Studien zur Lebensqualität von Patienten unter der Therapie mit fermentiertem Mistelextrakt

Metaanalyse

Die Metaanalyse zur Lebensqualität von Patienten mit fermentierten oder nicht-fermentierten Mistelextrakten[1] untersucht 25 randomisierte Gruppenvergleiche und 5 Gruppenvergleiche in nicht-randomisierten Studien. Alle Studien zusammengefasst und ergeben ein SMD=0,61; 95%KI [0,41 bis 0,81]; p<0,0001. Die SMD der fünf nicht-randomisierten Studien lag bei 0,38; p=0,1, Die Heterogenität ist hoch und beträgt 84%. Dies kann von der Verschiedenheit der Präparate und der Zielvariablen herrühren. Zusammengefasst ergibt sich aus den randomisierten Gruppenvergleichen eine moderate aber hochsignifikante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten unter einer Therapie mit Mistelextrakten gegenüber der Kontrollgruppe.

Die Verblindung der Therapie mit Mistelextrakten ist schwierig, weil es zu einer Lokalreaktion an der Einstichstelle und zu durchaus erwünschten generalisierten Symptomen kommen kann. Daher waren nur 3 der 30 Gruppenvergleiche verblindet. Dass unverblindete (offene) Studien nicht wertlos sind, zeigt ein Cochrane-Review über die Verblindung in klinischen Studien. Es wurden verblindete und nicht-verblindete Kontrollgruppen verglichen, und es ergaben sich außer bei Schmerzen nur marginale Unterschiede.[2, 3]

Lebensqualität

Unter Lebensqualität versteht man unterschiedlichste Aspekte der Symptome der Patienten und ihrer Fähigkeit, aktiv oder mit Einschränkungen am alltäglichen, sozialen und beruflichen Leben teilzunehmen und Schwierigkeiten eigenständig handhaben zu können. In 17 von 30 Studien der Metaanalyse zeigt sich eine Verbesserung der Lebensqualität der Krebspatienten.

In diesen und auch anderen Studien wurden verschiedene Fragebögen verwendet, aus denen sich ergibt, dass sich Übelkeit, Erbrechen und Appetit, emotionales Wohlergehen, Traurigkeit, Ängstlichkeit, Depression, Reizbarkeit und Konzentration verbessern. Etwas weniger häufig, aber immer noch oft, besserten sich Energie, funktionelles Wohlergehen, Fähigkeit zu arbeiten, Lebensfreude, Krankheitsgefühl, sexuelles Interesse und die Bewältigung des Alltagslebens.

Autonomie und Selbstregulation

In manchen Mistelstudien[4-12] wurde die Autonomie oder Selbstregulation der Patienten untersucht, d.h. die Eigenaktivität des Menschen, mit der er z.B. in Stresssituationen sein inneres Gleichgewicht und ein Gefühl der Kompetenz und Sicherheit erreichen kann. Diese Selbstregulation bessert sich unter Misteltherapie deutlich SMD=0,73; 95%KI [0,39-1,07]. Es gibt außerdem Hinweise, dass eine gute Selbstregulation wiederum auch das Ansprechen auf die sonstige Wirkung der Misteltherapie verbessert.[5]

Interpretation der numerischen Ergebnisse

Der Unterschied in der Lebensqualität wird als standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) angegeben. Wenn der Betrag der SMD für Patienten in der Misteltherapiegruppe im Vergleich zu den Patienten in der Kontrollgruppe größer als 0,2 ist, dann ist die Mistelbehandlung klinisch relevant überlegen. Dieses Ergebnis ist signifikant, wenn der Wert 0 nicht im Konfidenzintervall (95%KI) liegt.

Die randomisierte Studie gilt heute als anerkannter Standard, wenn die Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme statistisch erfasst werden soll. In der Metaanalyse wurden jedoch zusätzlich die vorhandenen prospektiven nicht-randomisierten vergleichenden Studien untersucht und getrennt dargestellt.

