

Neue Studie: Mistelextrakt beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Die randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie MISTRAL zur Misteltherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom wurde im Deutschen Ärzteblatt international veröffentlicht (*Dtsch Arztebl Int* 2024; 121: 347–54). Der Sponsor der MISTRAL-Studie war das [Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital](#), also eine universitäre, staatliche, nicht-kommerzielle Einrichtung.

Im Rahmen der MISTRAL-Studie wurde untersucht, ob sich mit Hilfe der Misteltherapie die Ergebnisse einer optimalen, modernen onkologischen Palliativbehandlung nochmals verbessern lassen. Gegenstand der Untersuchung war die Frage, ob bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom Mistelextrakte, die begleitend zu einer umfassenden onkologischen Behandlung und Palliativversorgung gegeben wurden, das Gesamtüberleben verlängern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessern können. Die Teilnehmer:innen der MISTRAL-Studie erhielten neben der Misteltherapie die nach heutigen Massstäben optimale palliativmedizinische Begleitung (in 80% der Fälle u. a. eine Chemotherapie).

Bei der MAPAC-Studie aus den Jahren 2013/14 bestand die Hauptintervention in der Misteltherapie – mit dem Ergebnis einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und Lebenszeit. In der MISTRAL-Studie erwies die begleitende Misteltherapie hinsichtlich der Überlebensdauer und Lebensqualität keinen signifikanten Vorteil. Im Vorfeld geäußerte Bedenken gegenüber der Sicherheit und dem Interaktionsprofil der Misteltherapie mit Chemotherapien konnten nicht bestätigt werden. Weitere Aspekte der Lebensqualität, die Entwicklung des Körpergewichts als Mass für den Allgemeinzustand, Biomarker (Laborwerte) sowie das subjektive Befinden werden aktuell noch ausgewertet.

Wie war die MISTRAL-Studie aufgebaut?

Da Patient:innen mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eine kurze Überlebenszeit haben und es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten gibt, wurde in der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten MISTRAL-Studie bei 290 Patient:innen in 9 schwedischen onkologischen Zentren untersucht, ob Mistelextrakte (ME), die begleitend zu einer umfassenden onkologischen Behandlung und Palliativversorgung gegeben wurden, das Gesamtüberleben (OS) verlängern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) verbessern können. Wichtigste Einschlusskriterien waren ein fortgeschrittenes exokrines Pankreaskarzinom und ein ECOG-Performance-Status von 0 bis 2. Die Teilnehmenden wurden entweder der Misteltherapie- (n = 143) oder der Placebogruppe (n = 147), stratifiziert nach Prüfzentrum und Empfehlung einer palliativen Chemotherapie, randomisiert zugeteilt. Der ME oder das Placebo wurde über neun Monate dreimal wöchentlich subkutan injiziert und die HRQoL-Dimension wurde in diesem Zeitraum siebenmal erhoben. Für die Teilnehmenden standen zusätzlich Medikamente zur Symptomkontrolle (Analgetika, Antiemetika, Anxiolytika, Glukokortikoide) und bei Bedarf eine palliativmedizinische Versorgung (multidisziplinär häuslich oder stationär) zur Verfügung.

Wie waren die Ergebnisse?

Unter der begleitenden Misteltherapie zeigte sich weder für das OS noch für die HRQoL-Dimension „Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität“ ein statistisch signifikanter Vorteil. Anzahl, Schweregrad und Outcome der unerwünschten Ereignisse waren mit Ausnahme der häufigeren lokalen Hautreaktionen unter ME (66 % vs. 1 %) ebenfalls vergleichbar. Die adjustierte Hazard Ratio betrug für das OS 1,13 [0,89; 1,44], die mediane Überlebenszeit 7,8 in der ME- beziehungsweise 8,3 Monate in der Placebogruppe und auch der erste Blick auf die HRQoL-Dimension (EORTC-QLQ C30 Fragebogen, Frage 29 und 30: «Wie würden Sie insgesamt ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen» bzw. «Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen») war in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0,86$).

Ist die MAPAC-Studie, in der deutliche Verbesserungen der Lebensqualität und Lebenszeit bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durch die Misteltherapie festgestellt wurden, nun durch die MISTRAL-Studie widerlegt?

Nein, denn die beiden Studien sind nicht vergleichbar. Die Bedingungen, die Fragestellung und das Design unterscheiden sich deutlich: Die MAPAC-Studie (1, 2), veröffentlicht in 2013/14, untersuchte die Wirkung der Misteltherapie als Hauptintervention bei einer Patient:innengruppe mit weit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. In diesen Fällen zog man in der damaligen Situation für diese Patient:innen keine palliative Chemotherapie mehr in Erwägung. Die Teilnehmer:innen der MISTRAL-Studie erhielten die Misteltherapie begleitend zur nach heutigen Massstäben optimalen palliativmedizinischen Begleitung. Als Ausdruck des Unterschieds zwischen den beiden Studien lag die Überlebenszeit der Patient:innen ohne Misteltherapie in der MAPAC-Studie bei 2,7 Monaten und in der MISTRAL-Studie bei 8,3 Monaten. In der MAPAC-Studie konnte die Überlebenszeit der Patient:innen mit Misteltherapie auf 4,8 Monate gesteigert werden, während sie sich bei Teilnehmer:innen der MISTRAL-Studie mit 7,9 Monaten nicht signifikant von der Gruppe ohne Misteltherapie unterschied.

