

## ORIGINALARBEIT

# Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Misteltherapie

Eine randomisierte kontrollierte Studie

Wilfried Tröger, Danijel Galun, Marcus Reif, Agnes Schumann, Nikola Stanković, Miroslav Milićević

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Therapie der Krebserkrankung mit Mistelextrakten soll neben dem Gesamtüberleben vor allem die Lebensqualität der Patienten verbessern. In dieser Studie wird untersucht, ob sich die Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinomen in fortgeschrittenen Stadien durch Mistelextrakt positiv beeinflussen lässt.

**Methode:** Es wurde eine offene, monozentrische, gruppensequenzielle, randomisierte Phase-III-Studie (ISRCTN70760582) durchgeführt. Von Januar 2009 bis Dezember 2010 wurden 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die außer „best supportive care“ keine indikationsspezifischen Therapien mehr erhielten, in diese Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden gemäß ihrer Prognose stratifiziert und entweder in eine Gruppe mit oder ohne Misteltherapie randomisiert. Der Mistelextrakt wurde ansteigend dosiert und dreimal pro Woche subkutan injiziert. Die geplante Zwischenauswertung der Daten von 220 Patienten ergab eine Überlegenheit der Misteltherapie bezüglich des Gesamtüberlebens, woraufhin die Studie vorzeitig beendet wurde. Anschließend wurden die Ergebnisse zur Lebensqualität mit Hilfe der QLQ-C30-Skalen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer sowie die Entwicklung des Körpergewichts ausgewertet.

**Ergebnisse:** Daten zur Lebensqualität und zum Körpergewicht konnten bei 96 Patienten mit Misteltherapie und 72 Kontrollen erhoben werden. Bei den Ergebnissen in allen 6 Funktionsskalen und in 7 von 9 Symptomskalen, darunter Schmerzen (95%-Konfidenzintervall [KI]: –29 bis –17), Fatigue (95%-KI: –36,1 bis –25,0), Appetitlosigkeit (95%-KI: –51 bis –36,7) und Schlaflosigkeit (95%-KI: –45,8 bis –28,6) schnitt die Misteltherapie signifikant besser ab. Dies spiegelte sich auch im Verlauf der Studie in der Entwicklung des Körpergewichts wider.

**Schlussfolgerung:** Die Misteltherapie verbesserte bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom im Vergleich zu „best supportive care“ allein die Lebensqualität signifikant. Sie erwies sich als wirksame Zweitlinientherapie.

### ► Zitierweise

Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 493–502. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0493

Für Pankreaskarzinom-Patienten, die eine Erstlinientherapie gemäß den S3-Leitlinienempfehlungen (1) nicht tolerieren oder im Voraus ablehnen, ist „Best Supportive Care“ (BSC) häufig die einzige therapeutische Möglichkeit (2–5). Eine Zweitlinientherapie für diese Patienten muss sehr gut verträglich sein und sollte neben dem Gesamtüberleben vor allem die Lebensqualität verbessern (6).

Eine solche Verbesserung der Lebensqualität ist neben einer Überlebenszeitverlängerung das Ziel der Misteltherapie. Während ihre Verträglichkeit auch in höheren Dosierungen gegeben ist (7), fand ein Cochrane-Review nicht genügend Belege für ihre Wirksamkeit (8). Ein Gutachten kritisierte jedoch, dass zum Reviewzeitpunkt 14 bereits publizierte Untersuchungen der Evidenzgrade I und II zu Überlebenszeit, Tumorverhalten und Lebensqualität unberücksichtigt geblieben waren (Kienle, G. S. and Kiene, H. Stellungnahme zu: „Mistletoe therapy in oncology“ [Cochrane-Review 2008]; Web/URL: [www.ifaemm.de/Abstract/PDFs/GK08\\_2.pdf](http://www.ifaemm.de/Abstract/PDFs/GK08_2.pdf)). Eine spätere retrospektive Studie zur Misteltherapie des Pankreaskarzinoms brachte weitere Hinweise auf ihre Wirksamkeit (9).

Daher wurde in dieser prospektiven, randomisierten Studie untersucht, ob eine Wirksamkeit der Mistel-Monotherapie auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität (LQ) von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom nachgewiesen werden kann.

In Ländern, in denen Mistelextrakte zugelassen oder registriert sind, leiden entsprechende Studien unter Rekrutierungs- und Compliance-Problemen (10), weil eine Ärzte- und Patientenpräferenz besteht. In Serbien hingegen sind Mistelextrakte weder bekannt noch verfügbar, so dass die Studie dort ohne Rekrutierungsprobleme durchgeführt werden konnte.

Die Analyse des Gesamtüberlebens als primärem Studienziel, der unerwünschten Ereignisse und der krankheitsbezogenen Symptome wurde an anderer Stelle veröffentlicht (11).

Klinische Forschung Dr. Tröger, Freiburg: Dr. rer. nat. Tröger

Erste chirurgische Klinik der klinischen Zentren Serbiens (Belgrad): Prof. Dr. med. Galun, Prof. Dr. med. Milićević

Institut für klinische Forschung, Berlin: Dr. rer. nat. Reif, A. Schumann Dipl.-Math.

CLINICOBSS, Niš, Serbien: Dr. med. Stanković

Medizinische Fakultät der Universität Belgrad, Serbien: Prof. Dr. med. Milićević

**TABELLE 1**

**Demografische und klinische Daten von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die keinen (nichtauswertbare Population) bzw. mindestens einen Nachbeobachtungstermin (auswertbare Population) wahrnehmen konnten zu Beginn der Studie.**

| Patientencharakteristik      |                          | nichtauswertbare Population |                    | auswertbare Population  |                    |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
|                              |                          | Misteltherapie (n = 14)     | Kontrolle (n = 38) | Misteltherapie (n = 96) | Kontrolle (n = 72) |
| Geschlecht                   | männlich                 | 7 (50,0 %)                  | 26 (68,4 %)        | 58 (60,4 %)             | 37 (51,4 %)        |
|                              | weiblich                 | 7 (50,0 %)                  | 12 (31,6 %)        | 38 (39,6 %)             | 35 (48,6 %)        |
| Alter (Jahre)                | ≤ 65                     | 7 (50,0 %)                  | 22 (57,9 %)        | 64 (66,7 %)             | 34 (47,2 %)        |
|                              | > 65                     | 7 (50,0 %)                  | 16 (42,1 %)        | 32 (33,3 %)             | 38 (52,8 %)        |
| ethnische Zugehörigkeit      | Kaukasier                | 14 (100 %)                  | 38 (100 %)         | 96 (100 %)              | 72 (100 %)         |
| ECOG*                        | 0–1                      | 3 (21,4 %)                  | 14 (36,8 %)        | 53 (55,2 %)             | 42 (58,3 %)        |
|                              | 2–4                      | 11 (78,6 %)                 | 24 (63,2 %)        | 43 (44,8 %)             | 30 (41,7 %)        |
| Stadium nach UICC*           | III                      | 4 (28,6 %)                  | 17 (44,7 %)        | 53 (55,2 %)             | 47 (65,3 %)        |
|                              | IV                       | 10 (71,4 %)                 | 21 (55,3 %)        | 43 (44,8 %)             | 25 (34,7 %)        |
| Prognosegruppe               | ungünstig                | 10 (71,4 %)                 | 22 (57,9 %)        | 45 (46,9 %)             | 34 (47,2 %)        |
|                              | günstig                  | 4 (28,6 %)                  | 16 (42,1 %)        | 51 (53,1 %)             | 38 (52,8 %)        |
| Operation*                   | nein                     | 2 (14,3 %)                  | 6 (15,8 %)         | 4 (4,2 %)               | 3 (4,2 %)          |
|                              | ja                       | 12 (85,7 %)                 | 32 (84,2 %)        | 92 (95,8 %)             | 69 (95,8 %)        |
| befallener Teil des Pankreas | Kopf                     | 7 (50,0 %)                  | 18 (47,4 %)        | 51 (53,1 %)             | 38 (52,8 %)        |
|                              | Korpus                   | 1 (7,1 %)                   | 4 (10,5 %)         | 11 (11,5 %)             | 8 (11,1 %)         |
|                              | Schwanz                  | 2 (14,3 %)                  | 1 (2,6 %)          | 5 (5,2 %)               | 2 (2,8 %)          |
|                              | Kopf und Korpus          | 1 (7,1 %)                   | 6 (15,8 %)         | 17 (17,7 %)             | 12 (16,7 %)        |
|                              | Korpus und Schwanz       | 3 (21,4 %)                  | 9 (23,7 %)         | 11 (11,5 %)             | 12 (16,7 %)        |
|                              | Kopf, Korpus und Schwanz | 0 (0 %)                     | 0 (0 %)            | 1 (1,0 %)               | 0 (0 %)            |
| TNM (T)                      | 3                        | 2 (14,3 %)                  | 1 (2,6 %)          | 0 (0 %)                 | 0 (0 %)            |
|                              | 4                        | 12 (85,7 %)                 | 37 (97,4 %)        | 95 (99,0 %)             | 72 (100 %)         |
|                              | X                        | 0 (0 %)                     | 0 (0 %)            | 1 (1,0 %)               | 0 (0 %)            |
| TNM (N)                      | 0                        | 0 (0 %)                     | 0 (0 %)            | 0 (0 %)                 | 1 (1,4 %)          |
|                              | 1                        | 2 (14,3 %)                  | 2 (5,3 %)          | 12 (12,5 %)             | 11 (15,3 %)        |
|                              | X                        | 12 (85,7 %)                 | 36 (94,7 %)        | 84 (87,5 %)             | 60 (83,3 %)        |
| TNM (M)*                     | 0                        | 4 (28,6 %)                  | 17 (44,7 %)        | 53 (55,2 %)             | 47 (65,3 %)        |
|                              | 1                        | 10 (71,4 %)                 | 21 (55,3 %)        | 43 (44,8 %)             | 25 (34,7 %)        |
| Lebermetastasen**            | nein                     | 6 (42,9 %)                  | 19 (50,0 %)        | 59 (61,5 %)             | 55 (76,4 %)        |
|                              | ja                       | 8 (57,1 %)                  | 19 (50,0 %)        | 37 (38,5 %)             | 17 (23,6 %)        |

Ein signifikanter Einfluss der jeweiligen Parameter auf Einschluss in die LQ-Population ist durch \* ( $p < 0,05$ ) bzw. \*\* ( $p < 0,01$ ) (logistische Regression mit Interaktionsfaktor zwischen Parameter und Behandlungsgruppe) gekennzeichnet. Es gab keine signifikanten Interaktionen zwischen dem jeweiligen Parameter und den Behandlungsgruppen.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Skala); UICC, Union for International Cancer Control; TNM, TNM-Klassifikation gemäß UICC

## Methoden

Diese randomisierte, prospektive, offene Phase-III-Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki und nach entsprechender Genehmigung durch die zentrale Ethikkommission der Ersten Chirurgischen Klinik der Klinischen Zentren Serbiens (CCS) und die Serbische Zulassungsbehörde in der Abteilung für Leber und Galle der CCS in Belgrad durchgeführt. Alle Patienten gaben nach Aufklärung durch den Prüfarzt

ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Studie ist in der Current Controlled Trials-Datenbank unter der Nummer ISRCTN70760582 registriert.

Das gruppensequenzielle Design sah nach Einschluss von 220 Patienten eine erste Zwischenbewertung bezüglich des Gesamtüberlebens und der Arzneimittelsicherheit durch ein unabhängiges Gutachtergremium (Independent Data Monitoring Board,

TABELLE 2

**Baselinewerte (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) der EORTC-QLQ-C30-Skalen von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die keinen (nicht auswertbare Population, Misteltherapie: n = 14, Kontrolle: n = 38) beziehungsweise mindestens einen Nachbeobachtungstermin (auswertbare Population; Misteltherapie: n = 96, Kontrolle: n = 72) wahrnehmen konnten.\***

| EORTC-Skala              | Gruppe         | nichtauswertbare Population |            | auswertbare Population |            | Faktor für Einschluss in die auswertbare Population | auswertbare Population Misteltherapie – Kontrolle |
|--------------------------|----------------|-----------------------------|------------|------------------------|------------|---|---|
|                          |                | Mittel                      | STD        | Mittel                 | STD        | p-Wert  | p-Wert  |
| allg. Gesundheitszustand | Misteltherapie | 29,2                        | $\pm 7,1$  | 32,0                   | $\pm 11,6$ | 0,0385  | 0,1531  |
|                          | Kontrolle      | 29,4                        | $\pm 11,6$ | 34,8                   | $\pm 13,2$ |   |   |
| Rollenfunktion           | Misteltherapie | 56,0                        | $\pm 19,2$ | 63,0                   | $\pm 18,0$ | 0,7597  | 0,8847  |
|                          | Kontrolle      | 62,3                        | $\pm 20,4$ | 63,4                   | $\pm 17,8$ |   |   |
| soziale Funktion         | Misteltherapie | 58,3                        | $\pm 22,4$ | 61,5                   | $\pm 21,0$ | 0,6133  | 0,2540  |
|                          | Kontrolle      | 67,1                        | $\pm 22,1$ | 65,0                   | $\pm 19,4$ |   |   |
| kognitive Funktion       | Misteltherapie | 71,4                        | $\pm 22,1$ | 73,1                   | $\pm 21,4$ | 0,8804  | 0,6199  |
|                          | Kontrolle      | 75,4                        | $\pm 23,2$ | 74,8                   | $\pm 21,8$ |   |   |
| körperliche Funktion     | Misteltherapie | 71,9                        | $\pm 13,4$ | 76,7                   | $\pm 12,8$ | 0,1265  | 0,7715  |
|                          | Kontrolle      | 71,1                        | $\pm 16,1$ | 76,0                   | $\pm 15,3$ |   |   |
| emotionale Funktion      | Misteltherapie | 71,4                        | $\pm 21,1$ | 75,1                   | $\pm 19,7$ | 0,6903  | 0,1408  |
|                          | Kontrolle      | 80,8                        | $\pm 18,8$ | 79,4                   | $\pm 17,9$ |   |   |
| Schmerzen                | Misteltherapie | 52,4                        | $\pm 18,3$ | 48,1                   | $\pm 17,9$ | 0,3786  | 0,9120  |
|                          | Kontrolle      | 51,3                        | $\pm 17,9$ | 48,4                   | $\pm 15,9$ |   |   |
| Fatigue                  | Misteltherapie | 50,0                        | $\pm 13,6$ | 48,0                   | $\pm 15,7$ | 0,5534  | 0,5467  |
|                          | Kontrolle      | 48,5                        | $\pm 18,9$ | 46,6                   | $\pm 14,8$ |   |   |
| Appetitlosigkeit         | Misteltherapie | 42,9                        | $\pm 24,2$ | 37,2                   | $\pm 21,6$ | 0,3954  | 0,3066  |
|                          | Kontrolle      | 37,7                        | $\pm 27,0$ | 33,8                   | $\pm 20,6$ |   |   |
| finanzielle Probleme     | Misteltherapie | 40,5                        | $\pm 23,3$ | 39,2                   | $\pm 22,7$ | 0,9385  | 0,0375  |
|                          | Kontrolle      | 31,6                        | $\pm 26,8$ | 31,9                   | $\pm 22,0$ |   |   |
| Schlaflosigkeit          | Misteltherapie | 35,7                        | $\pm 27,6$ | 30,6                   | $\pm 25,0$ | 0,3413  | 0,5266  |
|                          | Kontrolle      | 23,7                        | $\pm 26,7$ | 28,2                   | $\pm 22,1$ |   |   |
| Übelkeit/Erbrechen       | Misteltherapie | 15,5                        | $\pm 13,8$ | 13,4                   | $\pm 14,2$ | 0,5058  | 0,5229  |
|                          | Kontrolle      | 12,7                        | $\pm 17,5$ | 14,8                   | $\pm 14,7$ |   |   |
| Durchfall                | Misteltherapie | 0,0                         | $\pm 0,0$  | 2,4                    | $\pm 8,7$  | 0,6498  | 0,0517  |
|                          | Kontrolle      | 0,9                         | $\pm 5,4$  | 0,5                    | $\pm 3,9$  |   |   |
| Verstopfung              | Misteltherapie | 0,0                         | $\pm 0,0$  | 0,7                    | $\pm 4,8$  | 0,9883  | 0,1584  |
|                          | Kontrolle      | 0,0                         | $\pm 0,0$  | 0,0                    | $\pm 0,0$  |   |   |
| Atemnot                  | Misteltherapie | 0,0                         | $\pm 0,0$  | 0,0                    | $\pm 0,0$  | –   | –   |
|                          | Kontrolle      | 0,0                         | $\pm 0,0$  | 0,9                    | $\pm 7,9$  |   |   |

\*Die Funktionen sind nach ansteigenden und die Symptome nach absteigenden Skalenwerten angeordnet. Ein signifikanter Einfluss eines Parameters auf Einschluss in die LQ-Population wurde mittels logistischer Regression mit dem jeweiligen Parameter und der Interaktion zwischen diesem und den Behandlungsgruppen geschätzt (Faktor für Einschluss in die auswertbare Population). Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen der auswertbaren Population erfolgte mittels t-Test. Nicht schätzbare Effekte aufgrund zu geringer Ausprägung eines Faktors sind mit – markiert.

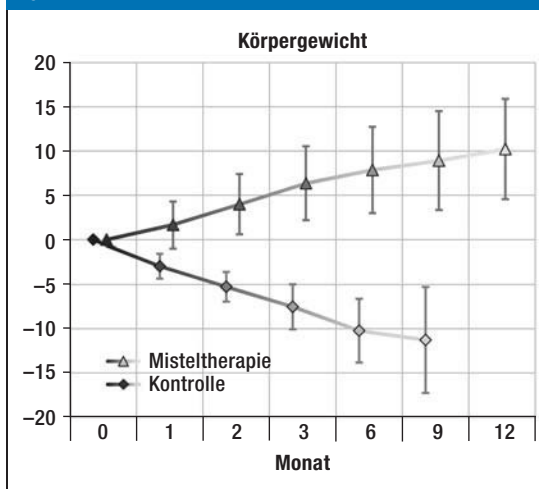
EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; Mittel, Mittelwert; STD, Standardabweichung

IDMC) vor. Das IDMC hat die vorzeitige Beendigung der Studie wegen erwiesener Wirksamkeit der Misteltherapie empfohlen und der Veröffentlichung der Ergebnisse zugestimmt.

#### Patienten

Das wöchentlich stattfindende onkologische Konsil des CCS bestimmte potenzielle Studienteilnehmer aus ganz Serbien. Inoperable Patienten mit lokal

GRAFIK 1



**Änderung des Körpergewichts** relativ zu Studienbeginn (% Mittelwert;  $\pm$  Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen (Misteltherapie:  $n = 96$ ; unbehandelte Kontrolle:  $n = 72$ ). Die prozentualen Veränderungen zur Baseline sind im gemischten Modell mit beziehungsweise ohne Interaktionen sowie in nichtparametrischen, stratifizierten Analysen zwischen den Studienbehandlungen konsistent signifikant verschieden.

fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die Chemotherapie ablehnten beziehungsweise für die vom Chirurgen keine Empfehlung zur Chemotherapie vorlag oder die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Eastern Cooperative Oncology Group (performance status; ECOG)  $> 2$
- Bilirubin  $> 50 \mu\text{mol/L}$
- Transaminasen  $> 100 \text{ U/L}$
- Leukozyten  $> 10,0 \times 10^9$

erhielten keine Chemotherapie (Gemcitabine oder andere), sondern wurden zur Eignungsprüfung an den Studienleiter überwiesen. Eine Revision des Konsilbeschlusses ist in Serbien nicht vorgesehen.

Die studienspezifischen Einschlusskriterien waren:

- lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom (gemäß Union for International Cancer Control [UICC] Stadium III/IV)
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- schriftliche Einwilligung
- jegliche Vortherapie war erlaubt
- fehlende Eignung oder Bereitschaft für eine andere Krebstherapie
- Leukozyten  $\geq 3\,000/\text{mm}^3$
- Thrombozyten  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ .

Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren:

- Lebenserwartung  $< 4$  Wochen
- Gewichtsverlust  $\geq 20\%$  in den letzten 6 Wochen
- das Vorhandensein von Hirnmetastasen.

Patienten, die alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen.

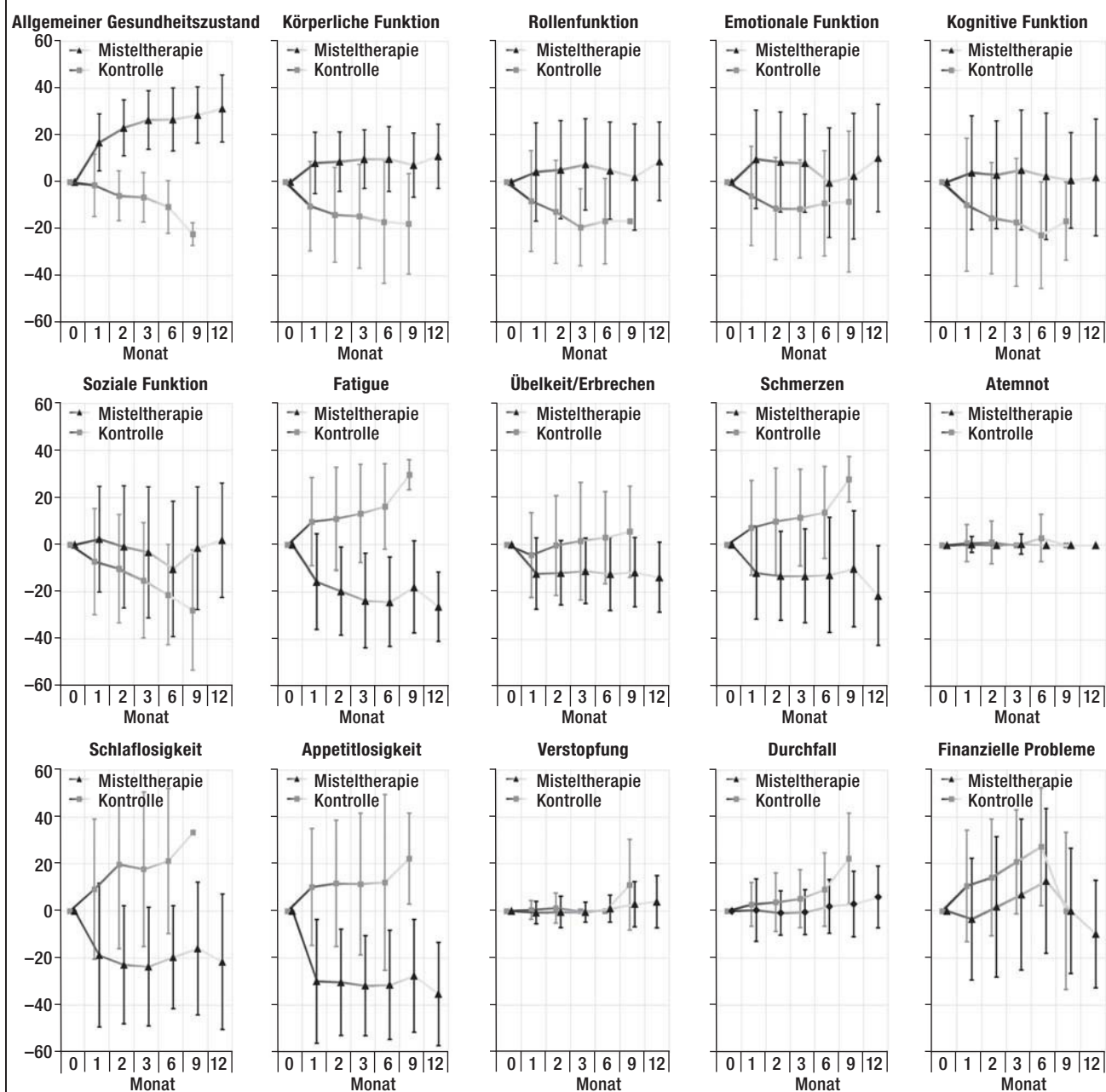
Während der Studie erhielten alle Patienten „Best Supportive Care“ (BSC), welche zentral im Studienzentrum festgelegt und von den Prüfarzten durchgeführt wurde. BSC bestand aus der Symptomkontrolle von Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Dyspepsie und konnte bei jedem Besuch eines Patienten (wäh-

rend der Monate 1, 2, 3, 6, 9 und 12) individuell angepasst werden.

