

## **Tiermedizinische Publikationen in COMPLEMENTARY MEDICINE RESEARCH**

Michael Walkenhorst

Forschungsinstitut für biologischen Landbau (FiBL), Frick, Schweiz

Die vorliegende Ausgabe 6/2017 der COMPLEMENTARY MEDICINE RESEARCH (CMR) ist aus meiner Sicht ein erfreuliches Novum: Zum Ende des 24. Jahrgangs der Zeitschrift hat es die Tiermedizin erstmalig auf die Titelseite eines Schwerpunkthefts geschafft. Diese Tatsache zeigt deutlich, dass die CMR auch für die Veröffentlichung von tiermedizinischen Forschungsergebnissen offen ist.

Wissenschaftliche Publikationen auf der Basis qualitativ hochwertig konzipierter, offen und nachvollziehbar dokumentierter und korrekt analysierter Studien sind auch für komplementärmedizinische Therapieverfahren in der Tiermedizin eine Grundlage für evidenzbasiertes Handeln in der tierärztlichen Praxis. Sie sind ein ganz wesentlicher Schlüssel zur breiteren Anerkennung komplementärmedizinischer Therapieverfahren in der Tiermedizin. Methodisch müssen sich solche Studien mit veterinärmedizinischen Publikationen zu vergleichbaren Indikationen messen lassen. Selbstverständlich können das nicht immer doppelt verblindete, randomisierte, placebokontrollierte Versuchsdesigns sein. Insbesondere für praxisnahe klinische Studien mit «Companion Animals» (das sind, abgesehen von den Labortieren, alle Tiere, die nach ihrem Ableben nicht auf unseren Tellern landen) ist das ähnlich aufwändig wie in der Humanmedizin, vielleicht sogar noch komplizierter, gilt es doch, nicht nur eine, sondern gleich zwei Ebenen der Compliance zu überwinden: die des Tiers und die des Tierbesitzers. Auf der anderen Seite sind im Vergleich zur Humanmedizin die Budgets für tiermedizinische Studien um Potenzen geringer, und mit Studien zu einer Tierart – nehmen wir als Beispiel einmal den Hund – ist die Arbeit in der Veterinärmedizin ja noch lange nicht getan. Je nach Indikation warten noch Katze, Pferd, Schwein, Kaninchen, Schaf, Ziege und Rind, um nur die wichtigsten Tiere zu nennen. Andererseits lassen sich in der Nutztiermedizin manchmal innerhalb kürzester Zeit Fallzahlen generieren, von denen der humanmedizinische Kliniker nicht einmal zu träumen wagt. In der Humanmedizin ist bereits die Zwillingforschung eine riesige Herausforderung, in der Schweinemedizin wäre «Zwölflingsforschung» problemlos möglich. Die methodischen Messlatten für klinische Versuche werden in der Tiermedizin also auch weiterhin wesentlich stärker variieren als in der Humanmedizin, und manchmal ist ein Tierarzt auch einfach schon froh, wenn es wenigstens einen Kollegen auf der Welt gibt, der schon einmal einem Afrikanischen Elefantenbullen einen erkrankten Stoßzahn operativ entfernt und dies auch publiziert hat. Hierfür braucht es Peer-Review- und mit den üblichen Suchmaschinen auffindbare Journals, die offen für tiermedizinische Versuchsdesigns sind. An diesen herrscht grundsätzlich auch kein Mangel. Verbinden sich jedoch komplementärmedizinische Therapiemethoden mit tiermedizinischen Versuchsdesigns sind geeignete Journals rar. Die CMR ist ein solches Journal, und das ist gut so! Von der Interdisziplinarität profitieren Human- und Tiermedizin gleichermaßen, davon bin ich überzeugt.

Die CMR ist nicht nur eine anerkannte wissenschaftliche Zeitschrift, sondern auch das offizielle Vereinsorgan der Schweizerischen Medizinischen Gesellschaft für Phytotherapie (SMGP), die seit nunmehr 10 Jahren eine veterinärmedizinische Sektion, die SMGPvet, hat. Dies hat den Anteil tierärztlicher Leserinnen und Leser stetig wachsen lassen – ein Grund mehr für einen tiermedizinischen Themenschwerpunkt. Auch der «Journal Club» und der «Abstract Service» dieser Ausgabe richten sich an tierinteressierte Menschen, und, um das Ganze «rund» zu machen, stammt selbst das Titelbild aus der Kamera eines mit Leidenschaft und großem Können fotografierenden Tierarztes.

