## Kortisoltagesprofile unter Therapie mit *Viscum album* bei Patientinnen mit Mammakarzinom

## Diurnal rhythm of cortisol in breast cancer patients prior to and after 3 or 6 months of treatment with *Viscum album*

A. Staudt, A. Glenz, B. Reinhard-Hennch, A. Loewe-Mesch†, S. Lewicka, H. Stammer, J.J. Kuehn, U. Abel, J. Munzinger, A. Schneeweiss, C. Sohn, T. Strowitzki, C. v. Hagens

† *Annette Lowe-Mesch starb am 6. April 2010. Sie hat einen unverzichtbaren Anteil bei der Planung und Durchführung dieser Studie geleistet, den die Koautoren hier würdigen möchten.*

Zusammenfassung

Diese randomisierte, durch Wartegruppe kontrollierte Studie untersuchte den Einfluss einer Therapie mit *Viscum album* (Iscador®P) auf das Kortisoltagesprofil von 47 Brustkrebspatientinnen. Zu Beginn der Studie gab es Unterschiede zwischen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und Patientinnen mit frühem Mammakarzinom hinsichtlich des Kortisoltagesprofils sowie bezüglich mehrerer Skalen der Lebensqualitätsfragebögen EORTC QLQ C-30 und BR-23: Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs hatten einen flacheren Kurvenverlauf, und es wurde ein höherer Abendwert gemessen als bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Die Unterschiede im Kortisoltagesprofil waren jedoch statistisch nicht signifikant (p>0,05), wobei die kleine Patientenzahl und die breite Streuung der Kortisolwerte berücksichtigt werden müssen.

Unter Iscador®P-Therapie sank tendenziell der Abendwert, insbesondere bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. Der bei fortgeschrittenem Mammakarzinom offenbar erhöhte Abendwert scheint daher am ehesten als Surrogatparameter für eine größere Therapievergleichsstudie geeignet zu sein. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00176046

Schlüsselwörter: Mistel, Mammakarzinom, Kortisol, Lebensqualität, Ängstlichkeit, Depression, RCT

Summary

This randomized, controlled (waiting group as control) feasibility trial examined the effects of a treatment with *Viscum album* (Iscador® P) on the diurnal rhythm of cortisol in 47 breast cancer patients.

Prior to the treatment cortisol parameters, as well as some subscales of the quality of life questionaires EORTC QLQ C-30 and BR-23 differed between patients with early and patients with metastatic breast cancer. Patients with metastatic breast cancer presented with a flatter cortisol curve and higher evening cortisol concentrations than patients with early breast cancer. However, the differences in diurnal rhythm of cortisol were not statistically significant at the nominal α=5% level, possibly due to the small number of patients and the broad scattering of the cortisol values.

The evening cortisol, mostly elevated in advanced breast cancer patients, tended to decrease during therapy with Iscador® P, and therefore could be an acceptable surrogate parameter for larger clinical trials.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00176046

Keywords: Mistletoe; breast cancer; cortisol; quality of life; anxiety; depression; RCT

# Hintergrund und Fragestellung

Präparate aus *Viscum album* scheinen die Lebensqualität von Patientinnen mit Mammakarzinom günstig zu beeinflussen (Bock *et al.,* 2004; Semiglasov *et al.,* 2004; Eisenbraun *et al.*,2011). Auch wenn inzwischen zahlreiche Fragebögen als validierte Messinstrumente vorliegen, ist die Suche nach objektivierbaren Surrogatparametern für Veränderungen der Lebensqualität unter Misteltherapie sinnvoll.

