

Lebensqualität und Mistelbehandlung in der Onkologie

Jörg Melzer

Einleitung

Für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen gehören komplementärmedizinische Behandlungen, neben den onkologischen Therapien, zu ihrem therapeutischen Ansatz. Befragungen unter onkologischen Patienten zeigen eine Prävalenz von 14 Prozent bis 74 Prozent im Gebrauch komplementärmedizinischer Methoden und Mittel (1–3). Bei dieser Spannbreite muss bedacht werden, dass die meisten Befragungen nicht repräsentativ sind und die Ergebnisse von der jeweiligen Definition für Komplementärmedizin, der Befragungsmethode, dem Land und Kultur-

kreis der Befragung sowie den sozio-ökonomischen Bedingungen der Befragten und dem Gesundheitssystem abhängt. In der Schweiz gehört die Mistel-Behandlung traditionell zu einer der häufig angewandten komplementärmedizinischen (Mit-)Behandlungen bei PatientInnen mit onkologischen Erkrankungen, was auch in einer jedoch nichtrepräsentativen Befragung gezeigt werden konnte(4). In Europa kommt eine Variationsbreite von traditionell anthroposophischen, aber auch phytotherapeutischen Extrakten aus der Mistel (*Viscum album*) sowohl in der Praxis wie auch der klinischen Forschung zur Anwendung (Tabelle 1). In der Schweiz waren bislang nur Präparatereihen von Iscador zugelassen. Aber seit Ende 2006 liegt auch eine Zulassung für Präparatereihen von

Helixor vor. Somit werden ab 2007 Mistelpräparate von zwei Herstellern im Handel sein. Ob beziehungsweise auch für Helixor eine Aufnahme in die Spezialitätenliste und damit eine Kostenerstattung über die Grundversicherung erfolgt, ist zurzeit noch nicht bekannt.

Im zeitlichen Verlauf der klinischen Forschung zu Mistel-Extrakten fokussierten die Zielparame-ter bis etwa Ende der Achtzigerjahre vor allem auf Überlebenszeit und Häufigkeit und/oder Dauer von Remissionen. Ab den Neunzigerjahren schlossen Studien zusätzlich und dezidiert Aspekte der Lebensqualität mit ein. Ab 2000 steht eher die Untersuchung der Lebensqualität im Vordergrund.

Bislang sind einige systematische Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit klinischer Studien zu Mistel-Präparaten publiziert, die aufgrund variabler Einschlusskriterien unterschiedlich umfangreich sind (5–8). Aus den Reviews ist erkennbar, dass Mistel-Extrakte die Lebensqualität von Patienten mit Krebserkrankungen verbessern können. Hinsichtlich Überlebenszeit sind die Daten inkonklusiv (kein Einfluss, Hinweise auf eine mögliche Verlängerung). Mistel-Extrakte scheinen ausserdem gut verträglich zu sein. Die Häufigkeit lokaler unerwünschter Wirkungen (UW) wird je nach Studie zwischen etwa 0,9 und 43 Prozent angegeben, systemische UW mit 0,8 bis 4 Prozent und allergische Reaktion mit < 1 Prozent. In der Praxis häufig sind dosisabhängige lokale Reaktionen (z.B. Erythem – bis 5 cm im Durchmesser, knotige oder flächige Induration, Pruritus), die allerdings in der anthroposophischen Medizin eher als positive Reaktion des Organismus auf den Extrakt interpretiert werden (9). Diese lokalen unerwünschten Wirkungen treten meist Stunden bis ein Tag nach der subkutanen Injektion auf und klingen meist innerhalb von ein bis drei Tagen wieder ab.

In der vorliegenden Übersicht werden die in den Reviews genannten und seitdem neu publizierten klinischen Studien ausschliesslich hinsichtlich Angaben zur Verbesserung der Lebens-

Tabelle 1:
Auswahl der in der klinischen Forschung häufig angewandten Mistel-Extrakte
(fettkursiv: in der Schweiz zugelassen)