Ich habe die Hoffnung, dass es neben den Tierärztinnen und Tierärzten in der Leserschaft der CMR eine nennenswerte Fraktion weiterer tierinteressierter Leserinnen und Leser gibt, wobei sich diese Hoffnung auf Zahlen stützt: In Deutschland leben rund 5 Millionen Hunde, und mehr als 10 Millionen Menschen leben in einem Haushalt mit (mindestens einem) Hund [1]. In der Schweiz sind es gut 520 000 Hunde, und in 13% der Haushalte lebt ein Hund [2]. Maligne Neoplasien gehören zu den häufigsten Erkrankungen und Todesursachen des Hundes [3], womit wir bei der therapeutischen Seite dieses Themenschwerpunkts angekommen wären.

### **(Mindestens) 100 Jahre Mistel in der Tumorthherapie**

Als Rudolf Steiner vor ziemlich genau 101 Jahren am 31. Dezember 1916 anregte, die Mistel in der Tumorthherapie einzusetzen, dachte er sicher nicht an die Therapie tumorkrankter Tiere. Dieses Datum gilt als «Geburtsstunde» der Misteltherapie in der Onkologie, auch wenn einiges dafür spricht, dass Steiner diesen Gedanken schon einige Jahre länger hegte [4]. Seit 1917 setzte Ita Wegmann Mistelextrakte in der Therapie tumorkrankter Menschen ein [4]. 1916 waren sowohl das Wissen um die Tumorbiologie als auch das Wissen über die Inhaltsstoffe der Mistel verglichen mit heute gering. Wie also kam Steiner auf diese Idee? Jeder Geburt geht eine Trächtigkeit (Entschuldigung, ... Schwangerschaft) voraus, und die dauerte vermutlich wesentlich länger, als die Mistel unterdessen in der Tumorthherapie eingesetzt wird. Bereits aus der keltischen und altgriechischen Medizin sind topische und orale Behandlungen mit Mistelzubereitungen für verschiedene Indikationen bekannt [5, 6]. Dass dieser Tage wohl wieder in vielen Wohnungen die Mistel als Weihnachtsschmuck dient – auch bei Ihnen?, – geht zurück auf zahlreiche Mythen, die sich seit der frühen Menschheitsgeschichte um diese äußerst außergewöhnliche Pflanze ranken. Die Mistel fällt auf, gerade in diesen Wintertagen, in denen die Bäume unbelaubt sind ... und wem ist bei einem reich mit Misteln bewachsenen Apfelbaum nicht auch schon einmal die Assoziation «Krebs» gekommen? Die Initiative, Mistelextrakte als subkutan zu injizierendes Therapeutikum bei Tumoren einzusetzen, bleibt jedoch unbestritten der Verdienst von Rudolf Steiner und Ita Wegmann, den Begründern der anthroposophischen Medizin.

In den gut 100 Jahren, die seither vergangen sind, ist das Wissen rund um die Entstehung, Entwicklung und Therapie von Tumorerkrankungen exponentiell gewachsen, Lösungsstrategien hingegen

leider nicht mit gleicher Geschwindigkeit. Auch das Wissen um die Zusammensetzung von Mistelextrakten und deren In-vitro- und In-vivo-Wirkungen hat massiv zugenommen. Mittlerweile liegen Ergebnisse zu 18 klinisch-humanmedizinischen Studien mit insgesamt rund 6800 Patienten basierend auf der Anwendung von 5 Handelspräparaten vor [5]. In der Humanmedizin werden Mistelpräparate in der Regel adjuvant zu anderen Therapien angewendet. Diese Präparate zeichnen sich durch ein erfreulich geringes Nebenwirkungsprofil aus [5]. Peer-Review-Publikationen zu klinischen Versuchen hinsichtlich der Anwendung der Mistel bei tumorkranken Tieren fehlen jedoch bis auf wenige Ausnahmen [7].

### **Tumorerkrankungen beim Tier**

In den vergangenen 100 Jahren hat sich auch das Verhältnis zwischen Menschen und Tieren zumindest in Teilen der Welt dramatisch verändert. Wir differenzieren unsere Zuneigung zum Tier äußerst stark. Unterscheiden lassen sich 3 «Zuneigungsgruppen»:

#### *Nutztiere*

Nutztieren begegnen weite Teile der Bevölkerung Mitteleuropas (zumindest, hinsichtlich des Kaufverhaltens) mit Gleichgültigkeit. Der sich hier am Horizont abzeichnende Silberstreif eines wachsenden Bewusstseins der Konsumenten für den Weg des Tiers von der Geburt bis zum Tellerrand ist noch weit davon entfernt, ein Sonnenaufgang zu werden, stimmt aber zumindest hoffnungsfroh. Tumorerkrankungen kommen in der Nutztiermedizin lediglich als seltener Zufallsbefund vor. Betroffene Tiere werden unmittelbar geschlachtet und gegessen oder getötet und entsorgt. Ein Therapieversuch ist für den Besitzer rein aus ökonomischen Gründen in-diskutabel. Nutztiere werden ohnehin nicht alt.