Die Kortisolprofile von Brustkrebspatientinnen sind häufig abnorm: So wurden generell erhöhte Kortisolkonzentrationen (van der Pompe *et al.* 1996; Lissoni *et al.* 2007) und flachere Kurvenverläufe beschrieben (Sephton *et al.* 2000; Spiegel und Giese-Davis, 2003), insbesondere bei fortgeschrittenem Mammakarzinom. In der Literatur wurden auch Verbesserungen von Lebensqualität, Angst- und Depressionssymptomatik, sowie verhaltens- und gruppentherapeutische Therapieerfolge bei Mammakarzinompatientinnen mit einer Senkung der Kortisolkonzentration assoziiert (Giese-Davis *et al.* 2006; Carlson *et al.* 2007).

In dieser randomisierten Machbarkeitsstudie mit Wartegruppendesign wurden daher Kortisoltagesprofile und mögliche Zusammenhänge mit der Lebensqualität während adjuvanter und palliativer Therapie mit Iscador®P analysiert, um einen geeigneten Surrogatparameter für konfirmative Studien zur Untersuchung der Lebensqualität zu finden.

#  Patientinnen und Methodik

48 Frauen mit frühem (*Stratum* A, n=24) und metastasiertem (*Stratum* B, n=23) Mammakarzinom wurden in Therapie- und Wartegruppe randomisiert, wobei die Therapie der Wartegruppe erst nach 3 Monaten begann. Als Studienmedikation wurde das anthroposophische Mistelpräparat Iscador®P verwendet, das die Patientinnen drei Mal wöchentlich s.c. in aufsteigender Dosierung (Serie 0, I, II) injizierten. Die Zieldosis von 20 mg in der Serie II sollte nach 7 Therapiewochen erreicht und Serie II anschließend beibehalten werden.

Die Studienteilnehmerinnen sammelten zum Studienbeginn morgens, mittags und abends an 3 aufeinander folgenden Tagen sowie monatlich an je einem Tag Speichelproben für die Bestimmung von Kortisol. Außerdem füllten sie zum Studienbeginn, nach 3 und nach 6 Monaten die Fragebögen EORTC QLQ C-30 und BR-23 und HADS-D aus. Aus den Messdaten des Speichelkortisols wurden folgende Parameter berechnet und ausgewertet: Morgenwert, Abendwert, Tagesmittelwert, Delta (Differenz zwischen Morgen- und Abendwert), Quotient Delta/Morgenwert, Steigung (Sephton, 2004) und die beiden AUC-Parameter (area under the curve) AUCg (Gesamtfläche, auf eine Stunde normiert) und AUCi (Fläche mit Berücksichtigung des Anstiegs, bezogen auf das Tagesminimum) (Pruessner *et al.* 2003; Vedhara *et al.* 2006). Für Vergleiche der Kortisolparameter im Verlauf der Studie wurden die Werte vom letzten, vollständigen Sammeltag berücksichtigt. Veränderungen dieser Parameter vor, während und nach der Therapie mit Iscador®P werden beschrieben.

# Ergebnisse

48 Patientinnen wurden für diese Studie rekrutiert, wobei eine Patientin aus *Stratum* B aufgrund einer nachträglichen Verletzung der Einschlusskriterien (zerebrale Metastasierung) zu Studienbeginn ausgeschlossen werden musste. Tabelle 1 gibt die Basischarakteristika der Studienteilnehmerinnen wieder.

Zu Studienbeginn fanden sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit frühem (*Stratum* A) und fortgeschrittenem Mammakarzinom (*Stratum* B) hinsichtlich folgender Funktionsskalen der EORTC QLQ C-30 und BR-23: körperliche, soziale und Rollenfunktion, globaler Gesundheitszustand, Körperbild sowie bezüglicher folgender Symptomskalen: Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Nebenwirkungen systemischer Therapien. Außerdem unterschieden sich die beiden Strata in den untersuchten Kortisolparametern: In *Stratum* B fand sich im Vergleich zum *Stratum* A ein im Median um 26 % niedrigerer Morgenwert, eine um 30% flachere Steigung und ein erhöhter Abendwert (+50%). Obwohl aufgrund der großen Streuung keiner der Unterschiede signifikant war (Tab. 2, Abb. 1), könnten diese Parameter am ehesten als Surrogatparameter für Unterschiede in der Lebensqualität geeignet sein.