Zusätzlich erhielten Patienten der Mistelekt-Gruppe durchgehend über die maximale Studiendauer von einem Jahr dreimal pro Woche subkutane Mistelektinjektionen von jeweils 1 mL Volumen, die von den Patienten selbst, deren Angehörigen oder in lokalen Behandlungszentren appliziert wurden. Der Mistelekt ist identisch mit dem kommerziell erhältlichen Eichenmistelekt Iscador Qu (Hersteller: Weleda AG, Arlesheim, Schweiz). Iscador ist für die subkutane Applikation in der adjuvanten und palliativen Krebstherapie allein oder in Kombinationen mit konventionellen Therapien in Deutschland, der Schweiz, Österreich, Schweden und Georgien zugelassen sowie in Italien, Frankreich und England als homöopathisches Arzneimittel registriert (12). Die Dosierung begann einschleichend mit zwei Injektionen von jeweils 0,01 mg Mistelekt, gefolgt von zweimal 0,1 mg, fünfmal 1 mg, fünfmal 2 mg und achtmal 5 mg. Anschließend wurde eine konstante Dosis von jeweils 10 mg pro Injektion über die gesamte verbleibende Studiendauer verabreicht.

#### Hypothesen, Fallzahlberechnung, Stratifizierung und Randomisierung

Das primäre Studienziel war, die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, das sekundäre Ziel die Lebensqualität zu analysieren. Für beide Untersuchungsziele wurde eine Verbesserung unter Misteltherapie im Vergleich zu den Daten der Kontrollgruppe postuliert. Aus früheren Studienergebnissen zur Misteltherapie des Pankreaskarzinoms (9, 13) wurde eine Fallzahl von 214, beziehungsweise ohne Drop-out von 173 auswertbaren Patienten pro Gruppe zum Nachweis der Überlegenheit der Misteltherapie bezüglich des Gesamtüberlebens geschätzt (11). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 und stratifiziert gemäß der Prognose eines Patienten: Trafen mindestens zwei der drei

**GRAFIK 2**


**Änderung der 15 Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens** relativ zu Studienbeginn (Mittelwert;  $\pm$  Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen (Misteltherapie: n = 96; unbehandelte Kontrolle: n = 72). Die verblissenden Verbindungslinien verweisen auf die schwindende Patientenzahl, die in *Tabelle 4* angegeben ist. Die entsprechenden Datentabellen sowie die nach Versterbezeitpunkt stratifizierte Darstellung und deren Datentabellen sind im E-Supplement zu finden. Die Rohdaten der dargestellten Grafiken sind über das *eSupplement* abrufbar.

folgenden Bedingungen zu, so wurde die Prognose als „ungünstig“ definiert, ansonsten als „günstig“: UICC = IV, Alter > 65, ECOG  $\geq$  2 (*eGrafik*). Für beide Prognosegruppen wurden separate Randomisationslisten mit variablen Blockgrößen (4, 6 und 8) generiert und die undurchsichtigen, versiegelten Randomisierungsbriege im Studienzentrum gelagert.

### Statistische Methoden

Die Lebensqualität in ihren verschiedenen Dimensionen wurde mit dem Basisfragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) Version 3.0 in seiner validierten serbischen Version erfasst. Bei Aufnahme in die Studie sowie vor jeder Visite zu den Monaten

**TABELLE 3**

**Schätzwerte (Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall) der Differenz zwischen Misteltherapie- und Kontrollgruppe für mittlere Änderungen zur Baseline bezüglich EORTC-QLQ-C30-Skalen und relativem Körpergewicht von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom\***

| EORTC-Skala  | Gemischtes Modell       |  |   |  |
|--|-------------------------|--|---|--|
|  | Mittelwert<br>[95%-KI]  | p-Wert<br>für Behandlung<br>ohne Interaktion | p-Wert<br>für Behandlung<br>mit Interaktion | p-Wert<br>für Interaktion Visite x<br>Behandlung |
| allgemeiner Gesundheitszustand                       | 26,1<br>[22,7; 29,6]    | < 0,001                                      | < 0,001                                     | < 0,001  |
| Rollenfunktion                                       | 17,8<br>[11,9; 23,6]    | < 0,001                                      | < 0,001                                     | < 0,001  |
| soziale Funktion                                     | 11,4<br>[4,72; 18,16]   | 0,004  | < 0,001                                     | 0,506  |
| kognitive Funktion                                   | 18,7<br>[11,8; 25,6]    | < 0,001                                      | < 0,001                                     | 0,016  |
| körperliche Funktion                                 | 22,3<br>[17,6; 27,1]    | < 0,001                                      | < 0,001                                     | < 0,001  |
| emotionale Funktion                                  | 19,5<br>[13,6; 25,4]    | < 0,001                                      | < 0,001                                     | 0,045  |
| Schmerzen  | -23,0<br>[-29,0; -17,0] | < 0,001                                      | < 0,001                                     | < 0,001  |
| Fatigue  | -30,6<br>[-36,1; -25,0] | < 0,001                                      | < 0,001                                     | < 0,001  |
| Appetitlosigkeit                                     | -43,9<br>[-51,0; -36,7] | < 0,001                                      | < 0,001                                     | 0,031  |
| finanzielle Probleme                                 | -15,6<br>[-23,1; -8,2]  | < 0,001                                      | < 0,001                                     | 0,626  |
| Schlaflosigkeit                                      | -37,2<br>[-45,8; -28,6] | < 0,001                                      | < 0,001                                     | < 0,001  |
| Übelkeit/Erbrechen                                   | -10,9<br>[-16,0; -5,9]  | < 0,001                                      | < 0,001                                     | < 0,001  |
| Durchfall  | -4,5<br>[-7,3; -1,7]    | 0,005  | < 0,001                                     | 0,028  |
| Verstopfung  | -1,3<br>[-2,8; 0,1]     | 0,140  | 0,026                                       | 0,121  |
| Atemnot  | -0,8<br>[-2,5; 0,8]     | 0,320  | 0,339                                       | 0,040  |
| Körpergewicht<br>[% Veränderung relativ zu Baseline] | 8,56<br>[7,0; 10,0]     | < 0,001                                      | < 0,001                                     | < 0,001  |

\*Die Funktionen sind nach ansteigendem und die Symptome nach absteigendem Baselinewert angeordnet. Die Hauptanalyse ist das gemischte Modell ohne Interaktion zwischen Studienbehandlung und Visite; Sensitivitätsanalysen sind das gemischte Modell mit Interaktion, stratifiziert nach dem Zeitpunkt der letzten regulären Visite. Für jede der einzelnen Analysen sind die p-Werte der Lebensqualitätsskalen mittels Bonferroni-Holm auf multiples Testen adjustiert. EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall

1, 2, 3, 6, 9 und 12 nach Studienbeginn füllten die Patienten im Wartezimmer des Studienzentrums die Bögen selbst aus oder wurden von der Studienschwester befragt. Die Fragebögen wurden erst nach dem Studienende ausgewertet. Der EORTC QLQ-C30 besitzt 15 verschiedene Skalen: fünf Funktionsskalen, neun Symptomskalen und eine Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand. Die Skalenwerte wurden gemäß den Vorschriften des EORTC-QLQ-C30-Manuals berechnet (14) und die Ergebnisse gemäß den Richtlinien (15) aufgeführt. Alle Patienten mit mindestens einer Post-baseline-Visite wurden in die Analyse eingeschlossen (aus-

wertbare Population). Fehlende Werte nach dem Tod eines Patienten wurden nicht ersetzt.

Das Risiko, aufgrund bestimmter demografischer, klinischer oder Lebensqualitätscharakteristika noch vor der ersten Post-baseline-Visite zu sterben und daher nicht in die Lebensqualitätsanalyse einzugehen (nichtauswertbare Population), wurde mittels logistischer Regressionsmodelle mit dem jeweiligen Parameter und seiner Interaktion mit der Studienbehandlung als Faktoren untersucht. Die EORTC-QLQ-C30-Skalen der Lebensqualitätspopulation zu Baseline wurden zwischen den Behandlungsgruppen mittels t-Test verglichen.



TABELLE 4

Anzahl der erhaltenen Fragebögen von 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die eine Misteltherapie erhielten oder in der unbehandelten Kontrollgruppe waren.

| Besuch                | Zeitpunkt (Monat) | geplanter Zeitpunkt (Tag) | tatsächlicher Besuch (Tage) | nicht erwartet (tot) | Drop-out* | Anzahl erwarteter Bögen | erhaltene Bögen |
|-----------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------|-------------------------|-----------------|
| <b>Kontrolle</b>      |                   |                           |                             |                      |           |                         |                 |
| 1                     | 0                 | 0                         | 0–0                         | 0                    | 0         | 110                     | 110 (100 %)     |
| 2                     | 1                 | 31                        | 19–69                       | 7                    | 0         | 103                     | 72 (70 %)       |
| 3                     | 2                 | 61                        | 50–12                       | 48                   | 0         | 62                      | 54 (87 %)       |
| 4                     | 3                 | 92                        | 84–131                      | 69                   | 0         | 41                      | 32 (78 %)       |
| 5                     | 6                 | 183                       | 164–203                     | 94                   | 0         | 16                      | 11 (69 %)       |
| 6                     | 9                 | 275                       | 260–279                     | 103                  | 2         | 5                       | 3 (60 %)        |
| 7                     | 12                | 365                       | –                           | 105                  | 3         | 2                       | 0 (0 %)         |
| <b>Misteltherapie</b> |                   |                           |                             |                      |           |                         |                 |
| 1                     | 0                 | 0                         | 0–0                         | 0                    | 0         | 110                     | 110 (100 %)     |
| 2                     | 1                 | 31                        | 21–56                       | 2                    | 1         | 107                     | 96 (90 %)       |
| 3                     | 2                 | 61                        | 49–89                       | 26                   | 1         | 83                      | 76 (92 %)       |
| 4                     | 3                 | 92                        | 78–143                      | 39                   | 1         | 70                      | 62 (89 %)       |
| 5                     | 6                 | 183                       | 169–238                     | 67                   | 2         | 41                      | 34 (83 %)       |
| 6                     | 9                 | 275                       | 240–328                     | 81                   | 2         | 27                      | 23 (83 %)       |
| 7                     | 12                | 365                       | 363–425                     | 91                   | 0         | 19                      | 17 (89 %)       |

\*Es gab 3 Drop-out-Patienten mit einer medizinischen Kontraindikation sowie 2 Patienten, die die Einwilligungserklärung zurückzogen.

Die primäre statistische Auswertung der EORTC-QLQ-C30-Skalen erfolgte mittels eines gemischten linearen Modells, in das als abhängige Variable der jeweilige Lebensqualitätsscore einer jeden Post-baseline-Visite als Differenz zu seinem Ausgangswert einging. Unabhängige Faktoren waren der Visitenzeitpunkt (Zeitpunkte 2 bis 7) und der Studienarm (Misteltherapie/Kontrolle); die Patienten wurden als Zufallsfaktoren modelliert, die Abhängigkeiten der einzelnen Erhebungszeitpunkte bei einem Patienten durch eine „Varianzkomponenten“-Kovarianzstruktur abgebildet. Dieses Modell liefert valide Test- und Schätzwerte, solange fehlende Werte als „missing at random“ angenommen werden können. Die Patienten beider Studiengruppen hatten jedoch ein unterschiedliches Gesamtüberleben (mediane Überlebenszeit für Misteltherapiepatienten 4,8 Monate, für Kontrollpatienten 2,7 Monate; Hazard Ratio = 0,49;  $p < 0,0001$  [11]). Daher wurde als Sensitivitätsanalyse ein Interaktionsterm zwischen Studienarm und Visitenzeitpunkt zusätzlich ins Modell aufgenommen. Außerdem wurde mittels des nichtparametrischen Van-Elteren-Tests (16) eine Analyse von vier Kennwerten des zeitlichen Verlaufs jeder Lebensqualitätsskala durchgeführt: des mittleren, medianen, schlechtesten und des zeitlich letzten Post-baseline-Werts eines jeden Patienten, stratifiziert nach dem Zeitpunkt seiner letzten regulären Visite (und damit annähernd seiner Lebenszeit). Die für jede Analyse resultierenden 15 Signifi-

kanzwerte der verschiedenen Lebensqualitätsskalen wurden gemäß Bonferroni-Holm auf multiples Testen adjustiert (17). Die Bewertung der klinischen Relevanz der Gruppenunterschiede in den Lebensqualitätsskalen erfolgte gemäß Osoba et al. (18) als „klein“ (Unterschiede von 5–10 Punkten), „moderat“ (11–20 Punkte) beziehungsweise „groß“ ( $> 20$  Punkte).

Die Prüfarzte untersuchten die Patienten bei jeder Visite und dokumentierten den Schweregrad typischer Symptome der Tumorerkrankung, wie der Gewichtsabnahme gemäß CTCAE 3.0 sowie unerwünschte Ereignisse gemäß Good Clinical Practice (GCP). Die Verträglichkeit der Studienmedikation wurde in einem Patiententagebuch erfasst, das auch zur Compliance-Überprüfung diente. Das Körpergewicht wurde entsprechend den Lebensqualitätsskalen ausgewertet. Die Analyse weiterer Sicherheitsparameter ist an anderer Stelle beschrieben (11).

Alle statistischen Tests sind zweiseitig angelegt, ein  $p$ -Wert von  $\leq 0,05$  wird als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SAS Versionen 9.3 und 9.4 durchgeführt.

## Ergebnisse

### Patienten und Behandlung

Von 238 gescreenten Patienten konnten 220 zwischen Januar 2009 und Dezember 2010 in die Studie aufgenommen werden (*eGrafik*). 25 Patienten wurden durch bildgebende Methoden diagnostiziert. Alle

anderen 195 Patienten wurden während der Operation diagnostiziert, bei 43 erfolgte auch eine histologische Bestätigung des Adenokarzinoms.

Alle Patienten erhielten BSC. Bei den 110 Patienten der Misteltherapiegruppe wurden im Median 61,5 subkutane Injektionen dokumentiert (Minimum 3, Maximum 156 Injektionen pro Patient). Es waren keine Abweichungen von der vorgesehenen Dosissteigerung notwendig. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine Misteltherapie. Obwohl keine Revision des Konsilbeschlusses vorgesehen war, haben drei Patienten der Kontrollgruppe während der Studie eine Chemotherapie begonnen. Gemäß einer Auflage der Zulassungsbehörde durften diese Patienten nicht in der Studie verbleiben.

### Lebensqualität und Körpergewicht

Zu Studienbeginn waren die Daten aller EORTC-QLQ-C30-Skalen sowie zum Körpergewicht beider Gruppen ausgeglichen oder zeigten eine Benachteiligung zulasten der Misteltherapiegruppe (Tabellen 1 und 2). Die Sterberate verringerte die Anzahl der Fragebögen bei den späteren Besuchen (Tabelle 4). Vierzehn Patienten der Misteltherapiegruppe und 38 Patienten der Kontrollgruppe kamen zu keinem Nachbeobachtungsbesuch. Signifikante Risikofaktoren hierfür waren:

- ein ECOG-Status zwischen 2 und 4 (Odds Ratio [OR]: 2,85; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]: 1,45–5,62)
- das Fehlen einer vorherigen Operation (OR: 4,05; 95-%-KI: 1,33–12,32)
- das UICC-Stadium IV (OR: 2,51; 95-%-KI: 1,29–4,88); hierbei vor allem die Anwesenheit von Lebermetastasen (OR: 2,77; 95-%-KI: 1,41–5,43)
- niedrige Werte in der EORTC-QLQ-C30-Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ (OR bei Verringerung um 10 Einheiten: 1,393; 95-%-KI: 1,042–1,861).

Es gab keine signifikanten Interaktionen zwischen diesen oder anderen Risikofaktoren mit den Behandlungsgruppen (Tabellen 1 und 2).

Die Hauptanalyse aller 15 Skalen des EORTC QLQ-C30 zeigte bei 13 Skalen einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nur die Skalen „Verstopfung“ und „Atemnot“ unterschieden sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Die klinische Relevanz des Gruppenunterschieds war bei 6 der 13 signifikanten Skalen „groß“ und bei 5 „moderat“. Der Einschluss eines Interaktionsterms zwischen Visiten und Studienbehandlung führte zu noch deutlicheren Signifikanzen. Lediglich „Soziale Funktion“ und „Finanzielle Probleme“ zeigten keine signifikanten Interaktionen. Die Ergebnisse der Hauptanalyse konnten in den nichtparametrischen, stratifizierten Sensitivitätsanalysen mit Ausnahme von „Verstopfung“ für alle Skalen bestätigt werden (Tabelle 3, eTabelle 1). In Grafik 2 sind alle 15 Skalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

Fünf Patienten der Misteltherapiegruppe (4,5 %) und 51 Patienten der Kontrollgruppe (46,4 %) verloren während der Studie an Gewicht. Im Mittel über alle Visiten nahmen Patienten der Misteltherapiegruppe um 5,3 % an Gewicht zu, Patienten der Kontrollgruppe verloren im Durchschnitt 3,2 % ( $p < 0,001$ ); auch dieser Unterschied wurde in allen Sensitivitätsanalysen bestätigt (Grafik 1, Tabelle 3, eTabelle 1).

### Diskussion

Patienten in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium hatten unter Misteltherapie gegenüber Patienten der Kontrollgruppe eine bessere Lebensqualität und ein verlängertes Gesamtüberleben. Es wurden keine misteltherapiebedingten Nebenwirkungen und seltener beziehungsweise geringer ausgeprägte krankheitsbedingte Symptome beobachtet (11). Aufgrund der geplanten Überlebens- und Sicherheitsanalyse von 220 Patienten hat das IDMC protokollgemäß die Beendigung der Studie empfohlen.

Die EORTC-QLQ-C30-Skalen „Allgemeiner Gesundheitszustand“, „Körperliche Funktion“, „Schmerzen“, „Müdigkeit“, „Appetitlosigkeit“, „Schlaflosigkeit“ und „Übelkeit/Erbrechen“ besitzen die klinisch schlechteste Ausgangslage. Dass sich gerade diese für die Patienten wohl relevantesten Skalen in der Misteltherapiegruppe am deutlichsten verbessern, könnte als „Regression to the mean“-Effekt interpretiert werden; allerdings zeigen Patienten der Kontrollgruppe diesen Effekt nicht, vielmehr haben sie sich entgegen dieser Interpretation weiter verschlechtert. Die fehlende Sensitivität der EORTC-QLQ-C30-Skalen „Durchfall“ und „Verstopfung“ bei Pankreaskarzinom-Patienten ist bekannt (19); die EORTC-QLQ-C30-Skala „Atemnot“ scheint kein relevanter Parameter zu sein. Der Vergleich der Skala „Appetitlosigkeit“ mit dem Körpergewicht der Patienten in beiden Gruppen weist auf eine Konvergenz hin: Patienten der Kontrollgruppe verloren im Mittel an Appetit und Körpergewicht, wohingegen Patienten der Misteltherapiegruppe nicht mehr über Appetitlosigkeit klagten und durchschnittlich an Körpergewicht zunahmen.

Die Studie wurde bewusst nicht verblindet, weil die Misteltherapie mit einer Dosisescalation begonnen werden soll, bis sich lokale Hautreaktionen bestimmter Größe, ein temporäres Grippegefühl und leichte Temperaturerhöhungen einstellen: gemäß Therapieempfehlung Zeichen einer optimalen Dosierung. Das Zusammentreffen und die Dynamik all dieser Symptome kann nicht durch ein Placebo erzielt werden. Ein offenes Studiendesign ist für Studien mit der Analyse des Gesamtüberlebens als primärem Ziel gemäß den Richtlinien der US-amerikanischen Food and Drug Administration eine akzeptable Option (20). Die subjektiven Angaben der Patienten zur Lebensqualität müssen dagegen in dieser Hinsicht diskutiert werden. Diese könnten verschiedenen Verzerrungseffekten unterliegen, bedingt durch unterschiedliche Patienten-Compliance (Attrition-Bias) oder weitere Behandlungsunterschiede (Per-



formance-Bias) zwischen den Studiengruppen. Um solche Verzerrungen zu vermindern, wurde allen Patienten eine gleichbleibende, unter den lokalen Gegebenheiten optimierte BSC zentral im Studienzentrum angeboten. Die sehr kleine Ausfallrate in beiden Gruppen mag ein Hinweis für die Wirksamkeit dieser Maßnahme sein. Weil die Prüfarzte außer der Medikationsausgabe und den regulären Untersuchungen zu den Visiten keine weiteren Interventionen durchführten, ist ein starker Performance-Bias durch unterschiedlich häufige Arztkontakte eher unwahrscheinlich. Die völlig fehlende Erwartungshaltung der serbischen Ärzte und Patienten gegenüber Misteltherapie könnte außerdem möglichen Verzerrungseffekten entgegenstehen. Schließlich findet ein Cochrane-Review (21) in 202 kontrollierten Studien mit insgesamt 16 566 Patienten, dass der Vergleich von verblindeten (Placebo-) und unverblindeten (offenen) Kontrollgruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der publizierten Wirksamkeit bei kontinuierlichen oder binären Zielgrößen ergibt, wie sie auch Lebensqualitätsdaten darstellen.

