z. Ražnatović, Dr. M. Jovanović, Dr. N. Zarić, Dr. D. Jezdić, Dr. D. Veličković, Dr. G. Barišić, Dr. A. Antić und Dr. V. Dugalić aus den verschiedenen Abteilungen der Chirurgischen Klinik des CCS; Prof. Dr. Ž. Laušević, Dr. M. Gvozdenović, Dr. G. Kaljević, Dr. P. Savić und Dr. V. Resanović aus den verschiedenen Abteilungen des Notfallzentrums des CCS; Prof. Dr. D. Bilanović, Dr. B. Tošković und Dr. V. Kovčič vom KBC Bežanijska Kosa; Dr. A. Filipović, Dr. V. Cijan, und Dr. Z. Bokun vom KBC Zvezdara sowie Dr. R. Marković vom CC Kragujevac, Dr. D. Dabić vom ZCCačak und Dr. B. Jovanović vom ZC Požarevac.

Korrespondenzadresse

Dr. Wilfried Tröger

Zeichenweg 6, 79111 Freiburg

troeger@crdt.de

Literatur

- 1 Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM. Recent developments in palliative chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreas cancer. *World J Gastroenterol* 2010 Feb 14;16(6):673–82.
- 2 Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 May; 21 Suppl 5:v55–8.
- 3 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécauarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* 2011 May 11;364(19):1817–25.
- 4 Richter J, Saif MW. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: where are we and where are we going? Highlights from the “2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. Orlando, FL, USA. January 22–24, 2010. *JOP* 2010 Mar 5;11(2):139–43.
- 5 Jacobs AD, Burris HA, III, Rivkin S, Ritch PS, Eisenberg PD, Mettinger KL. A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *J Clin Oncol* 2004;22:4013.
- 6 Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a pha-

- se III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011 May 10;47:1676–81.
- 7 Boeck S, Bruns CJ, Sargent M, Schafer C, Seufferlein T, Jauch KW, et al. Current oncological treatment of patients with pancreatic cancer in Germany: results from a national survey on behalf of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and the Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie of the Germany Cancer Society. *Oncology* 2009;77(1):40–8.
- 8 Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol* 2005;100(1–2):72–9.
- 9 Kienle GS, Kiene H. Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integrative Cancer Therapies* 2010 Oct 6;9(2):142–57.
- 10 Büssing A (ed). *Mistletoe. The Genus *Viscum**. Amsterdam: Hardwood Academic Publishers; 2000.
- 11 Büssing A, Wagner M, Wagner B, Stein GM, Schietzel M, Schaller G, et al. Induction of mitochondrial Apo2.7 molecules and generation of reactive oxygen-intermediates in cultured lymphocytes by the toxic proteins from *Viscum album* L. *Cancer Lett* 1999 May 3;139(1):79–88.
- 12 Kienle GS, Kiene H. *Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2003.