#### *«Companion Animals»*

«Companion Animals» wird eine große, nicht selten übertriebene (und diese Tiere mithin auch überfordernde) Zuneigung entgegengebracht. Diese Tiere werden alt. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für die Entwicklung von Tumoren deutlich an, und folglich sind Tumorerkrankungen eine häufige Diagnose in der Kleintierpraxis [3]. Eine Tumorerkrankung dieser Tiere ist für die Besitzer emotional stark belastend. Viele sind bereit, alles zu unternehmen, um das Leben ihres Tiers zu verlängern. Therapeutisch können nahezu alle Register gezogen werden, die auch der Humanmedizin zur Verfügung stehen: Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie. Gerade die Chemotherapie bei Heimtieren ist kritisch zu sehen, handelt es sich hierbei doch oft um hochtoxische und karzinogene Medikamente [8]. Ob und in welchem Maße das ein Risiko für den Tierbesitzer darstellt, ist kaum bekannt, sollte jedoch dringend genauer abgeschätzt werden. Gerade tumorkranke Hunde und Katzen dürften eine besondere Zuneigung genießen. Sie dürfen «ihrem» Menschen körperlich deutlich näher kommen als zuvor. Sie erhalten Extrastreicheleinheiten von Erwachsenen, aber sicher auch von Kindern (!). Hinzu kommt, dass über die Ausscheidungen der behandelten Tiere Chemotherapeu-

tika überwiegend unkontrolliert in die Umwelt gelangen. Und wie steht es mit der Evidenz? Eine kürzlich erschienene systematische Übersichtsarbeit [9] machte für die Jahre 2008–2014 insgesamt 168 wissenschaftliche Publikationen zu prospektiven Studien zur Tumorthherapie bei «Companion Animals» aus. Hunde stellten mit 142 Studien die am häufigsten untersuchte Tierart dar. Die Chemotherapie war mit 115 Studien die am häufigsten untersuchte Therapiemethode vor operativen (27 Studien) und radiotherapeutischen (20 Studien) Verfahren. 140 Studien umfassten entweder keine (127 Studien) oder lediglich eine nicht randomisiert zugeteilte Kontrollgruppe (13 Studien). Im Median waren in die Studien 25 Tiere eingeschlossen. In der Humanmedizin ist die Erfassung der Lebensqualität bei Tumorthherapie-Studien unerlässlich, in der Tiermedizin steckt dieser wichtige Parameter zur Einstufung der Sinnhaftigkeit einer Tumorthherapie noch absolut in den Kinderschuhen [10].

Zwei Publikationen in dieser Ausgabe der CMR erweitern die Evidenz zur Mistelextrakt-basierten Tumorthherapie beim Hund: Zum einen handelt es sich um eine monozentrische Untersuchung mit prospektiver Studien- und retrospektiver Kontrollgruppe zur adjuvanten Misteltherapie nach operativer Entfernung von malignen Mammatumoren, der häufigsten Tumordiagnose bei Hündinnen [11]. In dieser Studie wurde bei der prospektiven Studiengruppe auch die Lebensqualität erfasst. Die zweite Studie, eine retrospektive monozentrische Studie mit Kontrollgruppe, befasste sich mit einer deutlich selteneren, aber im Vergleich zu Mammatumoren erheblich maligneren Tumorerkrankung des Hundes: dem oralen malignen Melanom [12]. Hier kommt die Misteltherapie in der Tiermedizin normalerweise adjuvant zur Strahlentherapie zum Einsatz.

Vielleicht sind diese Artikel auch für Humanmediziner lesenswert, werden doch spontan beim Hund auftretende Tumoren immer wieder (wenn auch kontrovers) als «Modell» für humane Tumorerkrankungen diskutiert [13]. Zudem ist in der Tiermedizin an der Tagesordnung, was in der Humanmedizin selten bis undenkbar ist, nämlich der ausdrückliche Wunsch des Tierbesitzers (mithin nach operativer Entfernung des Tumors), auf weitere Therapien zu verzichten. Für eine Misteltherapie sind diese Tierbesitzer häufig dennoch offen.

