

Der achtfache Weg – Bericht von einem ungewöhnlichen Symposium

Die Mistel in der Tumorthherapie
– 8. Mistel-Symposium, 9.–11. November 2023

Rainer Stange

Das Symposium „Die Mistel in der Tumorthherapie – Grundlagenforschung und Klinik“, in der Szene kurz Mistel-Symposium genannt, ist die einzige olympische Disziplin in der Phytotherapie. Es findet seit 1995 alle vier Jahre statt. Dank dieses Rhythmus hat es seit dem siebten Symposium, das 2019 stattfand, als eine der wenigen Aktivitäten überhaupt keine Beschränkung durch die Coronapandemie erfahren. Das erste Mistel-Symposium tagte noch im „Wissenschaftlichen Kolloquienzentrum“ der Universität des Saarlandes in Homburg-Schwarzenacker, die folgenden sieben dann alle in der Europäischen Akademie Otzenhausen (EAO) in Nonnweiler, Saarland. Deren Gründung 1954 fußte auf dem Engagement im Rahmen der Volksabstimmung für das Saarstatut, das eine Europäisierung des Saarlandes auch als Sitz der künftigen europäischen Institutionen vorsah. Daraus wurde dann leider nicht sehr viel. Angeblich sei es auch der geografische Mittelpunkt der damaligen sechs Gründungsstaaten der späteren Europäischen Gemeinschaft (EG).

Das diesjährige 8. Mistel-Symposium war mit ca. 110 Personen wieder gut besucht. Sie kommen dem europäischen Geist des Hauses folgend ganz überwiegend aus der Schweiz und Deutschland, bereichert um einige, auch referierende Teilnehmer aus den Niederlanden, Belgien, Italien, Süd-Korea, Brasilien und den USA, für die eine Simultanübersetzung vorhanden war. Zusammen



Lebhafte Diskussionen sind ein wichtiges Element der Mistel-Symposien.

Bild: © Renate Schweigert

stellten sie 54 Beiträge vor, 34 als Vortrag und 20 als Poster. Sämtliche Abstrakte sind in einem Sonderheft veröffentlicht und frei herunterladbar [1]. Die ausführlichen Beiträge werden im Laufe des Jahres 2024 unter dem Titel „Die Mistel in der Tumorthherapie 6: Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung“ als Buch im KVC Verlag, Essen, veröffentlicht.

Traditionell finden überwiegend wissenschaftlich mit der Mistel Beschäftigte, ferner Vertreter der Kliniken überwiegend aus der Anthroposophischen Medizin den Weg in den kleinen Ort im Saarland, wo sich vor über 2.000 Jahren ein Zentrum der keltischen Hunsrück-Eifel-Kultur befand, wie der keltische Ringwall zeigt. Das Format ist traditionell zwei halbe und einen ganzen Tag gefüllt mit Original- und Übersichtsbeiträgen sowie einer Podiumsdiskussion. Durch für alle Teilnehmer gemeinsame Verpflegung in der Akademie entsteht in der kurzen Zeit eine sehr lebhaft Kommunikation. Diesmal konnten erstmalig am Freitagnachmittag und -abend Externe hybrid an einem breiter angelegtem Vortragsprogramm als eine Art Einführung in die Misteltherapie teilnehmen. Präsenz- wie Onlineteilnahme waren kostenfrei dank des großzügigen Engagements einiger Sponsoren und des unermülichen Einsatzes des Nestors der Mistel-Symposia, Dr. rer. nat. Rainer Scheer. Unterstützt wird er traditionell von Vertretern mehrerer wissenschaftlicher Gesellschaften als inhaltlich verantwortliches Gremium und Herausgeber des Abstraktheftes wie des Kongressbandes, darunter der Gesellschaft Anthroposophischer Ärztinnen und Ärzte in Deutschland (GAÄD), der Gesellschaft für Arzneipflanzen- und Naturstoff-Forschung (GA), der Gesellschaft für Phytotherapie (GPT) und dem Zentralverband der Ärzte für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin (ZAEN).

In der Kürze enthält der vorliegende Bericht zwangsläufig nur die aus Sicht des Autors wichtigen Züge, die der wissenschaftliche Diskurs insbesondere seit dem letzten Mistel-Symposium 2019 eingenommen hat.

Immuntherapeutika

Die wohl einschneidendste Entwicklung in der internistischen Onkologie seitdem stellt zweifellos das Vordringen der Immuntherapeutika dar. Die Vertreter der Misteltherapie haben hierauf sehr schnell reagiert, da es zu prüfen galt, ob nach jahrzehntelanger Forschung zur genauen Beschreibung der erwünschten immunologischen Wirkungen hier Interferenzen vorliegen könnten.

