Die Misteltherapie in der Behandlung von Patienten mit einer Krebserkrankung

Hintergrund

Patientinnen und Patienten mit einer Tumorerkrankung suchen zu einem sehr großen Teil neben ihrer konventionellen Behandlung nach zusätzlichen komplementärmedizinischen Therapieoptionen. Weltweit sind dies gemäß einer Metaanalyse der 152 Studien, die in den letzten nahezu 50 Jahren zu dieser Fragestellung durchgeführt worden sind, zwischen 40 % und 50 %. Dabei hat sich die Quote seit den 1970er-Jahren von 25 % auf heute über 50 % deutlich gesteigert. Die für Deutschland erhobenen Daten liegen dabei im Durchschnitt dieser Untersuchung [1].

Im Rahmen des von der Deutschen Krebshilfe geförderten Projektprogramms „Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON)“ [2] wurde in einem Schwerpunktprojekt die Evaluation einer therapeutischen Beratung an knapp 2000 Krebspatienten und ihren Angehörigen durchgeführt. Das Therapieverfahren, das am häufigsten nachgefragt worden war, stellte die Misteltherapie dar. Im gesamten deutschen Sprachraum – also neben Deutschland auch in der Schweiz und in Österreich – ist das Interesse an der Mistel, insbesondere auf Patientenseite, erheblich. In der Schweiz ist die Misteltherapie, durchgeführt von Ärzten, eine Leistung der obligatorischen Grundversicherung. Die gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland tragen die Kosten für die ärztlich verordneten Mistelpräparate derzeit in der Palliativsituation. In der adjuvanten Situation kann auch hier bei schlechter Ver-

träglichkeit der antitumoralen Therapie die Kostenerstattung einer begleitenden Misteltherapie beantragt werden.

Angesichts des hohen Interesses auf Patientenseite und der immer wieder erstaunlich kontroversen und oft sehr emotional geführten Diskussionen zur Misteltherapie auf der Seite der Verordner sollen im folgenden Text die relevanten Daten aus wissenschaftlichen Untersuchungen zu *Viscum album* L. thematisiert werden. Dabei werden zunächst die Botanik und Geschichte der Anwendung der Mistel bei malignen Erkrankungen zusammengefasst. Nach Vorstellung der verschiedenen im deutschen Sprachraum zugelassenen Präparate erfolgen eine kurze Darstellung der präklinischen Daten sowie eine dezidierte Darstellung der Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit aus Studien und systematischen Reviews gefolgt von Daten zu unerwünschten Wirkungen, möglichen Interaktionen und zu erwartenden Therapiekosten. Die Diskussion kritischer Aspekte erfolgt jeweils im direkten Kontext. Der Text endet mit einem kurzen zusammenfassenden Fazit.

Die Mistel als Heilpflanze

Die weißbeerige Mistel (*Viscum album* L.) wächst hauptsächlich in Mitteleuropa zwischen Südkandinavien und Nordafrika sowie nach Osten hin bis Zentralasien. Sie ist ein Hemiparasit, der auf Laubbäumen (u. a. Pappeln, Weiden, Apfelbäumen, Eichen) und Nadelbäumen (Tannen und Kiefern) wächst. Charakteristisch sind neben den immergrünen Blättern die weißen Beeren,

die die weiblichen Pflanzen im Winter ausbilden.

Mistelzubereitungen werden mutmaßlich seit Jahrhunderten in verschiedenen Behandlungssituationen eingesetzt. Erstmalige Erwähnung fand im Jahr 1543 die Anwendung bei „Geschwülsten“ in Form eines äußerlich anzuwendenden Breies aus Blättern und Beeren im New Kreutterbuch von Leonhart Fuchs. Die heute gebräuchliche Anwendung als Injektionspräparat bei Patienten mit einer Tumorerkrankung geht auf erstmalige Anregungen von Rudolf Steiner, dem Begründer der Anthroposophie, vor über 100 Jahren zurück, die von der Ärztin Ita Wegmann gemeinsam mit einem Zürcher Apotheker 1917 aufgegriffen wurden und in die Herstellung des ersten Mistelpräparates Iscar mündeten, das 1926 in ein heute noch erhältliches Mistelpräparat der anthroposophischen Therapierichtung umbenannt worden war. Kurze Zeit darauf folgte der erste phytotherapeutische Mistelextrakt, mit dem bereits in den 1930er-Jahren erste präklinische Untersuchungen an Krebszelllinien im Labor durchgeführt worden waren.

