

Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen

Mistletoe treatments for minimising side effects of anticancer chemotherapy

Abstract

Background

More than 200,000 persons died in 2002 in Germany as a consequence of cancer diseases. Cancer (ICD-9: 140-208, ICD-10: C00-C97) accounted for 28% of all male deaths and for 22% of all female deaths. Cancer treatment consists on surgery, radio- and chemotherapy. During chemotherapy patients may experience a wide variety of toxic effects (including life-threatening toxicity) which require treatment. The type and the intensity of chemotherapy toxicity are one of the limiting factors in cancer treatment. Toxic effects are also one of the factors affecting health related quality of life (HRQOL) during chemotherapy.

Mistletoe extracts belong to the group of so called „unconventional methods“ and are used in Germany as complementary cancer treatments. It has been postulated that the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimens could help reduce chemotherapy-induced toxicity and enhance treatment tolerability.

The German social health insurance covers the prescription of ML I standardized mistletoe extracts when those are prescribed as palliative cancer treatments with the aim of improving HRQOL.

Research questions

- Does the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimens reduce their toxicity?
- Does the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimens contribute to improve quality of life?
- Has the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimens any effects on survival?
- Has the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimens any effects on tumor-remission?

Methods

We conducted a systematic literature search in following databases: The Cochrane Library, DIMDI Superbase and Dissertation Abstracts. We included systematic reviews and randomized controlled trials (RCT). Appraisal of literature was done by two authors independently. Checklists were used to guide literature appraisal. The Jadad-Score was used to score quality of RCT. Evidence was summarized in tables and in narrative form.

Results and discussion

The literature search yielded 437 potentially relevant papers. A total of 94 papers was retrieved. Of them, 48 were potentially relevant for answering the research questions and 46 for background information. In this report we summarize the results from three systematic reviews,

Anna-Maria
Lange-Lindberg¹
Marcial Velasco
Garrido¹
Reinhard Busse¹

¹ Lehrstuhl Management im
Gesundheitswesen,
Technische Universität Berlin,
Deutschland

five published RCT and two unpublished RCT. A protocol of an ongoing systematic review from the Cochrane Collaboration was also identified. The information gathered from the systematic reviews was insufficient to answer the research questions. The relevant studies identified and synthesised in these reviews were appraised and extracted again. In addition, a set of recently published RCT was identified and included in these report.

None of the RCT defined frequency or severity of chemotherapy associated toxic effects as its primary outcome. Some of the RCT reported, however, rates of toxic effects or parameters related to toxicity. The results are inconsistent among the RCT ranging from no effect on to positive effects (i. e. reduction) on chemotherapy toxicity. RCT with treatment toxicity as primary outcome are needed to answer the question of whether the addition of mistletoe extracts to chemotherapy regimes can help reducing treatment toxicity.

HRQOL was the primary outcome in four RCT. The addition of mistletoe to chemotherapy showed to have a positive effect on HRQOL of women treated for breast cancer.

Conclusions

The available evidence does not allow giving a conclusive answer to the question of whether the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimes can reduce the toxicity of the latter. RCT are needed in which the primary outcome is treatment toxicity. The addition of standardised mistletoe extract to chemotherapeutical regimes in the treatment of women with breast cancer can lead to improvements in HRQOL. In the light of the results from RCT the coverage of mistletoe in cancer treatment should be restricted in Germany to the latter indication.

Zusammenfassung

Einleitung

Im Jahr 2002 verstarben mehr als 200.000 Männer und Frauen in Deutschland an einem bösartigen Tumorleiden, somit sind 28% aller Todesfälle der Männer und 22% aller Todesfälle der Frauen auf die Diagnose Krebs (ICD-9: 140-208, ICD-10: C00-C97) zurückzuführen. Die Behandlung onkologischer Patienten besteht unter anderem aus Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie. Die Chemotherapie verwendet hochtoxische Pharmaka, die bei der Mehrheit der behandelten Patienten zu einer Reihe von Nebenwirkungen führen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können und die weitere Behandlungen erfordern. Art und Schweregrad dieser Nebenwirkungen ist ein limitierender Faktor bei der Behandlung von Krebskrankheiten. Die Toxizität der Chemotherapie ist einer der Faktoren, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität onkologischer Patienten während der Behandlung beeinträchtigen.

