

Mistelextrakte in der adjuvanten Tumorpatienten-Behandlung

PD Dr. med. Arndt Büssing, Krebsforschung Herdecke, Abteilung für angewandte Immunologie, Universität Witten/Herdecke, eMail: ArBuess@yahoo.de

Keywords: Mistel, *Viscum album*, Tumor, Patienten, Behandlung, Inhaltsstoffe, Indikationen, Wirkungen, Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Literatur

Gliederung

Zusammensetzung	1
Inhaltsstoffe	1
Herstellungsbedingte Besonderheiten	2
Indikationen	3
Behandlungsart und Kosten	3
Promotoren	4
Konzept und Theorie der Methode	4
Historische Verwendung	4
Behandlung von Tumorpatienten	4
Untersuchungen und Prüfungen	5
1) Zytotoxizität:	5
2) Immunmodulation	6
3) DNA-Stabilisierung	7
4) Lebensqualität	7
Wirksamkeit	8
Nebenwirkungen	9
Nebenwirkungen	9
Gegenanzeigen	9
Hypothesen	10
Zulassungen	11
Fazit und Bewertung	11
Literatur	11

Die Behandlung von Tumorpatienten mit Extrakten aus *Viscum album* L., der weißbeerigen Mistel, ist in Europa eine der am weitesten verbreiteten Form der komplementären Tumorthherapie. Von vielen Wissenschaftlern wurde auf die offensichtliche Diskrepanz zwischen der Popularität der Mistelextrakte in der Tumorbehandlung auf der einen Seite und ihrer Klassifikation als Behandlungsmodalität mit unbewiesener Wirksamkeit seitens der Schulmedizin hingewiesen. Nach wie vor bestehen Vorbehalte gegenüber dieser Form der adjuvanten Tumorthherapie. In diesem Beitrag sollen einige Grundlagen der Anwendung bei Tumorpatienten dargestellt werden.

Zusammensetzung

Inhaltsstoffe

In *Viscum album* lassen sich eine Vielzahl von Inhaltsstoffen nachweisen (Übersicht in Becker, 2000): Flavonoide (Homoeriodictiol, Sakuranetin und verschiedene Quercetinmethylether), Phenylpropanoide (Kaffeensäure, Sinapinsäure, Ferulasäure, Protocatechylsäure, Syringinsäure, Vanillinsäure, Anissäure, Gentsinsäure u.a.), Triterpene (β -Amyrin, β -Amyrinacetat, Betulinsäure, Oleanolsäure, Ursolsäure), Phytosterole (β -Sitosterol, Stigmasterol und ihre entsprechenden Glucoside), Cyclitole (Mannitol, myo-Inositol, Quebrachitol, Pinitol, Viscumitol), Polysaccharide (Methylester der 1 \rightarrow α 4 Galacturonsäure, Rhamnogalacturonane u.a.), Peptide (Viscotoxine, Viscumamid), Glykoproteine (an gal bindendes ML I [64,0 kDa], an gal/galNac bindendes ML II [62,2 kDa],

an galNac-bindendes ML III [56,2 kDa], an glcNac und Oligomere bindendes ViscalbcBA [10,8 kDa]).

Herstellungsbedingte Besonderheiten

Die im Handel befindlichen Mistelextrakte unterscheiden sich hinsichtlich Herstellungsweise, Zusammensetzung und Wirtsbaumvarietäten deutlich voneinander (Übersicht bei Büssing, 2000). Die phytotherapeutischen Hersteller verwenden Winter-Misteln (überwiegend von Pappeln), während die anthroposophischen Hersteller im Sommer und im Winter ernten und die Mistelsäfte anschließend in einem aufwendigen Mischverfahren mischen (Übersicht bei Büssing, 2000).

Für die Herstellung werden die frischen Blätter, Kurztriebe, Stängel und die Mistelbeeren, z.T. auch der Senker, verwendet. Das Mistelkraut wird (je nach Hersteller) entweder einer Fermentierung unterzogen (*Iscador*), ausgepresst¹ (*Abnoba*) oder es wird ein kaltwässriger Auszug erstellt (*Helixor*, *Isorel*). Die *Abnoba*-Präparate sind reich an Mistellektinen (ML), Viscotoxinen, Polysacchariden und Vesikel-bildenden Membranlipiden. *Helixor*- und *Isorel*-Präparate sind relativ reich an ML III, Poly- und Oligosacchariden, enthalten aber kaum Viscotoxine. *Iscador*-Präparate sind aufgrund der Fermentierung des Frischpflanzenmaterials, bei der es zur Komplexbildung der ML kommt, ML-ärmer, aber relativ Viscotoxin-reich.

Den unterschiedlichen Herstellern sind die jeweiligen Inhaltsstoffmuster und Konzentrationen definierter Leitsubstanzen bekannt, und sie werden aus Gründen der Qualitätskontrolle regelmäßig erfasst. Aufgrund ihrer besonderen Zulassung und der Anschauung, dass durch den Mischprozess von Sommer- und Wintersäften das eigentlich wirksame Medikament entsteht, wird jedoch nicht ein einzelner Inhaltsstoff in den Vordergrund gestellt, sondern eine stabile "Gesamt-Komposition". Dementsprechend sichern die anthroposophischen Hersteller die pharmazeutische Qualität ihrer Präparate überwiegend durch eine Prozesstandardisierung², so dass eine Überbewertung eines einzelnen Inhaltsstoffes ("Hauptwirksubstanz") entfällt. Es konnte bisher nicht gezeigt werden, dass durch die unterschiedlichen Verfahren der Standardisierung bzw. Normierungen besondere Vorteile bestimmter Präparate hinsichtlich ihrer Wirkungen und Wirksamkeit erzielt werden konnten.

Anders als die phytotherapeutisch orientierten Hersteller verarbeiten die anthroposophischen Mistelextrakt-Hersteller Mistelpräparate unterschiedlicher Wirtsbäume an, so dass sich hierdurch auch bei gleichem Herstellungsverfahren deutliche Inhaltsstoff-Unterschiede ergeben. Aus Gründen der pharmazeutischen Sorgfaltspflicht werden hier die Wirtsbäume deklariert. Auf Laubbäumen gewachsene Mistel weisen einen deutlich höheren ML I-Gehalt auf als z.B. Mistel von Kiefern und Tannen, die vorwiegend das galNac-bindende ML III enthalten. Apfelbaummisteln werden überwiegend zur Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs angewendet, Eichen- oder Kiefernmisteln eher für Tumoren der Männer. Die immer wieder beschriebenen Zuordnungen von Misteln definierter Wirtsbäume zu bestimmten Organsystemen sollten nicht als Anwendungs-*Richtlinie* verstanden werden, sondern als Anregung für eine individuelle Verwendung. Auch wenn sich bisher kein naturwissenschaftlich geführter Nachweis ergibt, dass die Misteln verschiedener Wirtsbäume eine besondere Affinität zu einem bestimmten Organsystem haben, so lassen sich die unterschiedlichen Wirkpotenzen der Mistelextrakte für die klinische Anwendung aber durchaus differenziert nutzen.