Mistelpräparate

Es stehen heute eine Reihe unterschiedlich hergestellter Präparate aus der weißbeerigen Mistel (*Viscum album* L.) zur therapeutischen Anwendung zur Verfügung, die mit unterschiedlichen Extraktionsmethoden hergestellt werden und die jeweils in unterschiedlichen Konzentrationsstufen vorliegen. Je nach Herstellungsweise werden dabei grund-

sätzlich Präparate der phytotherapeutischen und der anthroposophischen Therapierichtung (Schwerpunkte der derzeit verfügbaren Präparate) unterschieden. Auch die Präparate der anthroposophischen Hersteller unterscheiden sich z. T. erheblich in Inhaltsstoffmuster und Herstellungsprozess. Für eine klinisch-wissenschaftliche Beurteilung erscheint es aus pragmatischen Gesichtspunkten dennoch notwendig und sinnvoll, die verschiedenen Präparate und ihre medizinische Anwendung zusammenzufassen und nicht jedes Mistelpräparat und jede Mistelkonzentration gesondert zu beurteilen. Dementsprechend lässt sich unter dem Begriff „Misteltherapie“ die therapeutische Verwendung von parenteralen Fertigarzneimitteln aus der Mistel (*Viscum album* L.) definieren. So können Studienergebnisse zur Verträglichkeit und Wirksamkeit, die mit unterschiedlichen Präparaten und unterschiedlichen Vorgehensweisen erhoben wurden, zusammengefasst und gemeinsam analysiert werden, auch wenn die Aussagekraft von Zusammenfassungen vor diesem Hintergrund selbstverständlich eingeschränkt sein muss. Im Einzelfall kann auf einzelne Präparate Bezug genommen werden.

Inhaltsstoffe und Wirkungen

Die verschiedenen Mistelextrakte sind komplexe Vielstoffgemische (Vielstoffgemische als Wirkstoff). Die Inhaltsstoffe, die heute als im Vordergrund stehend angesehen werden, sind u. a. Mistellektine, Viscotoxine, Lipide, Aminosäuren, Oligo- und Polysaccharide. Eine große Anzahl präklinischer Untersuchungen zeigen teils für Stofffraktionen, teils für Gesamtextrakte u. a. zytotoxische, apoptoseinduzierende (Form des programmierten Zelltods) und immunmodulatorische Wirkungen [3–5].

Die gemäß breit angelegten präklinischen Forschungsergebnissen essenziellen Inhaltsstoffe Lektine und Viscotoxine sind in den als zugelassene Arzneimittel vorliegenden Extrakten in sehr unterschiedlichen Konzentrationen enthalten. In erster Linie verantwortlich dafür sind der jeweils verwandte Wirtsbaum sowie der jeweilige Erntezeitpunkt der

für die Extrakterstellung verwandten Pflanzen. So enthalten auf Laubbäumen wachsende Misteln einen höheren Anteil an Mistellektinen und Viscotoxinen mit einem Maximum bei der Eschenmistel, während der Gehalt in Kiefern- und Tannenmisteln erheblich niedriger liegt. Je nach Erntezeitpunkt enthalten Mistelextrakte mehr Viscotoxine (mit einem Peak im Sommer) bzw. mehr Mistellektine (mit einem Peak im Winter; [6, 7]). Um diese Schwankungen auszugleichen, werden bei anthroposophisch hergestellten Mistelpräparaten Extrakte aus Sommer- und Winterernten gemischt – teilweise erfolgt auch eine Mischung aus vier im Verlauf des Jahres erfolgenden Ernten. Dieses Vorgehen geht bereits auf die ursprünglichen Empfehlungen Rudolf Steiners zurück, die somit zu einer Zeit erfolgt sind, als dieses analytische Wissen noch gar nicht vorgelegen hat. In diesem Zusammenhang muss auch die in der anthroposophischen Medizin erfolgende unterschiedliche Verwendung von Zubereitungen aus den Misteln verschiedener Wirtsbäume angesehen werden.