Unter Behandlung mit Iscador®P sank der mediane abendliche Kortisolspiegel nach 3 (Therapie- und Wartegruppe gepoolt) und 6 (Therapiegruppe) Monaten (Abb. 2), wobei sich diese Veränderungen vor Allem im *Stratum* B zeigten (Tab. 2). Während der 3-monatigen Wartephase stieg er hingegen um 0,04 ng/ml (+19%) an (Abb. 2), sodass man hier einen Zusammenhang mit der Studienmedikation vermuten könnte. Eine ähnliche Entwicklung, d.h. Reduktion unter Therapie und Zunahme während der Wartezeit ließ sich bei dem Parameter AUCi beobachten (Tab. 2). Morgenwert, Tagesmittel, Delta, AUCg und Steigung sanken sowohl in der Therapie- als auch in der Wartephase tendenziell ab.

Unter Therapie mit Iscador® P zeigten sich bezüglich der Lebensqualität lediglich geringe Hinweise auf ein (nicht signifikant) günstigeres Abschneiden der Patientinnen in Bezug auf die EORTC-Subskala „Globaler Gesundheitszustand“ und (insbesondere bei den metastasierten Patientinnen) in Bezug auf die Symptomskalen Schmerz, Schlafstörungen, Brustbeschwerden und Haarverlust im Vergleich zur Wartephase. Angst und Depressivität veränderten sich unter Therapie mit Iscador® P nicht.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Limitationen dieser Feasibility-Studie, besonders kleine und sinkende Patientenzahlen und große intraindividuelle Unterschiede bei Messungen an aufeinander folgenden Tagen zu berücksichtigen.

# Schlussfolgerung

Es zeigten sich Unterschiede des Kortisoltagesprofils und der Lebensqualität zwischen Patientinnen mit frühem und metastasiertem Mammakarzinom. Unter Therapie mit *Viscum album* (Iscador®P) fand sich besonders in *Stratum* B eine Reduktion des Abendwertes, sodass dieser am ehesten als Surrogatparameter für eine Therapievergleichsstudie geeignet sein könnte.

**Abb. 1:** Kortisoltagesprofile von Patientinnen mit frühem (*Stratum* A; n=24) und metastasiertem Brustkrebs (B; n=19) zu Studienbeginn. Dargestellt sind Median, 1. und 3. Quartil, • Mittelwert.

**Abb. 2:** Veränderungen des abendlichen Kortisolspiegels unter Therapie mit Iscador®P. Die zunehmende graue Schattierung der Balken illustriert die Therapiedauer 0 bis 6 Monate. (• Mittelwert)

**Tab. 1:** Patientinnencharakteristika zu Studienbeginn. TG = Therapiegruppe, WG = Wartegruppe; dargestellt sind: Mittelwert ± Standardabweichung

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Patienten-charakteristika** | ***Stratum* A** | ***Stratum* B** | ***Stratum* A****(n=24)** | ***Stratum* B****(n=23)** | **TG****(n=23)** | **WG****(n=24)** | **Gesamt****(n=47)** |
| **TG****(n=12)** | **WG****(n=12)** | **TG****(n=11)** | **WG****(n=12)** |
| **Alter [Jahre]** | 53.5 ± 8.6 | 49.5 ± 6.8 | 55.9 ± 11.3 | 51.4 ± 7.6 | 51.5 ± 7.7 | 53.6 ± 9.6 | 54.7 ± 9.9 | 50.5 ± 7.1 | 52.5 ± 8.7 |
| **Body Mass Index [kg/m2]** | 23.3 ± 3.0 | 24.6 ± 4.0 | 26.5 ± 3.8 | 23.2 ± 3.1 | 23.9 ± 3.5 | 24.7 ± 3.8 | 24.7 ± 3.7 | 23.9 ± 3.6 | 24.3 ± 3.6 |