Die Wahl des Wirtsbaumes durch den Arzt ist jeweils eine individuelle Entscheidung, die die Anschau des jeweiligen Tumorprozesses, die besondere Lebenssituation des Kranken und die eigenen An- und Einsichten berücksichtigt. Dass es hier zu unterschiedlichen Zugängen kommen kann, stellt jedoch kein Hindernis dar, andere Annäherungen an die Misteltherapie gelten zu lassen. Für einen stark geschwächten Patienten würde man aus rationalen Erwägungen eher ein "mildes" Präparat empfehlen (z.B. *Abnobaviscum Pini*, *Helixor A*, *Iscador P*), eventuell sogar in potenziierter Form, während für kräftigere Patienten mit Tumor-

¹ Das Pflanzenmaterial wird unter Luftabschluß in gepufferter Lösung bis in den Bereich von Zellorganellen verkleinert und homogenisiert.

² *Iscador^R spezial* wird zusätzlich auf ML-Gehalt standardisiert.

Metastasierung eher "stärkere" Präparate zur Anwendung kommen würden (z.B. *Abnobaviscum Fraxini*, *Helixor P*, *Iscador Qu* bzw. M spezial).

Indikationen

Die Behandlung von Tumorpatienten mit Mistelextrakten richtet sich nach den Monographien der jeweiligen Kommissionen des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes. Folgende Indikationen wurden festgelegt:

- **Monographie der Kommission C (anthroposophische Medizin):** Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis. Dazu gehören: Bösartige und gutartige Geschwulstkrankheiten sowie bösartige Erkrankungen und begleitende Störungen der blutbildenden Organe; Anregung der Knochenmarkstätigkeit; Vorbeugung gegen Geschwulst-Rezidive; definierte Präcancerosen; chronische, grenzüberschreitende Erkrankungen, z.B. Morbus Crohn, chronische Gelenkerkrankungen.
- **Monographie der Kommission E (Phytotherapie):** Zur Segmenttherapie bei degenerativ entzündlichen Gelenkerkrankungen durch Auslösung cuti-visceraler Reflexe nach Setzen lokaler Entzündungen durch intracutane Injektionen. Zur Palliativtherapie im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren.

Behandlungsart und Kosten

Mistelextrakte sind überwiegend für eine subkutane Injektion zugelassen, lediglich das Lektinol^R hat in Deutschland auch eine Zulassung für die intravenöse Applikation. Von den Präparaten wird, in Abhängigkeit von der klinischen Situation des Patienten, 2-3x pro Woche eine Ampulle injiziert; in einigen Fällen kann auch die tägliche Injektion in Frage kommen (z.B. Cefalektin^R).

Präparat	Packungsgröße (N1)	Preis (Euro) ³
Abnobaviscum ^R	8 Amp. Verdünnungsstufe 2	46,21
	8 Amp. Verdünnungsstufe 3 bis 30	41,28
Cefalektin ^R	10 Amp.	35,74
Eurixor ^R	5 Amp.	33,80
Helixor ^R	8 Amp. 0,01 bis 20 mg (1 ml)	40,16
	8 Amp. 30 mg (1 ml)	43,05
	8 Amp. 50 mg (1 ml)	43,99
	8 Amp. 100 mg (2 ml)	59,46
Iscador ^R	7 Amp. 0,0001, 0,001, 0,01, 0,1, 10, 20 mg	37,75
Iscador ^R spezial	7 Amp. 5 mg	37,75
Iscucin ^R ¹	10 Amp. alle Verdünnungen	43,95
Isorel ^R ²	8 Amp. Stärke 1	30,53
	8 Amp. Stärke 6	31,88
	8 Amp. Stärke 12	32,82
	8 Amp. Stärke 24	33,71
	8 Amp. Stärke 36	34,60
	8 Amp. Stärke 60	38,19
Lektinol ^R	5 Amp.	42,82

Die Präparate der phytotherapeutischen Hersteller sind kursiv gesetzt. Die Wirtsbaum-Varietäten der anthroposophisch orientierten Hersteller sind in Büssing (2000) aufgeführt. Zu einigen Präparaten sind auch Serienpackungen mit ansteigenden Konzentrationen erhältlich, die hier aber nicht aufgeführt sind.

¹ Bald nur noch als registriertes Präparat ohne Indikation erhältlich.

² Zulassung in Österreich.

³ Preise gemäß Roter Liste 2002 (außer Iscucin^R und Isorel^R, die dort nicht aufgeführt sind)

Promotoren (anthroposophisch orientierte Hersteller)

Präparate	Vertriebe	Entwicklung/Gründung
Iscador ^R	Weleda AG Heilmittelbetriebe, Schwäbisch Gmünd	1917: Adolf Hauser und Ita Wegman (<i>Iscar</i>) 1935: Verein für Krebsforschung 1949: Institut Hiscia
Iscucin ^R	Wala Heilmittel GmbH, Eckwälden	1955: Dr. Karl Köller, Hannover 1978: Fa. Wala
Abnobaviscum ^R	Abnoba Heilmittel GmbH, Pforzheim	1966: Carl-Gustav-Carus Institut 1971: Fa. Abnoba
Helixor ^R	Helixor Heilmittel GmbH & Co., Rosenfeld	1971: Verein für Leukämie- u. Krebstherapie 1975: Fa. Helixor
Isorel ^R	Novipharm GmbH, A-Pörschach	1955: Fam. Weiss 1980: Fa. Novipharm

Konzept und Theorie der Methode

Historische Verwendung

Die Verwendung von Mistelextrakten in der Medizin hat eine lange Tradition (Übersicht bei Büssing, 2000). Schon im 4. Jh. v. Chr. wurden Misteln zur Behandlung der „Milzsucht“ und Menstruationsbeschwerden eingesetzt. Während des Mittelalters wurden die von dem römischen Historiker Gaius Plinius Secundus (23-79 n.Chr.) überlieferten Verwendungsmöglichkeiten von Eichenmistel (*Viscum e robore*) bei der Epilepsie, der Unfruchtbarkeit und bei Geschwüren kritiklos übernommen. Seit dem 16. Jahrhundert wurden außerdem Erkrankungen der Milz, Leber, Nieren und Wehenschmerzen mit Eichenmisteln behandelt. Während des 18. Jahrhunderts wurden Misteln vornehmlich bei „Herzschwäche“ und Ödemen eingesetzt. Diese Indikationen finden sich bis heute in der homöopathischen *Materia medica*. Von den Ärzten des ausgehenden 19. Jahrhunderts und beginnenden 20. Jahrhunderts wurde die Mistel als wirkungslose Volksmedizin abgelehnt. Das medizinische Interesse an der Mistel erwachte erneut zu Anfang des 20. Jh., als eine Blutdruck-senkende Wirkung bei oraler und subkutaner Applikation beschrieben wurde. Diese Wirkungen lassen sich auf Acetylcholin, Cholin und Viscotoxine zurückführen. Die Blutdruck-senkende Wirkung ist jedoch zu gering ausgeprägt, um von klinischer Relevanz zu sein.

Die Einführung der Mistel in der adjuvanten Behandlung von Tumorpatienten beruht auf geisteswissenschaftlichen Erkenntnissen Rudolf Steiners (1861-1925), und nicht, wie sonst üblich, auf Erkenntnisbildung durch erfahrungsgestützte Experimente. Die Ärztin Ita Wegman arbeitete bereits 1916 mit einem von ihm angeregten Mistelinjektionspräparat, das in der Folgezeit zunächst ausschließlich von anthroposophischen Ärzten angewendet wurde.