Wirksamkeit: Klinik, klinische Studien und systematische Reviews

In den ersten Fallberichten beschrieb Ita Wegmann bereits 1921 Effekte der ersten Behandlungen mit der Misteltherapie auf die Lebensqualität von Krebspatienten, auch wenn der Begriff in der Onkologie erst sehr viel später geprägt worden ist. Sie berichtete, „eine Besserung des subjektiven Befindens tritt immer ein“, der Schlaf werde positiv beeinflusst, die Müdigkeit gehe zurück und es könne eine Reduktion der Schmerzen erreicht werden. Auch berichtete sie über Patienten mit Gewichtsverlust bei fortgeschrittener Erkrankung, deren Appetit sich unter der Behandlung besserte und somit einem weiteren Fortschreiten des Gewichtsverlustes entgegengewirkt werden konnte [8]. Erste retrospektive Studien und sogenannte Kollektivberichte zur Misteltherapie bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen stammen aus den 1940er-, 1950er- und 1960er-Jahren des letzten Jahrhunderts [4]. In den 1980er-Jahren erschienen Publikationen über erste ran-

domisierte Therapiestudien und in den 1990er- und 2000er-Jahren wurden hierzu erste systematische Übersichtsarbeiten verfasst mit sehr heterogener Beurteilung [9, 10].

Ein Review für die Cochrane Collaboration fasste im Jahr 2008 die Ergebnisse der 21 dafür entsprechend der Regularien aufgenommenen prospektiv randomisierten Therapiestudien ($n = 3484$ Patienten) wie folgt zusammen [11]: Grundsätzlich wurde die methodische Qualität bei vielen Studien bemängelt. 12 Studien hatten die Arzneimittelsicherheit überprüft und kamen zu dem Ergebnis, dass die untersuchten Präparate eine gute Verträglichkeit aufweisen. 13 Studien hatten einen möglichen Effekt des jeweils verwandten Mistelpräparates auf die Überlebenszeit untersucht, 6 davon mit positivem Resultat. In 7 dieser 13 Studien wurde kein signifikanter Effekt auf die Überlebenszeit gefunden. Dabei zeigte die Studie von Kleeberg et al. mit höherer methodischer Qualität, dass eine adjuvante subkutan (s.c.) verabreichte Misteltherapie beim kurativ operierten malignen Melanom Stadium II (>3 mm Tumordicke nach Breslow, entsprechend Hochrisikoeinschätzung) und Stadium III keinen therapeutischen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben hat [12]. Die Studie von Steuer-Vogt et al. ergab, dass die adjuvante s.c. verabreichte Misteltherapie mit einem mittlerweile vom Markt genommenen Mistelextrakt (normiert auf den Gehalt von 70 ng Mistellektin I) keinen therapeutischen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren hat [13].

In 16 der 21 eingeschlossenen Studien wurden mögliche Effekte der verabreichten Mistelextrakte auf die Lebensqualität der Patienten, auf psychologische Parameter, Symptomskalen, die körperliche Leistungsfähigkeit und/oder auf Nebenwirkungen der Chemo- oder Strahlentherapie untersucht. In insgesamt 14 dieser 16 Studien werden Ergebnisse beschrieben, die zumindest in einem der jeweils untersuchten Zielparameter einen besseren Verlauf in der Mistelextraktgruppe gegenüber der Kontrolle zeigen. 2 dieser Studien wiesen mit einem Jadad-Score mit jeweils 4 von 5 möglichen Punkten eine höhere methodische Qua-

lität auf [14, 15]. Die Autoren dieser beiden Studien hatten in der ersten Studie die Wirksamkeit eines auf seinen Mistellektin-I-Gehalt normierten Mistelextraktes in drei unterschiedlichen Dosierungen auf Faktoren der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen während einer adjuvanten Chemotherapie untersucht [14]. Unter zweimal wöchentlicher s.c. Applikation der mittleren Dosierung mit einem auf 15 ng Mistellektin I normierten Mistelextrakt war die Lebensqualität unter der adjuvant verabreichten Chemotherapie (CMF-Schema) signifikant besser gegenüber Placebo. Das Ergebnis wurde in einer placebokontrollierten Folgestudie reproduziert und damit bestätigt [15].