Mistelpräparate, die den so genannten unkonventionellen Behandlungsmethoden zugeordnet werden, werden in Deutschland in der Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. Mistelextrakte können entweder als alleinige Therapie oder als die konventionelle Chemotherapie begleitende Behandlung eingesetzt werden, wobei einer ihre Effekte die Abmilderung der Toxizität der Chemotherapie sein könnte. Letzteres ist Thema dieses Berichts.

Der aktuelle regulatorische Rahmen - insbesondere die vom Gemeinsamen Bundesausschuss verabschiedete und in den Arzneimittelrichtlinien verankerte so genannte OTC-Ausnahmeliste (OTC = Over-the-counter) - ermöglicht die Verordnung von auf das Mistellektin standardisierten

Mistelpräparaten in der palliativen Behandlung von Krebspatienten zur Verbesserung der Lebensqualität auf Kosten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Verordnung von Mistelpräparaten auf Kosten der GKV ist zulässig, wenn „Mistel-Präparate, parenteral, auf Mistellektin standardisiert, in der palliativen Therapie von malignen Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität“ [1] eingesetzt werden. Nicht-normierte Präparate im Rahmen von anthroposophischen bzw. homöopathischen Behandlungen sind jedoch auch für kurative bzw. supportive onkologische Behandlungen erstattungsfähig.

Fragestellung

Hauptfragestellungen sind:

- Verringert die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen die chemotherapiebedingte Toxizität?
- Wird durch die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie erreicht?

Zusätzliche Forschungsfragen sind:

- Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Überlebenszeit onkologischer Patienten?
- Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Remission des Tumors?

Methodik

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach dem standardisierten Vorgehen der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) in den Datenbanken The Cochrane Library, DIMDI-Superbase und Dissertation Abstracts. Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Die für die Fragestellungen relevanten Studien wurden von zwei Autoren unabhängig voneinander bewertet. Die Bewertung wurde mit Hilfe von Checklisten durchgeführt und narrativ dargestellt. Darüber hinaus wurde die Qualität der Studien mit dem Jadad-Score quantifiziert. Die Ergebnisse werden narrativ zusammengefasst und in Übersichtstabellen dargestellt.

Ergebnisse und Diskussion

Die Literaturrecherche ergab 476 Artikel mit potentieller Relevanz sowohl für die Bearbeitung der Fragestellung als auch für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurden 99 Veröffentlichungen als Volltext bestellt, 54 für die Beantwortung der Fragestellung und 45 für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel. Es wurden drei veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten, sechs veröffentlichte und zwei unveröffentlichte RCT zusammengefasst. Darüber hinaus wurde das Protokoll einer noch nicht veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration identifiziert. Die bewerteten systematischen Übersichtsarbeiten sind für die Beantwortung der Hauptfragestellungen unzureichend. Die für die Fragestellung potentiell relevanten Studien aus diesen Reviews wurden erneut bewertet und deren Daten erneut extrahiert. Darüber hinaus wurden durch die Literaturrecherche neuere Studien identifiziert, die in den Reviews keine oder sehr begrenzte Beachtung gefunden haben.