Wenn Studienergebnisse in Metaanalysen zusammengefasst werden, dann sollten ihre Ergebnisse nicht zu heterogen sein. Ein Maß für die Heterogentät der zusammengefassten Studien ist I^2. Wobei Werte von I^2=25-50% eine mäßige, I^2=51-75% eine mittlere und I^2=76-100% eine hohe Heterogenität anzeigen. Der Nachweis, ob Mistelextrakte eine vorteilhafte Krebstherapie für alle Tumorarten ist, wird dann allerdings größere Heterogenität zeigen, als die Zusammenfassung nur einer Tumorentität.

Charakterisierung der Lebensqualitätsstudien unter Therapie mit Mistelextrakten

Lokalisation/Art Stadium	Lebensqualitätserfassung	Intervention Verum	Kontrolle	Ergebnis SMD [95% KI]	N Teilnehmer; N Frauen; Alter Verum	Kontrolle	multizentrisch	randomisiert	offen	intervenierend	Land	Referenz
Osteosarkom IB-IIIB	EORTC-QLQC30	Iscador P	Etoposide (oral)	0,68 [-0,23 bis 1,59]	9; 5; 28,0	11; 4; 39,0	nein	ja	ja	ja	Italien	Longhi 2014 [13]
Brust Tx, T1–3	EORTC-QLQC30	Chemotherapie, Helixor A	Chemotherapie	0,59 [0,08 bis 1,11]	34; 34; 50,4	31; 31; 50,8	nein	ja	ja	ja	Serbien	Tröger 2014a [14]
Pankreas T3–4	EORTC-QLQC30	Supportivtherapie, Iscador	Supportivtherapie	2,34 [1,94 bis 2,73]	110; 45; 62,2	110; 47; 64,4	nein	ja	ja	ja	Serbien	Tröger 2014b [15]
Lunge (NSCLC), IIIa-IV	EORTC-QLQC30	Chemotherapie, Iscador	Chemotherapie	-0,17 [-0,70 bis 0,36]	33; 5; 63,0	39; 11; 62,0	nein	ja	ja	ja	Israel	Bar-Sela 2013 [16]
Gastrointestinal Ib, II	EORTC-QLQC30	Chemotherapie, AbnobaVISCUM	Chemotherapie	0,25 [-0,48 bis 0,98]	16; 3; 53,8	16; 3; 54,9	nein	ja	ja	ja	Süd Korea	Kim 2012 [17]
Lunge (NSCLC), IIIb, IV	EORTC-QLQC30	Chemotherapie, Iscador	Chemotherapie	-0,50 [-1,07 bis 0,07]	26; 7; 64,3	24; 7; 63,0	nein	ja	ja	ja	Deutschland	Grah 2010 [18]
Brust Tx, T1–3	EORTC-QLQC30	Chemotherapie, Iscador M	Chemotherapie	0,29 [-0,22 bis 0,79]	30; 30; 48,4	31; 31; 50,8	nein	ja	ja	ja	Serbien	Tröger 2009 [19]
Korpus IA-C, IIIa-IVb	Selbstregulation	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie	0,71 [0,43 bis 0,99]	105;105; 58,5	105;105; 59,1	ja	nein	ja	nein	Deutschland	Grossarth 2008 [12]
Korpus IA-C, IIIa-IVb	Selbstregulation	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie	0,80 [0,27 bis 1,33]	31; 31; 55,1	31; 31; 55,1	ja	ja	ja	ja	Deutschland	Grossarth 2008 [12]
Brust TIa-c, TII	EORTC-QLQC30	Chemotherapie, Iscador M	Chemotherapie	-0,13 [-0,61 bis 0,36]	39; 39; 47,5	43; 43; 47,5	nein	nein	ja	ja	Deutschland	Loewe-Mesch 2008 [20]
Zervix IB-IVa	Selbstregulation	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie	0,68 [0,40 bis 0,97]	102;102; 51,0	102;102; 51,0	ja	nein	ja	nein	Deutschland	Grossarth 2007a [9]
Zervix IB-IVa	Selbstregulation	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie	0,79 [0,13 bis 1,46]	19; 19; 47,7	9; 19; 47,6	ja	ja	ja	ja	Deutschland	Grossarth 2007a [9]
Ovarial IA-C, IV	Selbstregulation	konventionelle Therapie,	konventionelle Therapie	0,48 [0,15 bis 0,81]	75; 75; 43,0	75; 75; 45,1	ja	nein	ja	nein	Deutschland	Grossarth 2007b [11]