Die häufig fehlende histologische Absicherung der Diagnose zur Bestimmung des Tumors beruht auf der Auffassung der beteiligten serbischen Zentren, dass eine direkte Biopsie des Tumors das Risiko einer Bauchspeicheldrüsenfistel birgt. Eine histologische Untersuchung wird daher als prinzipiell unnötig erachtet, wenn es sich um ein lokal nichtoperables Stadium der Erkrankung handelt (Infiltration der Mesenterialarterie und Vene, Infiltration des mesenteralen Ansatzes, Infiltration des retroperitonealen Raums und der großen Blutgefäße). Als ausreichende Diagnosemethoden werden außerdem bildgebende Verfahren angesehen, welche die Ausbreitung des Tumors im Pankreas-Korpus und -schwanz sowie Metastasen in der Leber oder im Peritoneum zeigen.

Im Jahr 2009 gab es in Serbien 450 männliche und 357 weibliche Patienten mit Primärdiagnose eines Pankreaskarzinoms (22), von denen jedoch manche nur noch BSC erhalten sollten. Im Studienaufnahmezeitraum waren dies 238 Patienten, die vom serbischen Konsil zum Screening überwiesen wurden. Die rekrutierte Studienstichprobe kann somit als repräsentativ angesehen werden.

In sehr späten Stadien der Krebserkrankung müssen Ärzte, Patienten oder vertretungsberechtigte Angehörige abwägen, ob die Nebenwirkungen von konventionellen überlebenszeitverlängernden Therapien für den Patienten noch im Verhältnis zum vermuteten Erfolg stehen. Obgleich in Deutschland mittlerweile auch Lebenszeitverlängernde Zweitlinientherapien zur Verfügung stehen, wird aufgrund ihrer starken Nebenwirkungen doch häufig nur noch BSC durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie legen jedoch nahe, dass in dieser Situation Misteltherapie eingesetzt werden kann, weil sie nahezu keine Nebenwirkungen hat, die Lebensqualität verbessert und die Überlebenszeit verlängert. Eine Misteltherapie bietet sich daher auch für Studien in Kombination zu konventionellen Therapien an.

## KERNAUSSAGEN

- Pankreaskarzinompatienten in fortgeschrittenen Stadien müssen abwägen, ob die Nebenwirkungen der üblichen Therapien im Verhältnis zum vermuteten Erfolg stehen.
- Misteltherapie verbessert den allgemeinen Gesundheitszustand, der mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben wurde.
- Der mittlere Gruppenunterschied des allgemeinen Gesundheitszustandes betrug insgesamt 26,1 (95%-Konfidenzintervall [22,7 bis 29,6]), wobei Appetitlosigkeit (–43,9 [–51,0 bis –36,7]), Müdigkeit (–30,6 [–36,1 bis –25,0]), Schmerzen (–23,0 [–29,0 bis –17,0]) und Übelkeit (–10,9 [–16,9 bis –5,9]) unterschiedlich stark vermindert waren. Alle Unterschiede waren mit  $p < 0,001$  signifikant.
- Das Körpergewicht der Pankreaskarzinompatienten nahm durchschnittlich in der Misteltherapiegruppe um 5,3 % zu und in der Kontrollgruppe um 3,2 % ab (8,5 [7,0 bis 10,0];  $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis bestätigt die Angaben der Patienten zur Appetitlosigkeit im verwendeten Fragebogen.
- Misteltherapie verbessert in fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung neben dem Überleben die Lebensqualität der Patienten.

## Interessenkonflikt

Diese Arbeit wurde vom Verein für Krebsforschung e.V. (VfK), Schweiz gefördert. Es war die einzige Förderungsquelle. Der VfK e.V. hat keinen Einfluss auf die Planung, den Verlauf oder die Auswertung und Publikation der Studie genommen. Der VfK e.V. erzielt Einnahmen aus Lizenzgebühren für die Herstellung des Arzneimittelwirkstoffes für das kommerziell erhältliche Mistelpräparat Iscador vom Zulassungsinhaber dieses Präparats, der Firma Weleda AG. Der VfK e.V. als gemeinnütziger Verein ist satzungsgemäß zur Verwendung seiner Einnahmen im Bereich der onkologischen Forschung verpflichtet. Die Weleda AG war an dieser Studie weder als Sponsor gemäß Arzneimittelgesetz noch als Financier beteiligt. Sie produzierte jedoch das Prüfpräparat als gesonderte Charge und stellte sie dem VfK e.V. in Rechnung. Wilfried Tröger, Marcus Reif und Agnes Schumann führen auch andere Studien für den VfK aus. Alle Autoren erklären keinen Interessenskonflikt zu haben.

## Manuskriptdaten

eingereicht: 2. 12. 2013, revidierte Fassung angenommen: 9. 5. 2014

## LITERATUR

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013. AWMF Registernummer: 032-0100L, 2013.
2. Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM: Recent developments in palliative chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 673–82.
3. 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: 40–8.
4. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S: Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v55–8.

5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al.: FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817–25.
6. Walker EJ, Ko AH: Beyond first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: An expanding array of therapeutic options? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2224–36.
7. 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; 11: 72.
8. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M: Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD003297.
9. Matthes H, Friedel WE, Bock PR, Zanker KS: Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Curr Mol Med* 2010; 10: 430–9.
10. 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; 11: 18–22.
11. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M: Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3788–97.
12. 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. *Integr Cancer Ther* 2010; 9: 142–57.
13. Schaefermeyer G, Schaefermeyer H: Treatment of pancreatic cancer with Viscum album (Isador): a retrospective study of 292 patients 1986–1996. *Complement Ther Med* 1998; 6: 172–7.
14. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A: The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3<sup>rd</sup> ed. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer. EORTC Quality of Life Group, 2001.
15. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD: Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *J Am Med Assoc* 2013; 309: 814–22.
16. van Elteren PH: On the combination of independent two-sample tests of Wilcoxon. *Bulletin of the International Statistical Institute* 1960; 37: 351–61.
17. Horn M, Vollandt R: Multiple Tests und Auswahlverfahren. Stuttgart: Fischer-Verlag 1995.
18. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J: Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139–44.
19. Fitzsimmons D, Johnson CD, George S, et al.: Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1999; 35: 939–41.
20. FDA. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf). Last accessed on 9. September 2013.
21. Hrobjartsson A, Gotzsche PC: Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1): CD003974.
22. Mihajlovic J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Zivkovic S, Postma MJ: Cancer incidence and mortality in Serbia 1999–2009. *BMC Cancer* 2013; 13: 18.

#### Anschrift für die Verfasser

Dr. rer. nat. Wilfried Tröger  
Zeichenweg 6, 79111 Freiburg  
troeger@crdt.de

#### Danksagungen

Die Autoren danken den Studienteilnehmern und Dr. D. Basarić (Assistenzarzt), K. Stokuća (Studienschwester) sowie den Schwestern im CCS; R. Beutke und S. Weipert (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 ZC Čačak und Dr. B. Jovanović vom ZC Požarevac.

#### Zitierweise

Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Miličević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 493–502. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0493



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit2914](http://www.aerzteblatt.de/lit2914) oder über QR-Code

eSupplement:  
[www.aerzteblatt.de/14m0493](http://www.aerzteblatt.de/14m0493) oder über QR-Code

The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

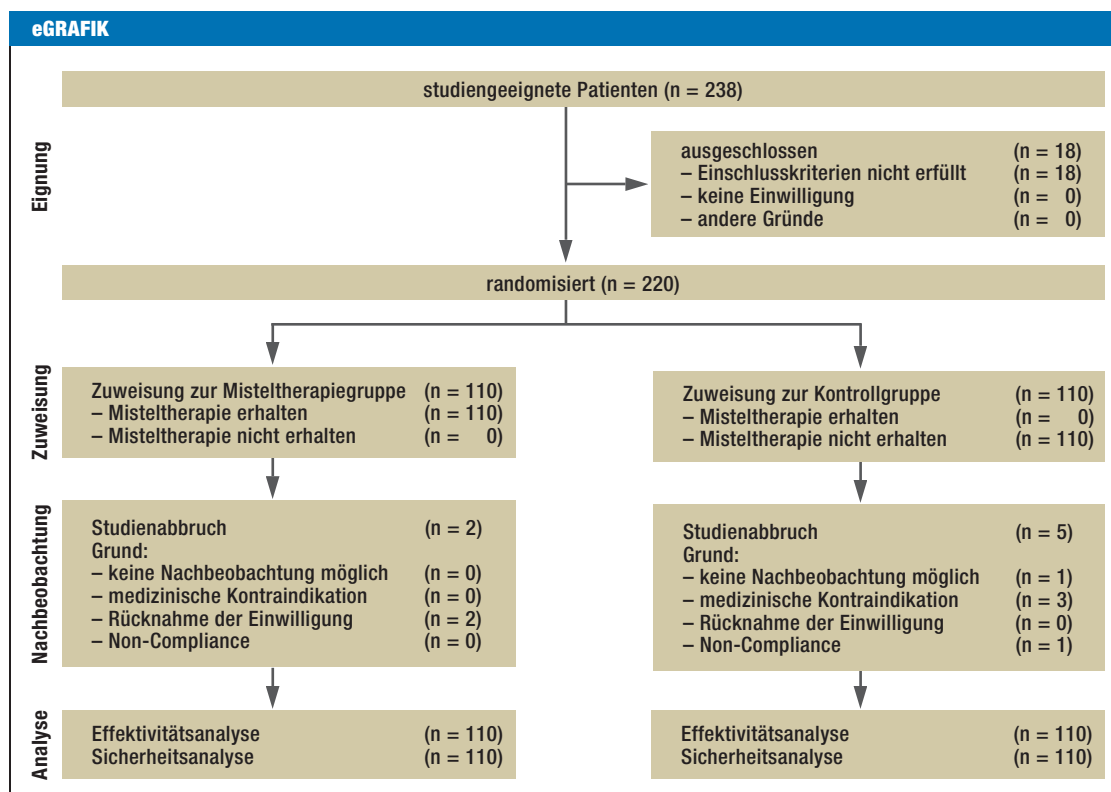


## ORIGINALARBEIT

# Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Misteltherapie

Eine randomisierte Überlebenszeitstudie

Wilfried Tröger, Danijel Galun, Marcus Reif, Agnes Schumann, Nikola Stanković, Miroslav Milićević



**Verteilung der Patienten** mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die eine Misteltherapie erhielten oder in der unbehandelten Kontrollgruppe waren

**eTABELLE 1**

**Stratifizierte Van-Elteren-Tests zu der Tabelle 3 der Differenz zwischen Misteltherapie- und Kontrollgruppe für mittlere Änderungen zur Baseline bezüglich EORTC-QLQ-C30-Skalen und relativem Körpergewicht von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom\***

| EORTC-Skala                                       | Stratifizierte Van-Elteren-Tests |                            |   |                                   |
|---|----------------------------------|----------------------------|---|-----------------------------------|
|   | p-Wert für Mittelwertvergleich   | p-Wert für Medianvergleich | p-Wert für Vergleich schlechtesten Wert | p-Wert für Vergleich letzter Wert |
| allg. Gesundheitszustand                          | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| Rollenfunktion                                    | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| soziale Funktion                                  | 0,019                            | 0,004                      | 0,040                                   | 0,001                             |
| kognitive Funktion                                | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| körperliche Funktion                              | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| emotionale Funktion                               | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| Schmerzen   | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| Fatigue   | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| Appetitlosigkeit                                  | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| finanzielle Probleme                              | 0,019                            | 0,027                      | 0,040                                   | 0,005                             |
| Schlaflosigkeit                                   | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| Übelkeit/Erbrechen                                | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |
| Durchfall   | 0,243                            | 0,289                      | 0,325                                   | 0,004                             |
| Verstopfung                                       | 1,000                            | 0,379                      | 1,000                                   | 1,000                             |
| Atemnot   | 1,000                            | 0,425                      | 1,000                                   | 0,005                             |
| Körpergewicht [% Veränderung relativ zu Baseline] | < 0,001                          | < 0,001                    | < 0,001                                 | < 0,001                           |

\*Die Funktionen sind nach ansteigendem und die Symptome nach absteigendem Baselinewert angeordnet. Diese Sensitivitätsanalysen sind nichtparametrische Analysen von 4 Kenngrößen des Verlaufs der EORTC-QLQ-C30-Skalen (Mittelwert, Median, schlechtesten Wert, zuletzt gemessener Wert), stratifiziert nach dem Zeitpunkt der letzten regulären Visite. Für jede der einzelnen Analysen sind die p-Werte der Lebensqualitätsskalen mittels Bonferroni-Holm auf multiples Testen adjustiert.

EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall

**Körpergewicht**

Tabelle 5A. Änderung des Körpergewichts relativ zum Studienbeginn (in kg: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung des Körpergewichtes vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| <b>Körpergewicht</b> | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD  | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------------|-------|----------------|--------|------------|-----|-------------|-------------|
| Stratum 1            | I     | Kontrolle      | 11     | -3,7       | 1,5 | 2,1         | 1,86        |
|                      |       | Misteltherapie | 15     | 0,3        | 2,5 |             |             |
| Stratum 2            | I     | Kontrolle      | 17     | -2,6       | 1,2 | 2,0         | 1,56        |
|                      |       | Misteltherapie | 9      | 0,6        | 3,0 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 17     | -5,4       | 1,8 | 2,5         | 3,21        |
|                      |       | Misteltherapie | 9      | 2,6        | 3,5 |             |             |
| Stratum 3            | I     | Kontrolle      | 15     | -3,1       | 1,4 | 1,8         | 3,12        |
|                      |       | Misteltherapie | 22     | 2,4        | 2,0 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 15     | -5,4       | 1,9 | 2,6         | 3,73        |
|                      |       | Misteltherapie | 22     | 4,3        | 3,0 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | 15     | -7,8       | 2,7 | 3,5         | 3,86        |
|                      |       | Misteltherapie | 22     | 5,9        | 4,0 |             |             |
| Stratum 4            | I     | Kontrolle      | 5      | -2,1       | 1,4 | 1,5         | 2,18        |
|                      |       | Misteltherapie | 9      | 1,1        | 1,5 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 5      | -5,0       | 1,3 | 2,3         | 3,44        |
|                      |       | Misteltherapie | 9      | 2,8        | 2,7 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | 5      | -7,7       | 2,1 | 2,9         | 4,47        |
|                      |       | Misteltherapie | 9      | 5,4        | 3,3 |             |             |
|                      | VI    | Kontrolle      | 5      | -10,9      | 2,8 | 4,3         | 3,97        |
|                      |       | Misteltherapie | 9      | 5,9        | 4,8 |             |             |
| Stratum 5            | I     | Kontrolle      | 3      | -2,8       | 1,1 | 1,4         | 3,34        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 1,7        | 1,4 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 3      | -4,2       | 0,8 | 2,2         | 3,22        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 2,8        | 2,5 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | 3      | -6,0       | 2,4 | 3,9         | 2,82        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 5,0        | 4,3 |             |             |
|                      | VI    | Kontrolle      | 3      | -9,0       | 5,2 | 4,8         | 3,30        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 7,0        | 4,7 |             |             |
|                      | IX    | Kontrolle      | 3      | -11,3      | 6,0 | 6,2         | 2,97        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 7,2        | 6,3 |             |             |
| Stratum 6            | I     | Kontrolle      | --     | --         | --  | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 14     | 3,0        | 3,6 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | --     | --         | --  | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 14     | 5,8        | 4,2 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | --     | --         | --  | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 14     | 8,3        | 4,6 |             |             |
|                      | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --  | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 14     | 9,5        | 4,7 |             |             |
|                      | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --  | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 13     | 9,9        | 5,2 |             |             |
|                      | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --  | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | 10,2       | 5,7 |             |             |



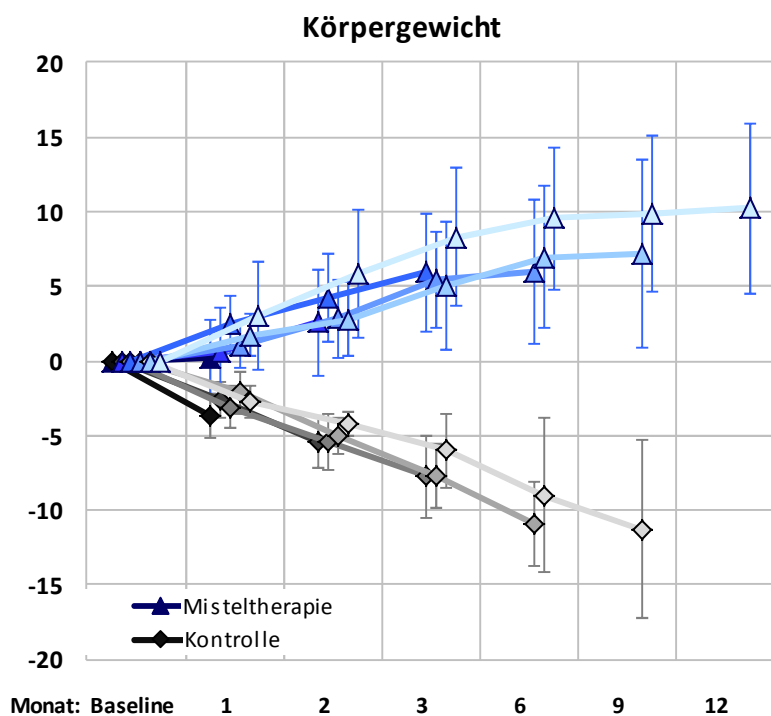


Abbildung 4

Änderung des Körpergewichtes relativ zum Studienbeginn (in kg: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratums und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung des Körpergewichtes vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Table 5B. Änderung des Körpergewichtes relativ zum Studienbeginn (in kg: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Körpergewicht  | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD  | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|--------|------------|-----|-------------|-------------|
| Kontrolle      | I     | 51     | -2,9       | 1,4 | 2,2         | 2,07        |
| Misteltherapie |       | 76     | 1,7        | 2,6 |             |             |
| Kontrolle      | II    | 40     | -5,3       | 1,7 | 2,9         | 3,24        |
| Misteltherapie |       | 61     | 4,0        | 3,4 |             |             |
| Kontrolle      | III   | 23     | -7,5       | 2,5 | 3,8         | 3,70        |
| Misteltherapie |       | 52     | 6,4        | 4,2 |             |             |
| Kontrolle      | VI    | 8      | -10,2      | 3,6 | 4,7         | 3,88        |
| Misteltherapie |       | 30     | 7,9        | 4,9 |             |             |
| Kontrolle      | IX    | 3      | -11,3      | 6,0 | 5,6         | 3,59        |
| Misteltherapie |       | 20     | 8,9        | 5,6 |             |             |
| Kontrolle      | XII   | --     | --         | --  | --          | --          |
| Misteltherapie |       | 17     | 10,2       | 5,7 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden.

## Allgemeiner Gesundheitszustand

Tabelle 6A. Änderung des allgemeinen Gesundheitszustandes relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Allgemeiner Gesundheitszustand | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|--------------------------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1                      | I     | Kontrolle      | 18     | -2,8       | 18,5 | 15,9        | 1,49        |
|                                |       | Misteltherapie | 20     | 20,8       | 13,1 |             |             |
| Stratum 2                      | I     | Kontrolle      | 22     | -1,9       | 11,5 | 13,2        | 1,40        |
|                                |       | Misteltherapie | 14     | 16,7       | 15,7 |             |             |
|                                | II    | Kontrolle      | 22     | -9,1       | 11,5 | 13,3        | 2,16        |
|                                |       | Misteltherapie | 14     | 19,6       | 15,9 |             |             |
| Stratum 3                      | I     | Kontrolle      | 21     | -0,4       | 10,4 | 9,8         | 1,82        |
|                                |       | Misteltherapie | 28     | 17,6       | 9,4  |             |             |
|                                | II    | Kontrolle      | 21     | -4,0       | 9,4  | 9,3         | 3,16        |
|                                |       | Misteltherapie | 28     | 25,3       | 9,2  |             |             |
|                                | III   | Kontrolle      | 21     | -6,7       | 12,0 | 12,4        | 2,65        |
|                                |       | Misteltherapie | 28     | 26,2       | 12,8 |             |             |
| Stratum 4                      | I     | Kontrolle      | 8      | 1,0        | 15,7 | 17,5        | 0,51        |
|                                |       | Misteltherapie | 10     | 10,0       | 18,8 |             |             |
|                                | II    | Kontrolle      | 8      | -3,1       | 11,7 | 13,2        | 1,75        |
|                                |       | Misteltherapie | 10     | 20,0       | 14,3 |             |             |
|                                | III   | Kontrolle      | 8      | -6,3       | 8,6  | 12,1        | 2,79        |
|                                |       | Misteltherapie | 10     | 27,5       | 14,2 |             |             |
|                                | VI    | Kontrolle      | 8      | -10,4      | 13,2 | 16,3        | 2,07        |
|                                |       | Misteltherapie | 10     | 23,3       | 18,3 |             |             |
| Stratum 5                      | I     | Kontrolle      | 3      | -2,8       | 4,8  | 7,6         | 2,56        |
|                                |       | Misteltherapie | 7      | 16,7       | 8,3  |             |             |
|                                | II    | Kontrolle      | 3      | -2,8       | 4,8  | 7,3         | 4,64        |
|                                |       | Misteltherapie | 7      | 31,0       | 7,9  |             |             |
|                                | III   | Kontrolle      | 3      | -5,6       | 4,8  | 8,4         | 3,93        |
|                                |       | Misteltherapie | 7      | 27,4       | 9,3  |             |             |
|                                | VI    | Kontrolle      | 3      | -11,1      | 4,8  | 11,1        | 3,80        |
|                                |       | Misteltherapie | 7      | 31,0       | 12,5 |             |             |
|                                | IX    | Kontrolle      | 3      | -22,2      | 4,8  | 12,3        | 3,93        |
|                                |       | Misteltherapie | 7      | 26,2       | 14,0 |             |             |
| Stratum 6                      | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                                |       | Misteltherapie | 17     | 15,7       | 6,5  |             |             |
|                                | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                                |       | Misteltherapie | 17     | 21,1       | 11,1 |             |             |
|                                | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                                |       | Misteltherapie | 17     | 26,0       | 13,1 |             |             |
|                                | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                                |       | Misteltherapie | 17     | 27,0       | 10,4 |             |             |
|                                | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                                |       | Misteltherapie | 16     | 29,7       | 11,4 |             |             |
|                                | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                                |       | Misteltherapie | 17     | 31,4       | 14,3 |             |             |

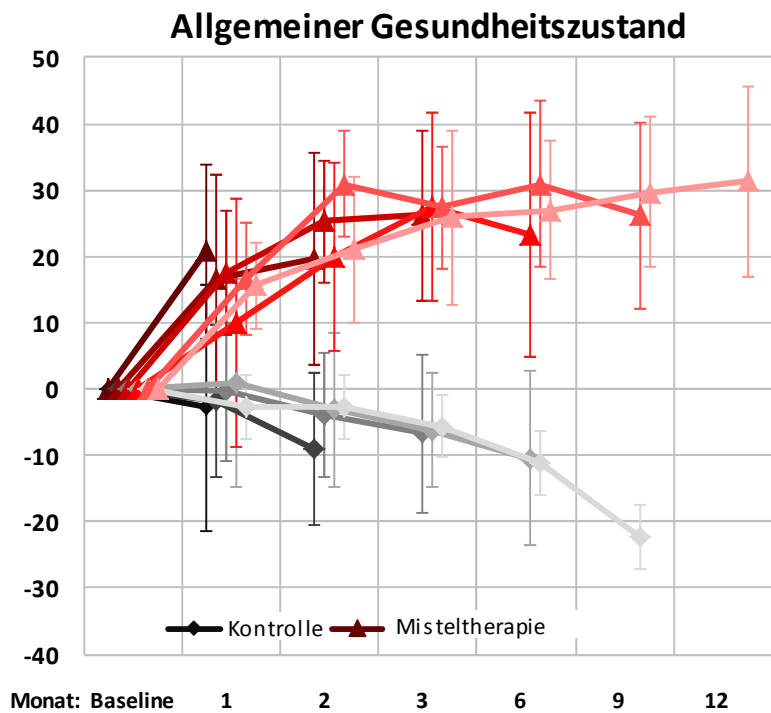


Abbildung 5

Änderung des allgemeinen Gesundheitszustandes relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 6B. Änderung des allgemeinen Gesundheitszustandes relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Allgemeiner Gesundheitszustand |     | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|--------------------------------|-----|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle                      | I   |       | 72     | -1,4       | 13,3 | 12,7        | 1,45        |
| Misteltherapie                 |     |       | 96     | 16,9       | 12,1 |             |             |
| Kontrolle                      | II  |       | 54     | -5,9       | 10,6 | 11,4        | 2,55        |
| Misteltherapie                 |     |       | 76     | 23,1       | 11,9 |             |             |
| Kontrolle                      | III |       | 32     | -6,5       | 10,5 | 11,9        | 2,78        |
| Misteltherapie                 |     |       | 62     | 26,5       | 12,5 |             |             |
| Kontrolle                      | VI  |       | 11     | -10,6      | 11,2 | 12,9        | 2,88        |
| Misteltherapie                 |     |       | 34     | 26,7       | 13,4 |             |             |
| Kontrolle                      | IX  |       | 3      | -22,2      | 4,8  | 11,6        | 4,39        |
| Misteltherapie                 |     |       | 23     | 28,6       | 12,0 |             |             |
| Kontrolle                      | XII |       | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie                 |     |       | 17     | 31,4       | 14,3 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden.