Keine der hier bewerteten Studien definierte Häufigkeit bzw. Schweregrad von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen explizit als primären Zielparameter. Einige der Studien berichteten jedoch von der Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen bzw. aggregierten Raten oder Parameter, die indirekt auf das Auftreten und den Schweregrad von Nebenwirkungen hinweisen. Die Ergebnisse der Studien sind widersprüchlich: Es werden sowohl positive als auch keine Effekte der Misteltherapie auf die Häufigkeit bzw. Schweregrad der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen berichtet. Die Durchführung von randomisierten Studien, die die Häufigkeit bzw. den Schweregrad chemotherapiebedingter Nebenwirkungen als primäre Zielparameter definieren, ist notwendig, um diese Frage beantworten zu können.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in fünf der hier bewerteten Arbeiten als Hauptzielparameter genannt. Die Ergebnisse der Studien weisen darauf hin, dass die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs durch die Addition von Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie positiv beeinflusst werden kann. Ob dieser Effekt überwiegend durch die Abmilderung der chemotherapiebedingten Toxizität zu erklären ist, kann mit der vorliegenden Evidenz nicht beantwortet werden.

Die vorliegende Evidenz ist nicht ausreichend, um die Fragen nach Wirkungen der Misteltherapie auf die Überlebenszeit bzw. auf die Remission des Tumors zu beantworten.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Evidenz genügt nicht, um eine Antwort auf die Frage zu geben, ob die Addition der Misteltherapie zu Chemotherapie eine Abmilderung der Toxizität der chemotherapeutischen Behandlung bewirken kann. Die Durchführung von RCT, in denen die Toxizität der Chemotherapie den primären Zielparameter darstellt, ist notwendig, um diese Frage zu klären.

Die Ergebnisse legen nahe, dass die Addition von auf das Mistellektin I normierten Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie bei der Behandlung von Brustkrebs einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs haben kann. Weitere Forschung ist notwendig, um Schlussfolgerungen bezüglich andere Tumorerkrankungen ziehen zu können.

Angesichts der in diesem Bericht zusammengefassten Studien sollte, nach Ansicht der Autoren, in den zuständigen Gremien der Selbstverwaltung über eine Einschränkung der OTC-Ausnahmeliste auf die Indikation der Chemotherapie von Frauen mit Brustkrebs beraten werden.

Schlüsselwörter: biomedizinische Technologie, Mistel, Arzneimitteltherapie, Krebs, medizinische Onkologie

Executive Summary

1. Background

More than 200,000 persons died in 2002 in Germany as a consequence of cancer diseases. Cancer (ICD-9: 140-208, ICD-10: C00-C97) accounted for 28% of all male deaths and for 22% of all female deaths. Cancer treatment consists on surgery, radiotherapy and chemotherapy. During chemotherapy patients may experience a wide variety of toxic effects (including life-threatening toxicity) which require treatment. The type and the intensity of chemotherapy toxicity are one of the limiting factors in cancer treatment. Toxic effects are also one of the factors affecting health related quality of life (HRQOL) during chemotherapy.

Mistletoe extracts belong to the group of so called „unconventional methods“ and are used in Germany as complementary cancer treatments. It has been postulated that the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimes could help diminish chemotherapy-induced toxicity and enhance treatment tolerability. The German drug index („Rote Liste“) classifies mistletoe extracts into the group of cytostatic drugs, subgroup of phyto-cytostatics. The index includes six brand-names with a total of 20 mistletoe preparations differing in concentration or tree from where the mistletoe was harvested. These drugs are to be sold in pharmacies; however they belong to the group of OTC. In the ambulant sector mistletoe was the cytostatic drug most sold in the year 2003 with more than 18 million DDD.

The German social health insurance covers the prescription of ML I standardized mistletoe extracts when those are prescribed as complementary palliative cancer treatments with the aim of improving quality of life. However the costs of mistletoe are covered in the context of anthroposophical or homeopathical treatment without regard of treatment aim.

The German Agency for Health Technology Assessment commissioned a report on the effectiveness of mistletoe for the reduction of the toxicity of chemotherapy.

2. Research questions

- Does the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimes reduce their toxicity?
- Does the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimes contribute to improve quality of life?
- Has the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimes any effects on survival?
- Has the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimes any effects on tumor-remission?

3. Methods

We conducted a systematic literature search in following databases: The Cochrane Library, DIMDI Superbase und Dissertation Abstracts. We included systematic reviews and randomized controlled trials. Appraisal of literature

was done by two authors independently. Checklists were used to guide literature appraisal. The Jadad-Score was used to score quality of RCT. Evidence was summarized in tables and in narrative form.