In den Folgejahren wurden weitere randomisierte kontrollierte Studien mit Tumorpatienten sowie auch systematische Übersichtsarbeiten veröffentlicht. Die methodische Qualität hat sich bei den neueren Studien verbessert. Ein Teil der Studien ist jedoch häufig noch klein. Weiterhin ist eine – immer wieder, gerade in den Studien zur Lebensqualität geforderte – Placebokontrolle aufgrund der nahezu regelhaft bei höherer Dosierung auftretenden Lokalreaktion an der Injektionsstelle kaum möglich, was eine Verblindung nahezu unmöglich macht (Ausnahme: niedrigdosierte phytotherapeutische Mistlepräparate; [16]). Bei den systematischen Reviews bestanden z. T. sehr unterschiedliche Aufnahmekriterien; so klammert ein aktueller Review z. B. ältere Studiendaten, die vor 1994 erhoben worden waren, aus [17, 18]. Andere systematische Reviews der Zwischenzeit bezogen sich nur auf Teilaspekte [19, 20]. Lediglich Melzer et al. [21] und Kienle et al. [22] bemühten sich um eine Darstellung des Gesamtbildes und schlossen dabei u. a. auch sogenannte Retrospektivstudien mit ein, bei denen Daten von definierten Patientengruppen aus Karteien und Krankenblättern in standardisierte Erhebungsbögen übertragen und miteinander verglichen werden. Die Aussagekraft solcher Studien wird kontrovers diskutiert. Beide Arbeitsgruppen kamen zu dem Schluss, dass eine positive Beeinflussung der Lebensqualität durch die Mistletherapie nachvollziehbar sei.

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:535–540 <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03122-x>
© Der/die Autor(en) 2020

M. Rostock

Die Mistletherapie in der Behandlung von Patienten mit einer Krebserkrankung

Zusammenfassung

Die Mistel (*Viscum album* L.) ist im deutschen Sprachraum nach wie vor die Heilpflanze, die bei Patienten mit einer Krebserkrankung am häufigsten verordnet wird. Der Impuls dazu geht vielfach vom Patienten selbst aus und fordert vom Behandler eine fundierte Berücksichtigung im Beratungsgespräch. Mistelextrakte stehen im deutschen Sprachraum als zugelassene Arzneimittel zur Verfügung (basierend auf den Monografien der Kommissionen C und E beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte). Die Behandlungskosten werden in der Schweiz regelhaft und in Deutschland in der palliativen Erkrankungssituation von den gesetzlichen Krankenversicherungen getragen. In der adjuvanten Therapiesituation kann auch in Deutschland bei Bedarf eine Kostenübernahme durch den behandelnden Arzt beantragt werden. Das Inhaltsstoffspektrum umfasst u. a. Mistellektine, Viscotoxine, Flavonoide, Aminosäuren, Polysaccharide und Membranlipide. In präklinischen Untersuchungen wurden

u. a. zytotoxische, apoptoseinduzierende und immunmodulatorische Wirkungen gezeigt. Ein großer Teil der aktuell vorliegenden klinischen Studien weist auf eine supportive Wirksamkeit von Mistelextrakten bei tumorranken Menschen hin, wenngleich die methodische Qualität dieser Studien z. T. kontrovers diskutiert wird. In Bezug auf eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit bei bestehender Tumorerkrankung ist die klinische Datenlage inkonsistent. Die Daten zur Beeinflussung der Lebensqualität der Patienten sowie der Verträglichkeit einer antitumoralen Behandlung werden positiver bewertet. Angesichts des hohen Bedarfs auf Patientenseite und zunehmender Evidenz durch klinische Studien sollten sowohl die Verordnungsmöglichkeiten aufrechterhalten werden als auch die wissenschaftliche Evaluation fortgeführt werden.