Präparat	Extrakt	Wirtsbaum	Applikation	Konzentration
Eurixor®	wässrig (Mistelkraut)	Pappel	s.c., i.c., i.v.	Normierung auf: ML-I; 70 ng/ Ampulle
Helixor®	wässrig (sämtl. Teile d. Frischpflanze) Mischung	Apfel (M: Malus) Tanne (A: Abies) Kiefer (P: Pinus)	s.c. (i.v., intratumoral)	Verdünnung von 0,01–50 mg/ml, 100 mg/2 ml
Iscador®	wässrig fermentiert (frisches Mistelkraut) Mischung aus 2 Ernten	Apfel (M) Kiefer (P) Eiche (Q: Quercus) Tanne (A) Ulme (U: Ulmus)	s.c.	Verdünnung von 0,01–20 mg/ml z.T. mit poten- zierten Metallsal- zen (Ag, Cu, Hg)
Iscador® spez.	s. o.	M, Q	s.c.	Verdünnung 1, 2, 5 mg/ml Normierung auf Q: Gesamtlektin (GL), M: ML-I, GL
Lektinol®	wässrig (unverholzte Mistelzweige mit Blättern)	Pappel	s.c., i.v., Infusion	Normierung auf ML-I (15 ng/Amp.)

qualität der Patientinnen und Patienten untersucht.

Lebensqualität

Derzeit ist noch keine Definition für den Begriff der Lebensqualität als allgemein verbindlich akzeptiert. Eine knappe und dennoch komplexe Definition lautet: «Lebensqualität ist die Zufriedenheit eines Individuums mit seiner physischen, emotionalen, spirituellen und sozialen Situation(10).» Diese Definition wird trotz ihrer Kürze einem Ergebnis der Lebensqualitätsforschung gerecht, wonach Lebensqualität ein komplexes Konstrukt ist. Dementsprechend müssen Messinstrumente (d.h. Fragebögen) zur Erfassung der Lebensqualität multidimensional sein, um ein möglichst realitätsnahes Abbild der krankheitsbezogenen Lebensqualität wiedergeben zu können. Des Weiteren gilt derzeit als Standard, dass die von den Patienten selbst ausgefüllten Fragebögen verlässlicher sind als Fremdanfragen über ihre Lebensqualität etwa durch Ärzte, Therapeuten oder Pflegepersonal.

In der Mistel-Forschung wurden bislang sowohl ein- wie auch mehrdimensionale Fragebögen angewandt, die die Lebensqualität meist durch Selbstbewertung seitens der Patienten, aber auch in Fremdbewertung erfassten (Tabelle 2).

Ergebnisse

Lektinol

Eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie zeigte bei 337 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Chemotherapie und zusätzlicher Mistel-Behandlung nach 16 und 24 Wochen signifikante Verbesserungen der Lebensqualität im FACT-G 3, GLQ-8 und in der Spitzer-Scale (11).

Eine weitere randomisierte, multizentrische, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit 272 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Chemotherapie ergab nach 15 Wochen kein signifikantes Ergebnis unter zusätzlicher Mistel-Gabe (3 verschiedene Dosierungen – Versuch, eine Dosisabhängigkeit zu zeigen) über alle Dosierungen in den Gesamtscores von GLQ-8, Spitzer-Scale, und EORTC QLQ-C30. Allerdings zeigte eine Subanalyse in der mittleren Dosierung (0,5 ml 30 ng ML) signifikante Verbesserungen in den beiden erstgenannten Messinstrumenten (12).

Tabelle 2:

In Mistelstudien verwandte Fragebögen zur Lebensqualität

Messinstrument	Design ↓	Benutzer/Dauer/Wertung/Jahr der Entwicklung/Bereiche/Sprachen
multi- beziehungsweise zweidimensionaler Fragebogen		
<i>Selbstbewertung durch Patient</i>		
EORTC QLQ-C-30	30 Fragen (1–4 Punkte) 6 Bereiche	Erwachsene/5–15 min./↓Punkt = ↑QoL/1993/funktionell, physisch, sozial, psychisch, global, therapeutisch/E, D usw.
Functional Assess. of Cancer Therapy (FACT-G)	28 Fragen (0–4 Punkte) 4 Bereiche	Erw./5-10 min./↑Punkt = ↑QoL /1987, 1997/phys., soz., emotionell, funk./E, F, D usw.
Functional Living Index: Cancer (FLIC)	22 Fragen (Lineare Analog-Skala) 5 Bereiche	Erw./< 10 min./↑Punkt = ↑QoL/1984/phys., funk., soz., psych., therap./E, F, D usw.
Global Life Quality (GLQ-8)	8 Fragen LAS	Erw./?/↑Punkt = ↑QoL/1990/während Chemotherapie/phys., emot./E, subscales andere Sprachen
<i>Fremdbewertung durch Ärzte, Therapeuten, Pflegepersonen</i>		
Spitzer Quality of Life Index (QLI)	5 Fragen (0–2 Punkte) 5 Bereiche	Erw./5 min./↑Punkt = ↑QoL/1981/ Aktivität, Alltagsleben, Gesundheit, soz., emot./E, F, D usw.
Traditional Chinese Medicine Score (TCM-Score)	5 Fragen (0–4 Punkte) 1 Bereich	?/?/↓Punkt = ↑QoL/?/phys. (Anorexie, Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schlaflosigkeit, Schmerz) ?
<i>eindimensionaler Fragebogen</i>		
Karnofsky Performance Status Scale (KPS)	1 Frage (0–100 %)	Erw./2 min./↑ % = ↑QoL/1949/funk./E, D, F usw.

(? = derzeit keine näheren Angaben erhältlich)

D = deutsch, E = englisch, Erw. = Erwachsene; F = französisch, LAS = Lineare Analog-Skala, min. = Minute/n, QoL = Quality of Life

Iscador

Eine randomisierte, multizentrische, plazebokontrollierte Studie bei 408 Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem, nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom aus dem Jahr 1991 zeigte keine signifikante Verbesserung unter sechsmonatiger Mistel-Behandlung im Karnofsky-Performance-Index, aber in der einfachen Befragung nach dem subjektiven Befinden (13).

In einer – wegen Unklarheiten im Studienablauf – viel diskutierten retrolektiven Studie zeigte sich an einem Matched-pair-Sample mit 98 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten eine signifikante Verbesserung der sogenannten psychosomatischen Selbstregulation nach Grossarth-Maticke im Vergleich zu Plazebo. In einem weiteren Matched-pair-Sample von 34 Pati-

entinnen mit Mammakarzinom konnte die Verbesserung jedoch nicht bestätigt werden (14).

Zusätzlich zeigte eine retrolektive Anwendungsbeobachtung mit 1442 Patientinnen nach OP bei primär nicht metastasierendem Mammakarzinom und unterschiedlicher onkologischer Therapie (Chemo-, Radio-, Hormontherapie) und mindestens dreimonatiger Mistel-Behandlung signifikant geringere unerwünschte Wirkungen (Odds Ratio 0,47) der Standardbehandlung sowie grössere Symptombefreiheit in der Nachkontrolle (15).

Helixor

In einer multizentrischen, randomisierten, offenen Vergleichsstudie bei 233 Patienten mit Mamma-, Ovar- oder Bronchialkarzinom zeigte die acht-

wöchige Anwendung des Mistel-Extraktes im Vergleich zur zwölfwöchigen Anwendung von Lentinan (Extrakt eines medizinischen Pilzes) eine signifikante Verbesserung des KPI, TCM-Score und FLIC (16) (Doppelpublikation: [17]).

Eurixor

Eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie ergab in der Behandlung von 588 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen nach OP keinen signifikanten Unterschied im EORTC QLQ-C30, wenn die PatientInnen neben der Radiotherapie einen Mistel-Extrakt über 60 Wochen erhielten (18).

Eine randomisierte Matched-pair-Studie mit 107 Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten kolorektalen Karzinomen ergab nach achtwöchiger Behandlung, dass unter Chemotherapie mit Mistel-Extrakt signifikant weniger Leukopenien und Mukositiden Grad III auftraten und die Lebensqualität im FACT von Woche 12 bis 42 signifikant besser war als unter alleiniger Chemotherapie (19).

Eine randomisierte Pilotstudie bei 35 Patienten mit malignem Gliom (Grad III/IV) zeigte nach OP und Cortison-Gabe unter dreimonatiger Behandlung mit dem Mistel-Extrakt keine signifikante Verbesserung im Spitzer-Index im Vergleich zur Radiotherapie (20).