3.1 Results and discussion

The literature search yielded 437 potentially relevant papers. A total of 94 papers was retrieved. Of them, 48 were potentially relevant for answering the research questions and 46 for background information. In this report we summarize the results from three systematic reviews, five published RCT and two unpublished RCT. A protocol of an ongoing systematic review from the Cochrane Collaboration was also identified.

The information gathered from the systematic reviews was insufficient to answer the research questions. The relevant studies identified and synthesised in these reviews were appraised and extracted again. In addition, a set of recently published RCT was identified and included in these report.

A total of 722 patients has been included in the five published RCT. Cancer localisation were: colon, breast, lung and ovary. In addition 101 patients have been included in two unpublished RCT, including breast, lung, ovarian and ENT cancer. Mistletoe therapy was heterogeneous, including following preperates in various therapeutic regimes and doses: Helixor[®], Isorel[®], Lektinol[®] and Eurixor[®].

The design and reporting quality of RCT was also heterogeneous. None of the RCT reported to have concealed allocation. In two RCT blinding was initially done but discovered by a large number of patients or assessors during study period.

None of the RCT defined frequency or severity of chemotherapy associated toxic effects as its primary outcome. Some of the RCT reported, however, rates of toxic effects or parameters related to treatment toxicity. The results are inconsistent among the RCT ranging from no effect on to positive effects (i.e. reduction) on chemotherapy toxicity. RCT with treatment toxicity as primary outcome are needed to answer the question of whether the addition of Mistletoe to chemotherapy schemes can help reducing the treatment toxicity.

HRQOL was the primary outcome in four RCT. The addition of mistletoe to chemotherapy showed to have a positive effect on HRQOL of women treated for breast cancer.

The results of our work are limited by the fact, that no contact was made to authors in order to complete missing data from original publications.

4. Conclusions

The available evidence does not allow giving a conclusive answer to the question of whether the addition of mistletoe to chemotherapeutical regimes can reduce the toxicity of the latter. RCT are needed in which the primary outcome is treatment toxicity. Both rates and severity of chemotherapy related toxic effects, but also need of

supportive therapies (such as antiemetics, antibiotics, blood products) could be measured in RCT studying this question.

The existing evidence is insufficient to recommend for or against the addition of mistletoe to conventional chemotherapy in oncologic patients with the purpose of reducing treatment toxicity.

The addition of standardised mistletoe extract to chemotherapeutical regimes in the treatment of women with breast cancer can lead to improvements in HRQOL. However, further research is needed including more patients with other cancer types.

The available evidence is insufficient to evaluate the effects of the addition of mistletoe to chemotherapy on tumor-remission.

The coverage of standardised mistletoe preparations by the German social health insurance in the context of conventional cancer treatment (i. e. as complementary), as stated in the so called "OTC exception list" is limited to palliative treatment of cancer (a clear definition of „palliative“ is however not provided in the directive). In the appendices of the directive is stated, that there is enough evidence for this indication (however without referring to specific sources). In the light of the results from RCT summarised in this report, the competent self-governing bodies should evaluate the need to restrict the coverage of mistletoe in cancer to women with breast cancer receiving adjuvant therapy.

Kurzfassung

1. Einleitung

Im Jahr 2002 starben mehr als 200.000 Männer und Frauen in Deutschland an einem bösartigen Tumorleiden, somit sind 28% aller Todesfälle der Männer und 22% aller Todesfälle der Frauen auf die Diagnose Krebs (ICD-9: 140-208, ICD-10: C00-C97) zurückzuführen. Die Behandlung onkologischer Patienten besteht aus Chirurgie, Radio- und Chemotherapie. Die Chemotherapie verwendet hochtoxische Pharmaka, die bei der Mehrheit der behandelten Patienten zu einer Reihe von Nebenwirkungen führen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können und die weitere Behandlungen erfordern. Art und Schweregrad dieser Nebenwirkungen sind limitierende Faktoren der Behandlung von Krebskrankheiten. Die Toxizität der Chemotherapie ist einer der Faktoren, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität onkologischer Patienten während der Behandlung beeinträchtigen.