Behandlung von Tumorpatienten auf anthroposophischer Grundlage

Wenn sich Tumorzellen von der Regulation des Organismus emanzipiert haben, dann unterliegt nach anthroposophischer Vorstellung das übermäßige Zell-Wachstum nicht mehr der Kontrolle der Organisation des menschlichen Geistes ("Ich-Organisation" -> Steuerung) und der Organisation des empfindenden Seelischen ("Seelenleib" -> Regulation). Es kommt im Organismus zur Dominanz der das Wachsen repräsentierenden Organisation von spezifischen Lebenskräften ("Lebensleib" -> Funktion), die nicht mehr zurückgedrängt werden kann (Übersicht in Glöckler & Schürholz, 1996 und Fintelmann, 2002). Somit müssen am Ort der Tumorentwicklung "die aus dem Seelisch-Geistigen stammenden Ordnungs-, Differenzierungs- und Gestaltungskräfte so gelenkt werden, dass der emanzipierte Anteil von Lebens- und Stoffleib wieder in die Gesamtorganisation reintegriert wird" (Fintelmann, 1995). Da man für die Entwicklung der Mistelpflanze eine ähnliche Emanzipierungstendenz wie bei der Tumorentwicklung finden kann, die "Bildeprozesse" eines Tumors und der Mistel nach anthroposophischer Anschauung deutliche Parallelen aufweisen (Übersicht in Scheffler,

2002), wurde von Steiner insbesondere die Mistel zur Anregung der "Überwindungskräfte" im Körper empfohlen.

Stellt man sich einen Tumor als "Kälte-Verdichtung" vor, dann soll diese "Kälte" durch die "Wärme" der Mistel überwunden werden. Steiner spricht davon, dass ein Tumor nur dann aufzulösen sei, wenn es gelänge, "die Geschwulst mit einem Wärmemantel zu umhüllen", wenn durch die Mistelinjektion Fieber erzeugt wird.³ Die Lokalreaktion und der "Fieberzustand" sind eine immunologische Reaktion auf die Injektion von "Fremdmaterial", auf das der Körper reagieren muß. Der "Wärmemantel" ist mit einem peritumoralen (entzündlichen) Infiltrat zu vereinbaren - die immunkompetenten Zellen setzen sich mit den Tumorzellen auseinander. Die so eingebrachte "Wärme" der Mistel, die u.U auch zu einer Erhöhung der abendlichen Körpertemperatur führt, motiviert (bildlich gesprochen) den Patienten, sich sowohl mit dem Tumor als auch mit seiner Umgebung auseinanderzusetzen, er "erwärmt" sich auch wieder für sein soziales Umfeld. Die Misteltherapie ist allerdings noch weit davon entfernt, einmal das Chirurgenmesser in seiner Wirkung zu ersetzen.⁴

Eine konventionelle Behandlung des Tumorpatienten mittels operativer Entfernung des Tumors, einer Chemotherapie oder Bestrahlung ist nach wie vor die Basis der konventionellen onkologischen Therapie. Die Erwartung, dass die Misteltherapie für sich alleine einen Tumor zum Verschwinden bringt, ist unrealistisch. Die anthroposophische Misteltherapie ist zur konventionellen Therapie (in der Regel) keine Alternative, sondern kann ein unterstützender (und integrierender) *Baustein* in einem umfassenden Therapiekonzept sein, das berücksichtigt, dass ein Krebskranker auch nach operativer Entfernung seines Tumors immer noch eingebunden ist in die Lebenssituation, die dessen Entwicklung begünstigt hat. Zur Unterstützung des Patienten können dementsprechend zusätzliche Therapiemöglichkeiten zur Anwendung kommen (Übersicht bei Fintelmann, 2002), wie die Heileurythmie, die Kunsttherapie, unterstützende Arzneimittel, aber auch die Meditation, die Psychotherapie und die Seelsorge. Um einer anthroposophischen Tumorpatienten-Behandlung gerecht zu werden, müsste somit eigentlich ein therapeutisches *Konzept* im Einzelfall geprüft werden.

Untersuchungen und Prüfungen

Die oben genannten Hintergründe lassen sich auf einer streng naturwissenschaftlichen Ebene wiederfinden:

1) Zytotoxizität:

Mistelextrakte übermitteln in Tumorzellen Apoptose-induzierende Signale, so dass es (bei geeigneter Applikation) zu einer Hemmung des Tumorwachstums kommen kann (Übersicht in Büssing 2000, 2002). Im Gegensatz hierzu führen die Viscotoxine aufgrund ihrer Zellmembran-permeabilisierenden Wirkung zu einem akzidentellen (nekrotischen) Zelltod.

In Zellkulturen und im Tierexperiment läßt sich die direkte zytotoxische Wirkung von Mistelextrakten eindrucksvoll nachweisen (Übersicht bei Büssing, 2000, 2002). Bei der klinischen Anwendung kommt diese zytotoxische Komponente bei der subkutanen und der intravenösen Applikation jedoch kaum zum Tragen. Dies mag bedingt sein durch die Induktion von anti-ML-Antikörpern während der Misteltherapie (Übersicht bei Stein *et al.*, 1998), aber auch durch die Hemmung der ML-Wirkung durch Serum-Glycoproteine/-lipide (Ribéreau-Gayon *et al.*, 1997). Eine klinisch relevante ML-vermittelte Zytotoxizität ist am ehesten bei intratumoraler Applikation der Extrakte in hohen Konzentrationen zu erwarten, wie sie auch in mehreren Einzelfällen beschrieben ist. Da es auch *in vitro* deutliche Unterschiede in der Sensitivität von Tumorzellen gegenüber den Mistelextrakten und deren Inhaltsstoffe beobachtet werden, ist auch bei einer klinischen Anwendung nicht davon auszugehen ist, dass alle Tumoren gleich gut ansprechen werden.

Die Apoptose-induzierenden ML finden sich im Mistelbusch vornehmlich in den zentralen Teilen (im Winter dann aber auch in den Beeren), während die Zellmembran-zerstörenden

³ R. Steiner in: *Physiologisch-therapeutisches auf Grundlage der Geisteswissenschaft*; 27.10.1922 (GA 314)

⁴ R. Steiner in: *Geisteswissenschaft und Medizin*, 2.4.1920 (GA 312)

Viscotoxine überwiegend in der Peripherie (insbesondere zur Sommerzeit) zu finden sind (Scheffler, 1996). In Analogie zu der "Gestik" der räumlichen Toxin-Verteilung im Mistelbusch kann die Apoptose als "verdichtende" Form des Zelltodes (zentripetale Gestik) aufgefaßt werden (die Zelle "packt" sich selber in Form apoptotischer Körper ab und wird von den umgebenden Zellen inkorporiert), während die Nekrose Ausdruck eines auflösenden, entzündungs-induzierenden Zelltodes (zentrifugale Gestik) ist. Eine Denkmöglichkeit wäre es nun, Tumorerkrankungen, die eher eine zentripetale ("verdichtende") Tendenz aufweisen, mit Viscotoxin-reicheren Mistelpräparaten zu begegnen, während Erkrankungen mit mehr zentrifugaler Tendenz (metastasierte Tumoren, Leukämien) eher mit ML-reicheren Präparaten behandelt werden würden.