Die MISTRAL-Studie berücksichtigte ebenfalls Patient:innen mit fortgeschrittenen Stadien des Pankreaskarzinoms, von denen 80% eine begleitende Chemotherapie sowie eine umfassende, dem derzeitigen Stand (2019-2023) entsprechende palliativonkologische Begleitung erhielten. Diese Massnahmen sind erwiesenermassen dazu geeignet, die Lebensqualität von Pankreaskarzinompatient:innen zu erhalten und ihre Lebenszeit zu verlängern (4). Nur 20% der MISTRAL-Patient:innen erhielten keine begleitende Chemotherapie.

Die MAPAC-Studie war kontrolliert randomisiert, aber nicht verblindet und nicht placebokontrolliert. Ist daher die Aussage der MISTRAL-Studie als glaubwürdiger einzuschätzen?

Die Misteltherapie stellt eine besondere Herausforderung für eine Verblindung dar, weil sie in der Regel zu einer auffälligen Lokalreaktion führt und dann die Verblindung nicht aufrechterhalten werden kann. Die Autoren der MAPAC-Studie entschieden sich gegen eine Verblindung, aus Sorge die Studie abbrechen zu müssen, wenn die Verblindung nicht aufrechterhalten werden könnte.

In der Publikation der MISTRAL-Studie ist zu lesen, dass 93 von 140 Patient:innen, die die Misteltherapie erhalten hatten, über eine Lokalreaktion berichteten und daher bei 65% der Patient:innen aus der Studie eine Entblindung erfolgt sein könnte. Die Autoren der MISTRAL-Studie gehen jedoch davon aus, dass dies keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

Ist die Erforschung der Misteltherapie beim Pankreaskarzinom nun abgeschlossen?

Nein, und zudem sind die Daten aus der MISTRAL-Studie noch nicht abschliessend ausgewertet. Zusätzlich zur Überlebenszeit und der globalen Lebensqualität wurden noch weitere Aspekte der Lebensqualität, die Entwicklung des Körpergewichts als Mass für den Allgemeinzustand, Biomarker (Laborwerte) sowie eine qualitative Interviewserie mit den Patient:innen dokumentiert. All diese Daten müssen noch ausgewertet und veröffentlicht werden.

Gab es denn auch positive Ergebnisse in der MISTRAL-Studie?

Ja. In der Vergangenheit sind aufgrund fehlender Daten wiederholt Bedenken gegenüber der Sicherheit und dem Interaktionsprofil der Misteltherapie mit Chemotherapien geäussert worden. Die MISTRAL-Studie konnte beide Fragen nun beantworten. Laut der Autoren zeigten sich keine Gründe für Sicherheitsbedenken: Nur zwei Fälle von schweren Nebenwirkungen (1x Urtikaria und 1x eine pseudoallergische Reaktion) traten auf, was dem bekannten Nebenwirkungsprofil der Misteltherapie entsprach; die Häufigkeit von weniger als 1,5% entsprach ebenfalls den Erwartungen auf der Basis der bestehenden wissenschaftlichen Literatur.

Weiter fanden die Forschenden „keine Anzeichen für eine Beeinflussung der Chemotherapiewirkung durch ME (Mistelextrakte) im Sinne einer verlängerten oder verkürzten Überlebenszeit oder hinsichtlich der Toxizität. Das ist jedoch nur eine Einschätzung, da unsere Studie nicht darauf ausgelegt war, diese Frage zu untersuchen. Diese Einschätzung wird allerdings durch eine Phase-I-Studie (3) gestützt, in der kein Einfluss von ME auf den Metabolismus von Gemcitabin festgestellt wurde – der am häufigsten beim Pankreaskarzinom eingesetzten Chemotherapie.“

Was folgt daraus?

Nach der MAPAC-Studie von 2013/14, in der die Frage nach Wirksamkeit der Misteltherapie positiv beantwortet wurde, wollte man in Schweden untersuchen, ob sich mit Hilfe der Misteltherapie die Ergebnisse einer optimalen, modernen onkologischen Palliativbehandlung nochmals verbessern lassen, und das bei einem Krankheitsbild, bei dem die moderne Medizin an ihre Grenzen gekommen ist. Eine umfassende palliativmedizinische Behandlung vermag die Überlebenszeit von Krebspatient:innen deutlich zu steigern (4), die Misteltherapie kann dem offenbar jedoch statistisch nichts mehr hinzufügen.

