

Safety and Efficacy of the Long-term Adjuvant Treatment of Primary Intermediate- to High-Risk Malignant Melanoma (UICC/AJCC Stage II and III) with a Standardized Fermented European Mistletoe (*Viscum album L.*) Extract

Results from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland

Matthias Augustin^{a, *}, Paul R. Bock^b, Jürgen Hanisch^b, Marita Karasmann^b, and Berthold Schneider^c

Department of Dermatology, University Hospital, University of Freiburg^a, Freiburg/Brsg. (Germany), Institute for Applied Medical Research, IFAG Basel AG^b, Rümlingen (Switzerland), and Institute for Biometry, Medical University of Hannover^c, Hannover (Germany)

* Present address: see address for correspondence.

Summary

Background: Mistletoe therapy is the most frequently used complementary treatment in cancer patients in Germany and Switzerland. However, its safety and efficacy were controversially discussed, also in case of malignant melanoma (MM).

Objectives: The present study should evaluate the therapeutic safety and efficacy of a long-term therapy with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album L.*) extract IscadorTM (FME) during post-surgical aftercare of primary intermediate to high-risk MM (UICC/AJCC stage II–III) patients and compare it with an untreated parallel control group from the same cohort.

Methods: The study was designed as a multicenter, comparative, retrospective, epidemiological cohort study with paral-

lel groups, carried out according to the guidelines of Good Epidemiological Practice (GEP). All patients suffered from surgically treated and histopathologically confirmed primary MM in UICC/AJCC stage II–III without distant metastases. In the study group, FME was administered subcutaneously 2–3 times weekly for at least six months, while the untreated control group was merely observed (“watchful waiting”). In both groups some patients also received radio-, chemo-, and/or immunotherapy. The patients were followed until the last visit or until death. Unselected, chronologically ordered, and standardized anonymous data from medical records that satisfied the predefined eligibility criteria were included for the “per protocol” analysis. Safety was assessed by the number

Key words

- IscadorTM
- Melanoma
- Mistletoe, comparative cohort study, efficacy, safety, survival
- *Viscum album L.*

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 55, No. 1, 38–49 (2005)

of patients with FME-associated adverse drug reactions (ADRs) and by the search for tumor enhancement. The primary endpoint of efficacy was the adjusted tumor-related survival. Secondary endpoints were the overall-, the disease-free and the brain metastasis-free survival. The survival results were analyzed after adjustment for baseline imbalances, treatment regimens and other potential confounders by the Cox proportional hazard regression method.

Results: 686 eligible patients (329 FME vs. 357 controls) from 35 centers were observed for a median aftercare of 81 vs. 52 months. The median FME therapy duration was 30 months. At baseline, both groups were comparable concerning demography, tumor history and risk factors for progression. Additional adjuvant chemotherapy was more frequent in the study group, while immunotherapy was more frequent in the control group. Eleven patients (3.3 %) developed systemic ADRs attributed to the FME-treatment, and 42 patients (12.8 %) developed local ADRs, with mild to intermediate

(WHO/CTC grade 1–2) ADR severity and spontaneous resolution in most cases. In six patients the ADRs resulted in therapy termination. Life-threatening ADRs, ADR-related mortality or tumor enhancement were not observed. On the contrary, the incidence rate of lung metastases and the adjusted hazard ratio for brain metastases were significantly lower in the FME group. In the course of the study and during aftercare a total of 212 (30.9 %) patients relapsed or progressed, and 107 (15.6 %) died. A significantly longer tumor-related survival was found in the FME group when compared with the untreated controls (unadjusted tumor-related mortality rate 8.9 % vs. 10.7 %, Kaplan-Meier estimate, Log-rank test, $p = 0.017$), which was confirmed after adjusting for potential confounders by the tumor-related mortality hazard ratio estimate HR (95 % confidence intervals) = 0.41 (0.23–0.71), $p = 0.002$. The adjusted HR results of the overall survival, disease-free survival, and the brain metastases-free survival were also significantly superior in the FME group.