In zwei Beiträgen wurden erste Beobachtungsdaten präsentiert, nach denen sich weder Hinweise auf eine schlechtere Verträglichkeit noch eine Wirkungsabschwächung einer Erstlinien-Monotherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab finden, wenn gleichzeitig eine Misteltherapie gegeben wird.

PHOENIX-3 ist eine Beobachtungsstudie aus dem Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin, in der bislang 43 Patienten mit primär inoperablem, metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom aufgenommen wurden. Diese werden bezüglich Verträglichkeit des Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab sowie des onkologischen Kurzzeitverlaufs mit Patienten aus der großen KEYNOTE-024-Studie verglichen. Bei einer medianen Behandlungsdauer von sechs Monaten ergaben sich keine Unterschiede in wichtigen Verträglichkeitsparametern sowie der Lebensqualität, allenfalls eine leichte Tendenz zugunsten der Misteltherapierten (Abstrakt 22).



Während der Posterpräsentation:
v.l.n.r. Dr. Michael Schink, PD Dr. Friedemann Schad.

Bild: © Rainer Scheer



Während der Podiumsdiskussion: von links. Dr. Christian Grah, Dr. Marion Debus, Dr. Stefan Hiller, Prof. Dr. Harald Matthes, Prof. Dr. Reinhild Klein, PD Dr. Friedemann Schäd. Bild: © Renate Schweigert

In der Brustkrebstherapie sind darüber hinaus inzwischen weitere Immuntherapeutika wie PARP- und CDK4/6-Hemmer gebräuchlich, häufig in Kombinationen mit Herceptin, Tyrosinkinase- oder mTOR-Hemmern. Eine ähnliche Beobachtungsstudie aus Havelhöhe vergleicht nichtrandomisiert 160 Kontroll- mit 82 Mistel-Brustkrebspatientinnen (Helixor, Wirtsbaum und Dosierung wurden nicht genannt). Jede erhält mindestens eine Immuntherapie. Auch hier wurde nur eine vorläufige Analyse mitgeteilt, nach der sich keine negativen Folgen durch die Misteltherapie ergeben hätten (Abstrakt 23).

Auch eine Podiumsdiskussion widmete sich diesem Thema, wobei man sich völlig klar war, dass hier sorgfältige weitere Beobachtungen erfolgen müssten. Es wurde aber auch gesagt, dass in der konventionellen Onkologie offenbar keine Bedenken bestünden, mehrere Immuntherapeutika mit z.T. recht unterschiedlichen Ansätzen zu kombinieren. Auch angesichts der raschen Zulassung weiterer Immuntherapeutika könnten Fragen wie Änderungen der Verträglichkeit und/oder der Wirksamkeit durch eine parallele Misteltherapie künftig immer weniger in sorgfältig geplanten, möglichst randomisierten Einzelstudien, sondern eher in der Erfassung möglichst vieler Einzelfälle mit geeigneten Datenerhebungen beantwortet werden. Diesen sog. Real World Data werde künftig wesentlich mehr Bedeutung bekommen.

Klinische Studien und Reviews

Als eine der wichtigsten klinischen Studien stellte eine südkoreanische Gruppe um Chang Moo Kang eine retrospektiv kontrollierte Studie bei Pankreaskarzinom vor. Von 604 operierten Patienten erhielten 113 nach nicht genannten Auswahlkriterien ab OP durchgängig 0,02 mg Abnaviscum Fraxini dreimal wöchentlich s.c. Aus dem restlichen Kollektiv wurde eine Kontrollgruppe aus 113

Patienten mithilfe des Propensity Score Matching (PSM) gebildet. Nach einem Jahr ergab sich für das Gesamtüberleben kein Unterschied zwischen den Gruppen. In einigen Untergruppen war das krankheitsfreie Überleben (disease free survival DFS) zugunsten der Misteltherapie verlängert, und zwar wenn initial eine Risikosituation, ein Stadium I oder II oder kein Lymphknotenbefall vorlagen. Im Verlauf waren für beide Gruppen alle Behandlungen freigestellt. Vorteile für Mistelpatienten bezüglich DFS ergaben sich auch, wenn keine Chemotherapie, insbesondere mit dem Folforinox-Schema gegeben werden musste (Abstrakt 24).