2) Immunmodulation

Mistelextrakte sind in der Lage, bestimmte Komponenten des Immunsystems zu aktivieren, so dass es zu einer verbesserten Immunüberwachung und/oder zu einer verbesserten anti-Tumorantwort kommen könnte. Neben den ML zeigen auch die Viscotoxine, Poly-/Oligosaccharide und die Vesikel (Chloroplasten-Membranen, die nur in Mistel-Presssäften vorkommen) eine immunmodulierende Wirkung (Übersicht in Büssing 2000, 2002). Die klinischen Wirkungen der Mistelextrakte sind jedoch in hohem Maße von der Art der Applikation abhängig:

- Bei der **subkutanen Gabe** von Mistelextrakten kann es an der Einstichstelle zu einer umschriebenen Hautrötung und zu einer Temperaturerhöhung kommen. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 4-6 Wochen kommt es zur Induktion von Akut-Phase-Proteinen, zu einer peripheren Vermehrung der T-Helfer/Induktor-Lymphozyten, der natürlichen Killer (NK)-Zellen sowie der B- bzw. Plasmazellen mit Produktion von anti-ML-Antikörpern und von pro-inflammatorischen Zytokinen, sowie zur β -Endorphin-Freisetzung bei Patienten mit Lokalreaktionen (Heiny & Beuth, 1994). Diese Reaktionen sind jedoch interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt und auch abhängig von der jeweils applizierten Dosis. Tumorpatienten werden zumeist mehrere Monate lang mit Mistelextrakten behandelt, so dass kurzfristige *Reaktionen* des Immunsystems auf die Injektion von "Fremdmaterial" von fraglicher Bedeutung sind. Zudem stellt die zunehmende Produktion von anti-ML-Antikörpern, die die ML-Wirkung hemmen, das Konzept der Wirkungs-Optimierung durch eine ML-Normierung in Frage. Nach einer 7-monatigen Therapie mit Mistelextrakten und Dosissteigerung in Abhängigkeit von den induzierten Lokalreaktionen wurde bei einem Kollektiv von Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten nur eine leichte anteilmäßige Vermehrung der Lymphozyten und ein leichter zahlenmäßiger Anstieg der NK-Zellen beobachtet (Büssing *et al.*, 1999b). Auch Steuer-Vogt *et al.* (2001) konnten während einer Beobachtungszeit von 84 Wochen keine signifikanten Änderungen lymphozytärer Subpopulationen nachweisen (in dieser Studie war allerdings keine Dosissteigerung vorgesehen). Individuelle Verläufe zeigen hier jedoch deutliche Stimulationen definierter Populationen immunkompetenter Zellen, was unterstreicht, dass die individuellen *Reaktionsmöglichkeiten* eines Tumorpatienten berücksichtigt werden müssen.
- Nach **intravenöser Applikation** hochdosierter wässriger Extrakte wurde innerhalb von 24 h eine Vermehrung juveniler Monozyten und Granulozyten beschrieben, während lymphozytäre Subpopulationen unbeeinflusst blieben (Übersicht bei Büssing, 2000, 2002). Eine gerade abgeschlossene kontrollierte (GCP-gemäße) Studie mit einem Viscotoxin-reichen Präparat weist zudem darauf hin, dass die Operations-/Narkose-assoziierte Hemmung der Granulozytenfunktion (*Escherichia coli*-stimulierter oxidativer Burst) zu verhindern ist (Büssing *et al.*, in Vorbereitung).
- Die **intrapleurale Gabe** von Mistelextrakten bei malignen Pleura-Ergüssen führte in 2/3 der Fälle zur Eliminierung der Tumorzellen mit nachfolgender Pleurodese (Salzer 1986; Stumpf & Schietzel, 1994). Signifikante Änderungen lymphozytärer Subpopulationen im Pleura-Exsudat konnten hierbei nicht festgestellt werden, wohl aber eine passagere Vermehrung von Makrophagen und Eosinophilen in der Responder-Gruppe, die sich bei den Non-Respondern nicht beobachten ließ (Stumpf & Büssing, 1997). Dies deutet an,

dass die Mistelekt-ermittelte Pleuroese nicht alleine auf eine mechanische Reizung mit nachfolgender Sklerosierung zurückerführt werden kann, sondern eine Stimulation immunkompetenter Zellen naheliegend ist.

- Zur **intratumoralen Injektion** gibt es einige wenige Fallbeschreibungen, die immunologische Parameter im peripheren Blut dokumentiert haben, aber keine Untersuchungen, die die Rolle immunkompetenter Zellen im Bereich des Tumors beschreiben. Hier besteht weiterer Klärungsbedarf.

Das unspezifische Immunsystem reagiert auf die Mistelekt-Injektion in vielfältiger Weise. Es ist aber nicht eindeutig geklärt, ob diese Reaktionen auch gleichbedeutend mit einer effizienten anti-Tumor-Antwort sind. Ein Zusammenhang zwischen verbesserter Zahl und Funktion immunkompetenter Zellen, im Sinne einer verbesserten „Immunüberwachung“, ist im Einzelfall zwar naheliegend, er kann aber nicht schlüssig bewiesen werden.

Bei der *in vitro* Inkubation humaner Lymphozyten mit ML lässt sich auf der Oberfläche der Zellen, die nicht in die Apoptose gegangen sind, eine signifikante Heraufregulation des Fas-Liganden (CD95L) nachweisen (Büssing *et al.*, 1999). Dieser Fas-Ligand induziert in Fas⁺ Target-Zellen die Apoptose, so dass Tumorzellen möglicherweise über stimulierte Fas-Ligand-positive Lymphozyten angegriffen werden könnten.

3)DNA-Stabilisierung

Jegliche Schädigung der DNA, die die reproduktive Grundlage zur Gestaltung der physischen Struktur und der Regulation von Lebensvorgängen auf zellulärer Ebene ist, stellt die physische Kontinuität des Gesamtorganismus in Frage. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Bedeutung, dass Mistelektre in humanen Lymphozyten sowohl spontane DNA-Schäden als auch die durch das alkylierende Chemotherapeutikum Cyclophosphamid hervorgerufenen DNA-Schäden hemmen können (Übersicht in Büssing 2000, 2002). Diese schützenden Wirkungen, die sich bisher nicht in Leukämiezellen, Fruchtwasserzellen oder im Tierversuch nachweisen ließen, lassen sich möglicherweise zur Minderung der Nebenwirkungen einer Chemotherapie in dem Sinne nutzen, dass die Zahl und Funktion der immunkompetenten Zellen entweder weniger beeinträchtigt wird und/oder sich rascher erholt und sich das subjektive Befinden des Patienten bessert. Erste Hinweise deuten an, dass die intravenöse Applikation hier vorteilhafter als die subkutane ist. Klinische Studien zu dieser Wirkung von Mistelektren stehen jedoch noch aus.

4)Lebensqualität

Das primäre Ziel des ärztlichen Handelns ist die Unterstützung des Tumorpatienten in seiner Lebenssituation, so dass er sich wieder kompetent mit seiner Umwelt auseinandersetzen kann. Die Mistel regt nach anthroposophischer Vorstellung den "Wärmeorganismus" an. Tatsächlich lässt sich vielfach beobachten, dass sich die Mistelekt-behandelten Patienten anschließend "besser" fühlen, die Abend-Körpertemperatur ansteigt und sich wieder die physiologischen Rhythmen der Körpertemperatur einstellen.