Die Patient:innen in der MISTRAL-Studie hatten durch die integrierte palliativmedizinische Behandlung in Schweden bereits eine viel bessere Überlebenszeit (8,3 Monate) als die Patient:innen in der MAPAC-Studie von 2013/14, welche lediglich eine reduzierte symptomatische Therapie zur Beherrschung von Schmerzen und Übelkeit erhielten (2,7 Monate). Aus den Daten der MISTRAL-Studie kann geschlossen werden, dass bei einer gewährleisteten umfassenden modernen palliativonkologischen Betreuung von

Pankreaskarzinom-Patient:innen die Misteltherapie keinen Zusatznutzen bringt. Im Einzelfall mag dies anders aussehen. Daher sollte die Entscheidung, ob beim Pankreaskarzinom eine begleitende Misteltherapie gewählt wird, weiterhin wie in der deutschen S3-Leitlinie «Komplementärmedizin in der Onkologie» empfohlen, den Patient:innen und ihren behandelnden Fachpersonen unter Abwägung der individuellen Situation und Bedürfnisse überlassen werden.

Wann ist mit der Veröffentlichung weiterer Daten aus der MISTRAL-Studie zu rechnen?

Laut den Autoren werden weitere Veröffentlichungen zurzeit vorbereitet. Sie sind jedoch verpflichtet, über den genauen Zeitplan Stillschweigen zu wahren. Die Iscador AG als Herstellerin der Prüfmedikation wird jeweils unmittelbar mit jeder folgenden Veröffentlichung informiert und von den Autoren in einer Konferenz über die Ergebnisse unterrichtet werden. Es bleibt unser Anliegen, die neuen Ergebnisse jeweils zeitnah aufzuarbeiten und in vereinfachter Form allen Interessierten auf unserer Homepage zusammenfassend zur Verfügung zu stellen.

Quelle

- Die Originalpublikation ist auf [Deutsch](#) und [Englisch](#) frei verfügbar:
Wode K, Kienle GS, Björ O, et al. Mistletoe extract in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (MISTRAL). Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 347–54. DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0080
- Ein Kurzinterview zur Studie finden Sie hier:
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/239602/3-Fragen-an-Kathrin-Wode>

Weitere Literatur

(1) Tröger W, Galun D, Reif M, et al. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. Eur J Cancer 2013;49:3788-3797. [DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.043](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.043)

(2) Tröger W, Galun D, Reif M, et al. Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2014;111:493-502. [DOI: 10.3238/arztebl.2014.0493](https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0493)

(3) Mansky PJ, Wallerstedt DB, Sannes TS, et al. NCCAM/NCI phase 1 study of mistletoe extract and gemcitabine in patients with advanced solid tumors. Evid Based Complement Alternat Med 2011; ID964592. DOI: 10.1155/2013/964592

(4) Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM: Recent developments in palliative chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreas cancer. World Journal of Gastroenterology 2010, 16:673-682.

“In the palliative setting, gemcitabine (Gem) has been a standard treatment for advanced pancreatic cancer since it was shown a decade ago to result in a superior clinical benefit response and survival compared with bolus 5-fluorouracil.”

Koeppler H, Duru M, Grundheber M, Heymanns J, Jacobs G, Pandorf A, Rendenbach B, Schimke J, Weide R: Palliative treatment of advanced pancreatic carcinoma in community-based oncology group practices. *J Support Oncol* 2004, 2:159-163.

"The median survival of patients receiving cytotoxic treatment (mainly gemcitabine) was 42 weeks, and the median survival of patients receiving best supportive care was 21 weeks."

Kokoska ER, Stapleton DR, Virgo KS, Johnson FE, Wade TP: Quality of life measurements do not support palliative pancreatic cancer treatments. *Int J Oncol* 1998, 13:1323-1329.

"Patients receiving combined chemo- and radiation therapies, whether given as adjuvant or primary treatment, had significantly longer mean survival duration."

Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W: Duktales Pankreaskarzinom: Chirurgische Therapie, pathologische Aufarbeitung des Präparats, neoadjuvante, adjuvante und palliative Therapie. *Dtsch Arztebl International* 2014, 111(22):396-402.

„Beim metastasierten beziehungsweise lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden (EG A, LOE 1a), da diese das Überleben der Patienten verlängert und die Lebensqualität verbessert.“

Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18):2607-15. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2551. PMID: 17577041

"There was a significant survival benefit for chemotherapy over best supportive care and gemcitabine combinations over gemcitabine alone. This supports the use of gemcitabine-based combination chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer."

Sullivan KM, Kozuch PS: Chemotherapy and other supportive modalities in the palliative setting for pancreatic cancer. *Cancer J* 2012, 18:633-641.

"The multi-agent cytotoxic chemotherapy regimen FOLFIRINOX (...) has significantly improved survival compared with gemcitabine alone (...)."