**Tab. 2:** Kortisolparameter zu Studienbeginn (0 Monate) und nach 3 und 6 Monaten. TG = Therapiegruppe, WG = Wartegruppe. Dargestellt sind: Median, 1. und 3. Quartil [Anzahl ausgewerteter Kortisolprofile]

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Zeit-punkt** | **Kortisol-parameter** | ***Stratum* A** | ***Stratum* B** | ***Stratum* A****(n=24)** | ***Stratum* B****(n)23)** | **TG****(n=23)** | **WG****(n=24)** | **Gesamt****(n=47)** |
| **TG****(n=12)** | **WG****(n=12)** | **TG****(n=11)** | **WG****(n=12)** |
| **Studienbeginn (0 Monate)** | **Morgenwert** [ng/ml] | 2,63 | 2,01; 4,21[12] | 3,31 | 2,64; 4,84[12] | 2,40 | 1,81; 3,04[9] | 2,06 | 1,15; 3,23[10] | 3,25 | 2,08; 4,45[24] | 2,40 | 1,62; 3,18[21] | 2,40 | 1,97; 4,17[19] | 3,15 | 1,76; 3,94[22] | 2,67 | 1,89; 4,14[43] |
| **Abendwert** [ng/ml] | 0,30 | 0,06; 0,58[12] | 0,09 | 0,05; 0,58[12] | 0,33 | 0,29; 0,50[9] | 0,26 | 0,08; 0,38[11] | 0,20 | 0,06; 0,58[24] | 0,30 | 0,22; 0,46[21] | 0,33 | 0,15; 0,53[20] | 0,21 | 0,06; 0,47[23] | 0,28 | 0,06; 0,52[44] |
| **Tagesmittel** [ng/ml] | 1,42 | 0,93; 2,50[12] | 1,86 | 1,45; 2,05[12] | 1,34 | 1,10; 1,68[9] | 1,05 | 0,71; 1,68[10] | 1,68 | 0,99; 2,19[24] | 1,28 | 0,86; 1,69[21] | 1,38 | 0,99; 2,16[19] | 1,62 | 0,85; 2,02[22] | 1,48 | 0,95; 2,03[43] |
| **DELTA** [ng/ml] | 2,43 | 1,69; 3,62[12] | 3,01 | 2,20; 4,15[12] | 1,79 | 1,56; 2,71[9] | 1,80 | 1,03; 2,68[10] | 2,79 | 1,96; 4,07[24] | 1,79 | 1,28; 2,72[21] | 1,98 | 1,64; 3,61[19] | 2,55 | 1,52; 3,87[22] | 2,36 | 1,60; 3,64[43] |
| **DELTA/ Morgenwert** | 0,93 | 0,83; 0,97[12] | 0,97 | 0,86; 0,99[12] | 0,86 | 0,81; 0,89 [9] | 0,87 | 0,84; 0,91[10] | 0,95 | 0,83; 0,99[24] | 0,86 | 0,83; 0,90[21] | 0,89 | 0,82; 0,96[19] | 0,89 | 0,84; 0,99[22] | 0,89 | 0,83; 0,98[43] |
| **AUCg**[ng/ml] | 1,22 | 0,77; 2,28[12] | 1,49 | 1,19; 1,83[12] | 1,26 | 0,93; 1,65[9] | 1,09 | 0,53; 1,37[10] | 1,37 | 0,88; 2,06[24] | 1,15 | 0,83; 1,60[21] | 1,26 | 0,85; 1,76[19] | 1,30 | 0,92; 1,63[22] | 1,27 | 0,87; 1,69[43] |
| **AUCi**[ng/ml] | 0,88 | 0,59; 1,81[12] | 1,03 | 0,87; 1,30[12] | 0,86 | 0,68; 1,22[9] | 0,79 | 0,36; 1,03[10] | 0,97 | 0,78; 1,60[24] | 0,83 | 0,45; 1,07[21] | 0,86 | 0,62; 1,34[19] | 0,92 | 0,77; 1,14[22] | 0,89 | 0,70; 1,24[43] |