Lokalisation/Art Stadium	Lebensqualitätserfassung	Intervention Verum	Kontrolle	Ergebnis SMD [95% KI]	N Teilnehmer; N Frauen; Alter Verum	Kontrolle	multizentrisch	randomisiert	offen	intervenierend	Land	Referenz
		Iscador										
Ovarial IA-C, IV	Selbstregulation	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie	1,23 [0,56 bis 1,89]	21; 21; 45,4	21; 21; 45,5	ja		ja	ja	Deutschland	Grossarth 2007b [11]
Melanom keine Angabe	Selbstregulation	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie	0,80 [0,18 bis 1,41]	22; 8; 52,0	22; 8; 52,0	ja	ja	ja	ja	Deutschland	Grossarth 2007c [10]
Brust T1a-T3	Selbstregulation	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie	0,52 [0,06 bis 0,98]	97; 97; 52,2	97; 97; 52,2	ja	nein	ja	nein	Deutschland	Grossarth 2006a [7]
Brust T1a-T3	Selbstregulation	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie	0,30 [0,00 bis 0,61]	39; 39; 52,8	39; 39; 52,9	ja	ja	ja	ja	Deutschland	Grossarth 2006a [7]
Brust T2–4	Selbstregulation	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie	0,66 [-0,04 bis 1,35]	17; 17; 44,5	17; 17; 44,6	ja	ja	ja	ja	Deutschland	Grossarth 2006b [8]
Brust pTis-pT3	FACT-G, GLQ-8, Spitzer uniscale	Chemotherapie, Lektinol	Chemotherapie, Placebo	0,82 [0,60 bis 1,05]	176;176; 46,4	176;176; 45,9	ja	ja	ja	ja	Bulgarien, Russland, Ukraine	Semiglazov 2006 [21]
Kopf und Hals Tumor, I-IV	EORTC-QLQC30	Operation, Eurixor	Operation	0,77 [0,28 bis 1,27]	200; 17; 55,0	199; 14; 55,0	ja	ja	ja	ja	Deutschland	Steuer-Vogt 2006 [22]
Gastro keine Angabe	Karnofsky Index	Operation, Isorel A	Operation	0,57 [0,33 bis 0,82]	40;(kA); (kA)	30;(kA); (kA)	nein	ja	ja	ja	Rumänien	Enesel 2005 [23]
Verschiedene pTx, pT1–4	TCM, FLIC, Karnofsky Index	Chemotherapie, Helixor	Chemotherapie, Lentinan (i.m.)	0,25 [-0,01 bis 0,52]	118; 91; 52,6	115; 91; 51,7	ja	ja	ja	ja	China	Piao 2004 [24]
Brust pT1–3	GLQ-8, Spitzer uniscale	Chemotherapie, Lektinol	Chemotherapie, Placebo	0,50 [0,16 bis 0,85]	67; 67; 44,6	70; 70; 43,5	ja	ja	nein	ja	Bulgarien, Russland, Ukraine	Semiglasov 2004 [25]
Brust IV	Spitzer QoL	konventionelle Therapie danach Mistelextrakt	konventionelle Therapie, danach isot. NaCl	0,40 [-0,37 bis 1,16]	20; 20; (kA)	10; 10; (kA)	nein	ja	ja	ja	Italien	Borrelli 2001 [26]
Verschiedene keine Angabe	ECOG	(kA), AbnobaVISCUM	(kA), isot. Salzlösung	1,17 [0,29 bis 2,05]	29; 15; (kA)	29; 15; (kA)	nein	ja	nein	ja	Deutschland	Kaiser 2001 [27]
Kolorektal fortgeschritten	FACT-G	Chemotherapie, Eurixor	Chemotherapie	2,17 [1,61 bis 2,73]	38; 16; 54,7	41; 18; 53,2	nein	ja	ja	ja	Deutschland	Heiny 1998 [28]