## Körperliche Funktion

Tabelle 7A. Änderung der körperlichen Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Körperliche Funktion | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1            | I     | Kontrolle      | 18     | -12,2      | 24,4 | 19,0        | 1,33        |
|                      |       | Misteltherapie | 20     | 13,0       | 12,3 |             |             |
| Stratum 2            | I     | Kontrolle      | 22     | -10,9      | 19,9 | 18,3        | 0,88        |
|                      |       | Misteltherapie | 14     | 5,2        | 15,3 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 22     | -16,1      | 22,5 | 20,8        | 1,09        |
|                      |       | Misteltherapie | 14     | 6,7        | 17,7 |             |             |
| Stratum 3            | I     | Kontrolle      | 21     | -9,8       | 16,0 | 13,4        | 1,23        |
|                      |       | Misteltherapie | 28     | 6,7        | 11,2 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 21     | -14,6      | 21,3 | 15,3        | 1,50        |
|                      |       | Misteltherapie | 28     | 8,3        | 8,6  |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | 21     | -19,4      | 23,3 | 17,0        | 1,61        |
|                      |       | Misteltherapie | 28     | 8,1        | 10,2 |             |             |
| Stratum 4            | I     | Kontrolle      | 8      | -9,2       | 12,3 | 14,1        | 1,26        |
|                      |       | Misteltherapie | 10     | 8,7        | 15,4 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 8      | -10,8      | 11,2 | 12,2        | 1,81        |
|                      |       | Misteltherapie | 10     | 11,3       | 13,0 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | 8      | -9,2       | 17,4 | 15,9        | 1,33        |
|                      |       | Misteltherapie | 10     | 12,0       | 14,7 |             |             |
|                      | VI    | Kontrolle      | 8      | -20,8      | 28,4 | 22,8        | 1,29        |
|                      |       | Misteltherapie | 10     | 8,7        | 17,2 |             |             |
| Stratum 5            | I     | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 17,6 | 16,9        | 0,28        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 4,8        | 16,7 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 3      | -2,2       | 16,8 | 14,8        | 0,66        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 7,6        | 14,1 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | 3      | 4,4        | 13,9 | 16,2        | 0,20        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 7,6        | 17,0 |             |             |
|                      | VI    | Kontrolle      | 3      | -6,7       | 20,0 | 15,5        | 0,98        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 8,6        | 13,7 |             |             |
|                      | IX    | Kontrolle      | 3      | -17,8      | 21,4 | 16,7        | 1,18        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 1,9        | 14,8 |             |             |
| Stratum 6            | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | 8,2        | 12,4 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | 9,8        | 13,8 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | 12,2       | 13,4 |             |             |
|                      | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | 11,0       | 12,5 |             |             |
|                      | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 16     | 9,6        | 12,9 |             |             |
|                      | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | 11,0       | 13,7 |             |             |

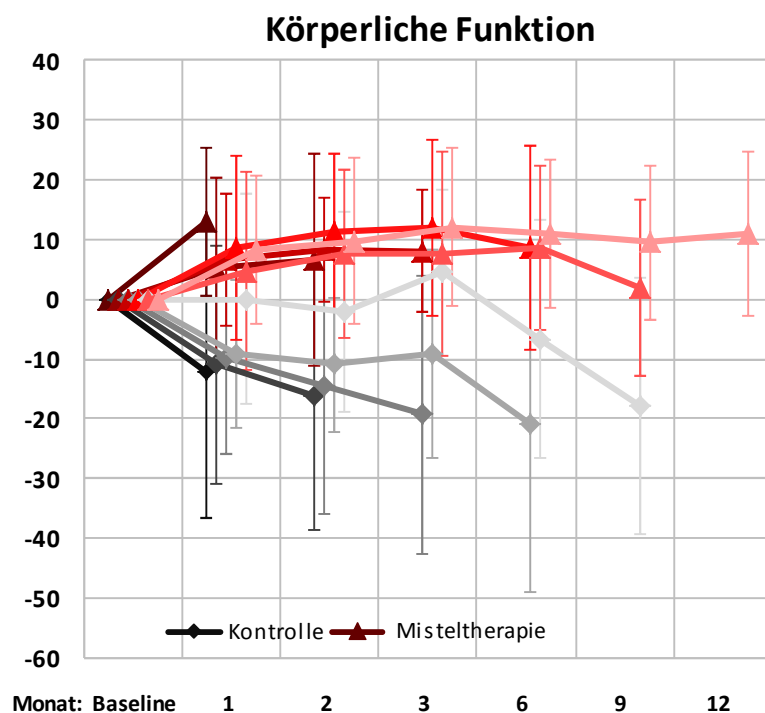


Abbildung 6.

Änderung der körperlichen Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 7B. Änderung der körperlichen Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Körperliche Funktion | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle            | I     | 72     | -10,3      | 19,0 | 15,9        | 1,16        |
| Misteltherapie       |       | 96     | 8,1        | 13,1 |             |             |
| Kontrolle            | II    | 54     | -14,0      | 20,2 | 16,2        | 1,39        |
| Misteltherapie       |       | 76     | 8,7        | 12,7 |             |             |
| Kontrolle            | III   | 32     | -14,6      | 22,1 | 16,4        | 1,49        |
| Misteltherapie       |       | 62     | 9,8        | 12,5 |             |             |
| Kontrolle            | VI    | 11     | -17,0      | 26,2 | 17,5        | 1,53        |
| Misteltherapie       |       | 34     | 9,8        | 13,9 |             |             |
| Kontrolle            | IX    | 3      | -17,8      | 21,4 | 14,4        | 1,73        |
| Misteltherapie       |       | 23     | 7,2        | 13,6 |             |             |
| Kontrolle            | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie       |       | 17     | 11,0       | 13,7 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden



## Rollenfunktion

Tabelle 8A. Änderung der Rollenfunktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratums und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Rollenfunktion | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1      | I     | Kontrolle      | 18     | -10,2      | 25,0 | 21,6        | 1,01        |
|                |       | Misteltherapie | 20     | 11,7       | 18,0 |             |             |
| Stratum 2      | I     | Kontrolle      | 22     | -4,5       | 25,8 | 23,6        | 0,19        |
|                |       | Misteltherapie | 14     | 0,0        | 19,6 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 22     | -12,1      | 23,7 | 22,6        | 0,54        |
|                |       | Misteltherapie | 14     | 0,0        | 20,7 |             |             |
| Stratum 3      | I     | Kontrolle      | 21     | -8,7       | 16,3 | 18,3        | 0,61        |
|                |       | Misteltherapie | 28     | 2,4        | 19,6 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 21     | -14,3      | 23,1 | 20,8        | 1,03        |
|                |       | Misteltherapie | 28     | 7,1        | 18,9 |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | 21     | -23,0      | 17,1 | 16,1        | 1,95        |
|                |       | Misteltherapie | 28     | 8,3        | 15,4 |             |             |
| Stratum 4      | I     | Kontrolle      | 8      | -16,7      | 12,6 | 15,4        | 1,30        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | 3,3        | 17,2 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 8      | -14,6      | 16,5 | 19,3        | 1,19        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | 8,3        | 21,2 |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | 8      | -14,6      | 13,9 | 15,2        | 1,50        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | 8,3        | 16,2 |             |             |
|                | VI    | Kontrolle      | 8      | -18,8      | 20,8 | 20,6        | 1,07        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | 3,3        | 20,5 |             |             |
| Stratum 5      | I     | Kontrolle      | 3      | 5,6        | 9,6  | 27,9        | 0,46        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -7,1       | 31,7 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 16,7 | 21,8        | 0,33        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -7,1       | 23,3 |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | 3      | -5,6       | 9,6  | 27,9        | 0,06        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -7,1       | 31,7 |             |             |
|                | VI    | Kontrolle      | 3      | -11,1      | 9,6  | 17,1        | 0,23        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -7,1       | 18,9 |             |             |
|                | IX    | Kontrolle      | 3      | -16,7      | 0,0  | 21,1        | 0,11        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -14,3      | 24,4 |             |             |
| Stratum 6      | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | 7,8        | 23,7 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | 9,8        | 22,9 |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | 11,8       | 20,2 |             |             |
|                | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | 10,8       | 20,4 |             |             |
|                | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 16     | 9,4        | 18,2 |             |             |
|                | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | 8,8        | 16,8 |             |             |

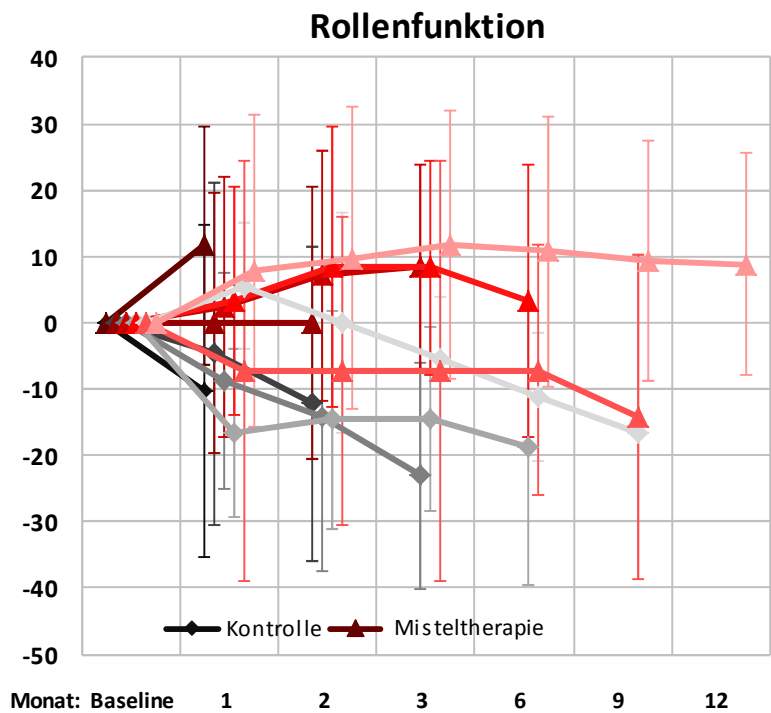


Abbildung 7.

Änderung der Rollenfunktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratums und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 8B. Änderung der Rollenfunktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Rollenfunktion | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle      | I     | 72     | -8,1       | 21,5 | 21,2        | 0,59        |
| Misteltherapie |       | 96     | 4,3        | 21,0 |             |             |
| Kontrolle      | II    | 54     | -12,7      | 21,9 | 21,4        | 0,84        |
| Misteltherapie |       | 76     | 5,3        | 20,9 |             |             |
| Kontrolle      | III   | 32     | -19,3      | 16,5 | 18,5        | 1,45        |
| Misteltherapie |       | 62     | 7,5        | 19,5 |             |             |
| Kontrolle      | VI    | 11     | -16,7      | 18,3 | 20,2        | 1,07        |
| Misteltherapie |       | 34     | 4,9        | 20,7 |             |             |
| Kontrolle      | IX    | 3      | -16,7      | 0,0  | 21,7        | 0,87        |
| Misteltherapie |       | 23     | 2,2        | 22,6 |             |             |
| Kontrolle      | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie |       | 17     | 8,8        | 16,8 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

## Emotionale Funktion

Tabelle 9A. Änderung der emotionalen Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Emotionale Funktion | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|---------------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1           | I     | Kontrolle      | 18     | -13,9      | 17,4 | 16,8        | 1,89        |
|                     |       | Misteltherapie | 20     | 17,9       | 16,3 |             |             |
| Stratum 2           | I     | Kontrolle      | 22     | -4,9       | 23,7 | 24,0        | 0,97        |
|                     |       | Misteltherapie | 14     | 18,5       | 24,5 |             |             |
|                     | II    | Kontrolle      | 22     | -15,9      | 25,7 | 24,7        | 1,13        |
|                     |       | Misteltherapie | 14     | 11,9       | 23,0 |             |             |
| Stratum 3           | I     | Kontrolle      | 21     | -3,2       | 23,6 | 21,3        | 0,43        |
|                     |       | Misteltherapie | 28     | 6,0        | 19,4 |             |             |
|                     | II    | Kontrolle      | 21     | -9,9       | 19,8 | 20,5        | 0,93        |
|                     |       | Misteltherapie | 28     | 9,2        | 21,0 |             |             |
|                     | III   | Kontrolle      | 21     | -13,1      | 21,5 | 21,1        | 1,10        |
|                     |       | Misteltherapie | 28     | 10,1       | 20,8 |             |             |
| Stratum 4           | I     | Kontrolle      | 8      | 1,0        | 15,7 | 19,4        | 0,18        |
|                     |       | Misteltherapie | 10     | -2,5       | 21,9 |             |             |
|                     | II    | Kontrolle      | 8      | -4,2       | 16,1 | 17,1        | 0,63        |
|                     |       | Misteltherapie | 10     | 6,7        | 17,9 |             |             |
|                     | III   | Kontrolle      | 8      | -8,3       | 20,4 | 18,5        | 0,50        |
|                     |       | Misteltherapie | 10     | 0,8        | 16,9 |             |             |
|                     | VI    | Kontrolle      | 8      | -7,3       | 25,8 | 19,4        | 0,03        |
|                     |       | Misteltherapie | 10     | -6,7       | 12,3 |             |             |
| Stratum 5           | I     | Kontrolle      | 3      | -2,8       | 12,7 | 14,0        | 0,20        |
|                     |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 14,4 |             |             |
|                     | II    | Kontrolle      | 3      | -5,6       | 17,3 | 16,3        | 0,34        |
|                     |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 16,0 |             |             |
|                     | III   | Kontrolle      | 3      | -8,3       | 25,0 | 19,7        | 0,48        |
|                     |       | Misteltherapie | 7      | 1,2        | 17,6 |             |             |
|                     | VI    | Kontrolle      | 3      | -13,9      | 12,7 | 22,1        | 0,47        |
|                     |       | Misteltherapie | 7      | -3,6       | 24,5 |             |             |
|                     | IX    | Kontrolle      | 3      | -8,3       | 30,0 | 27,8        | 0,26        |
|                     |       | Misteltherapie | 7      | -15,5      | 27,0 |             |             |
| Stratum 6           | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                     |       | Misteltherapie | 17     | 10,3       | 22,5 |             |             |
|                     | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                     |       | Misteltherapie | 17     | 9,3        | 25,2 |             |             |
|                     | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                     |       | Misteltherapie | 17     | 11,8       | 24,1 |             |             |
|                     | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                     |       | Misteltherapie | 17     | 4,9        | 27,5 |             |             |
|                     | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                     |       | Misteltherapie | 16     | 10,4       | 23,3 |             |             |
|                     | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                     |       | Misteltherapie | 17     | 10,3       | 22,9 |             |             |

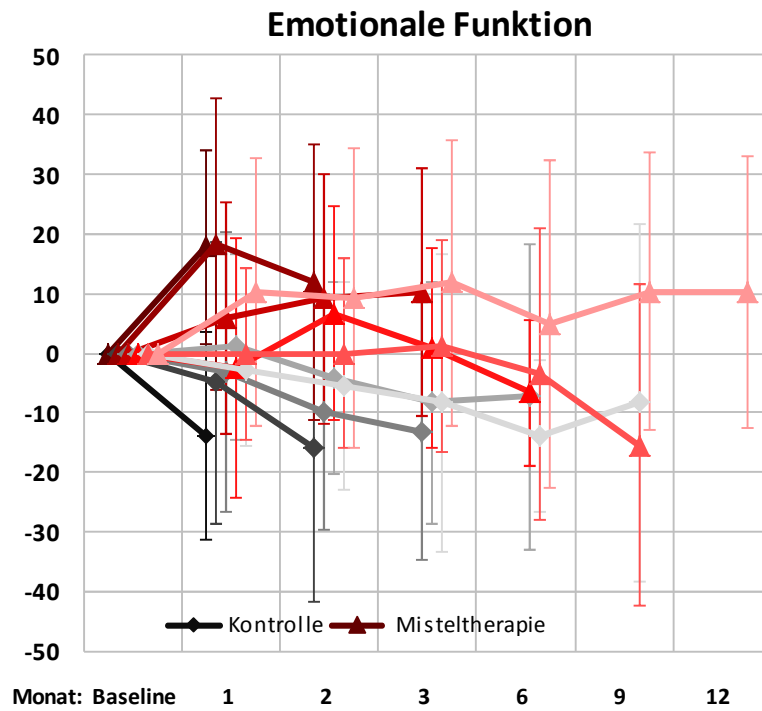


Abbildung 8.

Änderung der emotionalen Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 9B. Änderung der emotionalen Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Emotionale Funktion | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|---------------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle           | I     | 72     | -5,9       | 21,2 | 21,0        | 0,74        |
| Misteltherapie      |       | 96     | 9,7        | 20,9 |             |             |
| Kontrolle           | II    | 54     | -11,3      | 21,8 | 21,5        | 0,92        |
| Misteltherapie      |       | 76     | 8,6        | 21,3 |             |             |
| Kontrolle           | III   | 32     | -11,5      | 20,9 | 20,9        | 0,93        |
| Misteltherapie      |       | 62     | 8,1        | 20,9 |             |             |
| Kontrolle           | VI    | 11     | -9,1       | 22,5 | 23,2        | 0,38        |
| Misteltherapie      |       | 34     | -0,2       | 23,3 |             |             |
| Kontrolle           | IX    | 3      | -8,3       | 30,0 | 27,0        | 0,40        |
| Misteltherapie      |       | 23     | 2,5        | 26,8 |             |             |
| Kontrolle           | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie      |       | 17     | 10,3       | 22,9 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

## Kognitive Funktion

Tabelle 10A. Änderung der kognitiven Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Kognitive Funktion | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|--------------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1          | I     | Kontrolle      | 18     | -13,0      | 31,6 | 26,6        | 0,89        |
|                    |       | Misteltherapie | 20     | 10,8       | 21,1 |             |             |
| Stratum 2          | I     | Kontrolle      | 22     | -8,3       | 29,9 | 28,8        | 0,41        |
|                    |       | Misteltherapie | 14     | 3,6        | 27,1 |             |             |
|                    | II    | Kontrolle      | 22     | -18,2      | 26,2 | 23,4        | 0,83        |
|                    |       | Misteltherapie | 14     | 1,2        | 17,9 |             |             |
| Stratum 3          | I     | Kontrolle      | 21     | -10,3      | 28,6 | 28,0        | 0,33        |
|                    |       | Misteltherapie | 28     | -1,2       | 27,6 |             |             |
|                    | II    | Kontrolle      | 21     | -18,3      | 23,5 | 24,1        | 1,00        |
|                    |       | Misteltherapie | 28     | 6,0        | 24,5 |             |             |
|                    | III   | Kontrolle      | 21     | -23,8      | 25,0 | 24,1        | 1,16        |
|                    |       | Misteltherapie | 28     | 4,2        | 23,4 |             |             |
| Stratum 4          | I     | Kontrolle      | 8      | -4,2       | 24,8 | 25,8        | 0,10        |
|                    |       | Misteltherapie | 10     | -1,7       | 26,6 |             |             |
|                    | II    | Kontrolle      | 8      | -10,4      | 15,3 | 21,2        | 0,49        |
|                    |       | Misteltherapie | 10     | 0,0        | 24,8 |             |             |
|                    | III   | Kontrolle      | 8      | -4,2       | 31,8 | 31,7        | 0,39        |
|                    |       | Misteltherapie | 10     | 8,3        | 31,7 |             |             |
|                    | VI    | Kontrolle      | 8      | -22,9      | 26,6 | 27,1        | 0,48        |
|                    |       | Misteltherapie | 10     | -10,0      | 27,4 |             |             |
| Stratum 5          | I     | Kontrolle      | 3      | -11,1      | 9,6  | 23,2        | 0,58        |
|                    |       | Misteltherapie | 7      | 2,4        | 26,2 |             |             |
|                    | II    | Kontrolle      | 3      | 11,1       | 9,6  | 22,3        | 0,82        |
|                    |       | Misteltherapie | 7      | -7,1       | 25,2 |             |             |
|                    | III   | Kontrolle      | 3      | -5,6       | 19,2 | 27,3        | 0,32        |
|                    |       | Misteltherapie | 7      | -14,3      | 29,5 |             |             |
|                    | VI    | Kontrolle      | 3      | -22,2      | 9,6  | 16,8        | 0,62        |
|                    |       | Misteltherapie | 7      | -11,9      | 18,5 |             |             |
|                    | IX    | Kontrolle      | 3      | -16,7      | 16,7 | 19,4        | 0,12        |
|                    |       | Misteltherapie | 7      | -14,3      | 20,2 |             |             |
| Stratum 6          | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                    |       | Misteltherapie | 17     | 8,8        | 16,8 |             |             |
|                    | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                    |       | Misteltherapie | 17     | 5,9        | 23,5 |             |             |
|                    | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                    |       | Misteltherapie | 17     | 12,7       | 20,9 |             |             |
|                    | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                    |       | Misteltherapie | 17     | 15,7       | 23,9 |             |             |
|                    | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                    |       | Misteltherapie | 16     | 7,3        | 17,2 |             |             |
|                    | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                    |       | Misteltherapie | 17     | 2,0        | 24,9 |             |             |



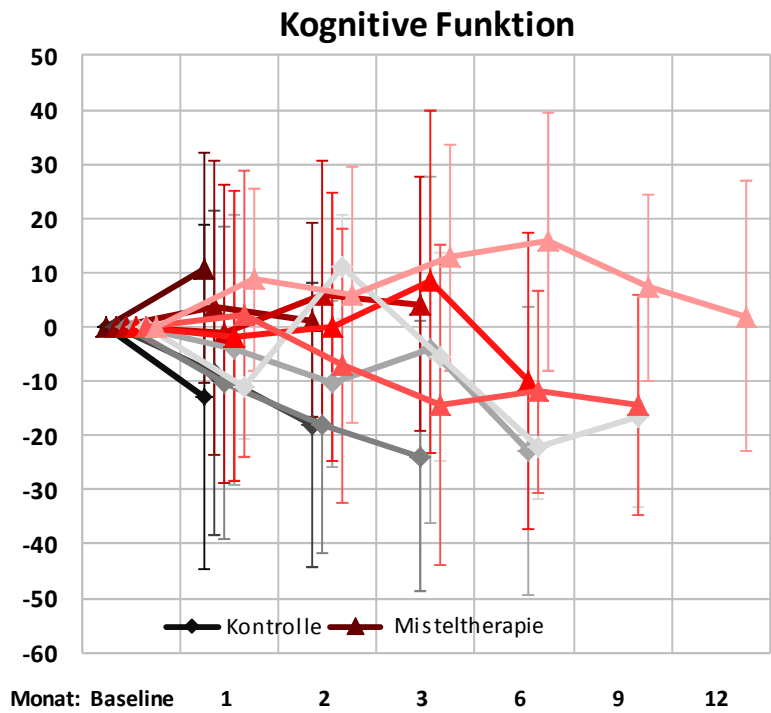


Abbildung 9.