Eine Verbesserung der Befindlichkeit und Lebensqualität nach Injektion von Mistelektren lässt sich in klinischen Studien bestätigen (Dold *et al.*, 1991; Heiny & Beuth, 1994; Wolf *et al.*, 1994, Lenartz *et al.*, 1996; Grossarth-Maticek *et al.*, 2001). Zur Erklärung dieser Beobachtungen lassen sich mehrere Möglichkeiten diskutieren: (1) Nach der Injektion von Mistelektren kommt es zu einer Ausschüttung von β -Endorphin (Heiny & Beuth, 1994), das die Stimmung des Patienten "aufhellt". (2) Durch die Zytokin-vermittelte leichte Erhöhung der Körpertemperatur (und verbesserte Hautdurchblutung) fühlt sich der Patient "wärmer". (3) Durch die selbstständig durchgeführten Injektion übernimmt der Patient Verantwortung für sich selbst. (4) Alle Möglichkeiten (und auch andere) treffen zu.

Tatsächlich scheint die Überlebenszeit von Tumorpatienten signifikant von ihrer Fähigkeit abhängig zu sein, sich aktiv mit der Umgebung auseinanderzusetzen; gerade Patienten mit einem hohen "Selbstregulations-Level" profitierten signifikant von einer Therapie mit Mistelektren (Grossarth-Maticek *et al.*, 2001).

Wirksamkeit

Die unterschiedlichen Herstellungsweisen der Mistelextrakte anthroposophisch orientierter Hersteller und der phytotherapeutischen Hersteller rechtfertigen nicht die Auftrennung der Studienergebnisse in "anthroposophische Misteltherapie" versus "phytotherapeutische Misteltherapie", da die Verwendung der Extrakte in der Regel ähnlichen Kriterien unterliegt und sich lediglich durch unterschiedliche Dosierungen unterscheiden (Extrakte der anthroposophisch orientierten Hersteller werden sukzessiv in ihrer Dosis gesteigert, während die Präparate der phytotherapeutischen Hersteller nur eine einzige, konstante Dosierung als optimal ansehen). Der Hinweis von Gabius & Gabius (1998), man müsse sich "eingehend mit der anthroposophischen Weltanschauung vertraut machen und den anthroposophischen Schulungsweg konsequent absolvieren, um die Mistel im Einklang mit dem Gesamtkonzept Steiners für eine auf Äther- und Astralleib zielende Wirkung einsetzen zu können", entbehrt somit einer sachlichen Grundlage. Unterschiedliche Zugangswege müssen nicht notwendigerweise zu divergenten klinischen Ergebnissen führen.

In der klinischen Anwendung steht eine Vielzahl von Therapieerfolgen im Einzelfall eine große Zahl von Studien gegenüber, die positive Ergebnisse für die Misteltherapie beschreiben, aber methodologisch angreifbar und/oder nicht mehr mit heutigen Therapiestandards vergleichbar sind (Übersicht bei Kiene, 1989, 1996, 2003). Mistelextrakte werden überwiegend komplementär adjuvant bzw. komplementär palliativ eingesetzt, sie sind also in der Regel keine "Alternative" zur konventionellen Therapie. Hinsichtlich ihrer alternativ palliativen Verwendung liegen zwar klinische Erfahrungen vor, diese sind aber bisher nicht systematisch untersucht worden.

In einer aktuellen systematischen Übersicht *kontrollierter* Studien zur Misteltherapie wurden von Kienle *et al.* (2003) 23 Studien ausgewertet (Tabelle 1). Hiervon waren 16 Studien randomisiert, 2 quasi-randomisiert und 5 nicht randomisiert. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden für das Überleben beschrieben, für Tumorremissionen und für die Lebensqualität, sowie positive Trends für das Überleben, für das disease-free-survival und für Tumor-Remissionen. In einer Studie zur Behandlung des malignen Melanoms (die aber bis heute nicht adäquat veröffentlicht ist) wurde ein negativer Trend für die Mistelgruppe beschrieben.

In einer neuen Studie von Cazacu *et al.* (2003) wurden 64 Patienten mit colorektalen Carcinomen (Dukes C und D) postoperativ in drei Gruppen randomisiert (Chemotherapie mit 5-FU vs. Chemotherapie und Infusionen mit *Isore^R* [5 mg/kg Körpergewicht in 500 ml Kochsalzlösung 3x/Woche] vs. ohne weitere Therapie). Auch wenn die Fallzahl sehr gering ist, so zeigte sich dennoch ein signifikant besseres medianes Überleben für die Gruppe, die zusätzlich zur Chemotherapie den Mistelextrakt infundiert bekam erhielt, so dass weitere Studien zur intravenösen Applikation von Mistelextrakten während der Chemotherapie gerechtfertigt sind.

Die bisher veröffentlichten klinischen Studien mit Extrakten der phytotherapeutischen bzw. der anthroposophischer Richtung rechtfertigen nicht die Argumentation, dass die klinische Wirksamkeit ML-normierter Präparate besser als die der Gesamt-Extrakte aus *Viscum album* sind. Optimierungen der Anwendungsmöglichkeiten könnten hier von größerer Bedeutung sein, da die Wirksamkeit von Mistelextrakten in hohem Maße von der Art der Applikation abhängig ist. In den meisten Studien sind Mistelextrakte fast ausschließlich subkutan verabreicht worden. Aber gerade die intra- bzw. peritumorale und intrapleurale Mistelextrakt-Injektionen scheinen zu deutlich besseren klinischen Ergebnissen zu führen. Sie kommen damit möglicherweise den Angaben Steiners näher, einen "Wärmemantel" um den Tumor und "Fieber" zu erzeugen³. Diese Injektionsarten sind aber bisher noch nicht systematisch untersucht worden.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen

Als Reaktion auf die subkutane Injektion von Mistelextrakten können an der Einstichstelle entzündliche Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung) und ein leichtes Anschwellen der lokalen Lymphknoten beobachtet werden (je nach Anschauung werden diese Symptome auch als "gewünschte Reaktion" eingestuft). Auch kann es zu einem Anstieg der Körpertemperatur bis auf 38°C kommen. Diese aber nicht als Nebenwirkungen einzustufen, sondern als Reaktion auf das injizierte "Fremdmaterial" der Mistel. Es sollte aber auf jeden Fall bis zum Abklingen der Symptome gewartet werden, ehe ein erneuter Versuch mit einer geringeren Konzentration gemacht wird, der dann in den meisten Fällen gut toleriert wird.

Grippeähnliche Symptome wie Abgeschlagenheit, Frösteln, Kopfschmerzen und Schwindel, pektanginöse Beschwerden und orthostatische Kreislaufstörungen, können nach intravenöser Injektion von Mistelextrakten auftreten. Gelegentlich werden auch Diarrhöen und vermehrter Harndrang beobachtet, vereinzelt auch der Anbruch eines Herpes zoster.

Bedenklicher sind die in seltenen Fällen (<1/10.000) auftretenden schwerwiegenden allergischen Reaktionen mit Hautausschlägen, Schüttelfrost, Atemnot, Bronchospasmus und Schock. Zur tatsächlichen Inzidenz dieser schweren unerwünschten Ereignisse liegen jedoch keine verlässlichen Zahlen vor.

In Einzelfällen wurden der *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* nach Anwendung von Mistelextrakt-haltigen bzw. Organ-/Enzympräparaten auch Erkrankungen mit möglicher Immunpathogenese berichtet, wie z.B. Kollagenose, Sarkoidose, Vaskulitis, Dermatitis, Myelitis, Thrombozytopenie und hämolytische Anämie. Aufgrund des Einzelfallcharakters der Berichte ist ein Kausalzusammenhang mit der jeweils verabreichten Medikation nicht immer sicher herzustellen, kann aber auch nicht kategorisch ausgeschlossen werden.