Schlüsselwörter

Mistel · Mistletherapie · *Viscum album* L. · Krebs

Mistletoe in the treatment of cancer patients

Abstract

Mistletoe (*Viscum album* L.) continues to be the medical herb prescribed most frequently for cancer patients in German-speaking countries. Demand for this therapy often comes from patients themselves and requires careful consideration by the attending physician during consultation. In German-speaking countries, mistletoe extracts are available as approved drugs (based on monographs of the commissions C and E of the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices). In Switzerland, treatment costs are generally covered by statutory health insurance. In Germany, coverage is limited to palliative care. In adjuvant cases, treating physicians can request coverage by the health insurance if patients suffer from side effects due to the antitumoral treatment. The spectrum of *Viscum album* extract includes mistletoe lectin I; II, and III, viscotoxins, flavonoids, amino acids, polysaccharides, and

membrane lipids. Preclinical studies have demonstrated cytotoxic, apoptosis-inducing, and immunomodulatory effects. Many clinical studies indicate a supportive efficacy of mistletoe extracts in tumor patients, even though methodological quality is discussed controversially in many cases. Clinical data regarding effects on survival of patients is inconsistent; effects concerning quality of life as well as the tolerability of antitumoral treatments are evaluated more positively. In view of the high demand on the patient side and increasing scientific evidence, the general conditions for prescriptions should continue as well as the ongoing scientific evaluation.

Keywords

Mistletoe · Mistletoe therapy · *Viscum album* L. · Cancer

Zu den neueren randomisierten Therapiestudien gehören u. a. zwei Studien mit Mistelextrakten der anthroposophischen Therapierichtung in der Begleitbehandlung der zeitgemäß adjuvant chemotherapeutisch behandelten Patientinnen mit einem Mammakarzinom, die zu vergleichbaren Ergebnissen bzgl. ihrer Wirksamkeit auf die Lebensqualität geführt haben wie die beiden im Cochrane-Review ausgewerteten und ob ihrer methodischen Qualität hervorgehobenen Doppelblindstudien von Semiglasov et al. [23–25].

Zudem hatte eine randomisierte Therapiestudie aus Belgrad mit Pankreaskarzinompatienten in weit fortgeschrittener palliativer Therapiesituation unter subkutaner Misteltherapie bei Best Supportive Care (bestmöglicher Begleitbehandlung) gegenüber alleiniger Best Supportive Care einen signifikant positiven Effekt auf das mediane Überleben und auf die mittels Fragebogen EORTC-QLQ-C30 der European Organization for Research and Treatment of Cancer bestimmte Lebensqualität gezeigt [26, 27]. Aktuell wird am Karolinska-Institut in Stockholm mit einer großen randomisierten Phase-III-Studie beim fortgeschrittenen Pankreas-Ca ein Folgeprojekt mit einem Mistelpräparat versus Placebokontrolle durchgeführt.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe kleinerer klinischer Studien mit Ergebnissen bei unterschiedlichen Krankheitsbildern u. a. zum Osteosarkom, zum Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) und zum Magenkarzinom, die es wünschenswert erscheinen lassen, solchen Fragestellungen weiter nachzugehen [28–30].

Interessant ist zudem der zytotoxische Effekt, der experimentell in der Präklinik bei direktem Kontakt zwischen Mistelextrakt und Tumorzelle gezeigt worden ist. In der Klinik entspräche dies am ehesten der intratumoralen, intrapleurale und auch intravesikalen Applikation. Diese Applikationsformen liegen ebenso wie die Infusion außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung [31], es liegen aber wissenschaftliche Daten aus klinischen Studien vor [32–35]. Die intravesikale Instillation von Mistelextrakt mit dem Ziel der Rezidivprophylaxe beim oberflächli-

chen Harnblasenkarzinom hatte in ersten Untersuchungen vergleichbare Effekte zur üblicherweise mit dem Immunmodulator BCG (Bacillus Calmette-Guérin) oder dem Zytostatikum Mitomycin erfolgenden Instillationstherapie gezeigt [34] und wird daher z. Zt. in einer multizentrischen deutschlandweiten Phase-III-Studie untersucht [36].