| **Slope** [(ng/ml)/h] | -0,20 | -0,26;-0,13[12] | -0,27 | -0,34;-0,15[12] | -0,16 | -0,17; -0,14[9] | -0,16 | -0,17;-0,14[10] | -0,23 | -0,31;-0,14[24] | -0,16 | -0,17;-0,14[21] | -0,17 | -0,23;-0,14[19] | -0,17 | -0,33;-0,14[22] | -0,17 | -0,29;-0,14[43] |
| **3 Monate** | **Morgenwert** [ng/ml] | 3,75 | 1,91; 5,79[10] | 2,15 | 1,36; 3,89[11] | 2,03 | 1,34; 3,48[10] | 3,53 | 2,76; 4,73[8] | 2,54 | 1,55; 4,59[21] | 2,70 | 1,88; 4,32[18] | 2,28 | 1,73; 4,62[20] | 2,83 | 1,64; 4,23[19] | 2,56 | 1,65; 4,53[39] |
| **Abendwert** [ng/ml] | 0,37 | 0,19; 0,69[10] | 0,19 | 0,09; 0,33[11] | 0,29 | 0,22; 0,46[10] | 0,40 | 0,03; 0,46[8] | 0,23 | 0,10; 0,51[21] | 0,33 | 0,12; 0,49[18] | 0,29 | 0,20; 0,66[20] | 0,25 | 0,06; 0,43[19] | 0,26 | 0,10; 0,50[39] |
| **Tagesmittel** [ng/ml] | 1,88 | 0,95; 2,74[10] | 1,10 | 0,87; 1,67[11] | 1,12 | 0,89; 2,28[10] | 1,74 | 1,39; 2,11[8] | 1,37 | 0,91; 2,40[21] | 1,45 | 0,95; 2,25[18] | 1,26 | 0,90; 2,55[20] | 1,42 | 0,95; 1,96[19] | 1,38 | 0,90; 2,37[39] |
| **DELTA** [ng/ml] | 3,34 | 1,61; 5,49[10] | 1,90 | 1,16; 3,28[11] | 1,55 | 0,93; 2,85[10] | 3,09 | 2,50; 4,10[8] | 2,39 | 1,39; 3,89[21] | 2,48 | 1,39; 3,82[18] | 1,89 | 1,30; 4,03[20] | 2,53 | 1,59; 3,74[19] | 2,42 | 1,37; 3,96[39] |
| **DELTA/ Morgenwert** | 0,89 | 0,83; 0,97[10] | 0,93 | 0,84; 0,95[11] | 0,85 | 0,73; 0,95[10] | 0,89 | 0,86; 0,99[8] | 0,91 | 0,83; 0,97[21] | 0,89 | 0,77; 0,95[18] | 0,88 | 0,77; 0,96[20] | 0,91 | 0,86; 0,97[19] | 0,90 | 0,80; 0,96[39] |
| **AUCg**[ng/ml] | 1,48 | 0,69; 2,54[10] | 1,02 | 0,91; 1,31[11] | 1,00 | 0,78; 1,44[10] | 1,22 | 1,11; 1,99[8] | 1,17 | 0,81; 1,77[21] | 1,17 | 0,90; 1,84[18] | 1,13 | 0,72; 2,11[20] | 1,17 | 0,99; 1,55[19] | 1,17 | 0,81; 1,86[39] |
| **AUCi**[ng/ml] | 0,93 | 0,58; 1,90[10] | 0,94 | 0,67; 1,21[11] | 0,57 | 0,37; 1,07[10] | 0,96 | 0,74; 1,32[8] | 0,94 | 0,57; 1,40[21] | 0,80 | 0,54; 1,21[18] | 0,66 | 0,50; 1,60[20] | 0,96 | 0,71; 1,28[19] | 0,84 | 0,56; 1,36[39] |