- 13 Thies A, Dautel P, Meyer A, Pfüller U, Schumacher U. Low-dose mistletoe lectin-I reduces melanoma growth and spread in a scid mouse xenograft model. *Br J Cancer* 2008 Jan 15; 98(1):106–12.
- 14 Rostock M, Huber R, Greiner T, Fritz P, Scheer R, Schueler J, et al. Anticancer activity of a lectin-rich mistletoe extract injected intratumorally into human pancreatic cancer xenografts. *Anticancer Res* 2005; 25(3B):1969–75.
- 15 Matthes H, Buchwald D, Schad F, Jeschke E. Intratumorale Applikation von Viscum album L. (Mistelgesamtexttrakt; Helixor M) in der Therapie des inoperablen Pankreaskarzinoms. *Z. Gastroenterologie* 2007;45. DOI: 10.1055/s-2007-988162.
- 16 Mansky PJ, Blackman MR, Grem J, Swain SM, Monahan BP. NCCM/NCI phase I study of mistletoe extract and gemcitabine in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(15):2559.
- 17 Kienle GS, Grugel R, Kiene H. Safety of higher dosages of Viscum album L. in animals and humans – systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complement Altern Med* 2011 Aug 28;11(1):72.
- 18 Rostock M, Huber R. Randomized and double-blind studies – demands and reality as demonstrated by two examples of mistletoe research. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004 Aug;11(Suppl.1): 18–22.
- 19 Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590> (PDF 2007 May).
- 20 Matthes H, Friedel WE, Bock PR, Zanker KS. Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmacoepidemiological study in pancreas cancer. *Curr Mol Med* 2010 Jun; 10(4):430–9.
- 21 Schaefermeyer G, Schaefermeyer H. Treatment of pancreatic cancer with Viscum album (IsCADOR): a retrospective study of 292 patients 1986-1996. *Complementary Therapies in Medicine* 1998;6:172–7.
- 22 Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. *Stat Med* 1982 Apr;1(2): 121–9.
- 23 Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590> (PDF 2007 May).
- 24 Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20(1): CD003974.
- 25 Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Randomised and non-randomised prospective controlled cohort studies in matched-pair design for the long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (IsCADOR): a re-analysis. *Eur J Med Res* 2006 Nov 30;11(11): 485–95.
- 26 Kienle GS, Berrino F, Büssing A, Portolupi E, Rosenzweig S, Kiene H. Mistletoe in cancer – a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res* 2003 Mar 27;8(3):109–19.
- 27 Kienle GS, Kiene H. Systematic reviews on mistletoe in cancer – What implications for future research can be drawn? *Phytomedicine (Jena)* 2007 Oct 15;14(Suppl. 2):11.
- 28 Kleeberg UR, Suciü S, Bröcker EB, Rüter DJ, Chartier C, Liénard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomized phase III trial: rIFN- α 2b versus rIFN-g versus IsCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004; 40:390–402.
- 29 Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, Scholz M, Neiss A, Strutz J, et al. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 2001 Jan;37(1): 23–31.
- 30 Fung MC, Takayama S, Ishiguro H, Sakata T, Adachi S, Morizane T. [Chemotherapy for advanced or metastatic pancreatic cancer: analysis of 43 randomized trials in 3 decades (1974-2002)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003 Aug;30(8):1101–11.
- 31 Andersen JR, Friis-Møller A, Hancke S, Roder O, Steen J, Baden H. A controlled trial of combination chemotherapy with 5-FU and BCNU in pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 1981;16(8):973–5.
- 32 Andren-Sandberg A, Holmberg JT, Ihse I. Treatment of unresectable pancreatic carcinoma with 5-fluorouracil, vincristine, and CCNU. *Scand J Gastroenterol* 1983 Jul;18(5):609–12.
- 33 Ciuleanu TE, Pavlovsky AV, Bodoky G, Garin AM, Langmuir VK, Kroll S, et al. A randomised phase III trial of glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine. *Eur J Cancer* 2009 Jun;45(9):1589–96.
- 34 Gilliam AD, Broome P, Topuzov EG, Garin AM, Pulay I, Humphreys J, et al. An international multicenter randomized controlled trial of G17DT in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012;41(3):374–9.
- 35 Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996 Aug;7(6):593–600.
- 36 Huguier M, Barrier A, Valinas R, Flahault A, Adloff M, Pezet D, et al. Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001 May;48(39):875–8.
- 37 Koepller H, Duru M, Grundheber M, Heymanns J, Jacobs G, Pandorf A, et al. Palliative treatment of advanced pancreatic carcinoma in community-based oncology group practices. *J Support Oncol* 2004 Mar;2(2): 159–63.
- 38 Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J* 1980 Dec 13;281(6255):1589–91.
- 39 Matsumoto K, Miyake Y, Kato H, Kawamoto H, Imagawa A, Toyokawa T, et al. Effect of low-dose gemcitabine on unresectable pancreatic cancer in elderly patients. *Digestion* 2011;84(3): 230–5.
- 40 Negi SS, Agarwal A, Chaudhary A. Flutamide in unresectable pancreatic adenocarcinoma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Invest New Drugs* 2006 May;24(3): 189–94.
- 41 Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994 Jun;81(6): 882–5.
- 42 Rosenberg L, Barkun AN, Denis MH, Pollak M. Low dose octreotide and tamoxifen in the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1995 Jan 1;75(1):23–8.
- 43 Shimoda M, Katoh M, Kita J, Sawada T, Kubota K. The Glasgow Prognostic Score is a good predictor of treatment outcome in patients with unresectable pancreatic cancer. *Chemotherapy* 2010;56(6):501–6.
- 44 Shinchi H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):146–50.
- 45 Takada T, Nimura Y, Katoh H, Nagakawa T, Nakayama T, Matsushiro T, et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1998 Nov; 45(24):2020–6.
- 46 Taylor OM, Benson EA, McMahon MJ. Clinical trial of tamoxifen in patients with irresectable pancreatic adenocarcinoma. The Yorkshire Gastrointestinal Tumour Group. *Br J Surg* 1993 Mar;80(3):384–6.
- 47 Tsavaris N, Tentas K, Tzivras M, Kosmas K, Kalachanis N, Katsikas M, et al. Combined epirubicin, 5-fluorouracil and folinic acid vs no treatment for patients with advanced pancreatic cancer: a prospective comparative study. *J Chemother* 1998 Aug; 10(4):331–7.
- 48 Wang P, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH, Chen H, et al. Survival rate of pancreatic cancer in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 2008 Mar; 55(82-83): 681–6.
- 49 Weinerman BH, McCormick RE. A phase II survival comparison of patients with adenocarcinoma of the pancreas treated with 5-fluorouracil and calcium leucovorin versus a matched tumor registry control population. *Am J Clin Oncol* 1994 Dec;17(6): 467–9.