Änderung der kognitiven Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 10B. Änderung der kognitiven Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Kognitive Funktion | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|--------------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle          | I     | 72     | -9,7       | 28,4 | 26,1        | 0,53        |
| Misteltherapie     |       | 96     | 4,0        | 24,3 |             |             |
| Kontrolle          | II    | 54     | -15,4      | 23,8 | 23,3        | 0,79        |
| Misteltherapie     |       | 76     | 3,1        | 23,0 |             |             |
| Kontrolle          | III   | 32     | -17,2      | 27,3 | 26,1        | 0,85        |
| Misteltherapie     |       | 62     | 5,1        | 25,5 |             |             |
| Kontrolle          | VI    | 11     | -22,7      | 22,7 | 26,0        | 0,97        |
| Misteltherapie     |       | 34     | 2,5        | 26,9 |             |             |
| Kontrolle          | IX    | 3      | -16,7      | 16,7 | 20,1        | 0,86        |
| Misteltherapie     |       | 23     | 0,7        | 20,4 |             |             |
| Kontrolle          | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie     |       | 17     | 2,0        | 24,9 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

## Soziale Funktion

Tabelle 11A. Änderung der sozialen Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Soziale Funktion | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|------------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1        | I     | Kontrolle      | 18     | -13,9      | 23,0 | 18,7        | 1,14        |
|                  |       | Misteltherapie | 20     | 7,5        | 13,8 |             |             |
| Stratum 2        | I     | Kontrolle      | 22     | -2,3       | 25,9 | 24,4        | 0,09        |
|                  |       | Misteltherapie | 14     | 0,0        | 21,7 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 22     | -12,1      | 25,3 | 24,5        | 0,45        |
|                  |       | Misteltherapie | 14     | -1,2       | 23,1 |             |             |
| Stratum 3        | I     | Kontrolle      | 21     | -7,9       | 21,5 | 24,1        | 0,30        |
|                  |       | Misteltherapie | 28     | -0,6       | 25,9 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 21     | -9,5       | 23,3 | 25,8        | 0,32        |
|                  |       | Misteltherapie | 28     | -1,2       | 27,6 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | 21     | -18,3      | 25,8 | 27,1        | 0,67        |
|                  |       | Misteltherapie | 28     | 0,0        | 28,0 |             |             |
| Stratum 4        | I     | Kontrolle      | 8      | -6,3       | 15,3 | 20,7        | 0,22        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | -1,7       | 24,2 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 8      | -10,4      | 19,8 | 25,1        | 0,08        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | -8,3       | 28,6 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | 8      | -4,2       | 23,1 | 23,5        | 0,11        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | -6,7       | 23,8 |             |             |
|                  | VI    | Kontrolle      | 8      | -16,7      | 21,8 | 23,8        | 0,35        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | -25,0      | 25,2 |             |             |
| Stratum 5        | I     | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 16,7 | 27,6        | 0,60        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -16,7      | 30,4 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 16,7 | 30,5        | 0,47        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -14,3      | 33,9 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | 3      | -22,2      | 9,6  | 31,2        | 0,03        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -21,4      | 35,6 |             |             |
|                  | VI    | Kontrolle      | 3      | -33,3      | 16,7 | 21,6        | 0,99        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -11,9      | 23,0 |             |             |
|                  | IX    | Kontrolle      | 3      | -27,8      | 25,5 | 25,1        | 0,25        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -21,4      | 24,9 |             |             |
| Stratum 6        | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | 13,7       | 14,7 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | 9,8        | 17,7 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | 1,0        | 25,3 |             |             |
|                  | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | -1,0       | 30,3 |             |             |
|                  | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 16     | 7,3        | 21,9 |             |             |
|                  | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | 2,0        | 24,2 |             |             |

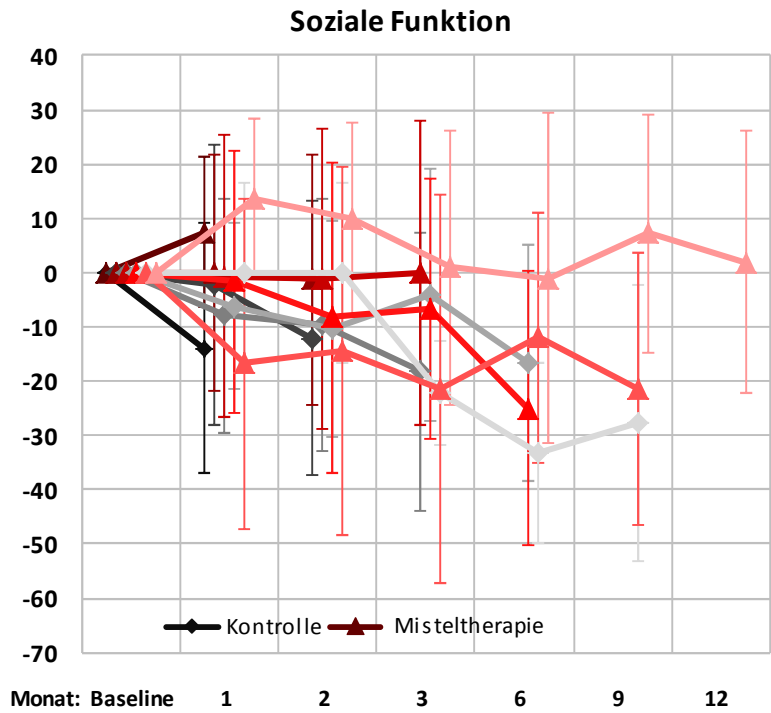


Abbildung 10.

Änderung der sozialen Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 11B. Änderung der sozialen Funktion relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Soziale Funktion | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|------------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle        | I     | 72     | -7,2       | 22,5 | 22,5        | 0,43        |
| Misteltherapie   |       | 96     | 2,4        | 22,4 |             |             |
| Kontrolle        | II    | 54     | -10,2      | 23,0 | 24,8        | 0,38        |
| Misteltherapie   |       | 76     | -0,9       | 25,9 |             |             |
| Kontrolle        | III   | 32     | -15,1      | 24,5 | 26,7        | 0,44        |
| Misteltherapie   |       | 62     | -3,2       | 27,8 |             |             |
| Kontrolle        | VI    | 11     | -21,2      | 21,2 | 27,2        | 0,40        |
| Misteltherapie   |       | 34     | -10,3      | 28,7 |             |             |
| Kontrolle        | IX    | 3      | -27,8      | 25,5 | 26,0        | 1,01        |
| Misteltherapie   |       | 23     | -1,4       | 26,1 |             |             |
| Kontrolle        | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie   |       | 17     | 2,0        | 24,2 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

**Fatigue**

Tabelle 12A. Änderung der Angaben zu Fatigue relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| <b>Fatigue</b> | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1      | I     | Kontrolle      | 18     | 11,7       | 19,6 | 19,9        | 1,68        |
|                |       | Misteltherapie | 20     | -21,7      | 20,2 |             |             |
| Stratum 2      | I     | Kontrolle      | 22     | 6,6        | 19,3 | 19,6        | 0,90        |
|                |       | Misteltherapie | 14     | -11,1      | 20,0 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 22     | 16,2       | 23,2 | 22,7        | 1,31        |
|                |       | Misteltherapie | 14     | -13,5      | 21,9 |             |             |
| Stratum 3      | I     | Kontrolle      | 21     | 10,1       | 17,5 | 17,5        | 1,37        |
|                |       | Misteltherapie | 28     | -13,9      | 17,5 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 21     | 7,1        | 20,6 | 18,9        | 1,51        |
|                |       | Misteltherapie | 28     | -21,4      | 17,6 |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | 21     | 13,8       | 22,5 | 21,3        | 1,71        |
|                |       | Misteltherapie | 28     | -22,6      | 20,4 |             |             |
| Stratum 4      | I     | Kontrolle      | 8      | 9,7        | 22,6 | 22,0        | 1,35        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | -20,0      | 21,5 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 8      | 9,7        | 21,8 | 19,9        | 1,83        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | -26,7      | 18,3 |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | 8      | 9,7        | 20,9 | 18,6        | 2,13        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | -30,0      | 16,6 |             |             |
|                | VI    | Kontrolle      | 8      | 18,1       | 20,5 | 18,3        | 2,08        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | -20,0      | 16,4 |             |             |
| Stratum 5      | I     | Kontrolle      | 3      | 18,5       | 12,8 | 20,1        | 1,08        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -3,2       | 22,0 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 3      | 3,7        | 23,1 | 17,6        | 1,02        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -14,3      | 15,3 |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | 3      | 18,5       | 6,4  | 15,8        | 1,68        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -7,9       | 17,8 |             |             |
|                | VI    | Kontrolle      | 3      | 11,1       | 11,1 | 22,1        | 1,22        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -15,9      | 24,7 |             |             |
|                | IX    | Kontrolle      | 3      | 29,6       | 6,4  | 17,7        | 1,94        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | -4,8       | 20,1 |             |             |
| Stratum 6      | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | -17,6      | 22,2 |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | -19,6      | 18,6 |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | -28,1      | 19,7 |             |             |
|                | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | -30,1      | 16,6 |             |             |
|                | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 16     | -23,6      | 16,7 |             |             |
|                | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | -26,1      | 14,7 |             |             |

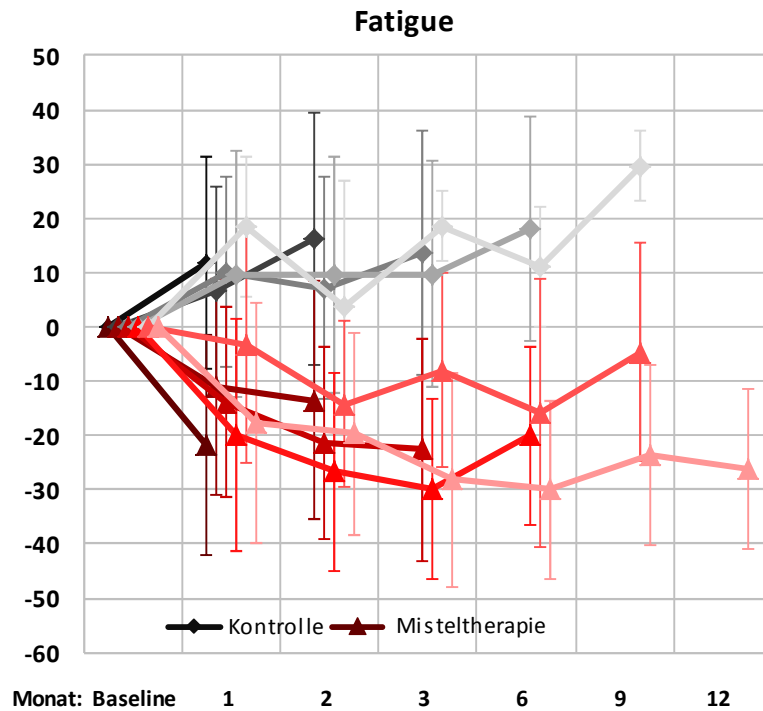


Abbildung 11.

Änderung der Angaben zu Fatigue relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 12B. Änderung der Angaben zu Fatigue relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| <b>Fatigue</b> | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle      | I     | 72     | 9,7        | 18,7 | 19,6        | 1,30        |
| Misteltherapie |       | 96     | -15,6      | 20,2 |             |             |
| Kontrolle      | II    | 54     | 11,0       | 21,8 | 20,0        | 1,53        |
| Misteltherapie |       | 76     | -19,6      | 18,6 |             |             |
| Kontrolle      | III   | 32     | 13,2       | 20,8 | 20,3        | 1,82        |
| Misteltherapie |       | 62     | -23,7      | 20,0 |             |             |
| Kontrolle      | VI    | 11     | 16,2       | 18,2 | 18,7        | 2,16        |
| Misteltherapie |       | 34     | -24,2      | 18,8 |             |             |
| Kontrolle      | IX    | 3      | 29,6       | 6,4  | 18,7        | 2,54        |
| Misteltherapie |       | 23     | -17,9      | 19,5 |             |             |
| Kontrolle      | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie |       | 17     | -26,1      | 14,7 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

**Übelkeit / Erbrechen**

Tabelle 13A. Änderung der Angaben zu Übelkeit / Erbrechen relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratums und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| <b>Übelkeit / Erbrechen</b> | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|-----------------------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1                   | I     | Kontrolle      | 18     | -6,5       | 22,2 | 19,0        | 0,67        |
|                             |       | Misteltherapie | 20     | -19,2      | 15,6 |             |             |
| Stratum 2                   | I     | Kontrolle      | 22     | -4,5       | 17,2 | 17,0        | 0,43        |
|                             |       | Misteltherapie | 14     | -11,9      | 16,6 |             |             |
|                             | II    | Kontrolle      | 22     | 3,8        | 20,5 | 18,0        | 1,01        |
|                             |       | Misteltherapie | 14     | -14,3      | 12,8 |             |             |
| Stratum 3                   | I     | Kontrolle      | 21     | -4,8       | 17,6 | 14,4        | 0,17        |
|                             |       | Misteltherapie | 28     | -7,1       | 11,5 |             |             |
|                             | II    | Kontrolle      | 21     | -1,6       | 23,5 | 18,0        | 0,44        |
|                             |       | Misteltherapie | 28     | -9,5       | 12,4 |             |             |
|                             | III   | Kontrolle      | 21     | 3,2        | 23,9 | 18,2        | 0,66        |
|                             |       | Misteltherapie | 28     | -8,9       | 12,4 |             |             |
| Stratum 4                   | I     | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 15,4 | 17,1        | 0,88        |
|                             |       | Misteltherapie | 10     | -15,0      | 18,3 |             |             |
|                             | II    | Kontrolle      | 8      | -4,2       | 17,3 | 16,4        | 0,76        |
|                             |       | Misteltherapie | 10     | -16,7      | 15,7 |             |             |
|                             | III   | Kontrolle      | 8      | 2,1        | 30,1 | 23,2        | 0,81        |
|                             |       | Misteltherapie | 10     | -16,7      | 15,7 |             |             |
|                             | VI    | Kontrolle      | 8      | 6,3        | 21,7 | 19,9        | 1,07        |
|                             |       | Misteltherapie | 10     | -15,0      | 18,3 |             |             |
| Stratum 5                   | I     | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 10,9        | 0,44        |
|                             |       | Misteltherapie | 7      | -4,8       | 12,6 |             |             |
|                             | II    | Kontrolle      | 3      | -11,1      | 19,2 | 14,5        | 0,44        |
|                             |       | Misteltherapie | 7      | -4,8       | 12,6 |             |             |
|                             | III   | Kontrolle      | 3      | -11,1      | 19,2 | 14,5        | 0,44        |
|                             |       | Misteltherapie | 7      | -4,8       | 12,6 |             |             |
|                             | VI    | Kontrolle      | 3      | -5,6       | 9,6  | 11,9        | 0,07        |
|                             |       | Misteltherapie | 7      | -4,8       | 12,6 |             |             |
|                             | IX    | Kontrolle      | 3      | 5,6        | 19,2 | 14,5        | 0,71        |
|                             |       | Misteltherapie | 7      | -4,8       | 12,6 |             |             |
| Stratum 6                   | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                             |       | Misteltherapie | 17     | -13,7      | 14,7 |             |             |
|                             | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                             |       | Misteltherapie | 17     | -13,7      | 14,7 |             |             |
|                             | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                             |       | Misteltherapie | 17     | -13,7      | 14,7 |             |             |
|                             | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                             |       | Misteltherapie | 17     | -13,7      | 14,7 |             |             |
|                             | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                             |       | Misteltherapie | 16     | -14,6      | 14,8 |             |             |
|                             | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                             |       | Misteltherapie | 17     | -13,7      | 14,7 |             |             |

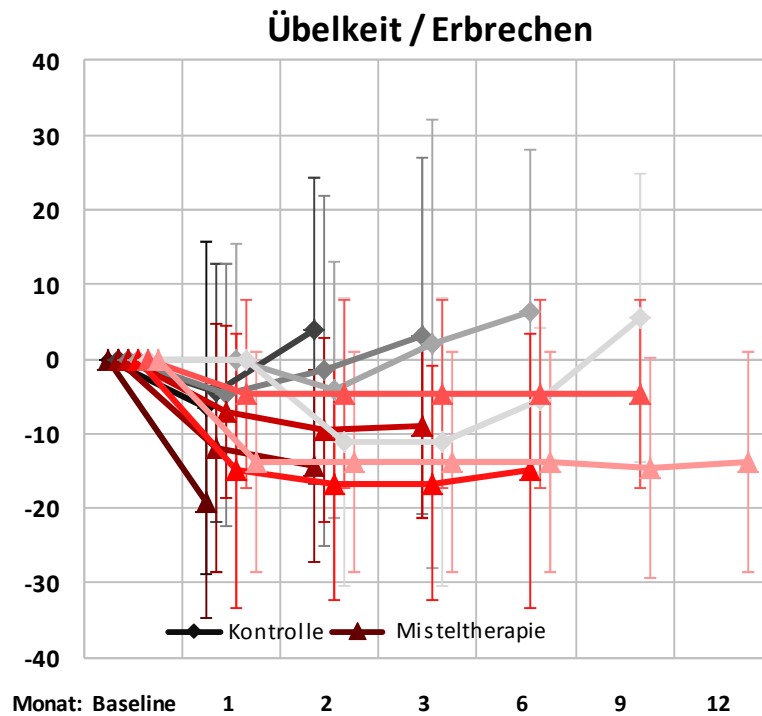


Abbildung 12.