#### *Labortiere*

Und dann gibt es noch eine weitere Gruppe von Tieren in menschlicher Obhut (und dies sind, gemessen an der Zahl der Individuen, nicht wenige): die Labortiere – zur überwiegenden Mehrheit Mäuse und Ratten. Man beachte: Leben diese sozial äußerst kompetenten Kulturfolger des Menschen nicht im Labor, gelten sie als Schädlinge sondergleichen und werden mit drastischen Mitteln bekämpft. Vielleicht erleichtert ja diese Geringschätzung die Akzeptanz des Laborlebens dieser beiden Spezies. Die Ironie ihres Schicksals: Neben Hund und Katze würde sich grade das Rudeltier Ratte hervorragend als «Companion Animal» eignen. Für Hamster und Kaninchen hingegen (ganz zu schweigen von all den in viel zu kleinen Käfigen gehaltenen Wellensittichen und Kanarienvögeln) bedeutet das Leben in Kinderzimmern normalerweise eine Qual. Aber zurück zu den Labortieren: Hier gibt es als

Resultat gezielter und sehr erfolgreicher Züchtung Linien, die mit großer Sicherheit und Regelmäßigkeit Tumoren spontan entwickeln, bei denen sich Tumoren durch Chemikalien induzieren lassen oder die eine Transplantation von Tumorgewebe tolerieren. Sie dienen als Modelltiere für die Tumorbiologie und die präklinische Tumortheraieforschung. Man mag das verteufeln oder für eine herausragende Errungenschaft der modernen medizinischen Forschung halten. Aber selbst wenn der Nutzen solcher Studien nicht unumstritten ist [13]: Fakt ist, dass derzeit die rechtlichen Rahmenbedingungen solche Versuche schlicht unumgänglich machen und dass überwiegend diese Art von Forschung Erkenntnisse über grundsätzliche Wirkmechanismen ermöglicht.

In der Humanmedizin wird die Mistel in der Regel adjuvant beispielsweise zur Chemotherapie eingesetzt – mit der Folge einer besseren Verträglichkeit der letzteren. Aber warum ist das so? Die dritte Publikation in dieser Ausgabe der CMR zum Einsatz der Mistel beim Tier ist – anhand eines Laborversuchs mit Ratten – ein Beitrag zur Aufklärung der Wirkmechanismen der Nebenwirkungsreduktion einer durch den chemotherapeutischen Wirkstoff Methotrexat induzierten Nierenschädigung [14].

### **Vom Umgang mit dem Leiden tumorkranker Tiere**

Beim Menschen löst die Diagnose «Krebs» ganz unabhängig von der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Symptomatik in den allermeisten Fällen unmittelbar ein dramatisches Leiden aus. Das Bewusstsein für den damit potenziell erheblich näher rückenden Tod und die zuvor erwarteten drastischen Schmerzen und weiteren Einschränkungen der Lebensqualität bewirken Angst, Trauer und Verzweiflung. Dass die Behandlung dieses massiven psychischen Leidens vermehrt Einzug in die moderne humanmedizinische Tumorthherapie gehalten hat, ist, neben der Misteltherapie, auch dem ganzheitlichen Ansatz der anthroposophischen Medizin zu verdanken.

Haben Tiere ein Bewusstsein dafür, dass ihr Leben tödlich endet und dass ihr Leben zeitlich begrenzt ist, und haben sie Angst vor dieser Zukunft? Angst dürften Tiere mit großer Sicherheit haben, Stress in akut bedrohlichen Situationen ist auch anhand physiologischer Parameter messbar. Bei Tieren ist Angst aber immer situativ und von akuten Wahrnehmungen bestimmt – sie kann sowohl durch äußere Umstände als auch durch innere Wahrnehmungen wie beispielsweise diffuse Schmerzen hervorgerufen werden. Mit allergrößter Sicherheit löst aber die tierärztliche Diagnose einer Tumorerkrankung in einem Tier keinen Stress aus (ein sich auf die Diagnose hin änderndes Verhalten «seines» Menschen wahrscheinlich schon), darin haben es die Tiere ausnahmsweise besser als wir Menschen. Einem Tier ist überdies schwer vermittelbar, dass es zunächst einmal über lange Zeit schwere therapiebedingte Leiden akzeptieren soll, um möglicherweise ein verlängertes Leben zu haben. Dies muss dringend in die Entscheidungsfindung zu therapeutischen Maßnahmen bei Tieren einbezogen werden. In der Therapie von Tieren hat somit die palliative Tumorthherapie eine noch wesentlich höhere Bedeutung als in der Humanmedizin. Hierzu seien (fast) zum Schluss noch 2 Originalzitate angeführt. In