Mistelpräparate, die den so genannten unkonventionellen Behandlungsmethoden zugeordnet werden, werden in Deutschland in der Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. Mistelextrakte können entweder als alleinige Therapie oder als die konventionelle Chemotherapie begleitende Behandlung eingesetzt werden, wobei einer ihre Effekte die Abmilderung der Toxizität der Chemotherapie sein könnte.

Das Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“ führt Mistelpräparate in der Kategorie der Zytostatika auf unter der Untergruppe „Pflanzliche Zytostatika“. Unter sechs Handelsnamen werden 20 unterschiedliche Präparate angeboten, die sich in der Konzentration des Mistelextrakts und in dem Wirtsbaum, aus der die Mistelpflanze gewonnen wurde, unterscheiden. Die Präparate sind apotheken- (jedoch nicht rezept-) -pflichtig. In der ambulanten Versorgung sind Mistelpräparate die am häufigsten verordneten Präparate zur Behandlung von Krebserkrankungen. Insgesamt wurden im Jahr 2003 mehr als 18 Mio. DDD (DDD = Definierte Tagesdosis) von Mistelpräparaten verordnet. Der aktuelle regulatorische Rahmen, insbesondere die vom Gemeinsamen Bundesausschuss verabschiedete und in den Arzneimittelrichtlinien verankerte so genannte OTC-Ausnahmeliste, ermöglicht die Verordnung von auf das Mistellektin standardisierten Mistelpräparaten in der palliativen Behandlung von Krebspatienten zur Verbesserung der Lebensqualität auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Verordnung von Mistelpräparaten auf Kosten der GKV ist zulässig, wenn „Mistelpräparate, parenteral, auf Mistellektin standardisiert, in der palliativen Therapie von malignen Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität“ [1] eingesetzt werden. Nicht-normierte Präparate im Rahmen von anthroposophischen bzw. homöopathischen Behandlungen sind jedoch auch für kurative bzw. supportive onkologische Behandlungen erstattungsfähig.

In diesem Kontext ging die Frage nach dem Nutzen der Misteltherapie hinsichtlich der Reduktion von Nebenwirkungen der Chemotherapie maligner Erkrankungen in

den Themenfindungs- und Prioritätensetzungsprozess der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) ein, wurde priorisiert und in Auftrag gegeben.

2. Fragestellung

Die Verwendung von Mistelpräparaten bei der Behandlung onkologischer Patienten erfolgt in Deutschland u.a. als begleitende Behandlung mit dem Ziel die Lebensqualität zu erhöhen. Die Addition von Mistelpräparaten zu konventionellen Chemotherapieschemata könnte eine Abmilderung der Toxizität der Chemotherapie bewirken. Ziel dieses HTA-Berichts ist es, anhand der vorliegenden Literatur folgende Forschungsfragen zu beantworten:

- Verringert die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen die chemotherapiebedingte Toxizität?
- Wird durch die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie erreicht?

Zur Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Addition von Mistelpräparate zur konventionellen Chemotherapie sollen – neben den gewünschten Wirkungen (Abmilderung der Toxizität und/oder Steigerung der Lebensqualität) – auch die potentiellen Effekte der zusätzlichen Misteltherapie auf die Entwicklung der Tumorerkrankung berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang sollen folgende zusätzliche Forschungsfragen beantwortet werden:

- Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Überlebenszeit onkologischer Patienten?
- Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Remission des Tumors?