Änderung der Angaben zu Übelkeit / Erbrechen relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 13B. Änderung der Angaben zu Übelkeit / Erbrechen relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Übelkeit / Erbrechen | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle            | I     | 72     | -4,4       | 17,9 | 16,3        | 0,48        |
| Misteltherapie       |       | 96     | -12,2      | 15,0 |             |             |
| Kontrolle            | II    | 54     | -0,3       | 21,1 | 17,1        | 0,67        |
| Misteltherapie       |       | 76     | -11,8      | 13,6 |             |             |
| Kontrolle            | III   | 32     | 1,6        | 24,8 | 18,3        | 0,69        |
| Misteltherapie       |       | 62     | -11,0      | 13,8 |             |             |
| Kontrolle            | VI    | 11     | 3,0        | 19,5 | 16,5        | 0,93        |
| Misteltherapie       |       | 34     | -12,3      | 15,5 |             |             |
| Kontrolle            | IX    | 3      | 5,6        | 19,2 | 15,0        | 1,14        |
| Misteltherapie       |       | 23     | -11,6      | 14,6 |             |             |
| Kontrolle            | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie       |       | 17     | -13,7      | 14,7 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

## Schmerzen

Tabelle 14A. Änderung der Angaben zu Schmerzen relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Schmerzen | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|-----------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1 | I     | Kontrolle      | 18     | 10,2       | 25,0 | 23,2        | 1,33        |
|           |       | Misteltherapie | 20     | -20,8      | 21,5 |             |             |
| Stratum 2 | I     | Kontrolle      | 22     | 4,5        | 18,7 | 19,8        | 0,71        |
|           |       | Misteltherapie | 14     | -9,5       | 21,4 |             |             |
|           | II    | Kontrolle      | 22     | 8,3        | 26,1 | 25,2        | 0,99        |
|           |       | Misteltherapie | 14     | -16,7      | 23,6 |             |             |
| Stratum 3 | I     | Kontrolle      | 21     | 7,1        | 20,8 | 17,0        | 1,12        |
|           |       | Misteltherapie | 28     | -11,9      | 13,5 |             |             |
|           | II    | Kontrolle      | 21     | 9,5        | 17,9 | 16,6        | 1,44        |
|           |       | Misteltherapie | 28     | -14,3      | 15,5 |             |             |
|           | III   | Kontrolle      | 21     | 11,9       | 21,2 | 19,0        | 1,41        |
|           |       | Misteltherapie | 28     | -14,9      | 17,2 |             |             |
| Stratum 4 | I     | Kontrolle      | 8      | 8,3        | 12,6 | 22,1        | 0,60        |
|           |       | Misteltherapie | 10     | -5,0       | 27,3 |             |             |
|           | II    | Kontrolle      | 8      | 16,7       | 25,2 | 21,9        | 1,37        |
|           |       | Misteltherapie | 10     | -13,3      | 18,9 |             |             |
|           | III   | Kontrolle      | 8      | 12,5       | 21,4 | 21,9        | 1,10        |
|           |       | Misteltherapie | 10     | -11,7      | 22,3 |             |             |
|           | VI    | Kontrolle      | 8      | 14,6       | 22,6 | 25,8        | 1,08        |
|           |       | Misteltherapie | 10     | -13,3      | 28,1 |             |             |
| Stratum 5 | I     | Kontrolle      | 3      | 5,6        | 9,6  | 18,2        | 0,17        |
|           |       | Misteltherapie | 7      | 2,4        | 20,2 |             |             |
|           | II    | Kontrolle      | 3      | 5,6        | 25,5 | 22,6        | 0,25        |
|           |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 21,5 |             |             |
|           | III   | Kontrolle      | 3      | 5,6        | 19,2 | 20,0        | 0,16        |
|           |       | Misteltherapie | 7      | 2,4        | 20,2 |             |             |
|           | VI    | Kontrolle      | 3      | 11,1       | 9,6  | 15,2        | 0,73        |
|           |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 16,7 |             |             |
|           | IX    | Kontrolle      | 3      | 27,8       | 9,6  | 23,8        | 0,87        |
|           |       | Misteltherapie | 7      | 7,1        | 27,0 |             |             |
| Stratum 6 | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|           |       | Misteltherapie | 17     | -12,7      | 16,2 |             |             |
|           | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|           |       | Misteltherapie | 17     | -13,7      | 17,9 |             |             |
|           | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|           |       | Misteltherapie | 17     | -17,6      | 20,8 |             |             |
|           | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|           |       | Misteltherapie | 17     | -17,6      | 23,9 |             |             |
|           | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|           |       | Misteltherapie | 16     | -17,7      | 19,7 |             |             |
|           | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|           |       | Misteltherapie | 17     | -21,6      | 21,1 |             |             |



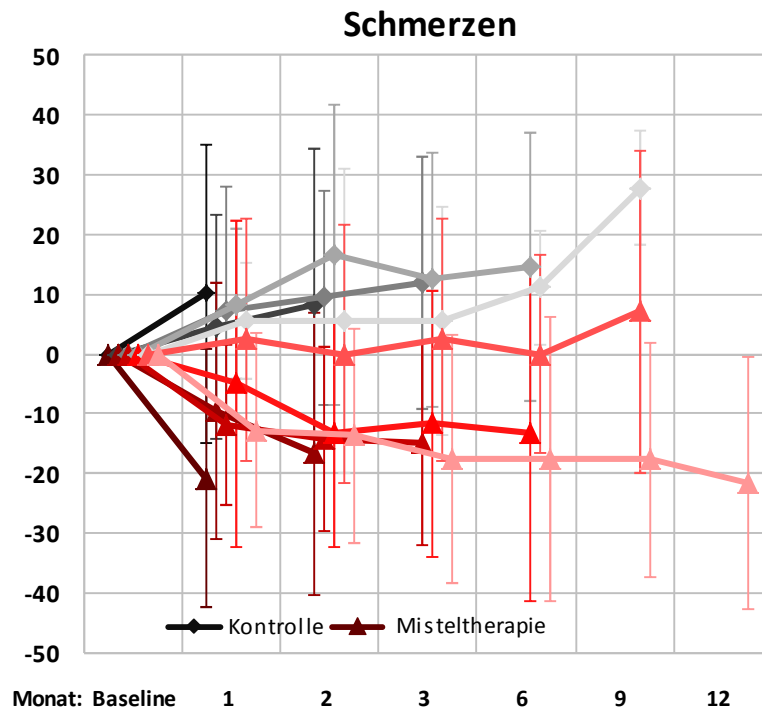


Abbildung 13.

Änderung der Angaben zu Schmerzen relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 14B. Änderung der Angaben zu Schmerzen relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Schmerzen      | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle      | I     | 72     | 7,2        | 19,9 | 19,8        | 0,96        |
| Misteltherapie |       | 96     | -11,8      | 19,6 |             |             |
| Kontrolle      | II    | 54     | 9,9        | 22,6 | 20,4        | 1,13        |
| Misteltherapie |       | 76     | -13,2      | 18,7 |             |             |
| Kontrolle      | III   | 32     | 11,5       | 20,5 | 20,1        | 1,23        |
| Misteltherapie |       | 62     | -13,2      | 19,8 |             |             |
| Kontrolle      | VI    | 11     | 13,6       | 19,5 | 23,3        | 1,13        |
| Misteltherapie |       | 34     | -12,7      | 24,3 |             |             |
| Kontrolle      | IX    | 3      | 27,8       | 9,6  | 23,6        | 1,61        |
| Misteltherapie |       | 23     | -10,1      | 24,5 |             |             |
| Kontrolle      | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie |       | 17     | -21,6      | 21,1 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

**Atemnot**

Tabelle 15A. Änderung der Angaben zu Atemnot relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| <b>Atemnot</b> | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1      | I     | Kontrolle      | 18     | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 20     | 0,0        | 0,0  |             |             |
| Stratum 2      | I     | Kontrolle      | 22     | 3,0        | 14,2 | 11,2        | 0,27        |
|                |       | Misteltherapie | 14     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 22     | 3,0        | 14,2 | 11,2        | 0,27        |
|                |       | Misteltherapie | 14     | 0,0        | 0,0  |             |             |
| Stratum 3      | I     | Kontrolle      | 21     | 0,0        | 0,0  | 4,8         | 0,25        |
|                |       | Misteltherapie | 28     | 1,2        | 6,3  |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 21     | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 28     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | 21     | 0,0        | 0,0  | 4,8         | 0,25        |
|                |       | Misteltherapie | 28     | 1,2        | 6,3  |             |             |
| Stratum 4      | I     | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | VI    | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 10     | 0,0        | 0,0  |             |             |
| Stratum 5      | I     | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | VI    | Kontrolle      | 3      | 11,1       | 19,2 | 9,6         | 1,15        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | IX    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
| Stratum 6      | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 16     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 16     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 16     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 0,0  |             |             |

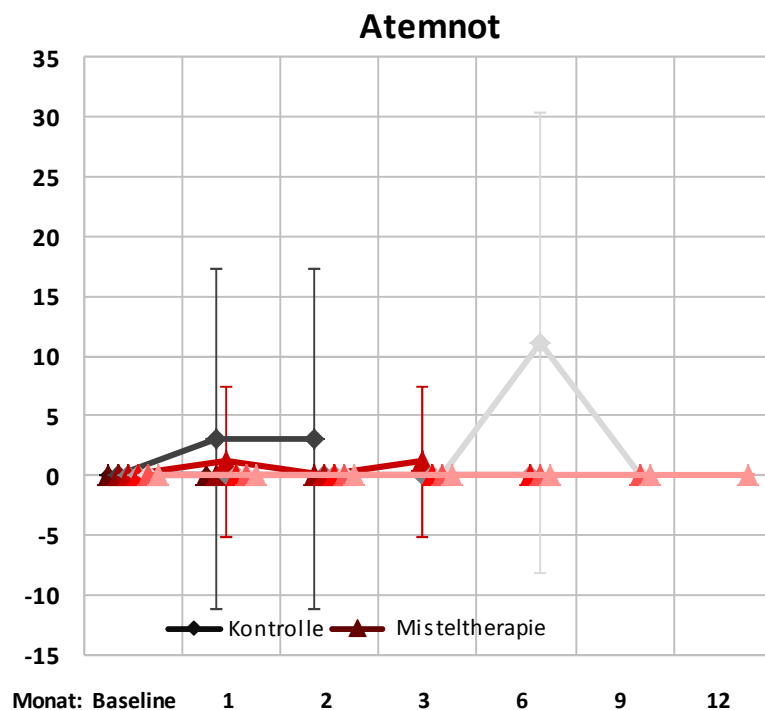


Abbildung 14.

Änderung der Angaben zu Atemnot relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 15B. Änderung der Angaben zu Atemnot relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Atemnot        | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle      | I     | 72     | 0,9        | 7,9  | 5,7         | 0,10        |
| Misteltherapie |       | 96     | 0,3        | 3,4  |             |             |
| Kontrolle      | II    | 54     | 1,2        | 9,1  | 5,9         | 0,21        |
| Misteltherapie |       | 75     | 0,0        | 0,0  |             |             |
| Kontrolle      | III   | 32     | 0,0        | 0,0  | 3,4         | 0,16        |
| Misteltherapie |       | 62     | 0,5        | 4,2  |             |             |
| Kontrolle      | VI    | 11     | 3,0        | 10,1 | 4,9         | 0,62        |
| Misteltherapie |       | 33     | 0,0        | 0,0  |             |             |
| Kontrolle      | IX    | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
| Misteltherapie |       | 23     | 0,0        | 0,0  |             |             |
| Kontrolle      | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie |       | 17     | 0,0        | 0,0  |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

## Schlaflosigkeit

Tabelle 16A. Änderung der Angaben zu Schlaflosigkeit relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Schlaflosigkeit | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|-----------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1       | I     | Kontrolle      | 18     | 7,4        | 38,9 | 35,5        | 1,05        |
|                 |       | Misteltherapie | 20     | -30,0      | 32,3 |             |             |
| Stratum 2       | I     | Kontrolle      | 22     | 16,7       | 30,4 | 32,5        | 0,81        |
|                 |       | Misteltherapie | 14     | -9,5       | 35,6 |             |             |
|                 | II    | Kontrolle      | 22     | 24,2       | 41,4 | 35,0        | 1,30        |
|                 |       | Misteltherapie | 14     | -21,4      | 21,1 |             |             |
| Stratum 3       | I     | Kontrolle      | 21     | 4,8        | 21,8 | 24,9        | 1,15        |
|                 |       | Misteltherapie | 28     | -23,8      | 27,0 |             |             |
|                 | II    | Kontrolle      | 21     | 20,6       | 30,7 | 27,9        | 1,85        |
|                 |       | Misteltherapie | 28     | -31,0      | 25,5 |             |             |
|                 | III   | Kontrolle      | 21     | 20,6       | 28,8 | 27,7        | 1,78        |
|                 |       | Misteltherapie | 28     | -28,6      | 26,8 |             |             |
| Stratum 4       | I     | Kontrolle      | 8      | 4,2        | 27,8 | 27,6        | 0,51        |
|                 |       | Misteltherapie | 10     | -10,0      | 27,4 |             |             |
|                 | II    | Kontrolle      | 8      | 8,3        | 34,5 | 26,2        | 1,08        |
|                 |       | Misteltherapie | 10     | -20,0      | 17,2 |             |             |
|                 | III   | Kontrolle      | 8      | 8,3        | 42,7 | 31,2        | 0,80        |
|                 |       | Misteltherapie | 10     | -16,7      | 17,6 |             |             |
|                 | VI    | Kontrolle      | 8      | 20,8       | 35,4 | 29,3        | 1,28        |
|                 |       | Misteltherapie | 10     | -16,7      | 23,6 |             |             |
| Stratum 5       | I     | Kontrolle      | 3      | 11,1       | 19,2 | 22,1        | 0,72        |
|                 |       | Misteltherapie | 7      | -4,8       | 23,0 |             |             |
|                 | II    | Kontrolle      | 3      | 11,1       | 38,5 | 22,1        | 0,72        |
|                 |       | Misteltherapie | 7      | -4,8       | 12,6 |             |             |
|                 | III   | Kontrolle      | 3      | 22,2       | 38,5 | 23,8        | 1,33        |
|                 |       | Misteltherapie | 7      | -9,5       | 16,3 |             |             |
|                 | VI    | Kontrolle      | 3      | 22,2       | 19,2 | 17,1        | 1,86        |
|                 |       | Misteltherapie | 7      | -9,5       | 16,3 |             |             |
|                 | IX    | Kontrolle      | 3      | 33,3       | 0,0  | 23,6        | 1,41        |
|                 |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 27,2 |             |             |
| Stratum 6       | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                 |       | Misteltherapie | 17     | -15,7      | 31,4 |             |             |
|                 | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                 |       | Misteltherapie | 17     | -19,6      | 31,3 |             |             |
|                 | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                 |       | Misteltherapie | 17     | -25,5      | 27,7 |             |             |
|                 | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                 |       | Misteltherapie | 17     | -25,5      | 22,1 |             |             |
|                 | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                 |       | Misteltherapie | 16     | -22,9      | 26,4 |             |             |
|                 | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                 |       | Misteltherapie | 17     | -21,6      | 28,7 |             |             |

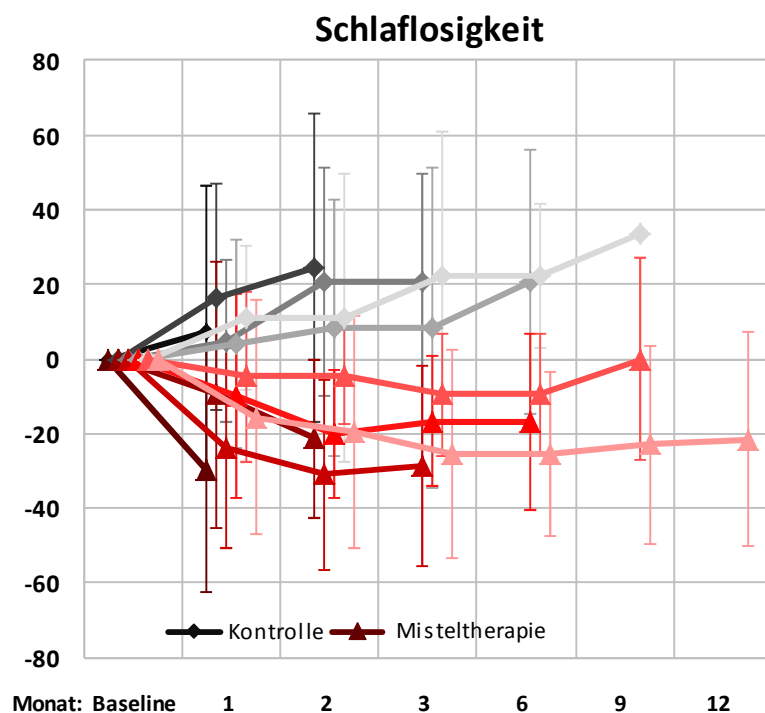


Abbildung 15.

Änderung der Angaben zu Schlaflosigkeit relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 16B. Änderung der Angaben zu Schlaflosigkeit relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Schlaflosigkeit | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|-----------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle       | I     | 72     | 9,3        | 29,7 | 30,2        | 0,93        |
| Misteltherapie  |       | 96     | -18,8      | 30,5 |             |             |
| Kontrolle       | II    | 54     | 19,8       | 35,8 | 30,0        | 1,42        |
| Misteltherapie  |       | 76     | -22,8      | 25,1 |             |             |
| Kontrolle       | III   | 32     | 17,7       | 32,8 | 28,0        | 1,48        |
| Misteltherapie  |       | 62     | -23,7      | 25,2 |             |             |
| Kontrolle       | VI    | 11     | 21,2       | 30,8 | 24,3        | 1,68        |
| Misteltherapie  |       | 34     | -19,6      | 21,9 |             |             |
| Kontrolle       | IX    | 3      | 33,3       | 0,0  | 27,0        | 1,83        |
| Misteltherapie  |       | 23     | -15,9      | 28,2 |             |             |
| Kontrolle       | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie  |       | 17     | -21,6      | 28,7 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

## Appetitlosigkeit

Tabelle 17A. Änderung der Angaben zu Appetitlosigkeit relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Appetitlosigkeit | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|------------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1        | I     | Kontrolle      | 18     | 13,0       | 25,9 | 24,1        | 2,40        |
|                  |       | Misteltherapie | 20     | -45,0      | 22,4 |             |             |
| Stratum 2        | I     | Kontrolle      | 22     | 13,6       | 24,5 | 26,0        | 1,26        |
|                  |       | Misteltherapie | 14     | -19,0      | 28,4 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 22     | 18,2       | 30,4 | 28,4        | 1,40        |
|                  |       | Misteltherapie | 14     | -21,4      | 24,8 |             |             |
| Stratum 3        | I     | Kontrolle      | 21     | 7,9        | 25,6 | 24,1        | 1,42        |
|                  |       | Misteltherapie | 28     | -26,2      | 22,9 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 21     | 7,9        | 25,6 | 22,7        | 1,82        |
|                  |       | Misteltherapie | 28     | -33,3      | 20,3 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | 21     | 15,9       | 29,1 | 24,8        | 1,84        |
|                  |       | Misteltherapie | 28     | -29,8      | 21,0 |             |             |
| Stratum 4        | I     | Kontrolle      | 8      | 4,2        | 27,8 | 33,8        | 0,91        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | -26,7      | 37,8 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 8      | 8,3        | 23,6 | 22,8        | 1,83        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | -33,3      | 22,2 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | 8      | 4,2        | 33,0 | 27,5        | 1,36        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | -33,3      | 22,2 |             |             |
|                  | VI    | Kontrolle      | 8      | 12,5       | 43,4 | 34,8        | 1,12        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | -26,7      | 26,3 |             |             |
| Stratum 5        | I     | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 19,9        | 1,43        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -28,6      | 23,0 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 19,9        | 1,43        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -28,6      | 23,0 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 33,3 | 26,0        | 1,10        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -28,6      | 23,0 |             |             |
|                  | VI    | Kontrolle      | 3      | 11,1       | 19,2 | 22,1        | 1,79        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -28,6      | 23,0 |             |             |
|                  | IX    | Kontrolle      | 3      | 22,2       | 19,2 | 24,7        | 1,48        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | -14,3      | 26,2 |             |             |
| Stratum 6        | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | -29,4      | 23,2 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | -31,4      | 24,9 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | -35,3      | 22,0 |             |             |
|                  | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | -35,3      | 22,0 |             |             |
|                  | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 16     | -33,3      | 21,1 |             |             |
|                  | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | -35,3      | 22,0 |             |             |

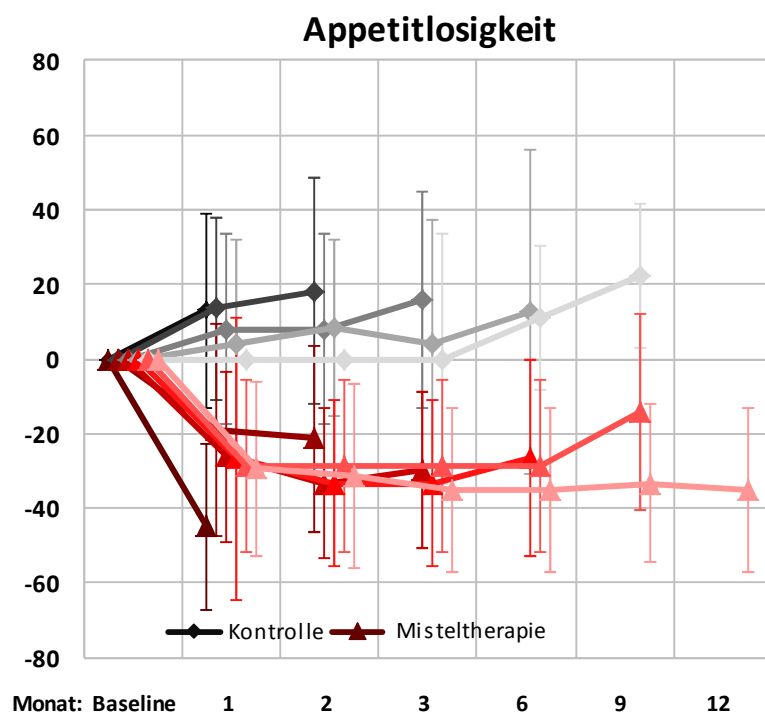


Abbildung 16.

Änderung der Angaben zu Appetitlosigkeit relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 17B. Änderung der Angaben zu Appetitlosigkeit relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Appetitlosigkeit | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|------------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle        | I     | 72     | 10,2       | 24,8 | 25,6        | 1,56        |
| Misteltherapie   |       | 96     | -29,9      | 26,3 |             |             |
| Kontrolle        | II    | 54     | 11,7       | 26,8 | 24,4        | 1,72        |
| Misteltherapie   |       | 76     | -30,3      | 22,6 |             |             |
| Kontrolle        | III   | 32     | 11,5       | 30,1 | 24,6        | 1,76        |
| Misteltherapie   |       | 62     | -31,7      | 21,3 |             |             |
| Kontrolle        | VI    | 11     | 12,1       | 37,3 | 27,1        | 1,60        |
| Misteltherapie   |       | 34     | -31,4      | 23,1 |             |             |
| Kontrolle        | IX    | 3      | 22,2       | 19,2 | 23,5        | 2,11        |
| Misteltherapie   |       | 23     | -27,5      | 23,9 |             |             |
| Kontrolle        | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie   |       | 17     | -35,3      | 22,0 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

## Verstopfung

Tabelle 18A. Änderung der Angaben zu Verstopfung relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Verstopfung | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|-------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1   | I     | Kontrolle      | 18     | 1,9        | 7,9  | 5,4         | 0,34        |
|             |       | Misteltherapie | 20     | 0,0        | 0,0  |             |             |
| Stratum 2   | I     | Kontrolle      | 22     | 0,0        | 0,0  | 5,5         | 0,43        |
|             |       | Misteltherapie | 14     | -2,4       | 8,9  |             |             |
|             | II    | Kontrolle      | 22     | 1,5        | 7,1  | 7,8         | 0,50        |
|             |       | Misteltherapie | 14     | -2,4       | 8,9  |             |             |
| Stratum 3   | I     | Kontrolle      | 21     | 0,0        | 0,0  | 4,8         | 0,25        |
|             |       | Misteltherapie | 28     | -1,2       | 6,3  |             |             |
|             | II    | Kontrolle      | 21     | 1,6        | 7,3  | 8,4         | 0,19        |
|             |       | Misteltherapie | 28     | 0,0        | 9,1  |             |             |
|             | III   | Kontrolle      | 21     | 0,0        | 0,0  | 4,8         | 0,25        |
|             |       | Misteltherapie | 28     | -1,2       | 6,3  |             |             |
| Stratum 4   | I     | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|             |       | Misteltherapie | 10     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | II    | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|             |       | Misteltherapie | 10     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | III   | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|             |       | Misteltherapie | 10     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | VI    | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 0,0  | 7,9         | 0,42        |
|             |       | Misteltherapie | 10     | 3,3        | 10,5 |             |             |
| Stratum 5   | I     | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|             |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | II    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|             |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | III   | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|             |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | VI    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|             |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | IX    | Kontrolle      | 3      | 11,1       | 19,2 | 17,1        | 0,09        |
|             |       | Misteltherapie | 7      | 9,5        | 16,3 |             |             |
| Stratum 6   | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|             |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|             |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|             |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|             |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|             |       | Misteltherapie | 16     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|             | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|             |       | Misteltherapie | 17     | 3,9        | 11,1 |             |             |