Wilfried Tröger, Arlesheim, gab einen Überblick über sämtliche systematische Reviews und Metaanalysen zur Misteltherapie des Krebses aus den letzten 14 Jahren. Diese hatten 165 Studien in 18 Reviews und 7 Metaanalysen beschrieben. 13.807 Mistel- standen 17.005 Kontrollpatienten gegenüber. Es wurden insgesamt 132 Gruppenvergleiche angestellt. Die häufigsten Studien bezüglich Organmanifestation war in 39 Fällen Brust-, bzw. 10 Lungen-, bzw. 10 Ovarial-, bzw. 8 Pankreas-Krebs. 11 Reviews stellten zusammenfassend einen Gewinn an Lebensqualität bei guter Verträglichkeit fest. Allerdings gab es auch erhebliche methodologische Schwächen, wenn die Reviews mit den gängigen Instrumenten Amstar 2 bzw. ROBIS beurteilt wurden. Dies galt selbst für COCHRANE-Reviews sowie einen HTA-Bericht (health technology assessment mit genau definiertem Vorgehen) (Abstrakt 20).

Präklinische Forschung

Einige pharmazeutische Mistelhersteller suchen auch nach günstigeren galenischen Darreichungsformen. In einem experimentellen Präparat sind Mistellektine (ML) in Nanopartikel eingebettet. Aus verschiedenen Gründen zieht man hier die Hüllbildung aus Heparin statt dem üblichen Polyethylenglykol (PGE) vor. Gero Leneweit,



Prof. Harald Matthes, Berlin (li.) moderiert Prof. Matthias Rostock, Hamburg (re.). Bild: © Rainer Scheer



Blick ins Auditorium. Bild: © Renate Schweigert

Niefern-Öschelbronn, konnte zeigen, dass sich so ML 1 intrazellulär in Standardlinien sowohl des Kolonkarzinoms wie des Glioblastoms besser einschleusen lässt (Abstrakts 11 und 37).

Matthias Melzig, Berlin, analysiert seit geraumer Zeit Mikro-RNA (miRNA) als bislang kaum beachtete, möglicherweise aber bioaktive Moleküle aus medizinischen Pflanzen. In Mistel hat er bislang 29 verschiedene mit Längen zwischen 19 und 22 Nukleotiden identifiziert. Unklar ist, inwieweit miRNA artspezifisch sind. Er untersuchte 6 miRNA aus Mistel im Vergleich zu 3, die in vielen Pflanzen vorkommen. Val-miR218 61 aus Mistel interagiert mit wesentlichen Zielstrukturen wie der DNA selbst und der DNA-Replikation in mehreren Tumorzelllinien, u.a. Sarkom. miRNA ist somit möglicherweise eine weitere zu berücksichtigende bioaktive Substanzgruppe (Abstrakt 12).

Sascha Markowitsch, Mainz, untersucht in vitro Wirkungen auf urologische Tumorzelllinien, insbesondere Nierenzell- und Prostata-Ca., mit Iscucin® Mistelpräparaten (WALA Heilmittel GmbH, Bad Boll) der 4 Wirtsbäume Linde, Pappel, Weide und Weißdorn (tiliae, populi, salicis und crataegi). Er verdünnt diese in Reihen zwischen 1:8.000 bis 1: 800.000 der Urtinktur und kann Effekt bis 1:160.00 nachweisen. Die Nierenzell-Carcinom-Linie CAki-1 786 zeigte Apoptose, Integrinexpression und CD44-Expression. Wässrige Mistellösungen schneiden besser ab als alkoholische (Abstrakt 13).

Vertreter der Misteltherapie betrachten diese nicht nur mit den Methoden der EBM, sondern auch mit assoziativen Elementen: Johannes Wilkens, Bad Steben, verfolgt seit vielen Jahren mögliche Einordnungen der insgesamt bislang genutzten Misteln von 13 Wirtsbäumen in das Meridiansystem der Traditionellen Chinesischen Medizin (Abstrakt 8). Ziel ist immer eine auf den individuellen Patienten in Wahl des Wirtsbaumes wie der Dosis optimal abgestimmte Therapie als Basis für Misteltherapie.

Veterinärmedizin

Auch hierzu wird bei den Symposien regelmäßig referiert. Das wird Humanmediziner überraschen. Es besteht hier jedoch die relativ ungewöhnliche Situation, aus der Therapie bei Haustieren Erkenntnisse zu gewinnen, die auf die Humanmedizin übertragbar sein könnten.

Anke Beermann, Frick, Schweiz, von den international angesiedelten Forschungsinstituten für biologischen Landbau (FiBL), behandelt das mit einer Prävalenz von 12% bei dreijährigen Pferden sehr häufige,