Conclusion: The long-term FME treatment in patients with primary intermediate to high-risk MM appears safe. Tumor enhancement was not observed. When compared with an untreated parallel control group from the same cohort, the results of the FME treatment suggested a significant survival benefit in primary stage II–III MM patients. These results on survival warrant reconfirmation in a prospective randomized clinical trial with optimized study design and treatment conditions.

Zusammenfassung

Wirksamkeit und Sicherheit der komplexen Langzeitbehandlung von malignem Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko (UICC/AJCC Stadium II–III) mit einem standardisierten, fermentierten Mistelextrakt (*Viscum album L.*) / Ergebnisse einer multizentrischen, komparativen, epidemiologischen Kohortenstudie in Deutschland und der Schweiz

Hintergrund: Misteltherapie ist die am häufigsten angewendete komplementäre Behandlung bei Krebspatienten in Deutschland und in der Schweiz. Ihre Sicherheit und Wirksamkeit wurden jedoch kontrovers diskutiert, auch im Falle vom malignen Melanom.

Ziele: Die vorliegende Studie sollte die therapeutische Sicherheit und Wirksamkeit einer langfristigen Therapie mit einem standardisierten, fermentierten Mistelextrakt (*Viscum album L.*, Iscador®) bei Patienten mit malignem Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko (UICC/AJCC Stadium II–III) im Rahmen der onkologischen Nachsorge, nach vollständiger Tumorresektion, im Vergleich mit einer unbehandelten parallelen Kontrollgruppe aus derselben Kohorte, untersuchen.

Methoden: Die Studie wurde geplant und durchgeführt als multizentrische, vergleichende, retrolektive, epidemiologische Kohortenstudie mit Parallelgruppen, entsprechend den Richtlinien für Gute Epidemiologische Praxis (GEP). Alle Patienten, hatten ein reseziertes, histopathologisch bestätigtes, primäres, malignes Melanom in UICC/AJCC Stadien II–III ohne Fernmetastasen. In der Prüfgruppe wurde FME subkutan 2- bis 3mal wöchentlich für mindestens drei Monate verabreicht, während die unbehandelte Kontrollgruppe lediglich beobachtet wurde ("watchful waiting"). In beiden Gruppen erhielten einige Patienten auch Radio-, Chemo-, und/oder Immuntherapie. Die Patienten wurden bis zum letzten Besuch oder bis zum Tod dokumentiert. Unselektierte, chronologisch geordnete, standardisierte und anonymisierte Daten aus medizinischen Aufzeichnungen, welche die vordefinierten Teilnahme-kriterien erfüllten, wurden in die „per Protokoll“-Analyse eingeschlossen. Die Sicherheit wurde entsprechend der Patientenanzahl mit FME-bedingten Nebenwirkungen (UAR) und ggf. durch einen Nachweis einer therapiebedingten Tumorstimulation ("tumor enhancement")

bewertet. Das primäre Zielkriterium der Wirksamkeit war das adjustierte tumorabhängige Überleben der Patienten.

Sekundärkriterien der Wirksamkeit waren das Gesamtüberleben, tumorfreies Überleben und das Überleben ohne Gehirnmetastasen. Die Überlebensanalysen erfolgten nach Adjustierung für Unterschiede in der Ausgangslage, bei den Therapieverfahren und bei anderen potentiellen Störvariablen ("Confounder") mit der Cox Proportional Hazard Regression-Methode mit Berechnung des adjustierten "hazard ratio" (HR) mit 95 % Vertrauensintervall.

Ergebnisse: Insgesamt 686 Patienten (329 FME vs. 357 Kontrollen) aus 35 Zentren wurden über eine mediane Zeit von 81 vs. 52 Monaten beobachtet. Die durchschnittliche Therapiedauer mit FME betrug 30 Monate. Bei der Ausgangslage waren beide Gruppen bezüglich Demographie, Tumorgeschichte und Risikofaktoren vergleichbar. Zusätzliche adjuvante Chemotherapie war häufiger in der Prüfgruppe, während die Immuntherapie häufiger in der Kontrollgruppe verabreicht wurde. 11 (3,3 %) der Patienten entwickelten systemische und 42 (12,8 %) lokale UAR, die auf FME Behand-