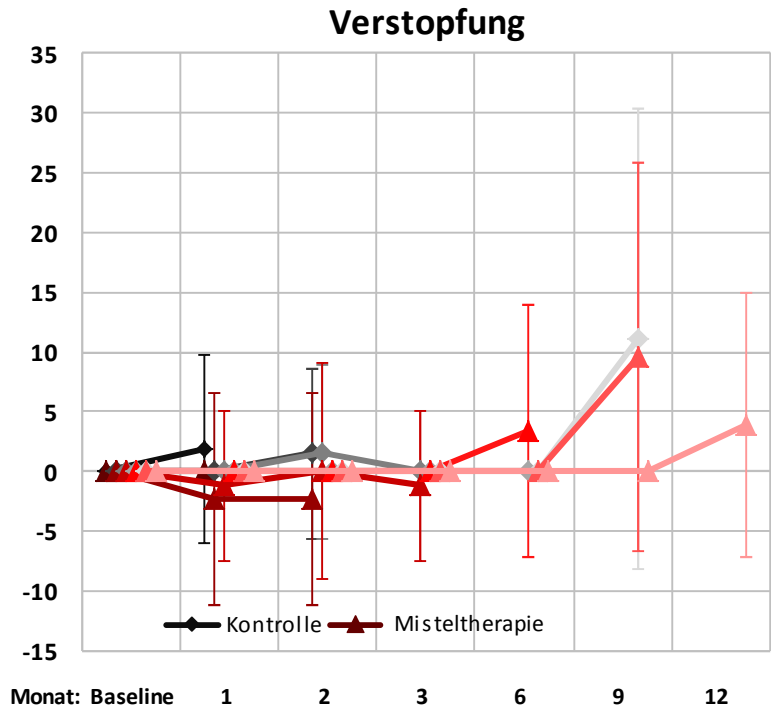


Abbildung 17.  
Änderung der Angaben zu Verstopfung relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).  
Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 18B. Änderung der Angaben zu Verstopfung relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Verstopfung    | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle      | I     | 72     | 0,5        | 3,9  | 4,4         | 0,26        |
| Misteltherapie |       | 96     | -0,7       | 4,8  |             |             |
| Kontrolle      | II    | 54     | 1,2        | 6,4  | 6,5         | 0,26        |
| Misteltherapie |       | 76     | -0,4       | 6,7  |             |             |
| Kontrolle      | III   | 32     | 0,0        | 0,0  | 3,4         | 0,16        |
| Misteltherapie |       | 62     | -0,5       | 4,2  |             |             |
| Kontrolle      | VI    | 11     | 0,0        | 0,0  | 5,0         | 0,20        |
| Misteltherapie |       | 34     | 1,0        | 5,7  |             |             |
| Kontrolle      | IX    | 3      | 11,1       | 19,2 | 10,7        | 0,76        |
| Misteltherapie |       | 23     | 2,9        | 9,6  |             |             |
| Kontrolle      | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie |       | 17     | 3,9        | 11,1 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

**Durchfall**

Tabelle 19A. Änderung der Angaben zu Durchfall relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| <b>Durchfall</b> | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|------------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1        | I     | Kontrolle      | 18     | 0,0        | 0,0  | 8,9         | 0,56        |
|                  |       | Misteltherapie | 20     | -5,0       | 12,2 |             |             |
| Stratum 2        | I     | Kontrolle      | 22     | 4,5        | 11,7 | 12,7        | 0,20        |
|                  |       | Misteltherapie | 14     | 7,1        | 14,2 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 22     | 6,1        | 16,7 | 13,1        | 0,46        |
|                  |       | Misteltherapie | 14     | 0,0        | 0,0  |             |             |
| Stratum 3        | I     | Kontrolle      | 21     | 4,8        | 12,0 | 14,2        | 0,33        |
|                  |       | Misteltherapie | 28     | 0,0        | 15,7 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 21     | 0,0        | 0,0  | 9,5         | 0,25        |
|                  |       | Misteltherapie | 28     | -2,4       | 12,6 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | 21     | 6,3        | 13,4 | 11,0        | 0,80        |
|                  |       | Misteltherapie | 28     | -2,4       | 8,7  |             |             |
| Stratum 4        | I     | Kontrolle      | 8      | 0,0        | 0,0  | 7,9         | 0,42        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | 3,3        | 10,5 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 8      | 8,3        | 15,4 | 12,9        | 0,39        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | 3,3        | 10,5 |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | 8      | 4,2        | 11,8 | 7,8         | 0,53        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                  | VI    | Kontrolle      | 8      | 12,5       | 17,3 | 13,9        | 0,66        |
|                  |       | Misteltherapie | 10     | 3,3        | 10,5 |             |             |
| Stratum 5        | I     | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 0,0         | 0,00        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | 0,0        | 0,0  |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 10,9        | 0,44        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | 4,8        | 12,6 |             |             |
|                  | VI    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 0,0  | 10,9        | 0,44        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | 4,8        | 12,6 |             |             |
|                  | IX    | Kontrolle      | 3      | 22,2       | 19,2 | 14,5        | 1,20        |
|                  |       | Misteltherapie | 7      | 4,8        | 12,6 |             |             |
| Stratum 6        | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 11,8 |             |             |
|                  | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | -2,0       | 8,1  |             |             |
|                  | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 11,8 |             |             |
|                  | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | 0,0        | 11,8 |             |             |
|                  | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 16     | 2,1        | 14,8 |             |             |
|                  | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                  |       | Misteltherapie | 17     | 5,9        | 13,1 |             |             |

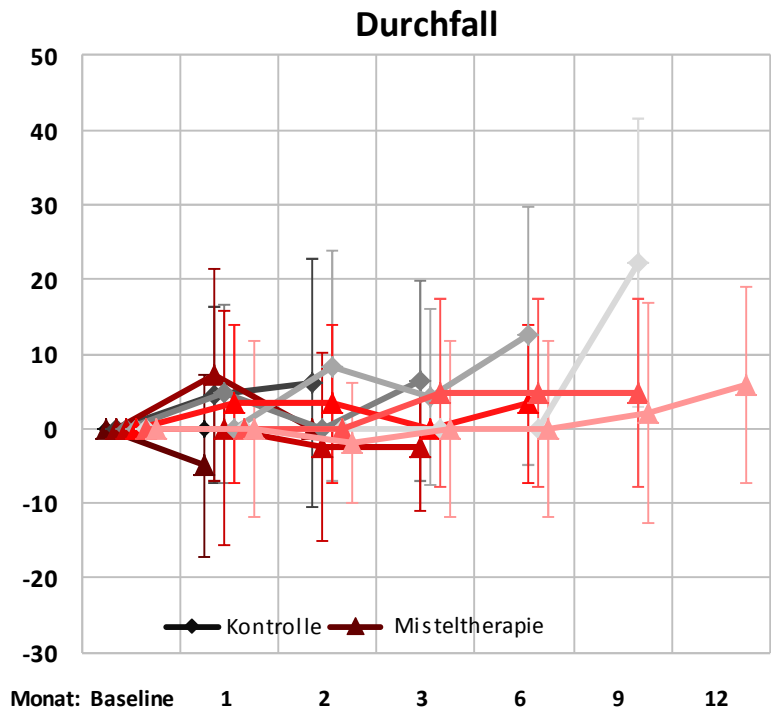


Abbildung 18.

Änderung der Angaben zu Durchfall relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 19B. Änderung der Angaben zu Durchfall relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Durchfall      | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle      | I     | 72     | 2,8        | 9,3  | 11,7        | 0,21        |
| Misteltherapie |       | 96     | 0,3        | 13,2 |             |             |
| Kontrolle      | II    | 54     | 3,7        | 12,4 | 10,7        | 0,43        |
| Misteltherapie |       | 76     | -0,9       | 9,4  |             |             |
| Kontrolle      | III   | 32     | 5,2        | 12,3 | 10,5        | 0,55        |
| Misteltherapie |       | 62     | -0,5       | 9,5  |             |             |
| Kontrolle      | VI    | 11     | 9,1        | 15,6 | 12,5        | 0,57        |
| Misteltherapie |       | 34     | 2,0        | 11,4 |             |             |
| Kontrolle      | IX    | 3      | 22,2       | 19,2 | 14,4        | 1,34        |
| Misteltherapie |       | 23     | 2,9        | 13,9 |             |             |
| Kontrolle      | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie |       | 17     | 5,9        | 13,1 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

## Finanzielle Probleme

Tabelle 20A. Änderung der Einschätzung der finanziellen Probleme relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72). Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

| Finanzielle Probleme | Monat | Gruppe         | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------------|-------|----------------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Stratum 1            | I     | Kontrolle      | 18     | 14,8       | 28,5 | 25,6        | 1,10        |
|                      |       | Misteltherapie | 20     | -13,3      | 22,7 |             |             |
| Stratum 2            | I     | Kontrolle      | 22     | 12,1       | 26,3 | 25,2        | 0,76        |
|                      |       | Misteltherapie | 14     | -7,1       | 23,3 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 22     | 16,7       | 26,7 | 27,0        | 0,97        |
|                      |       | Misteltherapie | 14     | -9,5       | 27,5 |             |             |
| Stratum 3            | I     | Kontrolle      | 21     | 7,9        | 18,0 | 23,7        | 0,33        |
|                      |       | Misteltherapie | 28     | 0,0        | 27,2 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 21     | 14,3       | 22,5 | 26,7        | 0,49        |
|                      |       | Misteltherapie | 28     | 1,2        | 29,4 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | 21     | 20,6       | 24,7 | 28,0        | 0,53        |
|                      |       | Misteltherapie | 28     | 6,0        | 30,2 |             |             |
| Stratum 4            | I     | Kontrolle      | 8      | 12,5       | 17,3 | 20,9        | 0,04        |
|                      |       | Misteltherapie | 10     | 13,3       | 23,3 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 8      | 16,7       | 25,2 | 33,7        | 0,10        |
|                      |       | Misteltherapie | 10     | 13,3       | 39,1 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | 8      | 20,8       | 17,3 | 26,8        | 0,16        |
|                      |       | Misteltherapie | 10     | 16,7       | 32,4 |             |             |
|                      | VI    | Kontrolle      | 8      | 29,2       | 27,8 | 28,6        | 0,03        |
|                      |       | Misteltherapie | 10     | 30,0       | 29,2 |             |             |
| Stratum 5            | I     | Kontrolle      | 3      | -11,1      | 19,2 | 29,8        | 0,85        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 14,3       | 32,5 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | 3      | -11,1      | 19,2 | 29,8        | 1,01        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 19,0       | 32,5 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | 3      | 22,2       | 19,2 | 33,5        | 0,05        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 23,8       | 37,1 |             |             |
|                      | VI    | Kontrolle      | 3      | 22,2       | 19,2 | 29,8        | 0,27        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 14,3       | 32,5 |             |             |
|                      | IX    | Kontrolle      | 3      | 0,0        | 33,3 | 28,2        | 0,51        |
|                      |       | Misteltherapie | 7      | 14,3       | 26,2 |             |             |
| Stratum 6            | I     | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | -11,8      | 20,2 |             |             |
|                      | II    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | -2,0       | 22,0 |             |             |
|                      | III   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | -3,9       | 30,9 |             |             |
|                      | IV    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | 2,0        | 27,6 |             |             |
|                      | IX    | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 16     | -6,3       | 25,0 |             |             |
|                      | XII   | Kontrolle      | --     | --         | --   | --          | --          |
|                      |       | Misteltherapie | 17     | -9,8       | 22,9 |             |             |

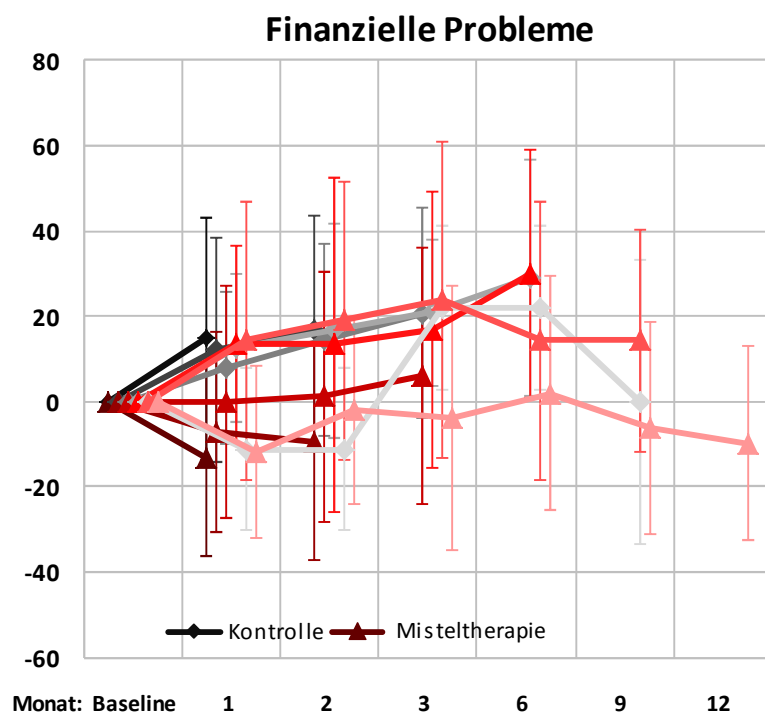


Abbildung 19.

Änderung der Einschätzung der finanziellen Probleme relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. Ergebnisse jeder Gruppe, jedes Stratum und zu jedem Zeitpunkt. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

Beide Behandlungsgruppen sind in Bezug auf den Zeitpunkt der letzten Erfassung der Lebensqualität vor dem Versterben in sechs verschiedene Strata unterteilt.

Tabelle 20B. Änderung der Einschätzung der finanziellen Probleme relativ zum Studienbeginn (EORTC QLQ-C30 Skala: Mittelwert +/- Standardabweichung) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die wenigstens zu einem Nachbeobachtungstermin erschienen. (Misteltherapie: N=96; unbehandelte Kontrolle: N=72).

| Finanzielle Probleme | Monat | Anzahl | Mittelwert | SD   | gepoolte SD | Effektgröße |
|----------------------|-------|--------|------------|------|-------------|-------------|
| Kontrolle            | I     | 72     | 10,6       | 23,6 | 24,9        | 0,57        |
| Misteltherapie       |       | 96     | -3,5       | 25,8 |             |             |
| Kontrolle            | II    | 54     | 14,2       | 24,7 | 27,8        | 0,45        |
| Misteltherapie       |       | 76     | 1,8        | 29,8 |             |             |
| Kontrolle            | III   | 32     | 20,8       | 22,0 | 29,0        | 0,48        |
| Misteltherapie       |       | 62     | 7,0        | 32,0 |             |             |
| Kontrolle            | VI    | 11     | 27,3       | 25,0 | 29,5        | 0,49        |
| Misteltherapie       |       | 34     | 12,7       | 30,7 |             |             |
| Kontrolle            | IX    | 3      | 0,0        | 33,3 | 27,2        | 0,00        |
| Misteltherapie       |       | 23     | 0,0        | 26,6 |             |             |
| Kontrolle            | XII   | --     | --         | --   | --          | --          |
| Misteltherapie       |       | 17     | -9,8       | 22,9 |             |             |

Die dieser Tabelle entsprechende Grafik ist in Abbildung 3 des Manuskriptes zu finden

# DISKUSSION

zu dem Beitrag

## Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Misteltherapie: Eine randomisierte kontrollierte Studie

von Dr. rer. nat. Wilfried Tröger, Prof. Dr. med. Danijel Galun, Dr. rer. nat. Marcus Reif, Dipl.-Math. Agnes Schumann, Dr. med. Nikola Stanković, Prof. Dr. med. Miroslav Milićević in Heft 29–30/2014

### Viele offene Fragen

Es wurden 220 fortgeschrittene Pankreaskarzinompatienten unizentrisch in Serbien in zwei Arme randomisiert: Best supportive care (BSC) und Misteltherapie. Dabei wurde eine signifikante Überlebensverlängerung von 2,7 auf 4,8 Monate festgestellt und an anderer Stelle publiziert. Nun werden Daten zur Lebensqualität vorgelegt (1). Mistel erscheint auch hier besser als BSC. Es stellen sich folgende Fragen:

- Warum wurde keine Placebo-Kontrolle durchgeführt? Andere Mistelstudien zeigen, dass das sogar doppelt-verblindet möglich ist (2).
- Die Art der Randomisation lässt die Frage nach Verletzung des concealment-of-allocation aufkommen.
- Liegt eine Intent-to-treat-Analyse vor?
- Nur bei 43/220 Patienten wurde eine histologische Sicherung vorgenommen. Wie wurde ausgeschlossen, dass Patienten mit benignen oder anderen Histologien eingeschlossen wurden?
- Vor- und Nachbehandlung sind nicht getrennt ausgewiesen.
- Tabelle 4 zeigt, dass misteltherapierte Patienten häufigere Arztkontakte hatten. Es könnte sein, dass diese Patienten somit eine bessere palliative Betreuung erhielten, die überlebensverlängernd sein kann (3).
- Wie setzte sich das Tumorboard zusammen?
- Welche bildgebenden Untersuchungen liegen bei beiden Kohorten vor?
- Wie wurde festgestellt, dass eine palliative Chemotherapie, die überlebensverlängernd und lebensqualitätssteigernd ist, nicht gegeben werden konnte?
- Der QoL-Auswertung liegt die sogenannte „missing-at-random“-Annahme zugrunde. Ob ein Patient zum Arzttermin erscheint, dürfte wesentlich von dessen momentaner Symptomatik (Lebensqualität) abhängen. Dies stellt die Zuverlässigkeit der QoL-Auswertung grundsätzlich in Frage.
- Bedenklich: „Eine Revision des Konsilbeschlusses ist in Serbien nicht vorgesehen“.

Verschiedene Studien fanden eine Verbesserung der Lebensqualität durch Mistelgabe, zum Beispiel (2). Die molekularen Ursachen sind vielfältig und schließen erhöhte Endorphine ein, die möglicherweise auch anderweitig erreicht werden könnten (4).

### LITERATUR

1. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 493–502.
2. Semiglazov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, Mengs U. 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, multicentre clinical trial. *Anticancer Res* 2006; 26: 1519–29.
3. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
4. Melchior JC, Rigaud D, Colas-Linhart N, Petiet A, Girard A, Apfelbaum M. Immunoreactive beta-endorphin increases after an aspartame chocolate drink in healthy human subjects. *Physiology & behavior* 1991; 50: 941–4.

**Prof. Dr. med. Andreas Neubauer**

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie  
Philipps-Universität Marburg  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
neubauer@staff.uni-marburg.de

### Interessenkonflikt

Prof. Neubauer ist Leiter des Therapieausschusses der Deutschen Krebshilfe.

### Erfreulicher wissenschaftlicher Ansatz

In meiner allgemeinärztlichen Praxis wurde Misteltherapie als Zweitlinientherapie fast 30 Jahre bei verschiedensten Karzinomen eingesetzt, vorher schon 30 Jahre in der Praxis meines Vaters. In den vergangenen Jahren habe ich Mistelextrakte teilweise auch in Absprache mit den betreuenden Onkologen parallel zu Chemotherapien eingesetzt. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität waren verglichen mit Patienten ohne Misteltherapie teilweise verblüffend, vor allem schien der Analgetikabedarf – gemessen am jeweiligen Tumorstadium deutlich geringer, was auch skeptische Klinikkollegen während stationärer Aufenthalte dieser Patienten oftmals bestätigten.

Diese Therapie wurde rein pragmatisch, ohne wissenschaftliche Begleitung, durchgeführt, über viele Jahre nach Empfehlungen der Firma Weleda mit verschiedenen Iscador-Mischungen, später auch mit Cefalektin. Da ich mich mit der anthroposophischen Begründung des Wirkprinzips nie anfreunden konnte, finde ich es sehr erfreulich, dass die Misteltherapie in der beschriebenen Studie nach wissenschaftlichen Kriterien so positiv abgeschnitten hat (1), wobei bezüglich des Wirkmechanismus anscheinend weiterhin Unklarheit besteht.

In diesem Zusammenhang weise ich auf den hochinteressanten Artikel: „Bakterien gegen Tumoren“ im Spektrum der Wissenschaft“ Juli 2014, S. 30 ff. hin, in dem die „Entdeckung“ des Mistel-Lektins als sogenannter PRR-Ligand beschrieben wird.

Fazit: Empirisch gut etablierte Therapien sollten nicht a priori abgelehnt werden, nur weil sie teilwei-

DOI: 10.3238/arztebl.2015.0008a

se mit abstrusen Begründungen einhergehen; es muss nur lange genug geforscht werden, bis auch naturwissenschaftlich haltbare Wirknachweise gelingen.

DOI: 10.3238/arztebl.2015.0008b

## LITERATUR

1. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 493–502.

Dr. med. univ. Wien Hartmut Bühler  
Erolzheim  
chb@host-tec.de

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Die Misteltherapie als homöopathische Magie

Seit Menschengedenken ist der Mistelzweig Gegenstand abergläubischer Verehrung in Europa gewesen. Plinius beschrieb, dass den Druiden nichts heiliger gewesen sei als die Mistel und der Baum auf dem sie wächst, vorausgesetzt, dass dies eine Eiche ist. Die Druiden nannten die Mistel den Allheiler. Im heutigen Keltisch der Bretagne, von Wales, Irland und Schottland steht der Name Allheiler noch immer für die Mistel (1).

Die Meinung der Ärzewelt über die heilenden Wirkungen der Mistel haben indessen einen entscheidenden Wandel erfahren. Während Druiden der Meinung waren, die Mistel heile alles, scheinen Ärzte der neueren Zeit zu glauben, dass sie nichts heile (2). Die wertvollste Eigenschaft der Mistel ist vielleicht die, dass sie genügend Sicherheit gegen Zauberei bietet. Rudolf Steiner (1861–1925) gründete die Anthroposophische Gesellschaft, eine Art Mischreligion und -philosophie, die unter anderem anthroposophische Krankenhäuser, Waldorf-Kindergärten und -Schulen, heilpädagogische Einrichtungen und auch die biologisch-dynamische Landwirtschaft Demeter beeinflusst. Die anthroposophisch erweiterte Medizin gibt keine Dogmen vor, die einem anthroposophischen Arzt vorschreiben, was er zu tun oder zu lassen hat. Ein anthroposophischer Arzt ist zunächst einmal Arzt und hat eine ganz normale schulmedizinische Ausbildung. Die anthroposophische Erweiterung sagt, dass der Mensch eine Einheit sei aus Körper, Seele und Geist (3). Trotz jahrzehntelanger Verwendung gibt es bis jetzt aber keinen Nachweis, dass der Einsatz der Mistel bei Krebskranken lebensverlängernd wirkt oder die Neigung zur Bildung von Metastasen herabsetzt. Weil die Gefahr besteht, dass durch die Anregung der Immunabwehr auch das Tumorstadium angeregt wird und wegen möglicher Nebenwirkungen (bis hin zur lebensbedrohlichen Schocksituation) lehnen sowohl die American Cancer Society als auch die Schweizer Gesellschaft für Onkologie Mistelinjektionen ab.