| **Slope** [(ng/ml)/h] | -0,15 | -0,22;-0,12[10] | -0,20 | -0,22;-0,13[11] | -0,16 | -0,22;-0,12[10] | -0,19 | -0,34;-0,15[8] | -0,19 | -0,22;-0,12[21] | -0,18 | -0,26;-0,13[18] | -0,15 | -0,22;-0,11[20] | -0,20 | -0,27;-0,14[19] | -0,19 | -0,23;-0,13[39] |
| **6 Monate** | **Morgenwert** [ng/ml] | 2,97 | 1,63; 3,46[10] | 1,75 | 1,25; 2,55[11] | 1,30 | 0,82; 1,86[4] | 1,70 | 1,52; 2,93[7] | 2,10 | 1,40; 3,31[21] | 1,60 | 1,22; 2,73[11] | 2,31 | 1,13; 3,26[14] | 1,73 | 1,41; 2,81[18] | 1,88 | 1,33; 3,03[32] |
| **Abendwert** [ng/ml] | 0,18 | 0,02; 0,33[10] | 0,10 | 0,01; 0,11[11] | 0,20 | 0,09; 0,46[4] | 0,14 | 0,01; 0,31[7] | 0,10 | 0,01; 0,25[21] | 0,14 | 0,01; 0,38[11] | 0,18 | 0,02; 0,34[14] | 0,10 | 0,01; 0,14[18] | 0,11 | 0,01; 0,31[32] |
| **Tagesmittel** [ng/ml] | 1,37 | 0,72; 1,43[10] | 0,90 | 0,56;1,67[11] | 0,80 | 0,35; 1,31[4] | 0,83 | 0,59; 1,32[7] | 1,03 | 0,59; 1,47[21] | 0,83 | 0,49; 1,35[11] | 1,28 | 0,57; 1,43[14] | 0,86 | 0,58; 1,50[18] | 0,97 | 0,56; 1,48[32] |
| **DELTA** [ng/ml] | 2,62 | 1,44; 3,32[10] | 1,39 | 1,02; 2,19[11] | 0,81 | 0,51; 1,33[4] | 1,69 | 1,44; 2,62[7] | 1,99 | 1,08; 2,91[21] | 1,45 | 0,81; 2,44[11] | 2,16 | 0,80; 2,91[14] | 1,44 | 1,08; 2,50[18] | 1,57 | 0,98; 2,75[32] |
| **DELTA/ Morgenwert** | 0,94 | 0,84; 0,98[10] | 0,98 | 0,92; 0,99[11] | 0,75 | 0,55; 0,91[4] | 0,95 | 0,88; 0,99[7] | 0,95 | 0,88; 0,99[21] | 0,91 | 0,80; 0,99[11] | 0,91 | 0,83; 0,98[14] | 0,97 | 0,90; 0,99[18] | 0,95 | 0,84; 0,99[32] |
| **AUCg**[ng/ml] | 0,96 | 0,62; 1,09[10] | 0,53 | 0,45; 1,47[11] | 0,70 | 0,28; 1,23[4] | 0,74 | 0,42; 0,99[7] | 0,84 | 0,49; 1,39[21] | 0,74 | 0,33; 1,13[11] | 0,96 | 0,52; 1,09[14] | 0,63 | 0,43; 1,34[18] | 0,77 | 0,48; 1,23[32] |
| **AUCi**[ng/ml] | 0,61 | 0,43; 0,99[10] | 0,48 | 0,38; 0,85[11] | 0,21 | 0,10; 0,57[4] | 0,60 | 0,41; 0,69[7] | 0,49 | 0,40; 0,89[21] | 0,49 | 0,26; 0,69[11] | 0,53 | 0,34; 0,99[14] | 0,49 | 0,37; 0,79[18] | 0,49 | 0,35; 0,83[32] |
| **Slope** [(ng/ml)/h] | -0,23 | -0,32;-0,14[10] | -0,26 | -0,32;-0,17[11] | -0,13 | -0,24;-0,07[4] | -0,26 | -0,30;-0,18[7] | -0,26 | -0,33;-0,14[21] | -0,21 | -0,30;-0,12[11] | -0,18 | -0,32;-0,13[14] | -0,26 | -0,31;-0,17[18] | -0,23 | -0,31;-0,14[32] |