3. Medizinische Bewertung

3.1 Methodik

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach dem standardisierten Vorgehen der DAHTA in den Datenbanken The Cochrane Library, DIMDI-Superbase und Dissertation Abstracts. Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten und RCT. Die für die Fragestellungen relevanten Studien wurden von zwei Autoren unabhängig voneinander bewertet. Die Bewertung wurde mit Hilfe von Checklisten durchgeführt und narrativ dargestellt. Darüber hinaus wurde die Qualität der Studien mit dem Jadad-Score quantifiziert. Die Ergebnisse wurden narrativ zusammengefasst und in Übersichtstabellen dargestellt.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

Die Literaturrecherche ergab 476 Artikel mit potentieller Relevanz sowohl für die Bearbeitung der Fragestellung als auch für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurden 99 Veröffentlichungen als Volltext bestellt, 45 für die Beantwortung der Fragestellung und 54 für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel. Es werden drei veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten, sechs veröffentlichte und zwei unveröffentlichte RCT zusammengefasst. Darüber hinaus wurde das Protokoll einer noch nicht veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration identifiziert.

Die bewerteten systematischen Übersichtsarbeiten sind für die Beantwortung der Hauptfragestellungen unzureichend. Die für die Fragestellung potentiell relevanten Studien aus diesen Reviews wurden erneut bewertet und deren Daten erneut extrahiert. Darüber hinaus wurden durch die Literaturrecherche neuere Studien identifiziert, die in den Reviews keine oder sehr begrenzte Beachtung gefunden haben.

Insgesamt wurden in den fünf veröffentlichten randomisierten Studien 1074 Patienten eingeschlossen (622 behandelt mit Mistel). Folgende Tumoren wurden innerhalb der Studien behandelt: Brust-, Dickdarm-, Lungen- und Eierstockkrebs. Darüber hinaus wurden in zwei nicht-veröffentlichten Studien 101 Patienten mit einem Brust-, Lungen-, Ovarial- oder HNO-Tumor (HNO = Hals-Nase-Ohren) eingeschlossen. In den Studien wurden unterschiedliche Mistelpräparate verwendet, die nach anthroposophischen (Helixor[®], Isorel[®]) bzw. nach phytotherapeutischen (Eurixor[®], Lektinol[®]) Prinzipien hergestellt wurden. Die Dosis, Verabreichungsform und Dauer der Behandlung variierten auch. Es liegt also eine große Heterogenität vor.

Die Qualität der Studien war unterschiedlich, zwar sowohl in der Berichtsqualität als auch in Design und Durchführung. Alle Studien wurden als randomisiert beschrieben. Keine der Studien berichtet jedoch explizit über „allocation concealment“ (geheime Zuordnung). Zwei Studien wurden als verblindet berichtet, wobei die Verblindung während des Studienverlaufs nicht bei allen Patienten bzw. Untersuchern zu halten war.

Keine der hier bewerteten Studien definierte Häufigkeit bzw. Schweregrad von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen explizit als primären Zielparameter. Einige der Studien berichteten jedoch die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen bzw. aggregierten Raten oder Parameter, die indirekt auf Auftreten und Schweregrad von Nebenwirkungen hinweisen. Die Ergebnisse der Studien sind widersprüchlich: Es werden sowohl positive als auch fehlende Effekte der Misteltherapie auf die Häufigkeit bzw. den Schweregrad der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen berichtet. Die Durchführung von randomisierten Studien, die die Häufigkeit bzw. den Schweregrad chemotherapiebedingter Nebenwirkungen als primäre Zielparameter definieren, ist notwendig, um diese Frage beantworten zu können.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in fünf der hier bewerteten Arbeiten als Hauptzielparameter genannt. Die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs kann durch die Addition von Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie positiv beeinflusst werden. Ob dieser Effekt überwiegend durch die Abmilderung der chemotherapiebedingten Toxizität zu erklären ist, kann mit der vorliegenden Evidenz nicht beantwortet werden. Die vorliegende Evidenz ist nicht ausreichend, um die Fragen nach Wirkungen der Misteltherapie auf die Überlebenszeit bzw. auf die Remission des Tumors zu beantworten.