Ob es Unterschiede hinsichtlich Qualität und Quantität der Nebenwirkungen in Abhängigkeit von den Besonderheiten der Mistelextrakt-Herstellung gibt, läßt sich nicht beurteilen.

Stein & Berg (2000) untersuchten bei 44 Patienten, bei denen ein Zusammenhang aufgetretener Nebenwirkungen mit der Mistelextrakt-Injektion vermutet und zur näheren Untersuchung gemeldet wurde, das immunologische Reaktionsmuster. 14 bzw. 16 der Patienten zeigten die typischen Lokalreaktionen, während bei 27 systemische Reaktionen (anaphylaktischer Schock, generalisierte Urtikaria, Quincke-Ödem, Rhinitis, Konjunktivitis, hohes Fieber, schwere Myalgien) auftraten. Bei 20 dieser 27 Fälle wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen Mistelextrakt-Injektion und dem Auftreten der Nebenwirkungen vermutet. Diese Patienten zeigten eine deutliche *in vitro*-Proliferation der sensibilisierten T-Lymphozyten auf den verwendeten Mistelextrakt hin und eine Vermehrung von anti-ML-Antikörpern des IgE-Typs (die aber bei asymptomatischen Patienten ebenfalls beobachtet werden können). Hinsichtlich der Pathogenese der gemeldeten Nebenwirkungsfälle kommen also sowohl pseudoallergische Reaktionen, die vorwiegend durch pro-inflammatorische Zytokine (Interleukin-1, -6) und nicht durch spezifisches IgE vermittelt sind, in Frage, als auch T-Zell-vermittelte Immunreaktionen vom verzögerten Typ (Typ IV-Reaktion).

Gegenanzeigen

Mistelextrakte sollten nicht angewendet werden bei einer bekannten Allergie gegenüber Mistelextrakten oder Eiweißen, bei akut entzündlichen bzw. hoch fieberhaften Erkrankungen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen (z.B. Tuberkulose). Bei Schilddrüsenüberfunktion und ausgeprägten Herzrhythmusstörungen sollte vorsichtig dosiert werden.

Ob Mistelextrakte während der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden können, ist unklar. Im ersten Trimenon der Schwangerschaft sollten Mistelextrakte daher nur nach strenger Indikationsstellung verwendet werden.

Iscador^R sollte nach Angaben des Herstellers bei Hirn- und Rückenmarkstumoren sowie Hirnmetastasen nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen, da es theoretisch infolge einer entzündlichen peritumoralen Reaktion zu einer Steigerung des Hirndrucks kommen könnte.

Vorsicht ist ebenfalls geboten bei der Behandlung akuter Leukämien. Hier liegen keine Daten vor, die einen Behandlungsversuch rechtfertigen würden. Patienten mit chronischen Leukämien und Lymphomen sind von erfahrenen Ärzten seit Jahren behandelt worden. Hier ist aber Zurückhaltung geboten, da bei Fehldosierungen durch unerfahrene Ärzte oder Heilpraktiker in Einzelfällen durchaus Stimulationen leukämischer Populationen möglich sein können (Büssing *et al.*, 2001). Ein generelles Risiko scheint hier aber nicht zu bestehen (Stumpf *et al.*, 2000; Kuehn & Fornalski, 2001). Die Hypothese, dass leukämische Zellen bzw. Lymphome aufgrund einer Mistelextrakt-induzierten Interleukin-6-Freisetzung stimuliert werden könnten, lässt sich nicht belegen (Büssing *et al.*, 1999b; Kovacs, 2001; Kuehn & Fornalski, 2001).

Hypothesen

Die Möglichkeit, dass ML in niedrigen Konzentrationen (< 1 ng/kg Körpergewicht) zu einer Stimulation von Tumorzellen führen könnten, wird kontrovers diskutiert (Abbildung 1; Gabius *et al.*, 2001; Burger *et al.*, 2001; Maier & Fiebig, 2002). Das Gegenteil ist aus methodologischen Gründen natürlich nicht zu beweisen. Allerdings sollte darauf hingewiesen werden, dass (1) Mistelextrakte der anthroposophischen Hersteller gemäß den Anwendungsempfehlungen in ihrer Dosis sukzessiv gesteigert werden (je nach Hersteller bis zu 100 mg Pflanzenmaterial pro Injektion) und (2) durch die Bildung von anti-ML-Antikörpern und die Präsenz ML-bindender Serum-Glykoproteine die ML bei subkutaner und auch intravenöser Applikation kaum an den Tumor gelangen werden, um dort einen Stimulationsreiz zu setzen. Bei intra-/peritumoraler Injektion hingegen wird gerade die hochdosierte Injektion stark zytotoxischer Mistelextrakte empfohlen, so dass auch hier sub-Nanogramm-Konzentrationen vermieden werden.

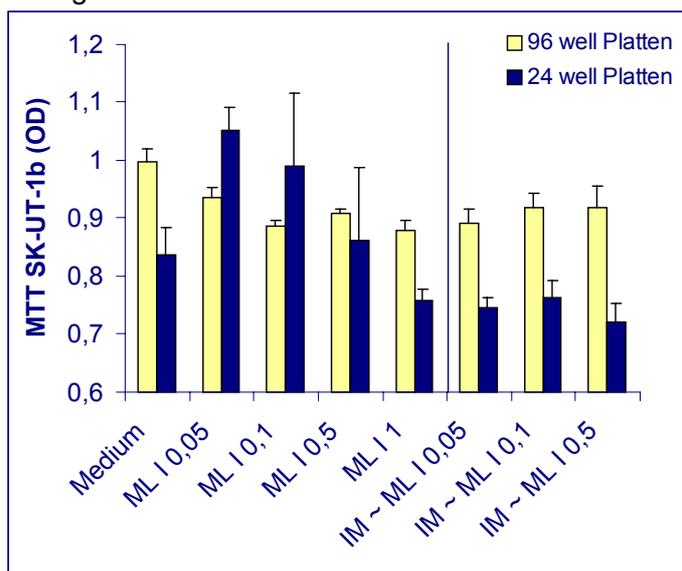


Abbildung 1: Metabolische Aktivität kultivierter Sarkom-Zellen. Gabius *et al.* (2001) beschrieben, dass die Sarkom-Zelllinie SK-UT-1b durch ML-Konzentrationen < 1 ng/ml zur Proliferation zu bringen wären. Als Testmethode wurde der MTT-Assay ausgewählt, der auf die metabolische Aktivität der kultivierten Zellen rückschließen lässt. Wir haben versucht, diese Ergebnisse unter gleichen Versuchsbedingungen zu reproduzieren (Büssing *et al.*, Veröffentlichung in Vorbereitung). Wenn die Zellen (2×10^6 Zellen/ml; Triple-Ansätze) für 72 h in 24 Loch-Platten kultiviert werden, zeigt sich ein Anstieg der metabolischen Aktivität durch ML I im Bereich von 0,05 bis 0,1 ng/ml (dunkle Säulen), während durch einen fermentierten Mistelextrakt (*Iscador* M, IM), der in Konzentrationen entsprechend des ML I-Gehaltes zugegeben wurde, dieses Phänomen nicht reproduziert werden konnte. Wenn die Zellen der selben Passage jedoch in 96 Loch-Platten kultiviert werden (in denen sie aufgrund der relativen "Enge" rascher adhärenzte Zellverbände ausbilden können), dann lässt sich die ML-induzierte Stoffwechselaktivierung der Sarkomzellen nicht mehr nachweisen (helle Säulen). In mehreren Folgeversuchen mit den anschließenden Passagen der gleichen Zelllinie ließ sich das ML-induzierte Phänomen nicht mehr nachweisen.