Unerwünschte Wirkungen

Nach der subkutanen Injektion von Mistelextrakten können in Abhängigkeit von der erfolgten Dosierung sowie der individuellen Reaktion des Patienten eine leichte Temperaturerhöhung sowie Gliederschmerzen und ein Abgeschlagenheitsgefühl, zumeist innerhalb von 24 h auftreten. Diese Effekte normalisieren sich in der Regel innerhalb von 24–48 h. Solche Reaktionen werden i. Allg. als unerwünschte Wirkungen registriert. Allerdings kann ein gewisses Ausmaß solcher Reaktionen auch als Hinweis auf mögliche immunmodulierende Wirkungen gedeutet werden. Insofern können diese Reaktionen auch als „erwünscht“ angesehen werden. In sehr seltenen Einzelfällen, insbesondere bei hohen Dosierungen nach rascher Dosissteigerung, können sowohl lokale als auch generalisierte allergische Reaktionen bis zur Anaphylaxie beobachtet werden.

Gelegentlich wird die Sorge angeführt, dass Mistelextrakte möglicherweise auch Tumorzellen in ihrem Wachstum anregen könnten. Dieser Gedanke geht primär zurück auf ältere experimentelle Forschungsergebnisse einer bestimmten Arbeitsgruppe, die mit isoliertem Mistel-ektin in der präklinischen Anwendung in Einzelfällen eine gewisse Wachstumsstimulation von einzelnen Tumorzelllinien beobachtet hatte [37]. Die daraufhin vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) initiierte weiterführende Erforschung dieser Fragestellung hatte aber für sämtliche untersuchten Gesamtextrakte der Mistel in keinem einzigen Fall wachstumsstimulierende Effekte auf Tumorzelllinien ergeben [38, 39].

Interaktionen

Die Ergebnisse einiger weniger hierzu bisher durchgeführter Untersuchungen weisen darauf hin, dass Mistelextrakte kein oder nur ein geringes Risiko für klinische Interaktionen aufweisen. Es handelt sich dabei vorwiegend um präklinische Studien [40–46]. Eine erste Phase-I-Studie zeigte für ein Mistelpräparat am Patienten, dass die Pharmakokinetik des Zytostatikums Gemcitabin bei paralleler Anwendung von hohen Dosierungen bis zu 250 mg Mistelextrakt nicht beeinflusst wurde [47].

Die kombinierte Anwendung von Mistelextrakten zusammen mit immunologisch aktiven Checkpoint-Inhibitoren ist bisher nur in einer sehr kleinen Untersuchung betrachtet worden, sodass eine Verträglichkeit der gemeinsamen Anwendung nicht abschließend bewertet werden kann [48, 49].

Kosten

Die Kosten belaufen sich bei zweimal wöchentlich s.c. Injektion – in Abhängigkeit davon, welches Mistelpräparat zur Anwendung kommt und je nachdem, ob das notwendige Injektionsmaterial dazu und etwaige Therapiepausen abgerechnet werden – auf ca. 100 € im Monat.

Wie oben beschrieben, werden die Kosten in der Schweiz grundsätzlich von der gesetzlichen Grundversicherung getragen. In Deutschland erfolgt die regelhafte Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen nur in der palliativen Erkrankungssituation. In der adjuvanten Therapiesituation ist eine Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenversicherungen ebenfalls möglich, muss aber vom behandelnden Arzt beantragt und begründet werden (z. B. mit dem Ziel, Nebenwirkungen der antitumoralen Behandlung wie etwa Fatiguebeschwerden zu verbessern). Eine trotz Bedarfs auf Patientenseite dennoch häufig nicht erfolgende Kostenübernahme in der adjuvanten Therapiesituation berücksichtigt die vorliegende Evidenz nicht wissenschaftlich angemessen.

Fazit

Es ist keine Frage, dass die Mistel auch heutzutage ihren außerordentlichen Stand in der komplementärmedizinischen Behandlung von Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung zu einem Teil ihrem Mythos verdankt. In den mittlerweile hundert Jahren ihrer Anwendung als Injektionspräparat bei dieser Indikation und insbesondere in den letzten 30 Jahren haben Qualität und Aussagekraft der klinisch-wissenschaftlichen Studien zugenommen, sodass heute auch – trotz aller kontroversen Diskussion und berechtigten Kritik – vom Vorliegen einer zunehmenden wissenschaftlichen Evidenz gesprochen werden kann.