Eine Limitation unserer Arbeit stellt die Tatsache dar, dass wir die Autoren der Studien nicht kontaktierten, um die Angaben in den Publikationen bzw. unveröffentlichten Manuskripten zu ergänzen.

4. Schlussfolgerung

Die vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um eine Antwort auf die Frage zu geben, ob die Addition der Misteltherapie zu konventionellen Chemotherapieschemata eine Abmilderung der Toxizität der chemotherapeutischen Behandlung bewirken kann. Die Durchführung von RCT, in denen die Toxizität der Chemotherapie den primären Zielparame- ter darstellt, ist notwendig, um diese Frage zu klären. Zielparame- ter hierfür können sowohl die Häufigkeit des Auftretens bzw. der Schweregrad von unerwünschten Effekten der Chemotherapie, aber auch der Bedarf an supportiven Therapien (z.B. Antiemetika, Antibiotika, Bluttransfusionen, etc.) sein. Die Misteltherapie selbst ist nicht frei von Nebenwirkungen. Die vorliegende Evi- denz reicht nicht aus, um den Einsatz der Misteltherapie mit dem Ziel, die Toxizität der Chemotherapie zu reduzie- ren, zu empfehlen oder davon abzuraten.

Die Addition von auf das Mistellektin I normierten Mistel- präparaten zur konventionellen Chemotherapie bei der Behandlung von Brustkrebs kann einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs haben. Dieser Effekt ist in unterschiedlichen klinischen Situati- onen (Indikation, Chemotherapie) und mit unterschiedli- chen Mistelpräparaten berichtet worden, wobei die Stu- dien insgesamt eine begrenzte Patientenzahl hatten. Weitere Forschung ist notwendig, um Schlussfolgerungen bezüglich anderer Tumorerkrankungen ziehen zu können. Die vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um die Frage zu beantworten, ob die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie einen positiven, einen negativen oder keinen Effekt auf die Überlebenszeit bzw. die Remission des Tumors hat. Um diese Frage zu klären, ist weitere Forschung notwendig.

Vor diesem Hintergrund erscheint uns eine umfassende Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses der Mistel- therapie zur Reduktion der Toxizität der konventionellen Chemotherapie nicht möglich.

Die Verordnung auf Kosten der GKV von auf Mistellektin standardisierten Mistelpräparaten ist nach den Arzneimit- telrichtlinien (Abschnitt 16.4.27) für die palliative Behand- lung (ohne genaue Definition) von Tumorerkrankungen zulässig. Diese Aufnahme in die OTC-Ausnahmeliste (OTC = Over-the-counter) wird damit begründet, dass Studien vorliegen, die eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Misteltherapie in standardisierten Präparationen be- legen [2], wobei nicht berichtet wird, um welche Studien es sich handelt. Angesichts der in diesem Bericht zusam- mengefassten Studien sollte, nach Ansicht der Autoren, in den zuständigen Gremien der Selbstverwaltung über eine Einschränkung dieser Ausnahme auf die Indikation der Chemotherapie von Frauen mit Brustkrebs beraten werden.

Literatur

1. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung in der Fassung vom 31. August 1993, zuletzt geändert am 16. März 2004. Bundesanzeiger 2004 (77).
2. Dietrich, ES. Mitteilungen: Erläuterungen zur OTC-Ausnahmeliste und zur Übersicht über so genannte Lifestyle-Präparate. Deutsches Ärzteblatt. 2004;101(14):A-961.

Korrespondenzadresse:

Marcial Velasco Garrido
Lehrstuhl Management im Gesundheitswesen,
Technische Universität Berlin, EB 2, Strasse des 17. Juni
145, 10623 Berlin
mig@tu-berlin.de

Bitte zitieren als

Lange-Lindberg AM, Velasco Garrido M, Busse R. Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen. GMS Health Technol Assess. 2006;2:Doc18.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2006-2/hta000031.shtml>

Veröffentlicht: 19.09.2006

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta117_bericht_de.pdf

Copyright

©2006 Lange-Lindberg et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.