Lokalisation/Art Stadium	Lebensqualitätserfassung	Intervention Verum	Kontrolle	Ergebnis SMD [95% KI]	N Teilnehmer; N Frauen; Alter Verum	Kontrolle	multizentrisch	randomisiert	offen	intervenierend	Land	Referenz
Gliom III-IV	Spitzer QoL	konventionelle Therapie, Mistelextrakt	konventionelle Therapie	0,26 [-0,51 bis 1,03]	18; 6; 52,0	17; 7; 52,0	nein	ja	ja	ja	Deutschland	Lenartz 1996 [29]
Bronchial (NSCLC) I-IV	Karnofsky Index	konventionelle Therapie, Iscador	konventionelle Therapie, BVK Roche	-0,09 [-0,39 bis 0,21]	114; 6; 65,6	113; 6; 67,5	ja	ja	ja	ja	Deutschland	Dold 1991 [30]
Brust fortgeschritten	Auszug aus FLIC	Chemotherapie, Eurixor	Chemotherapie, isot. Salzlösung	0,83 [0,18 bis 1,48]	25; 25; (kA)	21; 21; (kA)	nein	ja	ja	ja	Deutschland	Heiny 1991 [31]
Verschiedene keine Angabe	Karnofsky Index	konventionelle Therapie, Helixor A	konventionelle Therapie	0,44 [-0,16 bis 1,04]	35; 9; 58,3	33; 9; 60,2	nein	ja	ja	ja	Deutschland	Lange 1988 [32]

Legende: SMD = Standardisierte Mittelwertsdifferenz, KI = Konfidenzintervall

Literatur

1. Loef M, Walach H: **Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis**. In: *BMC Complementary Medicine and Therapies.* vol. 20, 2020/07/22 edn; 2020.
2. Hrobjartsson A, Gotzsche PC: **Placebo interventions for all clinical conditions**, vol. 20: John Wiley & Sons, Ltd.; 2010.
3. Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE, Boutron I, Jorgensen L, Laursen DLT, Olsen MF, Paludan-Muller A, Ravaud P, Savovic J *et al*: **Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study**. *BMJ* 2020, **368**:l6802.
4. Grossarth Maticek R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R: **Verlängerung der Überlebenszeit von Krebspatienten unter Misteltherapie (Iscador). Ergebnisse einer epidemiologischen Langzeitstudie**. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 2001, **13**(4):217-225.
5. Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R: **Use of Iscador, an extract of European mistletoe (Viscum album L.), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched- pair studies nested within a cohort study**. *Alternative Therapies* 2001, **7**(3):57-75.
6. Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R: **Synergieeffekte von Selbstregulation und Misteltherapie (Iscador) auf die Überlebenszeit bei Krebspatienten**. *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin* 2004, **16**(2):81-89.
7. Grossarth-Maticek R, Ziegler R: **Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador)**. *Forschende Komplementärmedizin* 2006, **13**(5):285-292.
8. Grossarth-Maticek R, Ziegler R: **Randomised and non-randomised prospective controlled cohort studies in matched-pair design for the long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador): a re-analysis**. *European Journal of Medical Research* 2006, **11**(11):485-495.
9. Grossarth-Maticek R, Ziegler R: **Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador®)**. *Forschende Komplementärmedizin* 2007, **14**(3):140-147.
10. Grossarth-Maticek R, Ziegler R: **Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Langzeitbehandlung von Melanompatienten mit einem Mistelpräparat (Iscador)**. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 2007, **19**(6):325-332.
11. Grossarth-Maticek R, Ziegler R: **Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (Viscum album L.) extracts Iscador**. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 2007, **57**(10):665–678.
12. Grossarth-Maticek R, Ziegler R: **Randomized and non-randomized prospective controlled cohort studies in matched pair design for the long-term therapy of corpus uteri cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador)**. *European Journal of Medical Research* 2008, **13**:107-120.
13. Longhi A, Reif M, Mariani E, Ferrari S: **A Randomized Study on Postrelapse Disease-Free Survival with Adjuvant Mistletoe versus Oral Etoposide in Osteosarcoma Patients**. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014, **2014**:210198.
14. Tröger W, Matijasevic M, Zdrale Z, Tisma N, Jezdic S: **Additional therapy with mistletoe extracts in breast cancer patients receiving chemotherapy - a prospective randomized open label pilot study**. In: *Die Mistel in der Tumortherapie 2 - Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung.* edn. Edited by Scheer R, Alban S, Becker H, Holzgrabe U, Kemper F, Kreis W, Matthes H, Schilcher H. Essen: KVC Verlag; 2009: 509-521.
15. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M: **Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Misteltherapie. Eine randomisierte kontrollierte Studie**. *Deutsches Ärzteblatt* 2014, **111**(29-30):493-502.
16. Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, Agbarya A, Dudnik E, Haim N: **Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study**. *European Journal of Cancer* 2013, **49**:1058-1064.
17. Kim KC, Yook JH, Eisenbraun J, Kim BS, Huber R: **Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study**. In: *BMC Complement Altern Med.* vol. 12; 2012: 7.
18. Grah C: **Misteltherapie bei nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom; Randomisierte, offene Phase-II-**

Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von Viscum album-Extrakt in der palliativen, additiven Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Berlin: Charité - Universitätsmedizin; 2010.

19. Tröger W, Jezdic S, Zdrale Z, Tisma N, Hamre HJ, Matijasevic M: **Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: A randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone**. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2009, **3**:35-45.
20. Loewe-Mesch A, Kuehn JJ, Borho K, Abel U, Bauer C, Gerhard I, Schneeweiss A, Sohn C, Strowitzki T, von Hagens C: **Adjuvante simultane Mistel-/Chemotherapie bei Mammakarzinom - Einfluss auf Immunparameter, Lebensqualität und Verträglichkeit**. *Forschende Komplementärmedizin* 2008, **15**(1):22-30.
21. 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 Research* 2006, **26**(2):1519-1529.
22. Steuer Vogt M, Bonkowsky V, Scholz M, Fauser C, Licht K, Ambrosch P: **Einfluss eines ML-1 normierten Mistelextraktes auf die Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen**. *HNO* 2006, **54**(4):277-286.
23. Enesel MB, Acalovschi I, Grosu V, Sbarcea A, Rusu C, Dobre A, Weiss T, Zarkovic N: **Perioperative application of the VISCUM ALBUM extract Isorel in digestive tract cancer patients**. *Anticancer Research* 2005, **25**(6):4583-4590.
24. 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 Research* 2004, **24**(1):303-309.
25. Semiglasov 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 Research* 2004, **24**:1293-1302.
26. Borrelli E: **Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lectin standardized mistletoe extract therapy**. *Minerva Medica* 2001, **92**(1):105-107.
27. Kaiser G, Büschel G, Horneber M, Smetak M, Birkmann J, Braun W, Fischer S, Laue von HB, Scheer R, Gallmeier WM: **Studiendesign und erste Ergebnisse einer prospektiven, placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie mit Abnomaviscum Mali 4**. In: *Die Mistel in der Tumortherapie, Grundlagenforschung und Klinik.* edn. Edited by Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V. Essen: KVC Verlag; 2001: 485-505.
28. Heiny BM, Albrecht V, Beuth J: **Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistellektin-I normierten Extrakt beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom**. *Onkologe* 1998, **4**(1):35-39.
29. Lenartz D, Stoffel B, Menzel J, Beuth J: **Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients**. *Anticancer Research* 1996, **16**(6B):3799-3802.
30. Dold U, Edler L, Mäurer H, Müller D, Sakellariou B, Trendelenburg F, Wagner G: **Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht - kleinzelligen Bronchialkarzinom. Multizentrische kontrollierte Studie zur Prüfung der Wirksamkeit von Iscador und Polyerga**. Stuttgart, New York: G. Thieme Verlag; 1991.
31. Heiny BM: **Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema)**. *Krebsmedizin* 1991, **12**:3-15.
32. Lange O, Scholz G, Gutsch J: **Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemo/ Radiotherapie mit Helixor**. *Studienbericht* 1988.