DOI: 10.3238/arztebl.2015.0009a

## LITERATUR

1. Frazer JG: Der Goldene Zweig, das Geheimnis von Glauben und Sitten der Völker. Frankfurt: Rowohlt Taschenbuch-Verlag 1991.
2. Langbein K, Martin HP, Weiss H (eds.): Bittere Pillen, Nutzen und Risiken der Arzneimittel, Köln: Kiepenheuer & Witsch, revised reprint 2011–13.
3. Weleda AG: Mistel & Mehr, Integrative Krebsbehandlung, Leitfaden.
4. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 493–502.

Dr. med. Martin Pollmeier  
Maudacher Straße 72  
67063 Ludwigshafen

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Einige Mängel

Die hier als Originalarbeit publizierte Studie wurde bereits im Jahre 2013 mit dem Schwerpunkt auf Überlebensdaten im European Journal of Cancer publiziert (1).

Beide Publikationen weisen einige Mängel auf. Zu ihnen gehören unklare Einschlusskriterien (histologische Bestätigung eines Pankreaskarzinoms nicht erforderlich), Einschluss von Patienten, die eine Chemotherapie abgelehnt haben, nicht definierte Best Supportive Care. Aus der ersten Originalpublikation ist zu entnehmen, dass diese Therapie jeweils im medizinischen Zentrum an die Bedürfnisse angepasst wurde. Die Patienten in der Misteltherapiegruppe konnten auswählen, ob sie die Mistelinjektion im lokalen Gesundheitszentrum erhielten und damit wesentlich häufiger Kontakte mit Pflegekräften und/oder Ärzten hatten. Somit ist nicht auszuschließen – beziehungsweise eigentlich zu hoffen – dass die Patienten in der Misteltherapie eine intensivere supportive Therapie bekamen.

In der ersten Publikation wurde deutlich, dass es in der Mistelgruppe zu einer Gewichtszunahme kommt. Bisher sind mir aus der gesamten Mistelliteratur keine entsprechenden anderen Studienergebnisse bekannt. Aus diesem Grund ist es logisch anzunehmen, dass nicht die bessere supportive Therapie zu einem besseren Ernährungszustand und damit zu einem besseren Gesamtüberleben geführt hat. Die Schlussfolgerung aus der Studie wäre demnach: Eine gute supportive und palliative Therapie ist für Patienten mit Pankreaskarzinom ein wesentlicher Überlebensvorteil.

Dafür, dass andere als primäre kausale Wirkfunktionen der Mistel eine Rolle spielen, spricht auch, dass umfassend Parameter der Lebensqualität besser werden. Hierzu gehören auch finanzielle Probleme. Es ist mir kein Wirkmechanismus bekannt, mit dem eine Misteltherapie finanzielle Probleme löst. Möglicherweise könnte aber eine gute psychosoziale Begleitung im Gesundheitszentrum hierzu beitragen.

DOI: 10.3238/arztebl.2015.0009b



## LITERATUR

1. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 493–502.

**PD Dr. med. Jutta Hübner**

Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin  
huebner@krebsgesellschaft.de

### Interessenkonflikt

Die Autorin erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Neues Medikament in der Therapie des inoperablen Pankreaskarzinoms?

Das Pankreaskarzinom ist in Deutschland die bösartige Erkrankung mit den niedrigsten Überlebensraten. Die medikamentöse Tumorthherapie mit Zytostatika und gezielten Substanzen kann Symptome lindern und die mediane Überlebenszeit auf 7–11 Monate verlängern, dennoch gibt es großen Bedarf an neuen und wirksamen Arzneimitteln (1).

Das Deutsche Ärzteblatt hat die Ergebnisse der Lebensqualitätsanalyse aus einer randomisierten klinischen Studie zum Einsatz eines Mistelpräparates (*Viscum album* [L.]) bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom publiziert. Die Studie wurde monozentrisch in Belgrad (Serbien) durchgeführt. Im Mistel-Arm war die mediane Überlebenszeit mit 4,8 Monaten signifikant länger als im Kontrollarm (2,7 Monate) (2).

Leider hat diese Studie eine Reihe methodischer Defizite. Besonders gravierend sind:

- Nur 43 der 220 Patienten hatten eine histologische Sicherung des Pankreaskarzinoms. Bei 25 Patienten wurde die Diagnose nur bildgebend gestellt.
- Die Studie war nicht placebokontrolliert. Eine fehlende Verblindung bei der Randomisierung wirkt sich insbesondere bei Studien mit subjektiven Endpunkten wie Lebensqualität aus (3).
- Die Studienbedingungen sind nicht auf Deutschland übertragbar. Die Patienten im Kontrollarm erhielten keine antineoplastische Therapie. Eine interdisziplinäre Tumorkonferenz war nicht beteiligt.
- Die Studienarme zeigen erhebliche Imbalancen bei der Zahl der auswertbaren Patienten.

Neben der fachlichen Kritik hat die Publikation im DÄ eine gesundheitspolitische Dimension. Seit einigen Jahren bemühen sich wissenschaftliche Fachgesellschaften sowie die Deutsche Krebshilfe unter anderem intensiv um die Integration komplementärer und alternativer Therapieverfahren in die Betreuung von Krebspatienten (3). Die Publikation von Studien, zudem mit hohem Verzerrungspotenzial, die nicht auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind, ist ein Signal in die falsche Richtung.

DOI: 10.3238/arztebl.2015.0010a

## LITERATUR

1. Oettle H et al.: Pankreaskarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Status September 2014. www.dgho-onkopaedia.de/de/onkopedia/leitlinien/pankreaskarzinom (last accessed on 8 December 2014).

2. Tröger W, Galun D, Reif M et al.: Viscum album (L.) extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomized clinical trial on overall survival. Eur J Cancer 2013; 18: 3788–97.
3. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 5.3.3.1, 2013. www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\_gpsr\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf (last accessed on 8 December 2014).
4. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 493–502.

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie  
Berlin  
woermann@dgho.de

### Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Nicht haltbare Behauptungen

Tröger und Mitautoren gehen davon aus, Beweise vorgelegt zu haben, dass Misteltherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) die Lebensqualität signifikant verbessert. In der Erstpublikation (1) machten die Autoren geltend, durch diese Therapie sei das Überleben statistisch signifikant verlängert worden. Dass der primäre Endpunkt Überleben und der sekundäre Endpunkt (Lebensqualität) getrennt publiziert wurden (2), folgt der Tradition unnötiger Mehrfachpublikationen. Beide Aussagen sind auf Grund gravierender methodischer Mängel der Studie nicht haltbar.

Eine valide Aussage zur Lebensqualität ist ohne Verblindung nicht möglich und die gewählte Form einer Randomisierung mit verschlossenen Umschlägen entspricht nicht den Anforderungen einer guten Studienpraxis.

Die Studie wurde vorzeitig, nach Rekrutierung etwa der Hälfte der ursprünglich vorgesehenen Patientenzahl abgebrochen. Die Autoren erwähnen nicht, dass vorzeitiger Studienabbruch insbesondere bei kleinen Studien zu einer erheblichen Überschätzung der Therapieeffekte führt (3). Der therapeutische Standard zum Zeitpunkt der Studie wird nicht angemessen referiert. Best Supportive Care ist dabei ein häufig benutzter „Euphemismus“ für Verzicht auf sinnvolle krankheitsmodifizierende Therapien.

Die Autoren erklären eine Förderung durch den Verein für Krebsforschung e.V., der Einnahmen aus Lizenzgebühren für die Herstellung des Arzneimittelwirkstoffes von der Firma Weleda AG erzielt, und verneinen Interessenkonflikte.

DOI: 10.3238/arztebl.2015.0010b

## LITERATUR

1. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M: Viscum Album extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival. Eur J Cancer 2013; 49: 3788–97.



2. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 493–502.
3. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010; 303: 1180–7.

**Dr. med. Monika Lelgemann MSc**

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund  
der Krankenkassen e.V. (MDS)  
Essen

**Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild**

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment  
Wien/Österreich

**Prof. Dr. rer. nat. Gerd Antes**

Deutsches Cochrane Zentrum  
Universitätsklinikum Freiburg

**Dr. rer. nat. Lutz Edler**

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg

**Prof. Edzard Ernst, MD, PhD, Emeritus Professor**

University of Exeter  
Exeter, Devon UK

**Priv. Doz. Dr. med. Jan Gärtner**

Klinik für Palliativmedizin  
Universitätsklinikum Freiburg

**Prof. Dr. med Norbert Schmacke**

Institut für Public Health und Pflegeforschung  
Universität Bremen  
schmacke@uni-bremen.de

**Interessenkonflikt**

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Mehr Fragen offen als beantwortet**

Die Autoren haben die Mistelstudie in Belgrad (Serbien) durchgeführt, weil serbische Ärzte und Patienten „völlig fehlende Erwartungshaltungen ... gegenüber einer Misteltherapie“ hätten, weil in Serbien „Mistel-extrakte weder bekannt noch verfügbar seien“. Abgesehen davon, dass es unwahrscheinlich ist, dass universitäre Onkologen nicht die internationale Literatur auch zu Außenseitermethoden kennen sollten, wäre es die Pflicht der Sponsoren aus Freiburg gewesen, die beteiligten serbischen Ärzte vor dem Versuch über die Misteldiskussion aufzuklären.

Eine monozentrische Studie mit 220 Patienten, von denen nur 168 auswertbar waren, als Phase-III-Studie zu deklarieren, missachtet alle GCP-ICH-Anforderungen an valide Studien. Außerdem kann ein vorzeitiger Studienabbruch zur Überschätzung der Wirksamkeit eines Arzneimittels führen.

Die Randomisierung erfolgte Misteltherapie versus keine Misteltherapie. Auf eine Verblindung der Studie wurde bewusst verzichtet, weil als Zeichen einer optimalen Dosierung lokale Hautreaktionen und leichte Temperaturerhöhungen gelten.

Da die Autoren als wirksame Misteltherapie gemäß anthroposophischer Haltung das Präparat Iscador® Qu wählten (Qu steht für Quercus; also Eichenmistel-Extrakt), wäre es durchaus angemessen gewesen, verblindet gegen ein weniger wirksames oder unwirksames

Mistelpräparat von Apfelbäumen, Kiefern oder Ulmen zu testen, um die Präferenz von Eichenmistel zu begründen.

Fazit: Wieder eine Mistelstudie, die mehr Fragen offen lässt als solide beantwortet. Allein der Hersteller von Iscador® Qu, die Weleda AG (Arlesheim, Schweiz) kann sich freuen, da in absehbarer Zeit wohl auch Serbien zu einem neuen Absatzgebiet für seine Präparate werden wird. Da dann aber auch serbische Ärzte und Patienten einer Mistelanwendung mit bestimmten Erwartungshaltungen gegenüberstehen, ist wohl eine notwendige multizentrische verblindete Therapiestudie auch in diesem Land nicht mehr zu erwarten.

DOI: 10.3238/arztebl.2015.0011a

**LITERATUR**

1. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 493–502.

**Prof. Dr. med. Frank P. Meyer**

Wanzleben-Börde  
U\_F\_Meyer@gmx.de

**Interessenkonflikt**

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Schlusswort**

Wir danken für die Gelegenheit, auf die Kritikpunkte antworten zu können. Im Folgenden gehen wir auf die einzelnen Punkte ein und benennen die Autoren der entsprechenden Diskussionsbeiträge in Klammern.

1. *Verblindung, Doppelpublikation (Hübner, Neubauer, Meyer, Schmacke, Wörmann)*: Overall Survival (OS) war primäres Studienziel (1). FDA-Richtlinien fordern hier keine Verblindung (2), da ein Placeboeffekt nicht erwartet wird und ein Beobachterbias hinsichtlich Todeszeitpunkt ausgeschlossen ist. Die im Deutschen Ärzteblatt publizierten Lebensqualitätsergebnisse sind konsistent mit den OS-Behandlungseffekten (1). Im Kontext von OS-Studien sind Zweitpublikationen von unverblindet erhobenen Lebensqualitätsdaten üblich (3, 4).

2. *Phase-III-Deklaration, Monozentrität, Concealment of Randomisation (Meyer, Neubauer, Schmacke)*: Phase-III-Charakteristika sind eine Fallzahlplanung und eine konfirmatorische Analyse gemäß den Leitlinien der „International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“; Multizentrität wird in den Leitlinien zur „Guten Klinischen Praxis“ (GCP) nicht gefordert. Selektions-/Performance-Bias ist unwahrscheinlich: Die Studienpatienten kamen aus allen onkologischen Zentren Serbiens und erhielten nach Einweisung in die Therapie keine studienspezifischen Interventionen mehr. Das Randomisationsprozedere entspricht CONSORT („Enclosing assignments in sequentially numbered,

opaque, sealed envelopes can be a good allocation concealment mechanism“ (5).

3. *Terminierung der Studie/Überschätzung des Therapieeffekts (Schmacke, Meyer)*: Die gruppensequenzielle Zwischenbewertung erlaubte aufgrund konfirmatorisch signifikanter OS-Überlegenheit der Misteltherapiegruppe ( $\alpha$ -Niveau = 0,0042) eine protokollgemäße Terminierung durch das IDMC (Prof. Volker Diehl, Dr. Patrick Mansky, Prof. Ulrich Mansmann). Eine Überschätzung des Therapieeffektes ist unwahrscheinlich; der beobachtete Überlebenszeitvorteil entspricht dem früherer Studien (6).

4. *Fehlen einer Biopsie (Hübner, Neubauer, Wörmann)*: Die aktuellen Empfehlungen der *International Study Group of Pancreatic Surgery* sehen eine Biopsie zur Diagnosesicherung nur dann vor, wenn ihr Ergebnis behandlungsrelevant ist (7). Viele Studienpatienten besaßen eindeutige OP- beziehungsweise wiederholt progrediente CT-Befunde; entsprechend war häufig keine Biopsie angebracht.

5. *Statistische Auswertung, Imbalancen, Verzerrungen (Meyer, Neubauer, Wörmann)*: Das aktuelle CONSORT-Statement 2010 differenziert den Begriff „ITT“: „We replaced mention of „intention to treat“ analysis, a widely misused term, by a more explicit request for information about retaining participants in their original assigned groups.“ (8) Dementsprechend wurden die Patienten-Subgruppen ohne und mit Lebensqualitäts-Nachbeobachtungen bezüglich der QoL verglichen (Tabellen 1 und 2 der DÄ-Publikation). Darüber hinaus wurde maßgebliche Literatur zur Lebensqualitätsmessung in absterbenden Kollektiven (9–11) berücksichtigt, da nach 3 Monaten schon die Hälfte und zum Abschlussbesuch 86 % der Patienten verstorben waren: Sensitivitätsanalysen mit „worst/last values“ stratifiziert nach Versterbezeitpunkt wurden im e-Supplement dargestellt. Nach Alshurafa (12) ist dies eine valide Analyse. Eine „last observation carried forward“ (LOCF)-Analyse ergibt keine qualitativen Unterschiede im Vergleich zu den publizierten Gruppendifferenzen (Mittelwert, [95%-Konfidenzintervall]): „Allgemeiner Gesundheitszustand“ 24 (20 bis 27); „Körperliche Funktion“ 18 [13 bis 22]; „Rollenfunktion“ 14 [9 bis 19]; „Emotionale Funktion“ 16 [11 bis 21]; „Kognitive Funktion“ 14 [8 bis 20]; „Fatigue“ –26 [–31 bis –21]; „Übelkeit/Erbrechen“ –11 [–16 bis –7]; „Schmerzen“ –20 [–25 bis –14]; „Schlaflosigkeit“ –31 [–39 bis –24]; „Appetitlosigkeit“ –37 [–43 bis –30]; Körpergewicht 6 % [5 bis 7] (alle  $p < 0,0001$  nach Bonferroni-Anpassung). „Soziale Funktion“ 8 [3 bis 14];  $p = 0,01$  zeigte auch in der ursprünglichen Analyse einen geringen Unterschied und „Atemnot“ ist für diese Erkrankung nicht relevant. Diese LOCF-Analyse vermeidet Imbalancen, verzerrt jedoch die Mittelwertsunterschiede in konservativer Richtung und unterschätzt damit den wahren Behandlungseffekt.

6. *Therapeutischer Standard, Vor-/Nachbehandlung, Best Supportive Care (BSC), (Hübner, Neubauer, Schmacke)*: Die Studienarme sind in allen unter-

suchten sozio-demographischen und Wirksamkeitsparametern zu Baseline äquivalent, Zweifel an einer erfolgreichen Randomisation und somit auch an der Gleichverteilung der Vorbehandlungen sind damit unbegründet. Die BSC-Optionen konnten wegen der Zentralisierung der Studie in Belgrad standardisiert und allen Studienpatienten einheitlich angeboten werden.

7. *Bessere palliative Betreuung (Hübner, Neubauer)*: Relativ zur Überlebenszeit hatten nicht Mistel-, sondern Kontrollpatienten häufigere Kontakte zu den Prüfarzten. Mistelpatienten erhielten in der Regel nur die ersten Mistelextraktinjektionen im Rahmen der Einweisung im Studienzentrum oder in den lokalen Gesundheitszentren, danach injizierten die Patienten selbst beziehungsweise deren Angehörige entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls und protokollierten dies in ihren Patiententagebüchern.

8. *Vergleich gegen anderes Mistelpräparat (Meyer)*: Die Intention dieser Studie war der *Proof-of-Concept* Wirksamkeitsnachweis der Misteltherapie gegenüber der alleinigen BSC-Behandlung.

9. *Zusammensetzung (keine interdisziplinäre Tumorkonferenz) und Entscheidungen (keine palliative Chemo, keine Revision) des Tumorboards (Neubauer, Wörmann)*: Ständige Mitglieder der Tumorkonferenz der CCS sind Pathologen, medizinische und gastrointestinale Onkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten und HBP-Chirurgen; diese Besetzung entspricht den Anforderungen für deutsche onkologische Zentren, ihre Entscheidungskriterien sind in der DÄ-Publikation beschrieben.

10. *Gewichtszunahme, finanzielle Situation (Hübner)*: Stabilisierung oder Zunahme des Körpergewichtes sind seit vielen Jahrzehnten häufig beobachtete Wirkungen der Misteltherapie. In dieser Studie wurden sie erstmals unter standardisierten Bedingungen dokumentiert. Die finanzielle Situation ist von den Mistelpatienten vielleicht infolge des geringeren Bedarfs an Begleittherapien positiver eingeschätzt worden.

11. *Misteltherapie in Serbien nicht bekannt (Meyer)*: Die Prüfarzte wurden vor der Studie über die Misteltherapie aufgeklärt, was ihre neutrale Einstellung gegenüber der Misteltherapie nicht änderte.

12. *Übertragbarkeit auf deutsche Situation (Wörmann)*: In Deutschland ist der Anteil der Patienten, die aus verschiedenen Gründen außer BSC keine Therapie mehr erhalten, vergleichbar groß (13). Therapien wie FOLFIRINOX kommen für diese Patienten in Deutschland ebenso wenig infrage wie in Serbien.

13. *Interessenskonflikt (Schmacke)*: Es ist transparent gemacht worden, dass die Studie von interessierter Seite finanziert wurde. Zum Interessenskonflikt der Autoren siehe die folgende Erklärung.

Die in den Leserbriefen vorgebrachte Kritik kann unseres Erachtens die Aussagekraft der Studienergebnisse nicht schmälern (14).

DOI: 10.3238/arztebl.2015.0011b

## LITERATUR

- Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M: Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3788–97.
- FDA. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf) (last accessed on 11 December 2014).
- Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM: Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1793–8.
- Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, et al.: Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 23–9.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al.: CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
- Matthes H, Friedel WE, Bock PR, Zanker KS: Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Curr Mol Med* 2010; 10: 430–9.
- Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H, Shrikhande SV, Adham M, et al.: When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery* 2014; 155: 887–92.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.
- Curran D, Pozzo C, Zaluski J, Dank M, Barone C, Valere V, et al.: Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res* 2009; 18: 853–61.
- Efficace F, Bottomley A, Osoba D, Gotay C, Flechtner H, D'haese S, 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: 3502–11.
- Efficace F, Bottomley A, Vanvoorden V, Blazeby JM: Methodological issues in assessing health-related quality of life of colorectal cancer patients in randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2004; 40: 187–97.
- Alshurafa M, Briel M, Akl EA, Haines T, Moayyedi P, Gentles SJ, et al.: Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. *PLoS One* 2012; 7: e49163.
- 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: 40–8.
- Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Miličević M: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 493–502.

Für die Autoren:  
**Dr. rer. nat. Wilfried Tröger**  
 Freiburg  
 troeger@crdt.de

## Interessenkonflikt

Für alle Autoren besteht folgender Interessenkonflikt:  
 Diese Arbeit wurde vom Verein für Krebsforschung e.V. (VfK), Schweiz, gefördert. Der VfK e.V. erzielt Einnahmen aus Lizenzgebühren für die Herstellung des Arzneimittelwirkstoffes für das kommerziell erhältliche Mistelpräparat Iscador vom Zulassungsinhaber dieses Präparats, der Firma Weleda AG. Die Firma Weleda produzierte das Prüfpräparat als gesonderte Charge und stellte sie dem VfK e.V. in Rechnung. Wilfried Tröger, Marcus Reif und Agnes Schumann führen auch andere Studien für den VfK aus.

## Hinweise für Autoren von Diskussionsbeiträgen im Deutschen Ärzteblatt

- Reichen Sie uns bitte Ihren Diskussionsbeitrag bis spätestens vier Wochen nach Erscheinen des Primärartikels ein.
- Argumentieren Sie wissenschaftlich, sachlich und konstruktiv. Briefe mit persönlichen Angriffen können wir nicht abdrucken.
- Schreiben Sie klar und deutlich, fokussieren Sie sich inhaltlich. Vermeiden Sie es, Nebenaspekte zu berühren.
- Sichern Sie die wichtigsten Behauptungen durch Referenzen ab. Bitte geben Sie aber – abgesehen von dem Artikel, auf den Sie sich beziehen – insgesamt nicht mehr als drei Referenzen an.
- Beschränken Sie Ihren Diskussionsbeitrag auf eine Textlänge von 250 Wörtern (ohne Referenzen und Autorenadresse).
- Verzichten Sie auf Tabellen, Grafiken und Abbildungen. Aus Platzgründen können wir solche grafischen Elemente in Diskussionsbeiträgen nicht abdrucken.
- Füllen Sie eine Erklärung zu einem möglichen Interessenkonflikt aus.
- Bearbeiten Sie die deutschen und englischen Satzzeichen nach Erhalt ohne Verzögerung.
- Geben Sie eine Adresse an. Anonyme Diskussionsbeiträge können wir nicht publizieren.
- Senden Sie Ihren Diskussionsbeitrag zu Artikeln der Medizinisch-Wissenschaftlichen Redaktion an: [medwiss@aerzteblatt.de](mailto:medwiss@aerzteblatt.de) oder Deutsches Ärzteblatt, Ottostraße 12, 50859 Köln.