Zulassungen

Die Anwendung und Zulassung von Mistelextrakten (im Rahmen "besonderer Therapierichtungen") in der adjuvanten Behandlung von Tumorpatienten stützt sich auf die Monographien der jeweiligen Kommissionen beim ehemaligen Bundesgesundheitsamt. Die Anwendungsgebiete für *Visci albi herba* wurden von der Kommissionen E definiert (Bundesanzeiger Nr. 228, vom 05.12. 1984) und für *Viscum album* von der Kommissionen C (Bundesanzeiger Nr. 99a vom 04.06.1986).

Solange Mistelextrakte von einem Arzt im Rahmen der Indikationen verschrieben werden, besteht aufgrund ihrer Zulassung im Rahmen der "besonderen Therapierichtung" ein gesetzlicher Anspruch auf Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Da Mistelpräparate zur Gruppe der "Zytostatika und Metastasenhemmer" und nicht zur Gruppe "Umstimmungsmittel und Immunstimulantien" zählen (die laut Arzneimittelrichtlinien nicht oder nur eingeschränkt verordnet werden dürfen), dürfen sie bei Tumorpatienten ohne Einschränkung unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebotes verordnet werden.

Fazit und Bewertung

	Prävention	alternativ adjuvant	komplementär adjuvant	alternativ palliativ	komplementär palliativ
EBM-Grad	V / D	V / D	II / B	V / D	II / B
ACS-Grad	☹	☺	☺☺	☺	☺☺

Literatur

1. Becker H: European mistletoe: Taxonomy, host trees, parts used, physiology. In: Büssing A (Hrsg.) Mistletoe. The Genus *Viscum*. Medicinal an Aromatic plants - Industrial Profiles. Mistletoe. Harwood Academic Publishers, Amsterdam; 2000
2. Brinkmann OA *et al.*: Interferon- α , interleukin 2 and 5-fluoruracil compared with mistletoe lectin in metastatic renal cell carcinoma (MRCC). Eur Urol 2000; 37:152-152.
3. Büssing A *et al.*: Entwicklung lymphozytärer Subpopulationen bei Tumorpatienten nach subkutaner Applikation von Mistelextrakten. *Forschende Komplementärmedizin* 1999a; 6: 196-204
4. Büssing A *et al.*: Release of interleukin-6 in cultured B-chronic lymphocytic leukaemia cells is associated with both, activation and cell death *via* apoptosis. *Anticancer Research* 1999b; 19: 3953-3960
5. Büssing A (Hrsg.) Mistletoe. The Genus *Viscum*. Medicinal an Aromatic plants - Industrial Profiles. Mistletoe. Harwood Academic Publishers, Amsterdam; 2000
6. Büssing A *et al.*: Mistelextrakte bei lymphatischen Neoplasien. In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) Die Mistel in der Tumorthherapie. Grundlagenforschung und Klinik, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 301-314
7. Büssing A: Pharmakologische Wirkungen von Mistelextrakten In: V. Fintelmann (Hrsg.): Onkologie auf anthroposophischer Grundlage. Johannes M. Mayer-Verlag, 2002; Kapitel 3.2.4.1, S. 1-40
8. Burger AM *et al.*: Antiproliferative activity of an aqueous mistletoe extract in human tumor cell lines and xenografts in vitro. *Anzheimittelforschung/Drug Research* 2001; 51: 748-757
9. Cazacu M *et al.*: The Influence of Isorel on the advanced colorectal cancer. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* (zur Veröffentlichung angenommen)
10. Dold U *et. al.*: Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 1 - 144 (1991)
11. Douwes FR *et al.*: Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus "Biological Response Modifier" bei metastasierendem kolorektalen Karzinom. *Krebsgeschehen* 1986; 18:155-163.

12. Eggermont A *et al.*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial experience with more than 2,000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. In: American Society of Clinical Oncology, editor. American Society of Clinical Oncology Educational Book. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:88-93.
13. Fintelmann V: Intuitive Medizin. Einführung in eine anthroposophisch ergänzte Medizin. Hippokrates Verlag Stuttgart; 1995
14. Fintelmann V (Hrsg.) Onkologie auf anthroposophischer Grundlage. (Loseblattwerk) Johannes M. Mayer-Verlag, Stuttgart; 2002
15. Gabius S, Gabius HJ: Zur Diskussion gestellt: Mistelextrakte in der Krebstherapie. Pharmazie 1998; 143: 11-29
16. Gabius HJ *et al.*, Evidence for stimulation of tumor proliferation in cell lines and histiotypic cultures by clinically relevant low doses of the galactoside-binding mistletoe lectin, a component of proprietary extracts. Cancer Investigation 2001; 19: 114-126
17. Glöckler M, Schürholz J: Krebsbehandlung in der anthroposophischen Medizin. Verlag Freies Geistesleben, Stuttgart; 1996
18. Goebell PJ *et al.*: Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. The Journal of Urology 2002; 168:72-75.
19. Gutsch J *et al.*: Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, Helixor und unbehandelter Kontrolle. Onkologie 1988; 94-100.
20. Grossarth-Maticek R *et al.*: Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. Alternative Therapies in Health and Medicine 2001; 7: 57-78.
21. Jach R, Basta A: Iscador QuS and human recombinant interferon alpha (Intron A) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Przeglad Lekarski 1999; 56:86-88.
22. Lenartz D *et al.*: Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from Mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. Anticancer Res 1996; 16:3799-3802.
23. Heiny BM, Beuth J: Mistletoe extract standardized for the galactoside-specific lectin (ML-1) induces β -endorphin release and immunopotentialiation in breast cancer patients. Anticancer Research 1994; 14: 1339-1342.
24. Heiny BM: Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema). Krebsmedizin 1991; 12:1-14.
25. Heiny BM, Albrecht V. Komplementäre Therapie mit Mistellektin-1-normiertem Extrakt. Lebensqualitätsstabilisierung beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom - Fakt oder Fiktion? Med Welt 1997; 48:419-423.
26. Kiene H: Klinische Studien zur Misteltherapie karzinomatöser Erkrankungen. Therapeutikon 1989; 3: 347-353
27. Kiene H: Beurteilung klinischer Studien zur Misteltherapie. In: Scheer, Becker und Berg (Hrsg.), Grundlagen der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1996, S. 484-496.
28. Kienle GS, Berrino F, Büssing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H: Mistletoe in Cancer. A Systematic Review on Controlled Clinical Trials. European Journal of Medical Research 2003; 8: 1-11
29. Kovacs E: *Viscum album* und Interleukin-6 - Was ist daran? In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) Die Mistel in der Tumorthherapie. Grundlagenforschung und Klinik, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 315-325
30. Kuehn JJ, Fornalski M: Non-Hodgkin-Lymphom - Immunologische Spekulation und klinische Realität. In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) Die Mistel in der Tumorthherapie. Grundlagenforschung und Klinik, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 329-341
31. Lenartz D *et al.*: Immunoprotective activity of galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. Anticancer research 1996; 16: 3799-3802