# Literatur

Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M *et al*.: Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album* L.) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multi-center, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. Arzneimittelforschung. 2004; 54(8): 456-66.

Carlson LE, Speca M, Faris P *et al*.: One year pre-post intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction (MBSR) in breast and prostate cancer outpatients. Brain Behav Immun. 2007; 21(8): 1038-49.

Eisenbraun J, Scheer R, Kroz M *et al*.: Quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and concurrent therapy with a mistletoe extract. Phytomedicine. 2011; 18(2-3): 151-7.

Giese-Davis J, DiMiceli S, Sephton S *et al*.: Emotional expression and diurnal cortisol slope in women with metastatic breast cancer in supportive-expressive group therapy: a preliminary study. Biol Psychol. 2006; 73(2): 190-8.

Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, Messina G *et al*.: Immune and endocrine mechanisms of advanced cancer-related hypercortisolemia. In Vivo. 2007; 21(4): 647-50.

Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G *et al*.: Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. Psychoneuroendocrinology. 2003; 28(7): 916-31.

Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A *et al.*: The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. Anticancer Res. 2004; 24(2C): 1293-302.

Sephton S: Instructions for Cortisol Data Reduction. Exercise 1. Diurnal Cortisol: Slope, Mean, and AUC Calculation and Graphing Diurnal Cortisol Profiles, PsychoNeuroEndocrine Research Labaratory. 2004.

Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC *et al*.: Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival, J Natl Cancer Inst. 2000; 92(12): 994-1000.

Spiegel D and Giese-Davis J: Depression and cancer: mechanisms and disease progression. Biol Psychiatry. 2003; 54(3): 269-82.

van der Pompe G, Antoni MH, Heijnen CJ: Elevated basal cortisol levels and attenuated ACTH and cortisol responses to a behavioral challenge in women with metastatic breast cancer. Psychoneuroendocrinology. 1996; 21(4): 361-74.

Vedhara K, Tuinstra J, Miles JN *et al.*: Psychosocial factors associated with indices of cortisol production in women with breast cancer and controls. Psychoneuroendocrinology. 2006; 31(3): 299-311.

## Angaben zu den Autoren

Anett Staudt1, Dr. Anita Glenz1, Dr. Bettina Reinhard-Hennch1, Anette Loewe-Mesch1†, PD Dr. Sabina Lewicka2, Prof. Dr. Heike Stammer3, Dr. Jürgen J. Kuehn4, Prof. Dr. Dr. Ulrich Abel5,6, Judith Munzinger6, Prof. Dr. Andreas Schneeweiss7, Prof. Dr. Prof. h.c. Christof Sohn7, Prof. Dr. Thomas Strowitzki1, Dr. Cornelia von Hagens1

1 Ambulanz für Naturheilkunde und Integrative Medizin, Abt. Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsfrauenklinik Heidelberg

2 Pharmakologisches Institut, Universität Heidelberg

3 Evangelische Hochschule Ludwigsburg

4 Lukas Klinik Arlesheim, Schweiz

5 Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, c/o Tumor Zentrum Heidelberg-Mannheim

6 Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg

7 Sektion Gynäkologische Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitäts-Klinikum Heidelberg

**Korrespondenzadresse:**Annett Staudt, Tel.: +49-176-21533983. E-Mail: annett@staudt.fr