meist multipel auftretende equine Sarkoid als semimaligen Tumor regelhaft mit subkutaner Misteltherapie. Eine früher bereits vorgestellte placebokontrollierte Studie legt den Nutzen dieser Therapie nahe, bei der bis 41% der Pferde nach einem Jahr eine partielle oder komplette Remission im Vergleich zu 14% offenbar Spontanremissionen in der Kontrollgruppe aufwiesen [2]. Jedoch ist eine dreimal wöchentliche subkutane Therapie über mehrere Monate u.a. sehr personalaufwendig. Sie prüfte deshalb die in der Humanmedizin nahezu ausgeschlossene Hypothese, ob eine perorale Therapie als Futterbeimengung hier ähnlich wirksam sein könne (Abstrakt 25). In der doppelt geblindeten, dreiarmligen Studie mit insgesamt 45 randomisierten Pferden (einzeln privat gehalten, 5–12 Jahre alt) wurde die perorale mit der 3-mal wöchentlichen s.c.-Gabe bzw. Placebo über 28 Wochen im Double-Dummy-Ansatz recht aufwendig verglichen. 328 Sarkoide konnten ausgewertet werden. Komplette Remissionen wiesen aus jeweils 15 pro Gruppe unter oraler Therapie 4 Pferde bzw. unter s.c.-Therapie 3 bzw. unter Placebo 2 auf. Beide Applikationsrouten erwiesen sich als gut verträglich, die Autorin empfiehlt aufgrund des etwas besseren Ergebnisses bei wesentlich leichter Handhabung die perorale. Dieses sehr erstaunliche Ergebnis kann schon aufgrund der unterschiedlichen gastrointestinalen Verhältnisse zwischen Pferd und Mensch, aber auch der speziellen Tumorbilogie des bei Menschen sehr seltenen Sarkoids nicht ohne Weiteres auf die Tumorthherapie beim Menschen übertragen werden, sollte aber zu entsprechender Forschung anregen.

Zusammenfassung

Das 8. Mistel-Symposium präsentierte wieder eine Fülle von Neuigkeiten. Insbesondere angesichts der immer mehr Bedeutung einnehmenden onkologischen Immuntherapeutika scheint für die Misteltherapie weiterhin ein fester Platz. Überzeugende Studien, die eine Verbesserung üblicher Parameter der onkolo-



Während der Posterpräsentation: von links PD Dr. Friedemann Schad, Dr. Shiao Li Oei, Prof. Dr. Uwe Pfüller.
Bild: © Rainer Scheer

gischen Prognose bis hin zum Gesamtüberleben unter hiesigen Therapiestandards sichern könnten, fehlen weiterhin. So wünschenswert sie wären, stellen sie für eine Zusatztherapie in Zeiten sehr rascher Einführung neuer Immuntherapeutika immer weniger eine Begründbarkeit dar oder sind in Leitlinien einzubringen. Die konventionelle Primärtherapie bei der Veröffentlichung einer solchen vielleicht auf 10 Jahre ausgelegten Mistel-Studie hat sich dann bereits entscheidend geändert. Insofern bleiben Fragen des Zugewinns an Lebensqualität und Verträglichkeit der konventionellen Therapien für die Mehrzahl der onkologischen Situationen vorherrschend.

Der für manchen etwas ungewohnte vierjährige Rhythmus scheint sehr erfolgreich zu sein – in diesem Zeitraum werden genügend neue Forschungsergebnisse für ein zweitägiges Symposium

gewonnen und präsentiert. Vortragende und Teilnehmer haben sich gut darauf eingestellt. Bei diesem Symposium wurde zum ersten Mal der Freitagnachmittag und -abend hybrid angeboten, wo man sich bewusst auf eine Darstellung gesicherten Wissens und Vorgehens konzentrierte. Die Veranstalter empfanden dieses Experiment als gelungen und möchten es wiederholen.



Autor

Dr. med. Rainer Stange

Facharzt für Innere Medizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin und
Immanuel Krankenhaus Berlin.

Abteilung Naturheilkunde

Königstr. 63

14109 Berlin

E-Mail: rainer.stange@immanuelalbertinen.de

Literatur

- [1] Mistletoe in tumour therapy: Basic research and clinical practice. 8th Mistletoe Symposium 9–11 November 2023 Nonnweiler-Otzenhausen, Germany. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*, Vol 29, Supplement 1, 2023. <https://doi.org/10.1089/jicm.2023.29117.abstracts>
- [2] Christen-Clottu O, Klocke P, Burger D et al. Treatment of clinically diagnosed equine sarcoid with a mistletoe extract (*Viscum album austriacus*). *J Vet Intern Med* 2010; 24(6): 1483–1489

Weitere Informationen: www.mistelsymposium.de



Vertreter der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Organisatoren des 8. Mistelsymposiums (von links):

Prof. Dr. André-Michael Beer (Hattingen), PD Dr. Gero Leneweit (Niefern-Öschelbronn), Prof. Dr. Harald Matthes (Berlin), Prof. Dr. Reinhild Klein (Tübingen), Dr. Rainer Scheer (Niefern-Öschelbronn), Dr. Rainer Stange (Berlin), Prof. Dr. Wolfgang Kreis (Hemhofen), Dr. Günther Spahn (Mainz).

Bild: © Renate Schweigert