Diskussion

Eine Vielzahl von Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen sprechen die Mistel-Behandlung direkt in der komplementärmedizinischen Sprechstunde an und/oder verwenden entsprechende Präparate. Die bisherigen klinischen Studien zur Mistel-Behandlung, in denen die Lebensqualität untersucht wurde, lassen – bei allen Einschränkungen – erkennen, dass Mistel-Extrakte, zusätzlich zu onkologischen Behandlungen (Operation, Chemotherapie, Radiotherapie), die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen verbessern können. Für die supportive und palliative Anwendung von Mistel-Extrakten legen die Daten nahe, dass neben der Verbesserung der Lebensqualität unerwünschte Wirkungen unter Chemo- und Radiotherapie reduziert werden können. Mögliche Wirkmechanismen sind derzeit nicht

abschliessend geklärt. Vermutlich sind immunmodulatorische Einflüsse mitbeteiligt (z.B. psychoneuroimmunologische Effekte).

Nachvollziehbare Erfahrungen weisen zudem darauf hin, dass Mistel-Extrakte auch die Rekonvaleszenz nach onkologischen Therapien unterstützen könnten.

Schlussfolgerungen

Es gibt Hinweise, dass die zwei- bis dreimal wöchentliche subkutane Anwendung von Mistel-Extrakten die Lebensqualität onkologischer Patienten verbessern kann. Allerdings besteht viel klinischer Forschungsbedarf, um mit international akzeptierten, multidimensionalen Fragebögen diese Hinweise, im Sinne des von Patienten bewerteten Ergebnisses für die krankheitsbezogene Lebensqualität, zu bestätigen. ■

Anschrift des Referenten:

Dr. med. Jörg Melzer
Institut für Naturheilkunde
Departement für Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
Rämistr. 100
8091 Zürich
E-Mail: joerg.melzer@usz.ch

Literatur:

1. Ernst E, Cassileth BR: The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer* 1998; 83: 777–82.
2. Yoshimura K, Ichioka K, Terada N, Terai A, Arai Y: Use of complementary and alternative medicine by patients with localized prostate carcinoma: study at a single institute in Japan. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 26–30.
3. Risberg T, Vickers A, Bremnes RM, Wist EA, Kaasa S, Cassileth BR: Does use of alternative medicine predict survival from cancer? *Eur J Cancer* 2003; 39: 372–7.
4. van der Weg F, Streuli RA: Use of alternative medicine by patients with cancer in a rural area of Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 233–40.
5. Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK: Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer* 2003; 107: 262–7.
6. Kiene H: Klinische Studien zur Misteltherapie karzinomatöser Erkrankungen. Eine Übersicht. *Therapeutikon* 1989; 3: 347–353.
7. Kienle GS, Berrino F, Bussing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H: Mistletoe in cancer – a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res* 2003; 8: 109–19.
8. Kleijnen J, Knipschild P: Mistletoe treatment for cancer – review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1994; 1: 255–260.
9. Saller R, Kramer S, Iten F, Melzer J: Unerwünschte Wirkungen der Misteltherapie bei Tumorpatienten – Eine systematische Übersicht; in Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kem-

per F and Schilcher H (eds): Fortschritte in der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. Essen, KVC, 2005, pp 367–403.

10. Donnelly S, Rybicki L, Walsh D: Quality of life measurement in the palliative management of advanced cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9: 361–5.

11. 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.

12. Semiglazov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehmacher W, Mengs U: 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: 1293–302.

13. Dold U, Edler I, Mäurer HC, Müller-Wening D, Sakellariou B, Trendelenburg E, Wagner G: Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1991.

14. Grossarth-Maticsek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R: Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med* 2001; 7: 57–66, 68–72, 74–6 passim.

15. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B: [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: 456–66.

16. Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, Lin HS: Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2004; 24: 303–9.

17. Schierholz J, Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, Lin HS: Komplementäre Tumorthherapie mit standardisiertem Mistelgesamtextrakt. Ergebnisse einer kontrollierten prospektiven randomisierten klinischen Multi-centerstudie. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2003; 35: 186–194.

18. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, Scholz M, Neiss A, Strutz J, Hennig M, Lenarz T, Arnold W: The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 2001; 37: 23–31.

19. Heiny B, Albrecht V, Beuth J: Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistellektin-1-normierten Extrakt beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom. *Der Onkologe* 1998;4 (Suppl 1): S35–S39.

20. Lenarz D, Stoffel B, Menzel J, Beuth J: Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Res* 1996; 16: 3799–802.