32. Lenartz D *et al.*: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 2000; 20:2073-2076.
33. Maier G, Fiebig HH: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 16 human tumor cell lines by mistletoe extract in vitro. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13: 373-379
34. Ribéreau-Gayon H *et al.*: Effect of fetal calf serum on the cytotoxic activity of mistletoe (*Viscum album* L.) lectins in cell culture. *Phytotherapy Research* 1995; 9: 336-339.
35. Salzer G, Denck H: Randomisierte Studie über medikamentöse Rezidivprophylaxe mit 5-Fluorouracil und Iscador beim resezierten Magenkarzinom - Ergebnisse einer Zwischenauswertung. *Krebsgeschehen* 1979; 130-131.
36. Salzer G: Pleura Carcinosis. Cytomorphological findings with the mistletoe preparation Iscador and other pharmaceuticals. *Oncology* 1986; 43, 66-70.
37. Salzer G: 30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. In: Leroi R (Hrsg.) *Misteltherapie. Eine Antwort auf die Herausforderung Krebs*. Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben, 1987; S. 173-215.
38. Salzer G: Prospektiv randomisierte Studie: Operiertes Magenkarzinom - Adjuvante Behandlung mit Iscador. *Dtsch Zschr Onkol* 1988; 20:90-93.
39. Salzer G *et al.*: Adjuvante Iscador-Behandlung operierter nicht kleinzelliger Bronchuskarzinome. *Onkologie* 1991; 23:93-98.
40. Scheffler A: Wie wird aus der Mistel das Heilmittel. In: Glöckler M, Schürholz J (Hrsg.) *Krebsbehandlung in der anthroposophischen Medizin*. Verlag Freies Geistesleben, Stuttgart; 1996, S. 77-99
41. Scheffler A: Morphologie und Zeitgestalt der Mistel. In: Fintelmann V (Hrsg.) *Onkologie auf anthroposophischer Grundlage*. (Loseblattwerk) Johannes M. Mayer-Verlag, Stuttgart; 2002; Kapitel 3.2.2.1, S, 1-11
42. Stein GM *et al.*: Human anti-mistletoe lectin antibodies. In S. Bardocz, U. Pfüller, A. Pusztai, (Hrsg.), *COST 98. Effects of antinutrients on the nutritional value of legume diets*, Vol. 5, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1998, S. 168-175.
43. Stein GM, Berg PA. Adverse effects during therapy with mistletoe extracts. In: Büssing A (Hrsg.) *Mistletoe. The Genus *Viscum*. Medicinal and Aromatic plants - Industrial Profiles*. Mistletoe. Harwood Academic Publishers, Amsterdam; 2000, S. 195-208.
44. Steuer-Vogt MK *et al.*: The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 2001; 37:23-31.
45. Stumpf C, Schietzel M: Intrapleurale Instillation eines Extraktes aus *Viscum album* (L.) zur Behandlung maligner Pleuraergüsse. *Tumourdiagnostik und Therapie* 1994; 15, 57-62.
46. Stumpf C, Büssing A: Stimulation of antitumour immunity by intrapleural instillation of a *Viscum album* L. extracts. *Anticancer Drugs* 1997; 8 (Suppl 1 1), S23-S26.
47. Stumpf C *et al.*: Therapie mit Mistelextrakten bei malignen hämatologischen und lymphatischen Erkrankungen - eine monozentrische retrospektive Analyse über 16 Jahre. *Forschende Komplementärmedizin* 2000; 7: 139-146.
48. Wetzel D, Schäfer M: Results of a randomised placebo-controlled multicentre study with PS76A2 (standardised mistletoe preparation) in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 3rd International Congress on Phytotherapy, München 2000, *Phytomedicine Suppl. II*, Abstract SL66, S. 34 (2000)
49. Wolf P, Freudenberg N, Konitzer M: Analgetische und stimmungsaufhellende Wirkung bei Malignom-Patienten unter hochdosierter *Viscum album* Infusionstherapie *Erfahrungsheilkunde* 43: 262 – 264 (1994)

Tabelle 1: Randomisierte kontrollierte Studien zur Misteltherapie (nach: Kienle et al., 2003)

Autor	Tumor	Therapie	Ergebnis	Fallzahl

			Über- leben	An- sprechen	Lebens- qualität	
Grossarth- Maticek <i>et al.</i> , 2001	Brust (IIIA-IIIB)	Iscador vs. 0	S		S	34
Dold <i>et al.</i> , 1991	Lunge	Iscador vs. Vitamin B vs. Polyerga	T	T	S	337
Grossarth- Maticek <i>et al.</i> , 2001	Brust, Lunge, Rektum, Colon, Magen	Iscador vs. 0	S		S	78
Salzer <i>et al.</i> , 1991	Lunge (I-IV)	Iscador + OP vs. OP		T		210
Douwes <i>et al.</i> , 1986	Rektum, Colon (fortgeschr.)	Helixor + 5FU/FA vs. FU/FA vs. NeyTumorin + 5FU/FA	T	T		60
Gutsch <i>et al.</i> , 1988	Brust (T1-3, N0- 3, M0)	Helixor + OP/Radiatio vs. OP/Radiatio vs. CMF + OP/Radiatio	S			677
Jach & Basta, 1999	HPV-assoz. Carcinoma in situ	Iscador vs. 0 vs. IFN α		T		60
Salzer <i>et al.</i> , 1979, 1988	Magen (II-III)	Isacdor + OP vs. OP	S			137
Salzer, 1987	Lunge (I/II)	Iscador + OP vs. OP	T			50
Eggermont <i>et al.</i> , 2001	Melanom (high risc)	Iscador + OP vs. IFN α + OP vs. IFN γ + OP vs. OP	-T			1
Steuer-Vogt <i>et al.</i> , 2001	HNO (I-IV, T1-4, N0-3, G1-3)	Eurixor + OP/Radiatio vs. OP/Radiatio	0	0	0	477
Goebell <i>et al.</i> , 2002	Blase (pTa G1-2)	Eurixor + OP vs. OP		0		45
Heiny, 1991	Brust (fortgeschr.)	Eurixor + VEC vs. Placebo + VEC			S	40
Heiny & Albrecht, 1997	Colon, Rektum fortgeschr.)	Eurixor + 5FU/FA vs. 5FU/FA	0	0	S	79
Lenartz <i>et al.</i> , 1996, 2000	Gliome (III-IV)	Eurixor + OP/Radiatio + Dexam. vs. OP/ Radiatio + Dexam.	S	T	S	35 (38)
Brinkmann <i>et al.</i> , 2000	Niere (fortgeschr.)	Eurixor (Kontrolle) vs. IL-2, IFN α , 5FU	0 ²	0 ²		176

Die Studien sind hinsichtlich ihrer methodologischen Qualität angeordnet (Kriterienbeschreibung in Kienle *et al.*) und nach der Verwendung von Mistelextrakten anthroposophisch-orientierter bzw. phytotherapeutisch-orientierter Hersteller.

T: Trend, S: Signifikant, 0: ohne Effekt

¹ Unklare Patientenzahl (Veröffentlichung bezieht sich auf 2 Studien mit insgesamt 830 Patienten und 102 Patienten in der Mistelgruppe)

² Mistelextrakt war Kontrolle für die Chemotherapie-Gruppe.