Vor diesem Hintergrund darf vom Patienten erwartet werden, dass seitens des Behandlers die Misteltherapie in einer auf den Patienten und seine Bedürfnisse ausgerichteten Beratung adäquat thematisiert wird. Dabei sollte ein den patienteneigenen Vorstellungen und Zielen angemessenes Vorgehen entwickelt werden, das die Misteltherapie in die gesamthafte Planung der patientenbezogenen therapeutischen Maßnahmen einbezieht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Matthias Rostock

Hubertus Wald Tumorzentrum, Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
m.rostock@uke.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Rostock gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. In seinem Zuständigkeits- und Verantwortungsbereich wird eine viermal jährlich stattfindende Fortbildungsveranstaltung zur Komplementärmedizin in der Onkologie u. a. von einer mistelextraktproduzierenden Firma finanziell unterstützt.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz

veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M (2012) How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther* 11:187–203
2. Witt CM, Bartsch H-H, Güthlin C et al (2017) Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON). *Forum* 32:416–423
3. Nazaruk J, Orlikowski P (2016) Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album* L. *Nat Prod Res* 30:373–385
4. Kienle GS, Kiene H (2003) Die Mistel in der Onkologie: Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer, Stuttgart
5. Büssing A (2004) *Mistletoe: the genus viscum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam
6. Urech K, Jäggy C, Schaller G (2009) Räumliche und zeitliche Dynamik der Viscotoxin- und Mistel- lektinergehalte in der Mistel (*Viscum album* L.). In: Scheer R, Alban S, Becker H, Holzgrabe U, Kemper FH, Kreis W, Matthes H, Schilcher H (Hrsg) *Die Mistel in der Tumorthherapie 2; Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. KVC Verlag, Essen, S 67–78
7. Scheer R, Errenst M, Scheffler A (1995) Wirtsbaum- bedingte Unterschiede von Mistelpräparaten. *Dtsch Z Onkol* 27:143–149
8. Zeylman E (1987) Die ersten Krebsbehandlungen mit *Viscum album* – Ein Autoreferat von Ita Weg- mann (1921). *Beitr Erweit Heilkunst* 40:233–238
9. Kiene H (1989) Klinische Studien zur Misteltherapie karzinomatöser Erkrankungen. Eine Übersicht. *Therapeutikon* 3:347–353
10. Kleijnen J, Knipschild P (1994) Mistletoe treatment for cancer: review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1:255–260
11. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M (2008) Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003297.pub2>:CD003297
12. Kleeberg UR, Suciu S, Brocker EB et al (2004) Final results of the EORTC 18871/DKG 80–1 randomised phase III trial. rIFN- α 2b versus rIFN- γ versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness ≥ 3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 40:390–402
13. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P et al (2001) The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 37:23–31
14. Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehman W, Mengs U (2004) 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 Res* 24:1293–1302
15. Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, Mengs U (2006) 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 Res* 26:1519–1529
16. Rostock M, Huber R (2004) Randomized and double-blind studies—demands and reality as demonstrated by two examples of mistletoe research. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 11(Suppl 1):18–22
17. Freuding M, Keinki C, Micke O, Buentzel J, Huebner J (2019) Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: Part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol* 145:695–707
18. Freuding M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Huebner J (2019) Mistletoe in oncological treatment: a systematic review : Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 145:927–939
19. Ostermann T, Raak C, Büssing A (2009) Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscaidor): a systematic literature review. *BMC Cancer* 9:451
20. Büssing A, Raak C, Ostermann T (2012) Quality of life and related dimensions in cancer patients treated with mistletoe extract (iscaidor): a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012:219402
21. Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R (2009) Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review. *Forsch Komplementmed* 16:217–226
22. Kienle GS, Kiene H (2010) Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther* 9:142–157
23. Tröger W, Jezdic S, Zdravle Z, Tisma N, Hamre HJ, Matijasevic M (2009) 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* 3:35–45
24. Tröger W, Zdravle Z, Tisma N, Matijasevic M (2014) Additional therapy with a mistletoe product during adjuvant chemotherapy of breast cancer patients improves quality of life: an open randomized clinical pilot trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014:430518
25. Tröger W, Zdravle Z, Stankovic N, Matijasevic M (2012) Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with viscum album (L.) extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer* 6:173–180
26. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M (2013) *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised

- clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer* 49:3788–3797
27. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Miličević M (2014) Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 111:493–502
  28. Longhi A, Reif M, Mariani E, Ferrari S (2014) A randomized study on postrelapse disease-free survival with adjuvant mistletoe versus oral etoposide in osteosarcoma patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. <https://doi.org/10.1155/2014/210198>
  29. Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, Agbarya A, Dudnik E, Haim N (2013) Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study. *Eur J Cancer* 49:1058–1064
  30. Kim KC, Yook JH, Eisenbraun J, Kim BS, Huber R (2012) Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma—a randomized, controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 12:172
  31. Rostock M, Saller R (2005) Unkonventionelle Medikamente in der Krebstherapie. In: Unger C, Weis J (Hrsg) *Onkologie: Unkonventionelle und supportive Therapiestrategien*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
  32. Huber R, Schlodder D, Effertz C, Rieger S, Troger W (2017) Safety of intravenously applied mistletoe extract—results from a phase I dose escalation study in patients with advanced cancer. *BMC Complement Altern Med* 17:465
  33. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, Schad F (2015) Use and safety of Intratumoral application of European mistletoe (*Viscum album* L) preparations in oncology. *Integr Cancer Ther* 14:140–148
  34. Rose A, El-Leithy T, Vom Dorp F et al (2015) Mistletoe plant extract in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a phase Ib/IIa single group dose escalation study. *J Urol* 194:939–943
  35. Cho JS, Na KJ, Lee Y et al (2016) Chemical pleurodesis using mistletoe extraction (ABNOVAViscum((R)) injection) for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 22:20–26
  36. Rexer H, Auo GD (2016) Study for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a phase III efficacy trial for intravesical instillation of mistletoe extract in superficial bladder cancer (TIM)—AB 40/11 of the AUO. *Urologe A* 55:963–965
  37. Gabius HJ, Darro F, Rummelink M et al (2001) Evidence for stimulation of tumor proliferation in cell lines and histotypic cultures by clinically relevant low doses of the galactoside-binding mistletoe lectin, a component of proprietary extracts. *Cancer Invest* 19:114–126
  38. Burger AM, Mengs U, Kelter G, Schuler JB, Fiebig HH (2003) No evidence of stimulation of human tumor cell proliferation by a standardized aqueous mistletoe extract in vitro. *Anticancer Res* 23:3801–3806
  39. Maier G, Fiebig HH (2002) Absence of tumor growth stimulation in a panel of 16 human tumor cell lines by mistletoe extracts in vitro. *Anticancer Drugs* 13:373–379
  40. Doehmer J, Eisenbraun J (2012) Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album*) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *Phytother Res* 26:11–17
  41. Engdal S, Nilsen OG (2009) In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytother Res* 23:906–912
  42. Schink M, Dehus O (2017) Effects of mistletoe products on pharmacokinetic drug turnover by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *BMC Complement Altern Med* 17:521
  43. Weissenstein U, Kunz M, Urech K, Regueiro U, Baumgartner S (2016) Interaction of a standardized mistletoe (*Viscum album*) preparation with antitumor effects of Trastuzumab in vitro. *BMC Complement Altern Med* 16:271
  44. Weissenstein U, Kunz M, Urech K, Baumgartner S (2014) Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro. *BMC Complement Altern Med* 14:6
  45. Weissenstein U, Kunz M, Oufir M et al (2019) Absence of herb-drug interactions of mistletoe with the tamoxifen metabolite (E/Z)-endoxifen and cytochrome P450 3A4/5 and 2D6 in vitro. *BMC Complement Altern Med* 19:23
  46. Schad F, Axtner J, Kroz M, Matthes H, Steele ML (2018) Safety of combined treatment with monoclonal antibodies and viscum album L preparations. *Integr Cancer Ther* 17:41–51
  47. Mansky PJ, Wallerstedt DB, Sannes TS et al (2013) NCCAM/NCI phase 1 study of mistletoe extract and gemcitabine in patients with advanced solid tumors. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:964592
  48. Thronicke A, Steele ML, Grah C, Matthes B, Schad F (2017) Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and *Viscum album* L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. *BMC Complement Altern Med* 17:534
  49. Oei SL, Thronicke A, Schad F (2019) Mistletoe and immunomodulation: insights and implications for anticancer therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*. <https://doi.org/10.1155/2019/5893017>