der bereits erwähnten aktuellen Übersichtsarbeit zur Dokumentation von Nebenwirkungen in prospektiven klinischen Studien zum Einsatz der Chemotherapie bei «Companion Animals» kam Giuffrida [9] – nachdem sie zeigen konnte, dass in den meisten Studien Nebenwirkungen nur unzureichend dokumentiert und diskutiert wurden – zu folgendem Schluss: «When adverse events are not adequately surveyed or transparently reported in trial publications, investigators, clinicians, and other stakeholders can overestimate the benefits of a treatment relative to its harms.» Lawrence et

al. [13] trafen in einer weiteren aktuellen vergleichenden Übersichtsarbeit zur Chemotherapie in der Veterinär- und Humanonkologie folgende konklusive Aussage: «At least for the foreseeable future, for the veterinary oncologist, and irrespective of apparent differences in tumor responses across species, the focus for veterinary patients such as the dog is maintaining or improving an excellent quality-of-life, as perceived by the owner and/or attending veterinary clinician.» Die Misteltherapie könnte, nicht zuletzt aufgrund ihrer guten Verträglichkeit, hierzu einen Beitrag leisten.

## Literatur

- 1 Ohr R, Zeddies G: Ökonomische Gesamtbetrachtung der Hundehaltung in Deutschland, 2006. [www.uni-goettingen.de/de/64098.html](http://www.uni-goettingen.de/de/64098.html) (letzter Abruf 7. Dezember 2017).
- 2 <https://de.statista.com/themen/3748/haustiere-in-der-schweiz> (letzter Abruf 5. Dezember 2017).
- 3 Fleming JM, Creevy KE, Promislow DE: Mortality in north american dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. *J Vet Intern Med* 2011;25:187–198.
- 4 Lev E, Ephraim M, Ben-Arye E: European and Oriental mistletoe: from mythology to contemporary integrative cancer care. *Eur J Integr Med* 2011;3:e133–e137.
- 5 Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R: Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases: a systematic review. *Forsch Komplementmed* 2009;16:217–226.
- 6 Müller-Jahncke W-D, Friedrich C: Geschichte der Pharmazie, Bd. 2. Eschborn, Govi, 2005.
- 7 Christen-Clottu O, Klocke P, Burger D, et al: Treatment of clinically diagnosed equine sarcoid with a mistletoe extract (*Viscum album austriacum*). *J Vet Intern Med* 2010;24:1483–1489.
- 8 Jost M, Rüegger M, Liechti B, Gutzwiller A: Sicherer Umgang mit Zytostatika, ed 8. Suva, 2011. [https://www.suva.ch/-/media/produkte/dokumente/2/d/0/21388-1-2869\\_18\\_d\\_original\\_de\\_21388-d-pdf.pdf?lang=de-CH](https://www.suva.ch/-/media/produkte/dokumente/2/d/0/21388-1-2869_18_d_original_de_21388-d-pdf.pdf?lang=de-CH) (letzter Abruf 30. Oktober 2017).
- 9 Giuffrida MA: A systematic review of adverse event reporting in companion animal clinical trials evaluating cancer treatment. *J Am Vet Med Assoc* 2016;249:1079–1087.
- 10 Vøls KK, Heden MA, Kristensen AT, Sandoe P: Quality of life assessment in dogs and cats receiving chemotherapy – a review of current methods. *Vet Comp Oncol* 2017;15:684–691.
- 11 Biegel U, Stratmann N, Knauf Y, et al: Postoperative adjuvante Therapie mit einem Mistelextrakt (*Viscum album ssp. album*) bei Hündinnen mit Mammatumoren. *Complement Med Res* 2017;24:DOI: 10.1159/000485228.
- 12 von Bodungen U, Ruess K, Reif M, Biegel U: Kombinierte Anwendung von Strahlentherapie und adjuvanter Therapie mit einem Mistelextrakt (*Viscum album L.*) zur Behandlung des oralen malignen Melanoms beim Hund: Eine retrospektive Studie. *Complement Med Res* 2017;24:DOI: 10.1159/000485743.
- 13 Lawrence J, Cameron D, Argyle D: Species differences in tumour responses to cancer chemotherapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370:20140233.
- 14 Sakalli Çetin E, Tetiker H, İlhan Çelik Ö, et al: Methotrexate-induced nephrotoxicity in rats: protective effect of mistletoe (*Viscum album L.*) extract. *Complement Med Res* 2017;24:DOI: 10.1159/000468984.